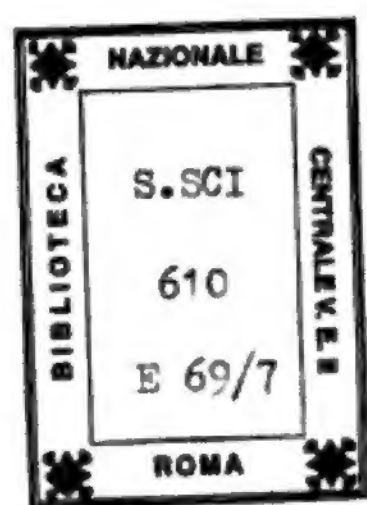


*image
not
available*



S. SCI 610 E 69/7

123

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

Seconda edizione

USES
Edizioni Scientifiche
Firenze

A 11

ENCICLOPEDIA MEDICA ITALIANA

I edizione: Copyright © 1950 by Sansoni Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

II edizione: Copyright © 1979 by USES Edizioni Scientifiche S.p.A. - Firenze

ISBN 88-03-00094-1



Comitato Scientifico Consultivo

Prof. GIULIO RAFFAELE
Presidente

MASSIMO ALOISI

Direttore dell'Istituto di Patologia generale, Università di Padova

ETTORE AMBROSIONI

Professore incaricato di Farmacologia clinica, Università di Bologna

MICHELE ARSLAN

Direttore f. r. della Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova

ANTONIO ASCENZI

Direttore del I Istituto di Anatomia e Istologia patologica, Università di Roma

GIUSEPPE C. BALBONI

Direttore dell'Istituto di Anatomia umana normale, Università di Firenze

CARISSIMO BIAGINI

Direttore dell'Istituto di Radiologia, I Cattedra, Università di Roma

GIAMBATTISTA BIETTI

già Direttore della Clinica oculistica, Università di Roma

PAOLO BIOCCA

Direttore della Clinica chirurgica generale e Terapia chirurgica, I Cattedra, Università di Roma

MARIO BONI

Direttore della Clinica ortopedica, Università di Pavia

ROBERTO G. BURGIO

Direttore della Clinica pediatrica, Università di Pavia

LUIGI CAPOZZI

Direttore della Clinica odontoiatrica, I Cattedra, Università di Roma

ADRIANO CASTELLI

Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SERGIO CERQUIGLINI

Direttore dell'Istituto di Fisiologia umana, Università di Roma

GIUSEPPE DELLEPIANE

già Direttore della Clinica ostetrica e ginecologica, Università di Torino

ANGELO DRIGO

già Direttore dell'Istituto di Fisica generale, Università di Ferrara

CORNELIO FAZIO

Direttore della Clinica delle Malattie nervose e mentali, I Cattedra, Università di Roma

ANIELLO FERRARA

Professore incaricato di Ematologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

CESARE GERIN

Direttore dell'Istituto di Medicina legale e delle Assicurazioni, Università di Roma

GIUSEPPE GIUNCHI

Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, III Cattedra, Università di Roma

FRANCESCO INGRAO

Primario dell'Istituto C. Forlanini, Roma

PIER LUIGI IPATA

Ordinario di Chimica biologica, Università di Pisa

PAOLO LARIZZA

Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, Università di Perugia

GUERRINO LENARDUZZI

Professore f. r. di Radiologia, Università di Padova

GIUSEPPE MONTALENTI

Direttore dell'Istituto di Genetica, Università di Roma

PAOLO NAZZARO

già Direttore primario dell'Istituto ospitaliero dermosifilopatico « S. Maria e S. Gallicano », Roma

ADRIANO OSSICINI

Ordinario di Psicologia dell'età evolutiva, Università di Roma

VITO PATRONO

Libero docente di Patologia medica, Università di Roma

VINCENZO RICCI

Professore incaricato di Clinica otorinolaringoiatrica, Università di Padova, sede di Verona

GEO RITA

Direttore dell'Istituto di Virologia, Università di Roma

CARLO ALFONSO ROSSI

Direttore dell'Istituto di Chimica biologica, Università di Bologna

LORENZO SARTI

Primario chirurgo cardiotoracico, Ospedale Buzzi, Milano

UMBERTO SERAFINI

Direttore della Clinica medica generale e Terapia medica, I Cattedra, Università di Roma

PIETRO VALDONI

già Professore f. r. di Clinica chirurgica, Università di Roma

Direttore

Prof. LUCIANO VELLA

Redazione

Prof. PIETRO D'ARCANGELO

Redattore Capo

Dott. ITALO ANTONOZZI
Dott. SERGIO BONINI
Prof. CARLO CAVALLOTTI
Dott. DOMENICO CELESTINO
Prof. CLELIA COLLOTTI
Prof. CESARE DE SANCTIS
Prof. VINCENZO G. LONGO
Prof. GINO MORISI

Dott. MARIA LUIGIA PENNIELLO
Prof. TINDARO RENDA
Prof. ARISTIDE SCANO
Dott. FABRIZIO TOCCACELI
Dott. GUIDO VALESINI
Prof. GIUSEPPE VICARI
Dott. ADRIANO ZAFFIRO

MARIA LIZZADRI, *Segretaria di Redazione*

Consulenti Redazionali

Dott. PAOLO BALLATORE
Prof. DIONISIO BEDETTI
Dott. ARMANDO BINI
Dott. ANTONIO BISCARDI
Prof. PAOLO CAPRA
Prof. GIUSEPPE CARDINALI
Dott. ANTONIO PANDOLFI
Prof. GUGLIELMO PASSARO

Dott. PAOLA PIVETTI PEZZI
Dott. MARCELLA PORRO
Prof. ROMOLO PRIORI
Prof. SERGIO ROMANI
Dott. GIOVAN BATTISTA SERRA
Dott. GIUSEPPE VETRONE
Prof. FELICE VIRNO

GASTONE PETTENATI

Segreteria

ROSSANA FIZIALETTI

Ufficio Iconografico

Dott. STEFANO VELLA

RENZO MANGINI
Grafico

ANTONELLA LIBERATI
Segretaria

Disegnatori: SERGIO AVENALI; VITTORIO CAROLI;
GABRIELLA DI TRANI; ANGELO PACELLI;
GILBERTO SOSSELLA

Fotografi: UMBERTO FREDDI;
FULVIO SANTUS

Ufficio Revisione

IGEA D'AGNANO; Dott. LAURA MOSCATI; Dott. PIERO ROSSI; GIUSTO VAGLIERI

Collaboratori del VII volume

Norman ACCARDI

Dottore in chimica; esperto presso l'Ente Nazionale Idrocarburi, Roma - GERMANIO; IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE; INDIO.

Lidia ACCINNI

Ricercatore capo del C.N.R. - GOODPASTURE, SINDROME DI. Enrico ADAMI

Direttore scientifico Istituto «De Angeli», Milano - GLICOSIDI; GUAIACOLO; IDROCHINONE.

Massimo ALOISI

Direttore Ist. di Patologia generale, Univ. di Padova - INVOLUZIONE.

Mario ALPI

Lib. doc. in Urologia, Univ. di Roma - GENITALE MASCHILE APPARATO.

Ettore AMBROSIONI

Professore inc. di Farmacologia clinica; aiuto Ist. di Patologia speciale medica e Metodologia clinica II, Univ. di Bologna - GLUCAGONE.

Alberto ANGELI

Professore inc. di Malattie del Ricambio, Univ. di Torino; aiuto Clinica medica generale e Terapia medica B, Univ. di Torino - INFANTILISMO.

Matilde ANGELINI ROTA

Incaricata V corso di Insegnamento di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. di Roma - INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA.

Francesco M. ANTONINI

Professore ord. di Gerontologia e Geriatria, Univ. di Firenze - GERONTOLOGIA.

Ferdinando ANTONIOTTI

Professore ord. di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. di Roma - IMPUTABILITÀ.

Italo ANTONOZZI

Aiuto Ist. di Neuropsichiatria infantile, Univ. di Roma - HARTNUP, MALATTIA.

Italo ARCHETTI

Già Dirigente di Ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma - HERPESVIRUS.

Filippo ASOLE

Lib. doc. in Patologia chirurgica; aiuto Ist. di Patologia speciale chirurgica e Propedeutica clinica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GLOMO CAROTIDEO.

Giuseppe ATTARDI

Già assistente Ist. di Embriologia generale, Univ. di Padova - GHIANDOLE.

Aldo BACCAREDDA-BOY

Professore emerito di Clinica dermatologica, Univ. di Genova - GRANULOMA ANULARE; GRANULOMA INGUINALE.

Laurian BALUS

Professore consulente Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma - GLOMANGIOMA; INTERTRIGINE.

Enrico BARUFFI

Aiuto Divisione di Cardiocirurgia, Ospedale «S. Filippo Neri», Roma - GRAVIDANZA.

Tullio BAZZI

Lib. doc. in Neuropsichiatria, Univ. di Roma; presidente Italian Committee for the Study of Autogenic Training (I.C.S.A.T.) - IDEAZIONE.

† Giovanni Battista BELLONI

Professore emerito di Clinica neurologica, Univ. di Padova - IDROCEFALO.

Gaetano BENEDETTI

Professore di Igiene mentale e di Psicoterapia, Facoltà medica di Basilea; direttore dei Servizi di Psicoterapia nella Clinica e nella Policlinica psichiatrica, Univ. di Basilea - IMPOTENZA; INFANTILISMO.

Pier Luigi BENEDETTI PANICI

Contrattista Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Morris C. BERENBAUM

Reader in Experimental Pathology, St. Mary's Hospital Medical School, London - IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI.

Tito BERTI

Professore ord. di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Padova - GENTAMICINA.

Giuseppe BERTOLINI

Aiuto anestesista OO.RR., Roma - INTUBAZIONE.

Sergio BETTINI

Lib. doc. in Parassitologia; dirigente di Ricerca Ist. superiore di Sanità, Roma - INSETTICIDI.

Corrado BIANCHINI

D.T.M. e H. (England); assistente Clinica delle Malattie tropicali e infettive; docente di Parassitologia I Scuola di Specializzazione delle Malattie dell'Apparato digerente, Univ. di Roma - GIARDIASI.

† Giambattista BIETTI
Direttore della Clinica oculistica, Univ. di Roma - GLAUCOMA.

Vincenzo BOCCARDI
Lib. doc. in Patologia speciale medica e in Ematologia; primario medico Ospedale civile di Colleferro - IMMUNO-EMATOLOGIA.

Pietro BOEMI
Direttore Cattedra di Patologia ostetrica e ginecologica I, Univ. di Catania - GENITALE FEMMINILE APPARATO.

Stefano BOMBARDIERI
Aiuto Cattedra di Patologia medica III, Univ. di Pisa - IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA.

Eugenio BONETTI
Professore ord. di Patologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bologna - INFEZIONE.

Sergio BONINI
Docente Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia clinica, IV Clinica medica, Univ. di Roma - HLA; IMMUNOFARMACOLOGIA; IMMUNOGLOBULINE; IMMUNOTERAPIA.

Lorenzo BONOMO
Direttore Clinica medica II, Univ. di Bari - IMMUNODEFICIENZE.

Marcello BORASI
Lib. doc. in Farmacologia, Univ. di Milano - GLICEROLO.

Gian Cesare BRESSAN
Già assistente Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma - GLOSSOFARINGEO NERVO.

Enzo BRIZZI
Professore ord. di Anatomia umana normale, Univ. di Firenze - GUSTO.

Massimo Gilberto BUCCI
Direttore inc. Clinica oculistica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. de L'Aquila - GLAUCOMA.

Angelo BURLINA
Lib. doc. in Istochimica e in Chimica e Microscopia clinica; primario Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Istituti Ospitalieri di Verona - GLUTAMMATODEIDROGENASI; γ -GLUTAMMILTRANSFERASI; IDROSSIBUTIRRATO-DEIDROGENASI; INDACANEMIA.

Alberto CALATRONI
Professore inc. stabilizzato Insegnamento di Chimica I, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Messina - IALURONICO ACIDO.

Bruno CALLIERI
Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali e in Psichiatria, Univ. di Roma - IDIOZIA; IMMAGINAZIONE.

Ruggero CAMERA
Lib. doc. in Clinica ortopedica; primario ortopedico-traumatologo, Asti - GINOCCHIO; IDRARTRO INTERMITTENTE.

† Ugo CAMERA
Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Torino - GINOCCHIO; IDRARTRO.

Giovanni A. CANAPERIA
Lib. doc. in Igiene, Univ. di Roma; presidente Centro italiano per la Sanità mondiale - GOUNDOU.

Renzo CANESTRARI
Direttore Ist. di Psicologia, Facoltà medica, Univ. di Bologna - GESTALTTHEORIE (TEORIA DELLA FORMA); ILLUSIONE.

Ernesto CAPANNA
Professore straordinario di Anatomia comparata, Univ. di Roma - IBERNAZIONE.

Luigi CAPOZZI
Direttore I Cattedra di Clinica odontoiatrica, Univ. di Roma - IMPLANTOLOGIA DENTALE.

Paolo CAPRA
Lib. doc. in Urologia, Univ. di Roma; docente Scuola di Specializzazione in Urologia, Roma - INDURATIO PENIS PLASTICA.

Angelo Oscar CARBONARA
Professore ord. di Genetica medica, Univ. di Torino - IMMUNOELETTROFORESI; IMMUNOGLOBULINE.

† Giuseppe CARDINALI
Lib. doc. in Patologia generale e in Ematologia; incaricato di Oncologia clinica, Univ. di Ancona - GRANULOMA MALIGNO; HODGKIN, MORBO DI; IMIDAZOLCARBOSSAMIDE, DERIVATI DELLA.

Angelo CARERE
Biologo; ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - INDUZIONE ENZIMATICA.

Carlo CARPI
Direttore Ricerche e Sviluppo farmacologico, «I.S.F. Italseber», Trezzano S/Nav., Milano - GUANETIDINA; IDRALAZINA E DERIVATI.

Luigi E. CARRATELLI
Direttore Ricerca clinica «Merck Sharp & Dohme Italia», Roma - INDOMETACINA.

Alessandro CARUSO
Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Patrio CASELLI
Professore ord. di Patologia generale, Univ. di Napoli - GRANULAZIONE, TESSUTO DI; GRANULOMA.

Francesco CASTALDO
Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Giorgio CASTELFRANCHI
Lib. doc. in Chimica organica, Univ. di Milano - GLICOLI; GLICOSIDI; IDROLISI.

Alessandro CASTELLANI
Direttore Ist. di Chimica biologica; preside Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Pavia - GLICOPROTEINE.

Calogero CASUCCIO
Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Padova - GESSI.

Duilio CASULA
Direttore Ist. di Medicina del Lavoro, Univ. di Cagliari - INDUSTRIA, IGIENE DELLA.

Marcello CATTABRIGA
Aiuto I Cattedra di Clinica odontoiatrica, Univ. di Roma - INTARSIO.

Rino CAVALIERI
Primario I Divisione dermatologica, Ist. dermatopatico dell'Immacolata, Roma - GRANULOMA EOSINOFILO DEL VISO.

† Cesare CAVALLERO
Professore ord. e direttore II Ist. di Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Roma - GEOTRICOSI; GILCHRIST, MALATTIA DI.

Francesco CERESA
Professore ord. di Clinica medica generale e Terapia medica, Univ. di Torino - INFANTILISMO.

Pietro CERUTTI
Direttore Clinica dermosifilopatica, Univ. di Napoli - HERPES GESTATIONIS; HERPES SIMPLEX; HERPES ZOSTER; HYDROA VACCINIFORME; IMPETIGINE.

Mario B. CETRONI
Professore emerito di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Catania - GENITALE FEMMINILE APPARATO.

Luigi CHECCACCI
Professore ord. di Igiene, Univ. di Pavia - IGIENE.

Ivan CIACCIO
Direttore Clinica dermatologica, Univ. di Messina - GONORREA.

Enrico CIARANFI

Professore f. r. di Patologia generale, Univ. di Milano - IDREMIA; INFARTO.

Maurizio CIGNITTI

Dirigente di ricerca Ist. superiore di Sanità, Roma - INFRAROSSI RAGGI.

Enrico CINGOLANI

Dirigente di ricerca Ist. superiore di Sanità, Roma; segretario tecnico della Farmacopea Ufficiale Italiana - GOMME.

Giulio Alberto CINOTTI

Professore inc. di Semeiotica medica IV, Univ. di Roma - IDRICO-MINERALE RICAMBIO.

Biagio CINQUE

Specialista in Clinica ostetrica e ginecologica; Ist. di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Livia CIOÈ

Contrattista Ist. di Virologia, Univ. di Roma - INTERFERONE.

Enrico CLERICI

Professore ord. di Immunologia, Univ. di Milano - IMMUNOADERENZA; IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI.

Giorgio COEN

Lib. doc. in Endocrinologia; aiuto II Clinica medica, Univ. di Roma - GONADICHE DISGENESIE.

Clelia COLLOTTI

Dirigente di ricerca, Laboratorio di Biologia cellulare e Immunologia, Ist. superiore di Sanità, Roma - HLA.

† **Ruggero CONTE MAROTTA**

Lib. doc. in Chimica biologica e in Patologia medica, Univ. di Napoli - INDACANO.

Silvia CORRER

Assistente ord. Ist. di Anatomia umana, Univ. di Roma - GHIANDOLE.

Giuseppe CORSINI

Primario Divisione di Gastroenterologia e Malattie del Ricambio, Spedali Riuniti «S. Chiara», Pisa - GLICOSURIE.

Giuseppe CRISTINI

Direttore Ist. Policattedra di Clinica oculistica, Univ. di Bologna - GERONTOXON.

Ettore DEBIASI

Professore emerito; già direttore Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Genova - INSUFFLAZIONE TUBARICA.

Luciano DE CAMILLIS

Aiuto dirigente Servizi di Radiologia, Ist. di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Roma - GRAVIDANZA.

† **Luigi DE CARO**

Direttore Ist. di Fisiologia umana, Univ. di Pavia - GLICIDI.

Pier Giorgio DEL CASTELLO

Medico interno Ist. di Neuropsichiatria infantile, Univ. di Roma - HARTNUP, MALATTIA.

Albano DEL FAVERO

Aiuto Ist. di Clinica medica I, Univ. di Perugia - IATROPATOLOGIA.

Sergio DELL'ACQUA

Lib. doc. in Endocrinologia ostetrica ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Mario DE MARCHI

Professore inc. di Biologia molecolare, Ist. di Genetica medica, Univ. di Torino - IMMUNOELETTROFORESI; IMMUNOGLOBULINE.

Cesare DE SANCTIS

Primario chirurgo inc. Ospedale «S. Spirito in Sassia», Roma - INTESTINO TENUE E CRASSO.

Claudio DE SIMONE

Clinica delle Malattie tropicali e infettive, Univ. di Roma - IMMUNOGLOBULINE.

Anna Maria DI BLASIO

Clinica ostetrica e ginecologica Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Annalisa DI FOLCA

Specialista in Cardiologia; medico interno frequentatore Divisione di Cardiologia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Pietro DI LEO

Aiuto e lib. doc. in Clinica ortopedica, Univ. di Roma - GINNASTICA MEDICA.

Pietro DI MATTEI

Già ordinario di Farmacologia medica, Univ. di Roma - INTOSSICAZIONE.

Aldo DIONISIO

Specialista in Clinica pediatrica; già assistente Clinica pediatrica, Univ. di Roma - INALAZIONE.

Antonina DOLEI

Contrattista Ist. di Virologia, Univ. di Roma; professore inc. di Patologia generale, Univ. di Camerino - INTERFERONE.

Gino DORIA

Professore di Immunologia; docente di Immunogenetica, Univ. di Roma; Laboratorio di Radiopatologia, Centro Studi Nucleari, Casaccia, Roma - IMMUNITÀ.

† **Angelo DRIGO**

Professore ord. di Fisica generale e sperimentale, Univ. di Ferrara - INTERFEROMETRIA.

Faustino DURANTE

Docente di Medicina legale, Univ. di Roma - IDENTIFICAZIONE.

H. L. DUTHIE

Professor of Surgery, University of Sheffield, England - INCONTINENZA FECALE.

Cornelio FABRO

Lib. doc. in Filosofia teoretica - INTROSPEZIONE.

Giovanni FAVILLI

Già professore ord. di Patologia medica, Univ. di Bologna; socio nazionale Accademia dei Lincei; socio effettivo Accademia delle Scienze, Bologna - IALURONIDASI.

Franco FERRACUTI

Professore ord. di Medicina criminologica e Psichiatria forense, Facoltà di Medicina, Univ. di Roma - INCESTO.

Gianfranco FERRETTI

Direttore Ist. di Parassitologia, Univ. di Cagliari - INFESTAZIONE.

Dario FIANDESIO

Primario di Terapia fisica e Riabilitazione, Ospedale civile, Alessandria - INFRASUONI.

Leopoldo FIORI RATTI

Direttore Clinica otorinolaringoiatrica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GUSTO.

Giancarlo FISCHETTI

Assistente ord. Clinica urologica, Univ. di Roma - INDURATIO PENIS PLASTICA.

† **Vincenzo FLORIO**

Specialista in Neurologia e Psichiatria, Roma - GENZIANA; GIALAPPA; GUARANA; IMPRAMINA E DERIVATI.

Giuseppe FRANCESCONI

Specialista e Lib. doc. in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Univ. di Roma; primario psichiatra ospedaliero, Roma - GUILLAIN-BARRÉ, SINDROME DI.

Nora FRONTALI

Dirigente di ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma - IDRARGIRISMO.

Antonio FURBETTA

Aiuto ord. Clinica urologica, Univ. di Roma - INCONTINENZA URINARIA.

Massimo GAGLIO

Direttore Ist. di Semeiotica medica II, Univ. di Catania -
IATROPATOLOGIA.

Luigi GANGITANO

Primario chirurgo Policlinico «Umberto I» Roma;
lib. doc. in Patologia chirurgica ■ in Clinica chirurgica,
Univ. di Roma - INTESTINO TENUE E CRASSO.

Giuseppe Gioele GARZETTI

Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ.
cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Francesco GASPARINI

Già aiuto Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di
Padova - GENITALE MASCHILE APPARATO.

Gian Luigi GATTI

Lib. doc. in Farmacologia; dirigente di ricerca Ist. supe-
riore di Sanità, Roma - IDROSSIZINA.

Cesare GERIN

Direttore Ist. di Medicina legale e delle Assicurazioni,
Univ. di Roma - INFORTUNISTICA MEDICINA; INVALIDITÀ.

Bernardino GIACALONE

Dermatologo Ist. dermosifilopatico «S. Maria e S. Gal-
licano», Roma - GRANULOMA PIOGENICO.

Aldo GIACHETTI

Professore ord. di Fisiologia umana, Univ. di Firenze -
GENITALE MASCHILE APPARATO.

Stefano GIACOBINI

Assistente ord. Clinica urologica, Univ. di Roma - IN-
CONTINENZA URINARIA.

Ferdinando GIANOTTI

Professore di Dermatologia pediatrica, Univ. di Milano -
INCONTINENTIA PIGMENTI.

Giovanni GIGLI

Professore ord. di Clinica medica, Univ. di Pisa - GOTTA.

Renato GIUFFRÈ

Professore inc. di Neurologia, Univ. di Siena - IDROCE-
FALO.

Raffaele GIULIANO

Professore ord. di Chimica farmaceutica e tossicologica,
Univ. di Roma - INCOMPATIBILITÀ FARMACEUTICHE.

Ludovico GIULIO

Professore di Fisiologia generale e speciale veterinaria e
Fisica biologica, Univ. di Torino - GUSTO.

M. Caterina GRASSI

Docente di Tossicologia, Scuola di Specializzazione in
Tossicologia medica, Univ. di Roma - IDANTOINE; INIE-
ZIONI; INSTILLAZIONI.

Giorgio GRAZIATI

Primario Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Ospe-
dale «Vittorio Emanuele III», Gorizia - GESSI.

Gabriel GREGORATOS

M. D., Associate Clinical Professor of Medicine; Director,
Coronary Care Unit, Department of Medicine, University
of California San Diego School of Medicine, U.S.A. -
INFARTO MIocardico.

Guido GRIPPAUDO

Professore ord. di Clinica odontoiatrica, Univ. di Roma -
GENGIVE; GENGIVITI; GUTTAPERCA.

Antonio IMBESI

Professore ord. di Farmacologia ■ Farmacognosia, Fa-
coltà di Farmacia, Univ. di Messina - IDRASTE.

Pier Luigi IPATA

Professore ord. di Chimica biologica, Univ. di Pisa -
INOSINICO ACIDO.

Aldo ISIDORI

Professore inc. di Neuroendocrinologia; Scuola di Spe-
cializzazione in Endocrinologia, V Clinica medica, Univ.
di Roma - INIBINA.

JOEL S. KARLINER

M. D., Associate Professor of Medicine; Chief, Clinical
Cardiology Section, Cardiovascular Division, Department
of Medicine, University of California San Diego School
of Medicine, U.S.A., - INFARTO MIocardico.

Peter J. LACHMANN

Sc. D., F.R.C.P., Sheila Joan Smith Professor of Tumour
Immunology, University of Cambridge - IMMUNODEFI-
CENZE.

Giovanni LAFUENTI

Assistente Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. catto-
lica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Giancarlo LANCINI

Professore inc. di Chimica delle Fermentazioni e Batte-
riologia industriale, Univ. di Pavia - GRAMICIDINA.

Paolo LARIZZA

Professore ord. di Clinica medica generale ■ Terapia
medica, Univ. di Perugia - INTESTINO TENUE E CRASSO.

Francesco LAURENTI

Lib. doc. in Puericultura e in Patologia neonatale, Ist. di
Clinica pediatrica, Univ. di Roma - IMMUNODEFICIENZE.

Serge LEBOVICI

Professeur de Psychiatrie de l'Enfant, Université «Pierre
et Marie Curie» (Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière);
directeur du Centre Alfred Binet, Centre de Santé men-
tale de l'Enfant, Paris - GIOCO; GRUPPO.

Guerrino LENARDUZZI

Già direttore Ist. di Radiologia medica, Univ. di Padova
- INTESTINO TENUE E CRASSO.

Enzo LEONE

Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Scienze,
Univ. di Napoli - IDROLASI.

Alfredo LEPORE

Già assistente Ist. di Anatomia umana normale, Univ.
di Roma - INTERCOSTALI NERVI.

Sidney LESKOWITZ

Ph. D., Professor in the Department of Pathology, Tufts
University School of Medicine, Boston, Mass., U.S.A. -
IMMUNOTOLLERANZA.

† **Italo LEVI LUXARDO**

Lib. doc. in Clinica dermosifilopatica, Univ. di Roma -
HERXHEIMER, REAZIONE DI.

Ignazio LIOTTA

Lib. doc. in Semeiotica medica, Univ. di Roma; so-
vrintendente al Settore scientifico-didattico del Centro
nazionale per la trasfusione del sangue - GLOBULINA
ANTIEMOFILICA.

Biagio LOSCALZO

Professore ord. di Farmacologia, I Facoltà di Medicina
e Chirurgia, Univ. di Napoli - IODIO.

Antonino LUCISANO

Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ.
cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Vittorio LUMIA

Lib. doc. in Gerontologia, Univ. di Roma - GERONTOLOGIA.

Giorgio MACCHI

Direttore Clinica neurologica, Univ. cattolica «S. Cu-
ore», Roma - GLOSSOFARINGEO NERVO.

Tommaso MAGGIORA VERGANO

Lib. doc. e specialista in Clinica ostetrica e ginecologica,
Roma - HOFMEIER, PRESSIONE DI.

Giulio MAIRA

Aiuto Ist. di Neurochirurgia, Univ. cattolica «S. Cu-
ore», Roma - GRAVIDANZA.

Luigi MANFREDI

Clinica neurologica, Univ. di Milano - GRAVIDANZA.

Daniela MANGO

Specialista in Ostetricia e Ginecologia; assistente ord.

Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.
Marino MASSOTTI
 Medico chirurgo; ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - γ -IDROSSIBUTIRRATO DI SODIO.
Francesco MATRONOLA
 Primario chirurgo Spedali Riuniti, Livorno - IDROSADENITE.
Guido MENZINGER
 Aiuto ord. Cattedra di Medicina costituzionale ed Endocrinologia, Policlinico «Umberto I», Univ. di Roma - INSULINA.
Mariano MESSINI
 Direttore Scuola di Specializzazione in Malattie del Fegato e del Ricambio, Univ. di Roma - IDROLOGIA MEDICA.
Masasumi MIYAKAWA
 Emeritus Professor, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan - GNOTOLOGIA.
Giuseppe MONTALENTI
 Direttore Ist. di Genetica, Univ. di Roma - GENOTIPO.
Lucio MONTANARO
 Professore inc. di Patologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Bologna - INFEZIONE.
Marina MONTEZEMOLO
 Specialista in Psichiatria, Firenze - GRAVIDANZA.
Antonio MORELLI
 Assistente Servizio di gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Clinica medica, Univ. di Perugia - INTESTINO TENUE E CRASSO.
Gino MORISI
 Ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - GLICEMIA; GLICOSURIE; GOMMA NATURALE; β -IDROSSIBUTIRRICO ACIDO.
† Enrico MORSELLI
 Lib. doc. in Neuropsichiatria, Univ. di Milano; direttore Ospedale psichiatrico, Novara - ILLUSIONE.
Giacomo MOTTURA
 Professore ord. di Anatomia e Istologia patologica, Univ. di Torino; socio nazionale Accademia dei Lincei - IMMUNOISTOCHEMICA.
Elio MUSCO
 Gerontologo psicogeriatra, Ist. di Gerontologia e Geriatria, Univ. di Firenze - GERONTOLOGIA.
Pier Giorgio NATALI
 Assistente Laboratorio di Immunologia, Ist. «Regina Elena per lo Studio e la Cura dei Tumori», Roma - IMMUNOFLUORESCENZA.
Antonino NATOLI
 Lib. doc. in Endocrinologia e Medicina costituzionale; aiuto I Clinica medica, Univ. di Roma - GIGANTISMO; GINECOMASTIA; INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH, SINDROME DA.
† Paolo NAZZARO
 Direttore Ist. ospitaliero dermosifilopatico «S. Maria e S. Gallicano», Roma - IDROADENOMA; IDROCISTOMA.
Giorgio NEBBIA
 Professore ord. di Merceologia, Univ. di Bari - IDRICO APPROVVIGIONAMENTO.
Enzo NESCI
 Titolare di Anatomia umana normale, II Cattedra; direttore Centro di Microscopia elettronica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Palermo - IMBALSAMAZIONE.
Ferdinando NICOLETTI
 Professore emerito di Medicina legale e delle Assicurazioni, Univ. di Catania - INFANTICIDIO.
Marcello NICOLI
 Ingegnere; dirigente di ricerca, Ist. superiore di Sanità, Roma - ILLUMINAZIONE.

Giuseppe NICORA
 Primario ostetrico-ginecologo, Ospedale Maggiore, Milano - GRAVIDANZA EXTRAUTERINA.
Giancarlo OLIVA
 Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.
Vilma PACE
 Ricercatore Ministero dell'Agricoltura, Roma - GLUTINE.
Giampaolo PALLA
 Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.
Emiliano PANCONESI
 Direttore Clinica dermatologica, Univ. di Firenze - GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI.
Luciano PAPARATTI
 Specialista in Ostetricia e Ginecologia; assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.
Giorgio PARDI
 Incaricato di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Milano - GESTOSI.
Eugenio PARLATI
 Assistente ord. Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.
Eugenio PAROLI
 Titolare di Farmacologia medica, II Cattedra, Univ. di Roma - IDANTOINE; INIEZIONI; INSTILLAZIONI.
Daniele PARVIS
 Direttore Ist. di Igiene, Univ. di Pisa - INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE.
† Pasquale PASQUINI
 Professore ord. di Zoologia, Univ. di Roma - INFUSORI.
Angelo PASSALEVA
 Aiuto Cattedra di Immunologia clinica, Univ. di Firenze - IMMUNOGLOBULINE.
Guglielmo PASSARO
 Lib. doc. in Clinica pediatrica e Puericultura, Univ. di Roma - IONOGRAMMA.
Paolo PECORA
 Titolare della Cattedra di Endocrinologia e Medicina costituzionale, Univ. de L'Aquila - IODEMIA.
Maria Luigia PENNIELLO
 Assistente Ospedale «S. Spirito in Sassia», Roma. - GLOMO GIUGULARE.
Luciano PERSICO
 Primario medico inc., OO.RR., Roma - GLOSSITI.
Jean PIAGET
 Professeur à la Sorbonne, Paris; Professeur Faculté des Sciences, Université de Genève - INTELLIGENZA.
Sergio E. PIAZZI
 Lib. doc. in Immunologia, Univ. di Siena - IMMUNO-ADSORBENTI.
Aldo PINCHERA
 Professore inc. di Patologia speciale medica e Metodologia clinica, Univ. di Pisa - GOZZI.
Umberto PISCICELLI
 Professore inc. di Psicosomatica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - INTROSPEZIONE.
Paola PIVETTI PEZZI
 Assistente ord. Clinica oculistica, Univ. di Roma - HARADA, MALATTIA DI; HERPES ZOSTER.
Mario POLITO
 Professore ord. di Urologia, Univ. di Ancona - IDRO-NEFROSI.
Sandro PONTREMOLI
 Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Genova - GLICIDI.

Giuseppe PORCELLATI

Professore ord. di Chimica biologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Perugia - GLICEROLO.

Jean-Luis PREUD'HOMME

Maitre de Recherches à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris - IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI.

Dennis QUAGLINO

Professore inc. di Chimica e Microscopia clinica, Univ. di Modena - IDROSSIUREA.

† Giulio RAFFAELE

Direttore Ist. di Malariologia, Univ. di Roma - GLOSSINA GENERE; INSETTICIDI.

Tindaro RENDA

Professore inc. di Anatomia umana normale, Univ. di Roma - GENITALE FEMMINILE APPARATO; GLOMO CAROTIDEO; GOMITO; INTESTINO TENUE E CRASSO.

Marcello RICCI

Professore inc. di Zoologia generale, Univ. di Roma - GNATHOSTOMA GENERE; GNATOSTOMIASI; GONGYLONEMA GENERE; GORDIACEI; HAEMONCHUS GENERE; HIRUDO GENERE; HYMENOLEPIS GENERE; IDATIDOSI.

† Filippo ROCCHI

Direttore Ist. di Malattie infettive, Univ. di Roma - INFLUENZA.

Giovanni ROCCHI

Lib. doc. in Malattie infettive; aiuto Clinica medica generale e Terapia medica II, Univ. di Roma - GRAVIDANZA; INFLUENZA.

Jean ROCHE

Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie Nationale de Médecine; Professeur honoraire au Collège de France; recteur honoraire de l'Université de Paris - IDROCARBURI; IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE; IDROGENO; INDICATORI; IODIO.

Carlo ROMANINI

Aiuto Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Vasco RONCHI

Presidente Fondazione «Giorgio Ronchi»; presidente Associazione ottica italiana, Arcetri, Firenze - IMMAGINE.

John ROSS jr.

M. D., Professor of Medicine; Director, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of California San Diego School of Medicine, U.S.A. - INFARTO MIocardico.

Filippo ROSSI

Professore ord. di Patologia generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. di Padova, sede di Verona - INFIAMMAZIONE.

Giuseppe ROTILIO

Professore ord. di Chimica biologica, Univ. di Roma - GLICURONICO ACIDO; GLUTATIONE.

Ugo ROVIGATTI

Ist. di Fisiologia generale, Univ. di Roma - INGEGNERIA GENETICA.

Brenda E. RYMAN

Professor of Biochemistry, University of London, Charing Cross Hospital Medical School, London, England - GLICOGENOSI.

Giuseppe SACCA

Lib. doc. in Parassitologia medica, Univ. di Roma; già primo ricercatore Ist. superiore di Sanità, Roma - INSETTI.

Felice SALSANO

Aiuto Clinica medica generale e Terapia medica IV, Univ. di Roma - IMMUNOGLOBULINE.

Francesco SALVATORE

Direttore Ist. di Chimica biologica; titolare I Cattedra di Chimica biologica, Univ. di Napoli - GLICINA; GLUTAMMICO ACIDO; GLUTAMMINA; INDOLO.

Lorenzo SARTI

Primario chirurgo cardiotoracico, Ospedale «V. Buzzi», Milano - GRAVIDANZA.

Aristide SCANO

Docente di Fisiologia umana I.S.E.F. statale, Roma; vice-direttore Scuola di Specializzazione in Medicina aeronautica e spaziale, Univ. di Roma - GRAFICI METODI.

Carmelo SCARPA

Professore ord. di Dermatologia e Sifilografia; direttore Clinica dermosifilopatica, Univ. di Trieste - HAILEY-HAILEY, MALATTIA DI.

† Beniamino SCIACCA

Primario OO.RR., Roma - IDROCELE.

Gianalfredo SCIORELLI

Professore inc. di Scienze dell'Alimentazione, Facoltà di Scienze, Univ. di Pavia - INTESTINO TENUE E CRASSO.

Paolo SCIRPA

Specialista in Ostetricia e Ginecologia; assistente ord. Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Umberto SERAFINI

Professore ord. Clinica medica generale e Terapia medica, Univ. di Roma - IMMUNOLOGIA CLINICA; IMMUNOREAZIONI PATOGENE.

Angelo SERRA

Professore ord. di Genetica umana; direttore Ist. di Genetica umana, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Giovan Battista SERRA

Aiuto Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Piero SERRA

Aiuto III Clinica medica, Univ. di Roma - GRISEOFULVINA.

Noris SILIPRANDI

Titolare I Cattedra di Chimica biologica, Univ. di Padova - GLICOGENO; GLICOSO; INULINA.

Bruno SILVESTRINI

Direttore Ist. di Ricerca «F. Angelini»; docente di Farmacologia applicata, Univ. di Roma - IBUPROFEN E ANALOGHI.

Raffaele SIMONETTA

Direttore inc. stabilizzato Scuola di Ostetricia di Novara, Univ. di Torino - GRAVIDANZA.

Luigi SINIBALDI

Specialista in Clinica delle Malattie nervose e mentali, Reparto di Neurologia «G. M. Lancisi», Ospedale «S. Camillo de Lellis», Roma - GLOSSOFARINGEO NERVO.

Marcello SINISCALCO

Member of Sloan-Kettering Institute; Professor of Biology, Cornell University Medical College, New York - IBRIDAZIONE.

Stefania SPECA

Assistente ord. Ist. di Radiologia, Univ. cattolica «S. Cuore», Roma - GRAVIDANZA.

Mario SPOSITO

Direttore Centro di Epatologia Ospedale «S. Giacomo», Roma - GINECOMASTIA.

Mario STIRPE

Primario oculista Ente ospedaliero regionale EUR-Garbatella, Roma - IODODESSOSIURIDINA.

Giorgio SULLI

Lib. doc. in Patologia speciale medica e in Terapia medica, Univ. di Roma - GLUTAMMICO ACIDO.

Felix SULMAN

Head of Bioclimatology Unit, Hadassah - University Medical School, Jerusalem, Israel - GONADOTROPI ORMONI.

Giampaolo TAGLIAFERRI

Lib. doc. in Patologia speciale chirurgica e Propedeutica clinica; primario chirurgo Ospedale civile, Teramo - INTESTINO TENUE E CRASSO.

Guido TAMBURRANO

Assistente ord. Cattedra di Medicina costituzionale ed Endocrinologia, Univ. di Roma - GLICEMIA; INSULOMI.

Mario TARANTINO

Primario Laboratorio ospedale « G. Casati », Passirana di Rho, Milano - GLICOSO-6-FOSFATODEIDROGENASI.

Giuseppe TESAURO

Professore emerito di Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Napoli - GRAVIDANZA.

Salvatore TOMASELLI

Incaricato stabilizzato di Igiene edilizia, Facoltà di Architettura, Univ. di Roma - ILLUMINAZIONE.

Antonio TONOLO

Direttore Laboratorio di Tossicologia, Ist. superiore di Sanità, Roma - GEOTRICHUM GENERE; HISTOPLASMA GENERE; IFOMICETI.

Nicola VAGLIO

Professore ord. di Clinica ostetrica e ginecologica, II Policlinico, Univ. di Napoli - GRAVIDANZA.

Luigi VALENZANO

Aiuto Ist. dermosifilopatico e ospedaliero « S. Maria e S. Gallicano », Roma - GRANULOSIS RUBRA NASI.

Guido VALESINI

Assegnista III Patologia medica, Univ. di Roma - GRANULOMATOSI CRONICA.

Leonardo VALLETTI

Docente Clinica chirurgica pediatrica, Univ. di Roma - INVAGINAZIONE.

Enrico VANNINI

Professore ord. di Zoologia, Univ. di Bologna - GONADI.

Stefano VELLA

Medico interno III Clinica medica, Univ. di Roma - GRAVIDANZA.

Giuseppe VICARI

Dirigente di ricerca, direttore Laboratorio di Biologia cellulare e Immunologia, Ist. superiore di Sanità, Roma - IMMUNOCHEMICA; IMMUNOENZIMATICI SAGGI.

Vittorio VILLA

Ingegnere; già professore inc. di Strutture e Aerotermoelettricità, Accademia Aeronautica, Pozzuoli - INFORMATICA.

Luigi VILLANI

Aiuto Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. cattolica « S. Cuore », Roma - GRAVIDANZA.

† Francesco VOZZA

Direttore Clinica ostetrica e ginecologica, Univ. di Parma - GRAVIDANZA EXTRAUTERINA.

Gordon E. YOUNG

Director Emeritus of Atlantic Regional Laboratory, National Research Council of Canada, Halifax, Canada - GLOBULINE.

Duccio ZAMPIERI

Dirigente di ricerca, direttore Laboratorio di Epidemiologia, Ist. superiore di Sanità, Roma - HAEMOPHILUS GENERE.

† Raffaele ZANOLI

Direttore Clinica ortopedica, Univ. di Bologna - GOMITO; HOFFA, MALATTIA DI.

Silvio ZANOLI

Direttore inc. Clinica ortopedica, Univ. di Ancona - GOMITO; HOFFA, MALATTIA DI.

René ZAZZO

Professeur à l'Université de Paris X-Nanterre; Directeur du Laboratoire de Psychobiologie de l'Enfant (Ecole pratique des Hautes Etudes), Paris - INTELLIGENZA.

Ezio ZILLI

Primario medico ospedale « S. Giovanni », Roma - IMPOTENZA.

Giovanni ZUMMO

Ist. di Anatomia umana normale, Univ. di Palermo - IMBALSAMAZIONE.

Abbreviazioni e simboli

A	ampère	FMN	flavin-mononucleotide	mm²	millimetro quadrato	sec	minuto secondo
Å	ångström			msec	millisecondo	T.A.C.	tomografia assiale computerizzata
a	accelerazione	FSH	ormone follicolostimolante	MSH	ormoni melanotropi	sin.	sinonimo
α	grado di dissociazione elettrolitica	g	grammo	μ	millimicron	s.l.m.	sul livello del mare
ACTH	ormone adrenocorticotropo	g	accelerazione di gravità	μ (o μm)	micron	T	temperatura termodinamica
ADH	ormone antidiuretico	GGT (o γGT)	γ-glutamyltransferasi	μbar	microbar	t	tonnellata
ADP	adenosindifosfato	GLDH	glutammicodeidrogenasi	(= dyn/cm²)		t	temperatura
AMP	adenosinmonofosfato	g./min	giri al minuto	μCi	microcurie	τ	vita media (<i>mean life</i>)
APD (o LAP)	leucina-arilamidasi	GOT	transaminasi glutammico-ossalacetica	μg	microgrammo	T_{1/2}	tempo di dimezzamento (<i>half-life</i>)
atm	atmosfera	GPT	transaminasi glutammico-piruvica	μl	microlitro	TCT	tirocalcitonina
ATP	adenosintrifosfato			N	normale (soluzione)	TSH	ormone tirotropo
bar	bar	gtl	gocce	0,1 N	decinormale	T₃	triiodotironina
C	coulomb	G (W, P)	peso	n	neutrone	T₄	tiroxina
°C	grado Celsius	G-6-PDH	glicoso-6-fosfatodeidrogenasi	Na⁺	ionizzazione: indice dello stato di ionizzazione	U.	unità
c	concentrazione	γ	litone	Ca²⁺		U.I.	unità internazionale
ca.	circa	γ, σ	tensione superficiale	PO³⁻		U.V.	ultravioletto
cal	caloria	h	ora	NAD	nicotinamide-adenindinucleotide	V	volt
cd	candela	Hb	emoglobina	NADP	nicotinamide-adenindinucleotide fosfato	V	volume (come grandezza fisica)
cg	centigrammo	HB₂Ag	antigene di superficie del virus dell'epatite B	N.R.	nome registrato	VES	velocità di eritrosedimentazione
Ci	curie			v. f	frequenza	v/v	volume/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)
cl	centilitro	HCG	gonadotropina corionica umana	o	orto	W	watt
cm	centimetro	HGH (o STH)	ormone somatotropo	P	poise	W, A	lavoro
cm²	centimetro quadrato	Hz	hertz	Pa	pascal	Ω	ohm
cm³	centimetro cubo	I	forza ionica	p	protone		
CP	creatinfosfato	ICSH	ormone stimolante le cellule interstiziali	p	pressione		
CPK	creatinfosfochinasi	Ig (A, D, E, G, M)	immunoglobuline e relative classi	p-p	para		
cpsec	ciclo per secondo	I.R.	infrarosso	p.a.	peso atomico		
D-	destro (riferito alla configurazione stereica)	J	joule	p.e.	punto di ebollizione		
d	deutone	*K	grado Kelvin	p.f.	punto di fusione		
d	densità relativa	kcal	chilocaloria	pH	concentrazione idrogenionica ($\log \frac{1}{[H^+]}$)		
dB	decibel	kg	chilogrammo	PG	prostaglandine	d	deci (10 ⁻¹)
DE₅₀	dose efficace 50%	kgm	chilogrammetro	PIK (o PK)	piruvatochinasi	c	centi (10 ⁻²)
DL	dose letale	km	chilometro	p.m.	peso molecolare	m	milli (10 ⁻³)
DL₅₀	dose letale 50%	L-	levo (riferito alla configurazione stereica)	p/p	peso/peso (per esprimere la concentrazione di una soluzione)	μ	micro (10 ⁻⁶)
DL-	racemico (otticamente inattivo per compensazione esterna)	l	litro			n	nano (10 ⁻⁹)
o (±)		LAD (o LDH)	lattatodeidrogenasi			p	pico (10 ⁻¹²)
dg	decigrammo	LH	ormone luteinizzante	ppm	parti per milione	h	etto (10 ⁻⁵)
dl	decilitro	lm	lumen	PRL	prolattina	k	chilo (10 ³)
dm	decimetro	loc. cit.	luogo citato (riferimento bibliografico)	p.s.	peso specifico	M	mega (10 ⁶)
DML	dose minima letale	LPH	lipotropine	PTH	paratormone	G	giga (10 ⁹)
DNA	acido desossiribonucleico	lx	lux	p/v	peso/volume (per esprimere la concentrazione di una soluzione)	T	tera (10 ¹²)
dyn	dine	λ	lunghezza d'onda				
e	elettrone	M	molare	Π	pressione osmotica		
η	viscosità	m	metro	Q	quantità di calore		
ECG	elettrocardiogramma	m²	metro quadrato	q	carica elettrica		
EDTA	acido etilendiaminotetracetico	m³	metro cubo	R; r	roentgen		
EEG	elettroencefalogramma	mbar	millibar	p	densità		
EMG	elettromiogramma	mCi	millicurie	⊕	nome registrato		
ERG	elettroretinogramma	mEq	milliequivalente	rad	rad (dosimetria delle radiazioni)		
erg	erg	MeV	megaelettronvolt	rem	rem (rad equivalent man; dosimetria delle radiazioni)		
et al.	et alii	mg	milligrammo	rep	rep (roentgen equivalent physical; dosimetria delle radiazioni)		
etc.	eccetera	min	minuto primo				
eV	elettronvolt	ml	millilitro	R.I.A.	dosaggio radio-immunologico		
E, W	energia	mm	millimetro	RNA	acido ribonucleico		
F	forza	mmHg (o torr)	millimetro di mercurio	SDH	sorbitolo deidrogenasi		
FAD	flavin-adenindinucleotide						
FDP	fruttosio difosfato						
FECCG	elettrocardiogramma fetale						
f-EEG	elettroencefalogramma fetale						

Prefissi per indicare i multipli o i sottomultipli di una unità

d	deci	(10 ⁻¹)
c	centi	(10 ⁻²)
m	milli	(10 ⁻³)
μ	micro	(10 ⁻⁶)
n	nano	(10 ⁻⁹)
p	pico	(10 ⁻¹²)
h	etto	(10 ⁻⁵)
k	chilo	(10 ³)
M	mega	(10 ⁶)
G	giga	(10 ⁹)
T	tera	(10 ¹²)

Simboli matematici

circa uguale	≈
differente	≠, ≠
uguale	=
infinito	∞
logaritmo decimale di x	log x
logaritmo naturale di x	ln x
maggiore	>
maggiore o uguale	≥, ≥, ≥
meno	-
minore	<
minore o uguale	≤, ≤, ≤
molto maggiore	≫
molto minore	≪
per cento	%
per mille	‰
più	+
più o meno	±
proporzionale	∝, ∝
radice quadrata di a	\sqrt{a}
radice ennesima di a	$\sqrt[n]{a}$
sommatoria	Σ
uguale	=
valore medio di x	\bar{x}

**ENCICLOPEDIA
MEDICA
ITALIANA**

Volume VII

GENGIVE - IONOGRAMMA

2018/7

Handwritten text, possibly a signature or date.

G

GENGIVE

F. *gencives*. - I. *gingivae*; gums. - T. *Gingivae*; *Zahnfleische*. - S. *encías*.

SOMMARIO

Anatomia (col. 1). - Tumori gengivali (col. 4).

Anatomia

La gengiva è quella porzione di mucosa orale (v. BOCCA) che ricopre i processi alveolari dei mascellari e aderisce al colletto dei denti (v.).

Distinguiamo da un punto di vista anatomico e clinico: una g. libera, marginale e papillare (papilla interdentale) ed una g. aderente che costituiscono la cosiddetta g. propria; questa, ad eccezione della superficie palatale dove si continua senza limite evidente con la mucosa palatina, è delimitata da una demarcazione nettamente definita (giunzione mucogengivale) dalla restante mucosa alveolare o g. comune, che vestibolarmente continua la g. aderente sino alla piega mucobuccale ed alla mucosa delle guance e lingualmente sino alla mucosa del pavimento orale.

La g. libera costituisce quel cerchio di tessuto gengivale che circonda i denti e può essere da essi separato mediante una sonda; normalmente è alta ca. 1 mm e tra un dente e l'altro viene a formare la cosiddetta papilla interdentale che occupa lo spazio dovuto alla convessità dei denti fino al loro punto di contatto. Essa rappresenta la parete molle del solco gengivale che circonda il dente (la parete dura è rappresentata dal dente) e presenta nella parte più profonda il cosiddetto attacco epiteliale la cui continuità anatomica con la superficie del dente è stata motivo di studio e di controversie ed ha caratterizzato tutta la parodontologia moderna.

Per comprendere bene questa particolare formazione anatomica bisogna rifarsi all'eruzione dei denti. Quando la cuspidale del dente in eruzione arriva a ca. 200 µ dal sovrastante epitelio orale, si ha una fusione tra questo e lo strato più esterno dell'epitelio ridotto dell'organo dello smalto che ricopre la corona del dente.

A questo punto le cellule più superficiali, divenute pa-

racheratosiche, desquamano nel cavo orale permettendo l'eruzione della cuspidale del dente. Il dente appena erotto appare così circondato da un polsino epiteliale che deriva dalla mucosa orale e che si accresce in senso radicolare sostituendosi gradatamente all'epitelio ridotto dello smalto fino ad arrivare, a dente completamente erotto, alla giunzione smalto-cemento per costituire quello che viene definito come attacco epiteliale.

Oggi si ritiene che a questo livello non vi sia una vera e propria continuità anatomica (attacco organico), bensì un polsino epiteliale dinamico. Quest'ultima entità si incentra nel cosiddetto fluido gengivale, sostanza in parte liquida e in parte corpuscolata, continuamente escretata dal solco gengivale in quantità e qualità diverse a seconda delle condizioni contingenti.

L'importanza di questo attacco epiteliale dinamico nella patologia del paradenzio è enorme; infatti esso rappresenta la barriera all'invasione del tessuto connettivo sottostante da parte degli stimoli flogogeni di origine batterica che sono la causa determinante dell'inizio della malattia parodontale.

Negli stadi più avanzati della malattia parodontale si avrà addirittura la formazione di tasche patologiche profonde parecchi millimetri, caratterizzate da una progressione sempre più radicolare dell'attacco epiteliale sul cemento (oltre i 2 mm), con lesioni sia dell'epitelio che del tessuto connettivo sottostante.

La g. aderente costituisce la porzione di tessuto posta tra la g. libera e la g. comune, ed è tenacemente unita al sottostante osso alveolare.

Ha aspetto caratteristico a buccia d'arancia ed un colore rosa corallo che la fa distinguere dalla restante mucosa alveolare che si presenta più rossa ed a superficie liscia.

Istologicamente la g. in genere è costituita dall'epitelio pavimentoso polistratificato, dalla membrana basale, e da una lamina propria.

L'epitelio risulta costituito da uno strato di cellule basali o generative, di forma cuboide, alte in media da 15 a 20 µ, a nucleo ovale; uno strato polistratificato di cellule a forma poliedrica, più voluminose delle precedenti, a grosso nucleo sferico, che presentano alla periferia le caratteristiche giunzioni intercellulari simili a quelle delle cellule malpighiane dell'epidermide (strato spinoso); uno



Fig. 1. Sezione frontale della faccia: sono evidenti i rapporti delle g. superiore e inferiore, lateralmente con il vestibolo della bocca e medialmente con il palato e la lingua.

strato di cellule appiattite polistratificate con nucleo picnotico ipercromico, con presenza di granuli citoplasmatici basofili; uno strato superficiale cheratinizzato, composto di elementi cellulari appiattiti, acidofili e privi di nucleo. Quest'ultimo strato manca nella mucosa alveolare e nella zona dell'attacco epiteliale.

L'epitelio poggia su di una membrana basale costituita da una fine trama reticolare. Al di sotto di essa la lamina propria che presenta: una zona papillare fornita di papille rilevate a guisa di digitazioni tra le quali si dispongono proiezioni epiteliali ed in cui si trovano i vasi ed i nervi della g., ed una zona reticolare costituita da tessuto fibroso che contiene fasci di fibre collagene; mancano le fibre

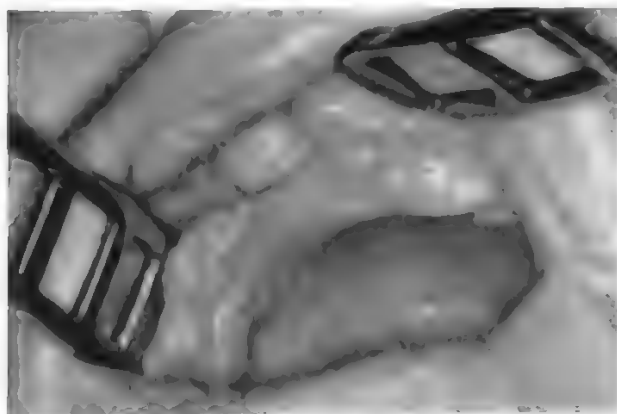


Fig. 2. Carcinoma gengivale. Presenza di masse tumorali flaccide protuberanti, sanguinanti con facilità. (Da Becker W. et al., *Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia*, 1970, Minerva Medica, Torino).

elastiche che sono presenti solo nella parete dei vasi sanguigni.

La g. propria non presenta uno strato sottomucoso, ma solo abbondanti fasci di fibre collagene che fanno saldamente aderire la mucosa al periostio, per cui in questa sede la mucosa presenta i caratteri di una fibromucosa di particolare consistenza e resistenza, adatta a sopportare i traumi masticatori.

La mucosa gengivale differisce dalla restante mucosa orale perché in essa non si nota presenza di ghiandole mucipare.

Moderne ricerche di istochimica hanno messo in evidenza alcuni aspetti del metabolismo della g. È stato dimostrato che la sostanza fondamentale è costituita da complessi carboidrato-proteici ad alto grado di polimerizzazione e da piccole quantità di glicoproteine e di derivati dell'ac. uronico. La zona di confine fra tessuto connettivo ed epitelio è formata da una membrana basale otticamente omogenea composta da complessi carboidrato-proteici altamente polimerizzati. A livello dell'epitelio è pure presente materiale glicoproteico fra le cellule e nella membrana cellulare.

Le g. sono dotate di una ricca rete vascolare di calibro sottile. Le arterie della g. dell'arcata superiore derivano dalle arterie alveolare, sottorbitaria, sfenopalatina e palatina discendente che sono rami dell'arteria mascellare interna, mentre per la g. inferiore l'apporto ematico è dovuto a due rami dell'arteria facciale, le arterie linguale e sottomentoniera, e ad un ramo della mascellare interna, l'arteria alveolare inferiore. Le vene hanno un decorso indipendente dalle arterie; le anteriori sono tributarie della vena linguale e della vena facciale mentre le posteriori sono tributarie del plesso alveolare e del plesso pterigoideo.

I vasi linfatici costituiscono una rete assai fitta di finissimo calibro che decorre sulla superficie dell'osso; si originano dalla parte linguale della g., passano tra i denti approfondendosi negli spazi parodontali, si portano vestibolarmente e si gettano in due collettori semicircolari, uno superiore e uno inferiore, in corrispondenza delle due arcate dentarie, che, dirigendosi posteriormente, divengono tributari dei linfonodi sottomascellari e parotidei.

La g. superiore è innervata dai nervi alveolare anteriore e alveolare posteriore che sono rami del nervo mascellare mentre la g. inferiore è innervata dal nervo alveolare inferiore, ramo del nervo mandibolare.

Tramite questa innervazione la g. riceve fibre sensitive e vasomotorie dalla 2^a e 3^a branca del V paio dei nervi cranici.

Tumori gengivali

Come viene fatto per i tumori appartenenti ad altri organi ed apparati, anche per i tumori delle g. sembra opportuno seguire una classificazione di tipo istogenetico raggruppando le varie forme neoplastiche a seconda del tessuto da cui prendono origine.

1. Tumori che si originano dall'epitelio di rivestimento.

a) Tumori benigni.

Papillomi: sono neoformazioni sessili o peduncolate per lo più uniche, di piccole dimensioni, di colorito in genere roseo, a superficie liscia e consistenza molle. Questi caratteri subiscono una variazione se il papilloma va incontro a cheratinizzazione. Può essere associato a leucoplasia (v.) e specialmente in questi casi viene considerato una lesione precancerosa.

Il quadro istologico è rappresentato da un asse stromale centrale rivestito da epitelio pavimentoso polistratificato. L'epitelio presenta frequentemente fenomeni di acantosi ed ipercheratosi. In seguito a sollecitazioni traumatiche può dar luogo a lieve sanguinamento o a processi infiammatori localizzati.

Nevi: sono stati riportati vari casi di nevo gengivale

più o meno pigmentato, di colore variabile dal grigio al marrone scuro. Può essere piatto (o fare modica salienza), ma anche sessile o globoso. La lesione è benigna e si accresce molto lentamente. All'esame istologico si riscontra, tra lo strato basale dell'epitelio da cui è separato da una zona connettivale e il corion, uno strato di cellule contenenti melanina.

Il trattamento terapeutico di queste forme tumorali consiste nell'escissione chirurgica completa.

b) *Tumori maligni.*

Carcinoma: è più frequente negli uomini che nelle donne e predilige l'arcata inferiore nelle zone laterali dei molari e dei premolari. I tumori primitivi maligni sono rappresentati quasi esclusivamente da forme epiteliomatose nelle diverse espressioni cliniche ed anatomopatologiche. L'aspetto macroscopico dei carcinomi negli stadi iniziali si presenta sotto forma di una placca o di una rilevatezza verrucosa, dura e molle-pastosa, aderente ai piani sottostanti. Successivamente, in un tempo più o meno breve, la neoplasia assume la forma vegetante, ulcerata, infiltrativa o mista che la caratterizza.

La sintomatologia, inizialmente muta, varia ovviamente a seconda della sede del tumore e col grado di sviluppo di esso vale a dire con l'infiltrazione, l'estensione e il quadro macroscopico. Mentre nella forma vegetante è abbastanza delimitato e tende ad invadere il cavo orale, nelle forme ulcerative produce una notevole perdita di sostanza con, alle volte, gravi emorragie; nelle forme infiltrative invade rapidamente le strutture adiacenti diffondendosi in ogni direzione senza limiti precisabili.

Istologicamente si riscontrano i quadri classici dei carcinomi spinocellulari e basocellulari a carattere più o meno invasivo. Le cellule hanno forma poliedrica e appiattita con citoplasma granuloso eosinofilo e cromatina a granuli irregolari e proliferano a formare zaffi, cordoni e conglomerati solidi. Caratteristica è la disposizione delle cellule a vortice o a cipolla tendenti ad inglobare quelle che subiscono una metaplasia cornea.

Oltre alla sintomatologia di sede è frequente riscontrare, negli stadi più avanzati, dolori molto accentuati, decadimento dello stato generale e la comparsa di una adenopatia metastatica.

Le metastasi seguono dapprima quasi esclusivamente la via linfatica interessando i linfonodi sottomascellari, laterali profondi del collo e i retrofaringei. Successivamente la metastatizzazione si generalizza diffondendosi anche per via ematica.

Melanoma: è un tumore piuttosto raro caratterizzato dall'intensa pigmentazione e dalla preesistenza, nella sede di sviluppo, di una zona circoscritta iperpigmentata. Può essere piatto o vegetante; è di rapido accrescimento e dà precocemente metastasi. Il melanoma maligno presenta istologicamente alcuni caratteri simili al nevo ma le cellule maligne, oltre a differenziarsi nella forma, hanno tendenza altamente e irregolarmente invasiva mancando la netta delimitazione dei raggruppamenti di cellule del nevo benigno; lo stroma connettivale, inoltre, è assai scarso.

La terapia chirurgica del carcinoma e del melanoma, deve essere associata a terapia radiante. La prognosi è legata alla possibilità di una diagnosi precoce. A questo proposito bisogna ricordare quanto sia prudente attribuire la giusta importanza a piccole rilevatezze o ulcerazioni torpide e persistenti sui margini gengivali in quanto, al sorgere del primo dubbio, deve essere praticato un accertamento biotico. Non sono da trascurare inoltre alcune lesioni che sono considerate determinanti nell'insorgenza del cancro quali il continuo traumatismo di protesi non corrette e le lesioni dei fumatori (leucoplasie).

2. *Tumori che si originano dal tessuto connettivo.*

a) *Tumori benigni.*

Fibromi: sono tumori in genere sessili, a lento accrescimento, di consistenza duro-fibrosa, ricoperti da mucosa normale. Istologicamente sono costituiti da fibroblasti stellati e fibre collagene e rivestiti da epitelio normale. A volte la componente collagena può essere particolarmente addensata e inglobare fibrociti ellittici ben differenziati (fibromi duri). Si sono riscontrate anche forme miste di fibrolipomi e di fibromixomi e di neurofibromi.

Lipomi: queste neoformazioni derivano da piccoli ammassi di tessuto adiposo e si riscontrano con frequenza nello spessore della sottomucosa. L'epitelio che ricopre il tessuto neoformato è generalmente integro anche se il tumore raggiunge notevoli dimensioni; la consistenza è molle ed il colore, alle volte, rivela la tinta giallastra del tessuto sottostante.

Angiomi: sono tumori vascolari abbastanza frequenti, molto spesso di origine congenita per cui vengono classificati come amartomi.

Si distinguono in *emangiomi*, costituiti da cellule endoteliali formanti vasi sanguigni di tipo capillare o cavernoso con scarso tessuto stromale, e *linfangiomi*, più rari, in cui gli spazi vasali sono pieni di materiale amorfo (linfa) privo di globuli rossi. Gli emangiomi sono morbidi, sessili o peduncolati e si presentano in genere lisci o irregolarmente globosi, di colore da rosa a rosso vinoso e possono aumentare di volume in concomitanza con il ciclo mestruale; possono dare pericolose emorragie talvolta irrefrenabili, che si verificano in seguito a traumi anche lievi. Si originano spesso dalla papilla interdentale e coinvolgono nell'accrescimento i denti adiacenti.

Mioblastoma: è una lesione modicamente rilevata che risulta costituita istologicamente da una massa di cellule poliedriche o affusolate con citoplasma granuloso prevalentemente acidofilo. L'epitelio di rivestimento presenta una marcata iperplasia pseudoepiteliomatosa. Il mioblastoma può essere congenito e viene chiamato, in questo caso, epulide congenita.

b) *Tumori maligni.*

Sarcoma: nelle varie forme di linfo-, fibro- e reticulosarcoma molto raramente ha reale e provata origine primitivamente gengivale.

Per i tumori di origine dentale, v. DENTI (IV, 2156); per l'epulide, v. DENTI (IV, 2162).

Per i processi infiammatori delle g., v. GENGIVITI.

Bibliografia

Benagiano A., *Patologia odontostomatologica*, 1977, UTET, Torino.
Orban's *Oral Histology and Embriology*, 1966, St. Louis, Mosby.
Ruccia B., *Odontostomatologia e chirurgia maxillo-facciale*, 1967, UTET, Torino.
Tullio G., *Terapia dei tumori di interesse odontostomatologico*, Relaz. XXVIII Congr. Ital. Stomat., Trento, sett. 1965.

GUIDO GRIPPAUDO

GENGIVITI

F. gingivites - I. gingivitis; ulitis. - T. Gingivitiden; Ulitiden. - S. gingivitis.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 7). - Gengivite marginale (col. 7). - Gengivite ulcerosa (col. 9). - Gengivite legata all'eruzione dei denti (col. 10). - Gengivite streptococcica (col. 10). - Gengivite erpetica (col. 10). - Gengivite da candida (col. 11). - Gengivite cronica iperplastica (col. 11). - Gengiviti in corso di avitaminosi (col. 13). - Gengiviti in corso di malattie generali (col. 14). - Gengiviti specifiche (col. 14). - Gengiviti tossiche e medicamentose (col. 15).

Definizione e generalità

Per gengivite s'intende un processo infiammatorio, acuto o cronico, circoscritto alle gengive, vale a dire a quella porzione della mucosa orale che circonda i colletti dei denti e ricopre i processi alveolari. Spesso il processo infiammatorio non rimane limitato alle gengive, ma interessa contemporaneamente anche la mucosa delle guance, delle labbra, del palato, della lingua; si suol parlare allora di stomatite (v. STOMATITI). Poiché il limite tra g. e stomatite non sempre è netto, alcuni AA. trattano il capitolo sotto il nome di gengivostomatiti. Molte volte, però, esiste netta la distinzione tra le due forme di flogosi, sicché sono giustificati i termini distinti di g. e di stomatite. Se poi il processo infiammatorio della g. marginale si approfonda e interessa il *paradenzio*, cioè i tessuti di sostegno del dente, quali il *bordo osseo alveolare*, il *legamento alveolodentale*, il *cemento radicolare*, si parla allora di *parodontiti* (v.; v. anche: PARODONTOPATIE).

Gengivite marginale

È la forma di g. più frequente ad osservarsi; può presentarsi in forma acuta o cronica. In molti casi ha origine da causa irritante locale; a volte può essere in rapporto a malattie generali. Tra le cause etiologiche locali i depositi di tartaro occupano un posto di notevole importanza (g. da tartaro [fig. 1]).

Il tartaro si presenta come una massa calcificata che si forma sulla superficie dentaria e ad essa aderisce. In rapporto alla sua topografia il tartaro viene suddiviso in tartaro sopragengivale e tartaro sottogengivale; è molto aderente al dente con tendenza ad infiltrarsi nello spazio alveolodentale e a ledere i fasci legamentosi del desmodonto. Il tartaro sopragengivale (visibile) di colore bianco o bianco-giallastro si rinvie coronalmente rispetto alla cresta marginale gengivale. Le deposizioni non sono uniformi, possono riscontrarsi su un solo dente o su una serie di denti; di solito sono interessate maggiormente le superfici buccali dei molari superiori e le superfici linguali dei denti anteriori inferiori. Quale sia il meccanismo per cui siano scelte queste zone non è chiaro; forse la corrispondenza dello sbocco del dotto di Stenone a livello dei molari superiori e per gli inferiori la vicinanza dello sbocco delle ghiandole sottomascellari o sottolinguali può far ritenere che l'azione della saliva rappresenti un fattore predominante nella formazione del tartaro in queste sedi.

Depositi abbondanti di tartaro si trovano anche sui denti che mancano di antagonisti, o che sono dolenti e perciò vengono esclusi dalla funzione masticatoria, o quando per incuria viene a mancare l'azione meccanica detergente dello spazzolino dentale. Il tartaro sottogengivale è quello aderente alla superficie dentaria al di sotto della cresta del margine gengivale per cui all'ispezione orale non è visibile. È di consistenza pietrosa, saldamente aderente alla superficie dentaria e di colore bruno scuro. In passato il tartaro sopragengivale veniva chiamato *salivare* e quello sottogengivale *sierico*, appunto perché

si pensava che il primo derivasse dalla saliva ed il secondo originasse dal siero ematico. Questi concetti non sono dimostrati; è opinione diffusa che sia l'uno che l'altro siano identici e che la saliva sia il punto di partenza di entrambi. Tuttavia recenti indagini fanno pensare che alcuni sali minerali del tartaro sottogengivale possano derivare dal siero sanguigno piuttosto che dalla saliva.

Indagini chimiche e studi condotti a mezzo di diffrazione con raggi X hanno mostrato la composizione del tartaro. Esso è costituito in massima parte di fosfato di calcio e magnesio, nella percentuale del 78%, carbonato di calcio per il 2% e del 20% di sostanze organiche e acqua. Oltre a questi componenti chimici il tartaro contiene una sostanza organica di base, formata da cellule epiteliali desquamate, leucociti, detriti alimentari e vari tipi di batteri e di funghi.

Il tartaro, depositandosi a strati sempre più spessi sui colletti e sulle corone dei denti, provoca, con la sua azione diretta sulla gengiva, fatti infiammatori catarrali, escoriazioni ed anche ulcere; e la sua completa rimozione è di fondamentale importanza nel trattamento parodontale.

Altre cause etiologiche locali delle g. marginali sono: le otturazioni debordanti; gli apparecchi protesici irrazionali e quelli ortodontici, specialmente quelli forniti di elastici per le trazioni dentali, ed ancora l'azione traumatizzante determinata dall'uso improprio dello spazzolino dentale. Va ricordato pure l'intasamento di cibo negli spazi interdentali; il cibo carneo, fibroso, in modo particolare, si insinua tra i denti e se non viene rimosso va incontro a putrefazione; si liberano allora sostanze tossiche che agiscono come irritanti chimici e svolgono la loro azione nociva specialmente sulle papille interdentali. Nei soggetti poi a respirazione prevalentemente orale si osserva la g. marginale in corrispondenza dei denti anteriori, mentre il margine gengivale nei tratti posteriori delle arcate non subisce alterazioni, purché la funzione masticatoria in quelle zone sia normale. Nella respirazione orale, difatti, oltre ad un minore potere di difesa dell'epitelio, viene a mancare la frizione delle labbra contro le gengive, per cui i detriti che si accumulano attorno ai denti anteriori non vengono rimossi e il bordo gengivale ne rimane danneggiato.

Nelle malposizioni dentarie, specie negli affastellamenti dei denti, si accentuano i recessi in cui ristagnano i detriti alimentari, che costituiscono il *pabulum* per i germi, responsabili della g.

La mancanza di funzione dei denti determinata da malocclusione, o da perdita di denti antagonisti, favorisce l'insorgenza della malattia anche per la perdita di tonicità della gengiva in rapporto alle cessate stimolazioni fisiologiche. La somministrazione di sostanze simpaticomimetiche e parasimpaticolitiche che determina la diminuzione del flusso salivare, costituisce una causa coadiuvante.

Tra le cause generali che più frequentemente possono favorire l'insorgenza della g. marginale vanno ricordate soprattutto: il diabete fra le malattie del ricambio, la nefrite, i disturbi gastroenterici, le disfunzioni ormonali, la gravidanza, la tbc. L'associarsi della cattiva igiene orale favorisce l'insorgere e l'aggravarsi dell'affezione.

L'infiammazione limitata al bordo gengivale può essere di tipo catarrale, oppure può mostrare una tendenza all'ipertrofia delle papille e dei margini gengivali (v. sotto: *gengivite cronica iperplastica*).

Il quadro clinico si manifesta con tumefazione e arrossamento dapprima intenso, che poi diviene blaugastro, della gengiva marginale e specialmente delle papille interdentali; queste sanguinano facilmente anche in seguito a lievi traumatismi, e può essere osservata una modica secre-

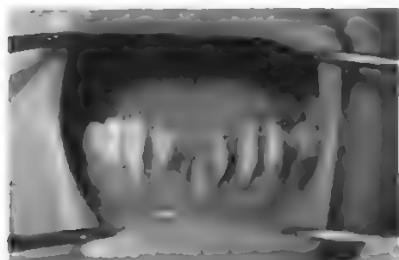


Fig. 1. Deposito di tartaro in soggetto parodontopatico. (Osservazione Grippaudo).

zione sierosa dell'orlo gengivale. La g. marginale può essere localizzata in una zona circoscritta a uno o più denti, o interessare tutto il bordo gengivale.

La cura consiste nell'eliminazione delle cause determinanti, sia locali, sia generali: perciò consiste nell'asportare la deposizione del tartaro sui denti; la periodica ablazione strumentale di esso si attua mediante raschiatoi, o apparecchi ad ultrasuoni, o, quando è inveterato e duro, mediante particolari frese montate su trapano. Saranno osservati i corretti rapporti anatomici fra un dente e quelli ad esso adiacenti ed i suoi antagonisti. Sarà osservata la corretta attuazione e applicazione delle ricostruzioni e degli apparecchi protesici e ortodontici; si renderà efficiente la masticazione, si cercherà di eliminare la respirazione boccale, liberando le vie nasali dalle vegetazioni adenoidi, facendo asportare le tonsille ipertrofiche; si curerà lo stato generale e sarà fatta osservare, infine, una scrupolosa igiene del cavo orale.

Gengivite ulcerosa

Da alcuni AA. detta ulceronecrotica, si osserva in prevalenza nei bambini e negli adulti fra i 18 e i 25 anni. È legata alla presenza dei denti, perciò non si riscontra nel soggetto edentulo o nei primi mesi di vita. La causa etiologica è stata attribuita all'associazione microbica fusospirillare: oggi però non si ammette più la specificità di tali germi, perché gli spirilli e i bacilli fusiformi si riscontrano abbondanti anche nella bocca di individui sani. Accanto alla prevalente associazione fusospirillare partecipano alla flogosi della gengiva anche altri germi che pullulano, abitualmente, allo stato saprofitico nel cavo orale.

Per l'insorgenza della malattia ha importanza la labilità dei poteri di difesa dell'organismo, quale si riscontra nel linfatismo, negli stati diskrasici, nella diatesi essudativa, nelle intossicazioni, specie in quelle endogene da insufficienza epatica, nel diabete, nelle disfunzioni ormoniche, nelle distonie neurovegetative, etc. A questo substrato organico quasi sempre si associa un fattore locale quale una gengivopatia localizzata sovente da una carie interstiziale, una disodontiasi del III molare, un ristagno alimentare, una soluzione di continuità gengivale da causa traumatica. La malattia, che ha in genere un decorso acuto, s'inizia clinicamente con arrossamento e tumefazione degli orli gengivali vestibolari cui fa seguito l'instaurarsi di lesioni ulcerose in corrispondenza della papilla interdentale che viene come decapitata; tali ulcerazioni si possono estendere alla gengiva aderente e successivamente possono interessare anche la mucosa delle guance, delle labbra e della lingua con un quadro di stomatite ulcerosa. La gengiva dell'arcata inferiore è la più frequentemente colpita. Le ulcerazioni hanno carattere necrosante, si approfondano nello spessore della mucosa e si presentano con bordi irregolari, tumefatti, tagliati a picco: il fondo sanguina facilmente ed è ricoperto da essudato grigiastro costituito in parte da cellule in sfacelo, detriti alimentari e germi di varia natura. L'essudato, messo nell'acqua, si dissolve a differenza delle pseudomembrane. Attorno all'ulcerazione non si nota né edema né indurimento: è questo un carattere differenziale con l'ulcerazione del noma. La gengiva, la cui parte marginale è distrutta, appare distaccata dai denti, che possono anche vacillare. Nelle forme gravi si possono avere emorragie e necrosi ossea per la propagazione del processo infettivo ai tessuti sottostanti. È presente un risentimento linfonodale mentre la febbre non presenta grandi elevazioni termiche. L'alito è fetido, la salivazione abbondante e i dolori sono assai forti ed esacerbati dai movimenti di masticazione e di deglutizione.

In generale, la prognosi è favorevole, poiché raramente la malattia acquista il carattere di particolare gravità.

La terapia si giova dell'uso di collutori e di tocature delle ulcerazioni, dopo averle asciugate dalla saliva, con ac. tricloroacetico o con una soluzione di ac. cromatico chimicamente puro.

Gli sciacqui con infuso di foglie di coca al 5% giovano per calmare il dolore. Di grande aiuto, anzi determinanti, nell'evoluzione della malattia sono gli antibiotici. Utili sono anche unguenti per applicazioni locali contenenti antibiotici associati a cortisonici.

È bene astenersi dal fare estrazioni dentarie nella fase acuta per non aprire nuove vie ai germi e, in caso di necrosi ossea, aspettare a rimuovere il sequestro quando esso si sia delimitato.

Gengivite legata all'eruzione dei denti

L'eruzione dei denti sia decidui che permanenti, quando presenta difficoltà, può dar luogo ad una sintomatologia gengivale più o meno imponente con alterazione dei tessuti mucosi e sottomucosi in corrispondenza del dente in eruzione (v. DENTI; DISODONTIASI).

Gengivite streptococcica

Non è di frequente osservazione; insorge sia nei bambini che negli adulti soprattutto in condizioni generali dell'organismo alquanto defedate. S'inizia bruscamente e resta limitata alla gengiva marginale di pochi denti, ma può interessare rapidamente tutte le zone dei colletti che mostrano un'intensa vasodilatazione e un'imponente infiltrazione di polinucleati. L'esame dell'infiltrato gengivale rivela la presenza prevalente di streptococchi del tipo *viridans*.

Il sintomo più importante è dato dal colore scarlatto che assume la gengiva marginale che si presenta brillante, tumefatta ed edematosa. A tale sintomo si accompagna il deposito di una placca batterica sui denti interessati (fig. 2). Raramente la g. streptococcica si estende alla gengiva aderente; in questi casi si possono avere i segni di una compromissione settica generale con febbre e risentimento linfoghiandolare.

La terapia consiste in una rigorosa igiene orale e nell'uso di antibiotici e di sulfamidici per via locale e generale.

Gengivite erpetica

È causata dal virus dell'*herpes simplex* ed interessa prevalentemente i bambini anche molto piccoli, ma può intervenire anche negli adulti. Difficilmente si ha occasione di osservare questi pazienti quando presentano il primitivo stadio eritematoso della mucosa gengivale interessata; più facile è invece osservare le caratteristiche vescicole brillanti e disposte a grappolo che su di essa si sviluppano. Tali vescicole dopo ca. 24 h si ulcerano ricoprendosi, dove i traumatismi di un organo in movimento quale è la bocca lo permettano, di uno strato di fibrina (fig. 3). Le ulcere possono essere isolate o fondersi fra loro a for-

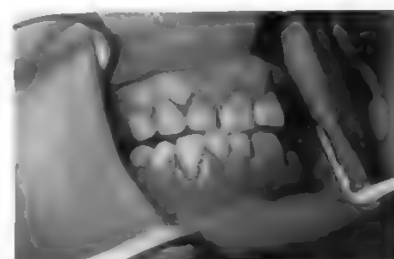


Fig. 2. G. streptococcica. (Osservazione Grippaudo).

Fig. 3. *Herpes* a localizzazione gengivale. (Da Benagiano).

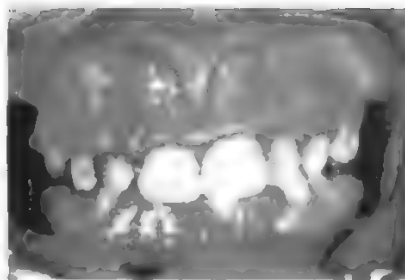
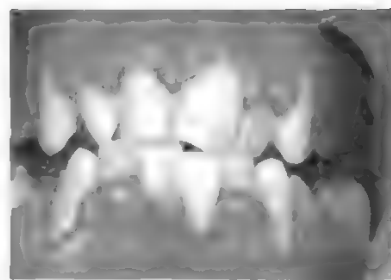


Fig. 4. *G. iperplastica*. (Osservazione Grippaudo).



mare ulcere di dimensioni più importanti ed irregolari. Con la presenza delle ulcere si può contemporaneamente osservare una seconda *poussée* di vescicole confluenti o isolate.

All'esame microscopico si riscontra un accumulo di liquido che dissocia le cellule dello strato basale della mucosa. Le cellule della parete della vescicola o in stretta vicinanza con essa presentano inclusioni nucleari che sono considerate colonie di virus.

La *g. erpetica* è caratterizzata dall'insorgenza acuta accompagnata da febbre e polso frequente. Il sintomo dominante è il dolore, che si esacerba ad ogni minimo movimento della bocca e con l'ingestione di cibo solido o piccante. A differenza della *g. ulcerosa*, le ulcere si riscontrano quasi esclusivamente sulla gengiva aderente e variano di dimensioni da 0,5 mm ad 1 cm ca. di diametro per la fusione di molte ulcere elementari che sono di forma rotondeggiante. I margini sono lievemente rilevati e circondati da una marcata areola rossa. Queste ulcere, diversamente dalla *g. ulcerosa*, non sanguinano facilmente. Il paziente affetto da *g. ulcerosa* si lamenta di avere una bocca sanguinante mentre quello affetto da *g. erpetica* si lamenta di avere una bocca dolente.

Per la *g. erpetica* non esiste un trattamento specifico. Utili sono i lavaggi buccali con un collutorio disinfettante (alcol iodato), e le pennellature con tintura di iodio e glicerina. Nelle forme più gravi è bene istituire una terapia antibiotica, per prevenire l'infezione delle lesioni ulcerose.

Gengivite da *Candida*

L'infezione da *Candida albicans* interessa, di solito, tutta la bocca e predilige i bambini e gli adulti che trascurano la loro igiene orale. Si è fatta più frequente da quando l'abuso di antibiotici ha alterato l'equilibrio della flora batterica orale. È caratterizzata dalla presenza di chiazze biancastre irregolari, rilevate e di aspetto cremoso. Tali chiazze sono di solito facilmente rimovibili presentando però gli strati più profondi una maggiore aderenza. Dopo la rimozione il tessuto mucoso sottostante appare arrossato ed è modicamente dolente. Decorre altrimenti asintomatica, se si eccettua la sintomatologia obiettiva.

La terapia si basa prevalentemente sull'uso di nistatina per via topica, 4 volte al dì, e sull'eventuale impiego, sempre per via topica, di una soluzione acquosa all'1 % di violetto di genziana.

Gengivite cronica iperplastica

Per *g. cronica iperplastica* si intende una flogosi cronica delle gengive con ipertrofia ed iperplasia, talora di notevole entità, della mucosa gengivale (fig. 4).

L'affezione può presentarsi in tutte le età e varie sono le ipotesi avanzate per quanto riguarda l'etiologia. Alcuni AA. attribuiscono importanza al fattore infiammatorio o infettivo; altri invece danno maggiore importanza a fattori circolatori, alla costituzione timolinfatica, alle disfun-

zioni ormonali specialmente della tiroide, dell'ipofisi e dell'ovaio e ad intossicazioni endogene ed esogene. La *g. iperplastica* si osserva spesso in gravidanza ed è riferita al diverso equilibrio ormonale che interviene durante la gestazione. Viene inoltre attribuita importanza anche a diversi fattori locali quali le malocclusioni, il bruxismo, la respirazione orale, il tartaro salivare, le otturazioni improprie dei denti, le protesi inadeguate, i microtraumi ripetuti e l'alterata composizione chimica della saliva. La *g. iperplastica* può manifestarsi circoscritta ad una porzione della gengiva attorno ad uno o più denti assumendo un aspetto polipoide oppure può essere diffusa fino ad interessare la gengiva delle due arcate. L'ipertrofia può essere di modica proporzione ed interessare con maggiore intensità le papille interdentali, oppure può assumere i caratteri di una voluminosa tumefazione diffusa a tutta la gengiva, sia dal lato vestibolare che da quello linguale, con l'aspetto di grossi cercini carnosì irregolari, bernoccoluti o moriformi, di colorito rosso vinoso, facilmente sanguinanti, in mezzo ai quali scompaiono, sommerse, le corone dei denti. Alla palpazione, il tessuto ipertrofico presenta una consistenza duro-elastica ed appare indolore. Quando su di esso si esercita una pressione con uno strumento bottonuto, si realizza una classica fovea per la presenza di edema, che scompare più o meno velocemente a seconda del prevalere del tessuto connettivo organizzato o meno. L'aumento di volume della gengiva determina una maggiore altezza dello spazio fisiologico fra gengiva e colletto del dente con la formazione di una tasca falsa che, quando si approfonda, anche a carico della radice, a formare una tasca vera, prende nel suo insieme il nome di tasca combinata.

La terapia consiste nel regolare le turbe ormoniche, nell'eliminare tutte le cause locali (ablazione del tartaro, rifacimento delle otturazioni dentarie debordanti, applicazione di protesi corrette, cura delle malocclusioni, etc.) e nell'escissione chirurgica della gengiva ipertrofica fino al limite di demarcazione fra questa e la gengiva sana (gengivectomia). Una forma clinica di *g. iperplastica* è la *g. gravidica*. Fin dai primi mesi di gravidanza si possono stabilire nella bocca di una gestante disturbi circolatori che si manifestano con turgore e cianosi delle labbra e delle gengive; si possono anche avere emorragie gengivali sia spontaneamente che al minimo trauma. Da questo quadro anatomopatologico di semplici fatti iperemici si passa ad una vera e propria *g. di tipo produttivo*. La gengiva appare congesta, di colore rosso-bruno, facilmente sanguinante, non dolente, con iperplasia accentuata, specialmente a carico delle papille interdentali. Le zone iperplastiche possono divenire sessili o peduncolate. Dopo l'espletamento del parto, pur avendo una certa regressione dei fenomeni, non si ha per solito una completa guarigione, per cui sarà utile la consueta terapia chirurgica.

Una seconda forma clinica di *g. iperplastica* è rappresentata dalla *g. da difenilidantoina* che si riscontra in pazienti epilettici, per lo più di età giovanile, curati con derivati

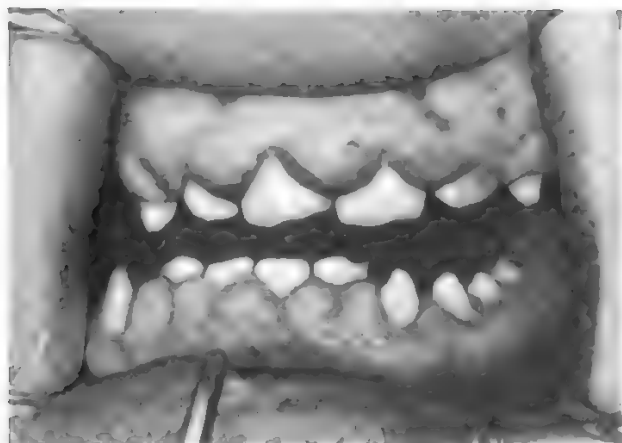


Fig. 5. G. da difenilidantoina: si nota iperplasia della gengiva che è di colorito rosa-pallido e di consistenza fibrosa con scarsa tendenza all'emorragia. (Da Thoma).

idantoinici. S'inizia nella maggioranza dei casi tra i 15 e i 60 giorni dall'inizio della cura. I sintomi iniziali consistono in un impallidimento ed ingrossamento dell'orletto gengivale, che aumenta progressivamente; nelle forme avanzate si ha una rilevante iperplasia delle gengive, che può arrivare ad abbracciare le corone dei denti e superarle creando un ostacolo alla masticazione (fig. 5). Le gengive possono essere interessate in parte o nella loro totalità; il colorito è rosa pallido, la consistenza fibrosa. Si nota scarsa tendenza all'emorragia, non vi è dolorabilità, a meno che non intervengano complicazioni secondarie. Il processo è cronico con possibilità di regressioni dopo la sospensione del farmaco che, tuttavia, non sempre consente una regressione rapida e completa della g.

Persistendo l'affezione, le lesioni si approfondano e vi partecipa il paradenzio; si ha allora mobilità dei denti e a volte la loro caduta. Istologicamente si nota iperplasia degli elementi epiteliali dello strato spinoso e a volte formazione di perle cornee, edema del tessuto connettivo sottomucoso seguito da infiltrazione parvicellulare con reazione reticoloistiocitaria.

Il trattamento terapeutico, nelle forme lievi, consiste nella sospensione del farmaco, nella cauterizzazione delle zone ipertrofiche. Nelle forme gravi in cui la gengiva ricopre i denti, si rende necessaria l'exeresi chirurgica insieme alla sospensione del farmaco.

Gengiviti in corso di avitaminosi

La g. è spesso un sintomo di numerose avitaminosi (v.) del gruppo B quali ad es. la riboflavina o la Vit. B₁₂. Nelle anemie si hanno lesioni orali e la g., da sola o insieme alla stomatite e alla glossite, può costituire il primo sintomo della malattia. Anche nel corso di avitaminosi A e D₂ si ha una g., ma dove questa malattia assume un carattere preminente e primitivo è nell'avitaminosi C o scorbuto. Le gengive marginali si arrossano e diventano tumefatte, presentando segni di emorragia e di ecchimosi sottomucose. Le emorragie sono dovute ad alterazioni della sostanza intercellulare degli endoteli dei vasi sanguigni. La tumefazione della gengiva marginale determina la formazione di una tasca vera e propria in cui si accumulano detriti alimentari e germi con il successivo instaurarsi di fatti infiammatori acuti purulenti anche di notevole gravità. Si possono realizzare anche fatti ulcerativi delle gengive con formazione di pseudomembrane.

Con l'estensione delle lesioni si realizza un quadro di stomatite scorbutica con ulteriore compromissione dello stato generale. La terapia della g. scorbutica richiede l'attuazione di norme igieniche del cavo orale e, oltre ad una terapia antibiotica locale e generale se del caso, l'indispensabile apporto di Vit. C sotto forma di medicamento o di alimenti freschi che la contengano (v. anche: BARLOW, MORBO DI SCORBUTO).

Gengiviti in corso di malattie generali

La g. è un sintomo che interviene nel corso di numerose malattie generali dell'organismo. In alcuni casi assume un carattere di particolare preminenza e di frequente osservazione e tale da divenire il sintomo che maggiormente necessita di un'adeguata terapia anche in caso di remissione della malattia generale. La leucemia, nelle sue forme acute e cronica, produce manifestazioni polimorfe a carico della bocca, specialmente evidenti nelle gengive che appaiono tumefatte, ecchimotiche ed ulcerate, e sanguinano facilmente (fig. 6). I denti vacillano, la salivazione è abbondante e l'alito è fetido. Quasi sempre vi è compromissione delle ghiandole sottomascellari e latero-cervicali. Spesso questi malati, ignorando la loro malattia generale, ricorrono all'odontoiatra preoccupati della sintomatologia orale. L'esame ematologico imporrà l'esatta diagnosi.

Nell'agranulocitosi e nelle sindromi agranulocitiche, idiopatiche o secondarie ad infezioni e ad intossicazioni da sulfamidici, piramidone, etc., insieme alla leucopenia si hanno manifestazioni patologiche orali, specie gengivali, con ulcerazioni dal fondo sanioso che rapidamente si estendono in superficie ed in profondità.

Gengiviti specifiche

Per quanto riguarda la malattia tubercolare merita richiamare l'attenzione sulla possibilità non tanto rara di una prima infezione tubercolare attraverso la via gengivale. Questo complesso primario da inoculazione esogena colpisce soggetti indenni e prevalentemente bambini. L'ulcerazione si stabilisce in genere su una precedente lesione della mucosa gengivale, ed è di forma ellittica, superficiale, non dolente, con i bordi sottili e scollati al di sotto dei quali si notano punti giallastri caratteristici. Si accompagna ad adenopatia satellite. Dopo qualche settimana l'ulcerazione guarisce e persiste l'adenite, che in qualche caso può divenire dolente e assumere l'aspetto di un'adenite tubercolare caseosa.

La diagnosi è confermata dalla cutireazione alla tubercolina che diviene positiva dopo 2-3 settimane, dagli esami batteriologici e dall'inoculazione in animale recettivo del materiale prelevato dai bordi dell'ulcera.

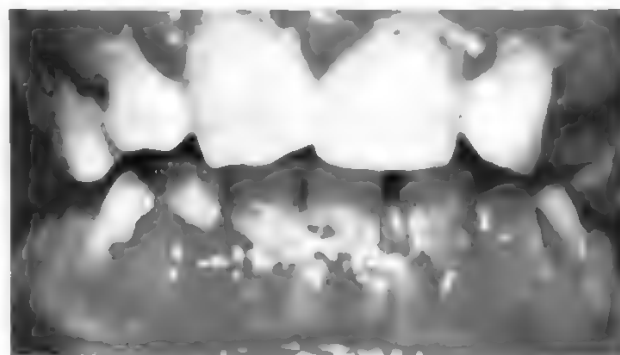


Fig. 6. Leucemia linfode acuta: tumefazione e cianosi diffusa del tessuto gengivale; gengivorragia prevalentemente a carico degli spazi interdentali, abbondanti detriti poltacei in corrispondenza delle superfici vestibolari. (Da Benagiano).



Fig. 7. G. bismutica: si nota la pigmentazione bismutica che forma sulla gengiva un orlo marginale di color grigio-ardesia continuo. (Da Thoma).

Per quanto riguarda la malattia *luetica* bisogna ricordare che la sifilide può avere come sede iniziale extragenitale la superficie gengivale. Il sifiloma primario, di consistenza dura cartilaginea con infiltrazione sottomucosa e adenopatia satellite, presenta un'ulcerazione dai margini frastagliati e tagliati a picco sul fondo sanioso.

Gengiviti tossiche e medicamentose

1. *Gengivite mercuriale*. - Il mercurio somministrato a scopo terapeutico viene eliminato, oltre che per i vari emuntori, anche con la saliva ed esercita perciò la sua azione tossica sulla gengiva e sulla mucosa orale. Si stabilisce così la g. mercuriale, favorita dal cattivo stato igienico della bocca. All'inizio si ha la cosiddetta g. d'allarme di Fournier, che si manifesta con una tumefazione e scollamento del bordo gengivale attorno ad un dente cariato o ad una radice o, più spesso, dietro il III molare inferiore, specialmente dal lato sul quale il malato è abituato a dormire.

Le lesioni si estendono in seguito in corrispondenza degli incisivi inferiori; la gengiva tumefatta e dolente presenta sul margine libero un orlo vestibolare rosso leggermente ulcerato. I denti divengono mobili e il malato avverte in bocca sapore metallico mentre la salivazione diviene abbondante. È presente una modica tumefazione delle ghiandole salivari e dei linfonodi sottomandibolari.

Se non si sospende la terapia mercuriale la sintomatologia si aggrava nel quadro di una stomatite mercuriale; tutta la mucosa orale diviene rossa, tumefatta, molto dolente; l'alito diviene fetido, la salivazione assai abbondante. Il malato appare agitato e insonne. È però da rilevare che le g. mercuriali sono quasi del tutto scomparse, in concomitanza con l'attuale scarsissimo impiego del mercurio a scopo terapeutico.

Va ricordato inoltre che la g. mercuriale si può presentare in corso di intossicazione professionale da mercurio (v. IDRARGIRISMO).

2. *Gengivite bismutica*. - Si differenzia da quella mercuriale per la sua benignità. È caratterizzata dalla pigmentazione bismutica dovuta al deposito sulla gengiva di granuli di bismuto sotto forma di solfuro di bismuto nero. Questi granuli, portati dal sangue, si depositano nelle papille del corion. La pigmentazione forma sulla gengiva un orletto marginale continuo o discontinuo, di colorito grigio ardesia (fig. 7). Sulla mucosa pigmentata può stabilirsi un processo infiammatorio ulcerativo che può persistere a lungo anche dopo la sospensione della terapia bismutica.

3. *Gengivite saturnina*. - Si può avere nei tipografi, nei pittori e negli operai addetti alle industrie in cui viene usato il piombo (fabbriche di colori, accumulatori, etc.), quale manifestazione dell'intossicazione da tale metallo. In corrispondenza del margine libero gengivale si forma il cosiddetto orlo saturnino (orlo di Burton) costituito da una striscia larga da 1 a 3 mm, di colore grigio-turchino soprattutto in corrispondenza dei denti incisivi e canini. Quest'orlo è formato dai depositi, nella gengiva, di piombo sotto forma di solfuro di piombo nero e insolubile. Eliminata la causa l'orlo gengivale scompare (v. SATURNISMO).

4. *Gengivite da rame*. - È caratterizzata da una listarella violacea o verdastro lungo il bordo gengivale libero, che appare modicamente tumefatto. Si osserva nei brunitori e nei tornitori di rame.

5. *Gengivite argirica*. - Per l'uso prolungato di preparati d'argento si può realizzare nelle gengive il deposito di argento metallico, che si manifesta con l'apparizione di una listarella brunastra blu-scuro lungo il bordo gengivale libero. In casi di grave intossicazione la colorazione blu-scuro si ha anche su tutto il corpo, specie sulle parti scoperte di esso.

6. *Gengivite da difenilidantoina*. - V. sopra: *gengivite cronica iperplastica*.

Bibliografia

- Benagiano A., *Patologia odontostomatologica*, 1977, UTET, Torino.
Paparella M. M., Shumrick D. A., *Otorinolaryngology*, 1973, Saunders, Philadelphia.
Thoma H., *Oral Pathology*, 1950, Mosby, St. Louis.

GUIDO GRIPPAUDO

GENITALE FEMMINILE APPARATO

F. *appareil génital féminin*. - f. *female genital apparatus*. - T. *weiblicher Genitalapparat*. - s. *aparato genital femenino*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Aborto	ABORTO (I, 49)
Anatomia, embriologia, fisiologia, semeiotica generali dell'apparato genitale femminile	GENITALE FEMMINILE APPARATO
Anatomia e fisiologia dei singoli organi	ANNESSI UTERINI (II, 8); FECONDAZIONE; MAMMELLA; OVAIO; TUBA UTERINA; UTERO; VAGINA; VULVA
Annessiti	ANNESSI UTERINI (II, 20)
Castrazione	CASTRAZIONE (III, 1119)
Chirurgia	ANNESSI UTERINI (II, 67); CESAREO TAGLIO (III, 1918); COLPOCELIOTOMIA (IV, 715); COLPOTOMIA (IV, 729); GRAVIDANZA EXTRAUTERINA; PARTO; PERINEO; UTERO; VAGINA
Climaterio	CLIMATERIO (IV, 134); MENOPAUSA
Coito	COITO (IV, 319)
Congestione pelvica femminile	GENITALE FEMMINILE APPARATO
Controllo delle nascite	CONTROLLO DELLE NASCITE (IV, 1002); ANTICONCEZIONALI FARMACI (II, 239)
Disgenesie gonadiche	GONADICHE DISGENESIE
Eclampsia	GESTOSI
Endometriosi	ENDOMETRIOSI (V, 2115)
Ermafroditismo	ERMAFRODITISMO E PSEUDO-ERMAFRODITISMO (VI, 105)

ARGOMENTI	RIMANDI
Fecondazione	FECONDAZIONE (VI, 1050); GRAVIDANZA
Fecondazione artificiale	FECONDAZIONE ARTIFICIALE
Fistole	GENITALE FEMMINILE APPARATO
Frigidità	FRIGIDITÀ (VI, 2007)
Gametogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103)
Gestosi	GESTOSI
Gonadi	GONADI; OVAIO
Gonorrhea	GENITALE FEMMINILE APPARATO; GONORREA
Gravidanza	GRAVIDANZA e relativo quadro sistematico
Gravidanza extrauterina	GRAVIDANZA EXTRAUTERINA
Ipergonadismo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO
Ipogonadismo	IPERGONADISMO E IPOGONADISMO
Ipoplasia genitale	GENITALE FEMMINILE APPARATO
Malformazioni congenite	GENITALE FEMMINILE APPARATO; ERMAFRODITISMO E PSEUDERMAFRODITISMO
Menopausa	MENOPAUSA; v. anche: CLIMATERIO (IV, 134)
Mestruazione e sue anomalie	MESTRUAZIONE
Morte intrauterina del feto	FETO; (VI, 1535); GRAVIDANZA
Organogenesi	GENITALE FEMMINILE APPARATO; <i>organogenesi</i>
Orgasmo	COITO (IV, 322)
Ormoni gonadotropi	GONADOTROPI ORMONI; IPOFISI
Ormoni sessuali femminili	SESSUALI ORMONI; ISTERIGENE SOSTANZE
Ovogenesi	GAMETOGENESI; OVAIO
Parto	PARTO
Patologia dell'ovaio	ANNESSI UTERINI (II, 20; 29; 33; 39; 46); GENITALE FEMMINILE APPARATO
Patologia dell'utero	UTERO; GENITALE FEMMINILE APPARATO
Patologia della tuba	ANNESSI UTERINI (II, 21; 29; 33; 64); GENITALE FEMMINILE APPARATO
Patologia della vagina	VAGINA; GENITALE FEMMINILE APPARATO
Patologia della vulva	VULVA; GENITALE FEMMINILE APPARATO
Pelvicelluliti	PELVICELLULITI
Placenta	PLACENTA; FETOPLOACENTARE CIRCOLAZIONE (VI, 1542)
Prolasso dell'apparato genitale femminile	GENITALE FEMMINILE APPARATO
Pseudoermafroditismo	ERMAFRODITISMO E PSEUDERMAFRODITISMO
Pubertà	PUBERTÀ
Puerperio	PUERPERIO
Regolazione neuroendocrina	IPOFISI; IPOTALAMICI FATTORI; IPOTALAMO; GONADOTROPI ORMONI; SURRENALI GHIANDOLE
Semeiotica	OSTETRICO-GINECOLOGICO ESAME; AMNIO (I, 1539); AMNIOSCOPIA (I, 1551); ANNESSI UTERINI (II, 18); CULDOSCOPIA (IV, 1618); CITODIAGNOSTICA (IV, 90); COLPOSCOPIA (IV, 725); GENITALE FEMMINILE APPARATO; GRAVIDANZA; ISTEROSALPINGOGRAFIA; LAPAROSCOPIA; PRENATALE DIAGNOSI
Semeiotica endocrina	OSTETRICO-GINECOLOGICO ESAME
Sifilide	GENITALE FEMMINILE APPARATO; SIFILIDE
Sterilità	STERILITÀ
Sterilizzazione	STERILIZZAZIONE
Tbc	GENITALE FEMMINILE APPARATO; TUBERCOLOSI UROGENITALE
Traumi	ABORTO (I, 82); COITO, LESIONI DA (IV, 324); DIFLORAZIONE (IV, 2032); UTERO; VAGINA; VULVA
Tumori	ANNESSI UTERINI (II, 46; 64); UTERO; VAGINA; VULVA

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA	col. 18
FISIOLOGIA	col. 30
SEMEIOTICA	col. 32
ASPETTI DI PATOLOGIA	col. 34

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità di anatomia macroscopica (col. 18): Ovaio. - Tuba. - Utero. - Vagina. - Genitali esterni o vulva. - Vasi e nervi (col. 23). - Organogenesi (col. 25): Ovaio. - Vie genitali. - Genitali esterni.

Generalità di anatomia macroscopica

L'apparato genitale femminile (fig. 1) consta essenzialmente di due componenti: *a*) di un organo pari, l'ovaio o gonade femminile, deputato sia alla funzione gametogenica (produzione di cellule uovo) sia a quella endocrina (produzione di ormoni), e *b*) delle vie genitali, rappresentate da un lungo condotto che dalle vicinanze dell'ovaio raggiunge la superficie esterna e in cui si possono riconoscere tre diversi tratti: le *trombe* o *tube uterine* (del Falloppio) od *ovidutti* (organi pari), l'*utero* e la *vagina* (organi impari). Quest'ultima si apre in superficie a livello di una complessa formazione cui si dà il nome di *organi genitali esterni* o *vulva*. Ovaio, tube, utero e vagina costituiscono, per contro, gli *organi genitali interni*. All'ovaio, alle tube e alle loro connessioni peritoneali si dà inoltre anche il nome di *annessi uterini* (v.).

Ovaio

È la ghiandola sessuale o gonade femminile. È situato nella piccola pelvi (uno per ciascun lato) sulla faccia posteriore del legamento largo cui è connesso mediante il *mesovario* (figg. 2 e 3). L'ovaio ha la forma di una mandorla il cui asse presenta notevoli variazioni legate a vari fattori (età, parità, etc.). Si descrivono due facce (laterale e mediale), due margini (anteriore e posteriore) e due poli (superiore e inferiore). La faccia laterale poggia sulla parete pelvica in corrispondenza di una depressione (*fossetta ovarica*) che può avere diversa collocazione a seconda che si tratti di femmine nullipare o multipare.

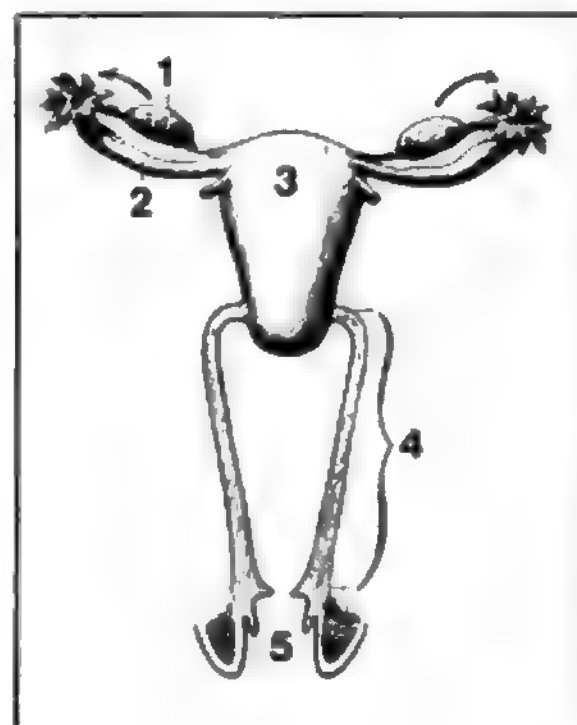
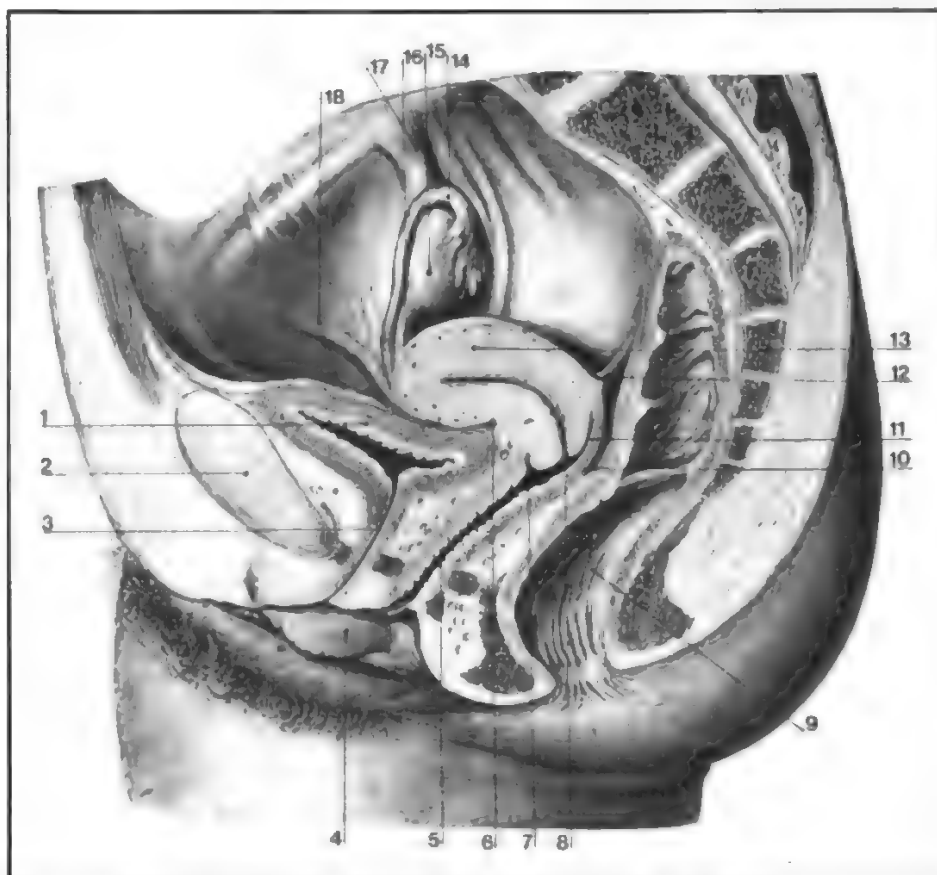


Fig. 1. Apparato genitale della donna. 1) Ovaio; 2) tuba uterina; 3) utero; 4) vagina; 5) vulva. (Du Testut e Latarjet).

Fig. 2. Sezione sagittale mediana della pelvi femminile. 1) Vescica urinaria; 2) pube; 3) uretra; 4) vulva; 5) vagina; 6) recesso vescicouterino; 7) fornice vaginale anteriore; 8) *portio*; 9) retto; 10) recesso rettouterino o di Douglas; 11) fornice vaginale posteriore; 12) legamento uterosacrale; 13) corpo dell'utero; 14) tuba uterina; 15) ovaio; 16) legamento utero-ovarico; 17) legamento sospenditore dell'ovaio (o lomboovarico); 18) legamento rotondo dell'utero. (Da Sobotta).



La faccia mediale è in genere sopravanzata dal tratto ampollare della tuba con la rispettiva mesosalpinge in modo tale che l'ovaio si venga a trovare compreso in una specie di tasca (*borsa ovarica*) aperta posteriormente. Il margine posteriore, libero, si affaccia per un tratto più o meno esteso da questa apertura, attraverso cui guarda nello scavo retto-uterino (del Douglas). Il margine anteriore corrisponde alla linea di attacco del peritoneo mesovarico lungo la quale si osserva il cambiamento di struttura tra esso e l'epitelio cubico di rivestimento ovarico (*linea di Farre-Waldeyer*). Il margine anteriore corrisponde all'ilo dell'organo. Il polo superiore dà inserzione ai *legamenti tubo-ovarico* e a quello *sospenditore dell'ovaio* (lungo il quale arrivano i vasi e i nervi ovarici). Il polo inferiore in parte è libero, mentre nel suo versante anteriore è raggiunto dal *legamento utero-ovarico* che lo connette all'angolo superiore dell'utero (figg. 2 e 3). (V. anche: OVAIO; ANNESSI UTERINI).

Tuba

È un condotto muscolo-membranoso pari che serve a dare passaggio all'uovo emesso dall'ovaio e a trasportarlo nella cavità uterina. Nella tuba avviene inoltre il processo della fecondazione. La tuba (figg. 2 e 3) si diparte dall'angolo superiore dell'utero e si dirige verso la parete laterale della pelvi terminando con un orificio che si apre nella cavità addominale (*ostio addominale*); mette in comunicazione la cavità peritoneale con quella uterina, in cui si apre attraverso il suo *ostio uterino*. Presenta un decorso flessuoso con lunghezza media di 8-12 cm e si può suddividere in quattro porzioni, che in senso mediolaterale sono: l'*interstiziale*, l'*istmica*, l'*ampollare* e l'*infundibolare* o *padiglione*. Quest'ultima parte presenta una serie di estro-

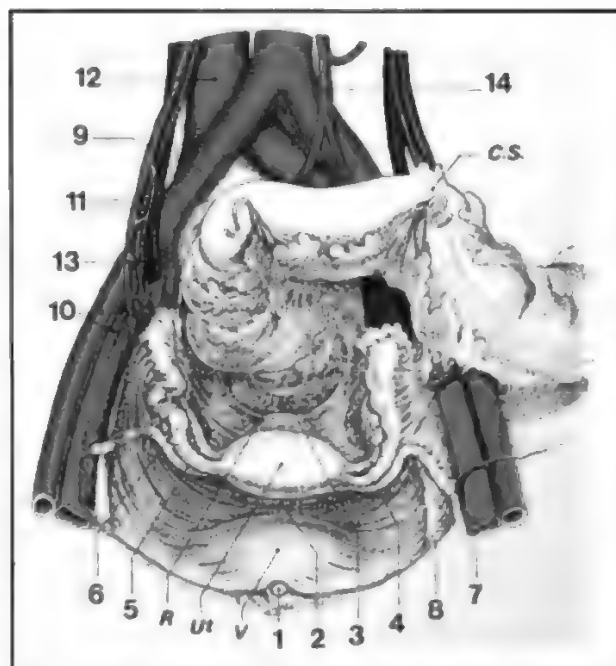


Fig. 3. Cavità pelvica nella donna. V) Vescica; Ur) utero; R) retto; C.S.) colon sigmoideo. 1) Uraco; 2) cavo vescico-uterino; 3) cavo rettouterino; 4) legamento largo; 5) legamento rotondo; 6) tuba uterina; 7) ovaio; 8) arteria ombelicale; 9) arteria iliaca comune; 10) vasi iliaci esterni; 11) vasi ovarici; 12) vena cava inferiore; 13) uretere; 14) arteria mesenterica inferiore. (Da Testut e Latarjet).

flessioni (*fimbrie*), una delle quali (*fimbria ovarica*) è più lunga e può raggiungere il polo superiore dell'ovaio. (V. anche: ANNESSI UTERINI).

La tuba è avvolta completamente dal peritoneo viscerale, dipendenza del legamento largo (*mesosalpinge*), di cui costituisce la cosiddetta ala media o superiore. Organo particolarmente mobile, la tuba segue soprattutto le modificazioni statiche uterine. È inoltre in rapporto con le anse intestinali e, a sinistra, con il colon sigmoideo.

Utero

È l'organo della gestazione, destinato ad accogliere l'uovo fecondato, a permetterne l'ulteriore sviluppo e, a termine, contribuire alla sua espulsione. È un organo impari ■ mediano (figg. 1, 2, 3) posto nello scavo pelvico tra la vescica anteriormente e l'intestino retto posteriormente. Da questi due organi è separato da due recessi o scavi o sfondati peritoneali (vescico-uterino e retto-uterino o del Douglas). Presenta una forma triangolare con base superiore e apice inferiore, classicamente paragonata a quella di una pera capovolta e leggermente schiacciata in senso anteroposteriore. Si compone di due parti fondamentali, una superiore, il *corpo*, e una inferiore, il *collo*, separate da un breve tratto intermedio, l'*istmo*. Presenta due facce (anteriore e posteriore), due margini laterali, un fondo e un apice, che trovasi infossato nell'estremità craniale della vagina. Presenta un orientamento caratteristico di « antiversoflessione » (fig. 2) legato alla presenza di due angoli d'inflessione, entrambi aperti in avanti, che si stabiliscono, l'uno (antiversione) tra l'asse della vagina ■ quello del collo uterino, l'altro (antiflessione) tra l'asse del corpo e quello del collo uterino. Per tale motivo il fondo dell'utero guarda decisamente in avanti e la faccia anteriore riposa su quella dorsale della vescica. Tale orientamento può subire notevoli modificazioni per varie cause (posizione statica, parità, ripienezza di vescica e retto, lassità dei mezzi di contenzione dell'organo, etc.).

Il peritoneo lo riveste quasi completamente, rimanendo privi di tale rapporto soltanto la faccia anteriore della porzione sopravaginale del collo e i due margini laterali, al cui livello i due foglietti, che rivestono le due sacche uterine, s'incontrano a formare il *legamento largo*.

Dagli angoli superiori dell'utero si osservano dipartirsi tre rilievi che si susseguono dall'avanti all'indietro sollevando il legamento largo in altrettante ali. L'anteriore è il legamento rotondo dell'utero che, dirigendosi in avanti e lateralmente, raggiunge il canale inguinale, lo attraversa per distribuirsi con i suoi fasci connettivali nel contesto del grande labbro. Forma il contenuto dell'ala anteriore del legamento largo ed è considerato tra i mezzi di contenzione dell'utero. Il rilievo intermedio è dovuto alla tuba uterina, il cui comportamento abbiamo già descritto. Quello posteriore è dato dal *legamento utero-ovarico*, che insieme al mesovario determina il rilievo della pagina posteriore del legamento largo o ala posteriore. Queste particolarità morfologiche a carico del legamento largo riescono ben visibili sollevando la tuba verso l'alto.

Tra gli altri mezzi di connessione dell'utero si considerano una serie di addensamenti connettivali contenuti sulla superficie del pavimento pelvico in pliche peritoneali o tra le radici di queste. In genere hanno una disposizione a mo' di tiranti che, dipartendosi dal collo uterino, si irradiano in tutti i sensi verso le pareti adiacenti. Tra queste formazioni spiccano i legamenti a direzione anteroposteriore (*uterosacrali* e *pubovesicico-uterini*) ■ quelli a direzione trasversale (*legamenti cardinali* di Mackenrodt, particolari ispessimenti del parametrio). Accanto a questi mezzi di fissità, bisogna infine far cenno dell'importanza

che rivestono a tale riguardo il tono e l'integrità anatomica dei muscoli del pavimento pelvico e perineale.

Il collo dell'utero si divide, per i particolari rapporti che contrae con la vagina, in una *porzione sopravaginale* e in una *intravaginale*, detta, più comunemente, *portio*. Quest'ultima sporge libera nella cavità vaginale, dato che la vagina s'inserisce, formando un tipico recesso o *fornice* circolare, nella parte interposta tra la sopra- e la intravaginale del collo uterino. Per comodità descrittiva il fornice viene distinto in anteriore, posteriore e laterale destro e sinistro. A causa della particolare inclinazione con cui si attua il rapporto uterovaginale, il fornice posteriore risale più in alto di quello anteriore, e si presenta rivestito dal peritoneo, per cui aggetta nello scavo del Douglas.

L'utero può entrare variamente in rapporto con le anse del tenue e con il colon sigmoideo. Da ricordare il rapporto con l'uretere, che transita a ca. 2 cm dal collo.

L'utero possiede una cavità appiattita in senso antero-posteriore, in genere virtuale (tranne che in gravidanza), la quale si continua in alto ■ lateralmente con quella tubarica e in basso si apre, tramite il suo orificio esterno, in quella vaginale. Il passaggio tra la cavità del corpo ■ quella del collo è segnato da un restringimento cui si dà il nome di orificio uterino interno. Esso corrisponde all'istmo. (V. anche: UTERO).

Vagina

È un condotto muscolomembranoso che collega la cavità uterina con la superficie esterna (fig. 2). È l'organo destinato ad accogliere il pene al momento dell'accoppiamento, nonché a dar passaggio ai prodotti della secrezione uterina, al flusso mestruale e, al momento del parto, al prodotto del concepimento con i suoi annessi. Orientata obliquamente in basso e in avanti, essa trovasi in rapporto in avanti con il trigono vescicale ■ con l'uretra e in addietro con l'intestino retto. È in rapporto con il peritoneo soltanto in corrispondenza del fornice posteriore. Nel suo decorso essa attraversa i piani muscolofasciali che costituiscono il pavimento pelvico e quello perineale. Termina con un orificio provvisto in genere di una membrana, l'*imene*, la quale può presentare forma molto variabile (semilunare, anulare, labiata, etc.). Dopo il parto, dell'imene in genere residuano delle piccole formazioni sul contorno dell'orifizio (*caruncole imenali* o *mirtiformi*).

La lunghezza dell'organo è molto variabile, misurando in media 6-7 cm, con possibilità di raggiungere valori inferiori (4-5 cm) o superiori (12-14 cm). (V. anche: VAGINA).

Genitali esterni o vulva

Comprendono: le *grandi* e le *piccole labbra*, il *clitoride*, il *vestibolo*, il *meato urinario*, l'*orificio esterno della vagina* con l'*imene* ■ alcune formazioni ghiandolari annesse (*ghiandole vestibolari maggiori e minori*); (fig. 4).

Le *grandi labbra* sono due pliche cutanee che dal monte di Venere si portano indietro sin presso l'orifizio anale delimitando la *rima* o *fessura vulvare*. I punti di riunione anteriore e posteriore di tali due pliche prendono il nome di *commessura anteriore* e *commessura posteriore* (questa ultima meglio nota come *forchetta*). Le *piccole labbra* sono due pliche cutanee, meno appariscenti delle prime, che si staccano dalla faccia interna delle grandi labbra e con il loro margine libero raramente sorpassano la rima vulvare. Tra piccole e grandi labbra vi è il *solco interlabiale*. Le piccole labbra convergono tra loro in avanti, mentre raramente esiste una loro commessura posteriore. Anteriormente, convergendo, le piccole labbra si dividono in due pliche che si pongono una al davanti e l'altra



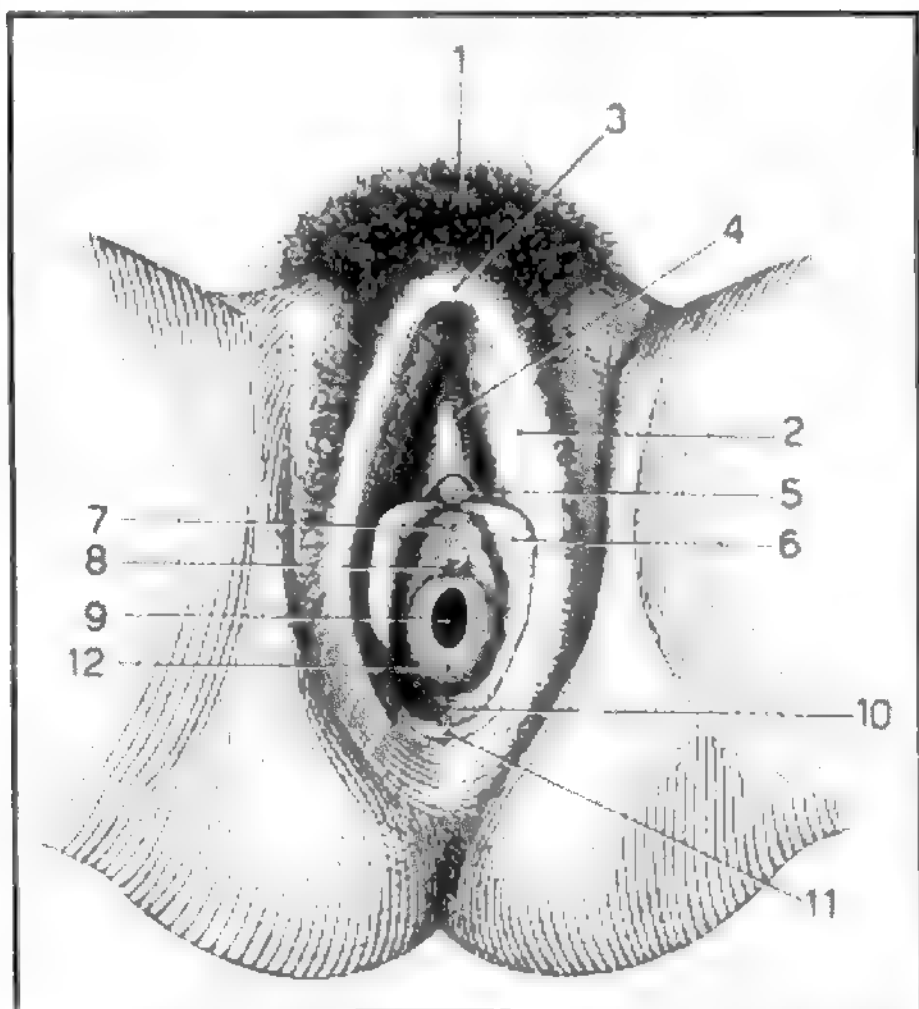


Fig. 4. Genitali esterni. 1) Monte di Venere; 2) grande labbro; 3) commissura vulvare anteriore; 4) prepuzio del clitoride; 5) clitoride; 6) piccole labbra; 7) vestibolo; 8) meato urinario; 9) orificio vaginale; 10) fossetta navicolare; 11) forchetta; 12) imene. (Da Testut e Latarjet, ridisegnata).

dietro al clitoride cui formano rispettivamente il *prepuzio* e il *frenulo*.

Il *clitoride* è un organo erettile costituito da due corpi cavernosi dotati di una radice adesa alla branca ischio-pubica e che si riuniscono tra loro a formare il *corpo* del clitoride che termina con il rigonfiamento pisiforme (*glande*). Il corpo è sostenuto dal legamento sospenditore inserito in alto sul pube. Dietro al clitoride vi è un'area denominata *vestibolo della vulva*, delimitata indietro dal meato urinario. Dorsalmente ad esso si osservano i *bulbi del vestibolo*, particolari strutture erettili disposte a ferro di cavallo a concavità dorsale abbracciante l'orificio esterno della vagina, che si osserva subito dorsalmente ad esso. Ancora più posteriormente, tra l'orificio della vagina e la forchetta, si descrive una *fossetta navicolare*.

Le ghiandole annesse alla vulva sono le *ghiandole vestibolari maggiori* del Bartolino, situate nello spessore del grande labbro e il cui dotto escretore sbocca in un solco tra il piccolo labbro e il contorno posterolaterale dell'orificio vaginale. Si descrivono inoltre le *ghiandole vestibolari minori* o *periuretrali* situate attorno all'uretra e che sboccano nei pressi del suo meato. (V. anche: VULVA).

Vasi e nervi

1. *Arterie*. — Le arterie interessate all'irrorazione degli organi dell'a.g.f. sono l'arteria ovarica, l'arteria uterina, alcune arterie vaginali, l'arteria pudenda interna e le arterie pudende esterne (fig. 5).

L'*arteria ovarica* o *arteria genitale*, ramo diretto della aorta addominale, si porta, lungo il legamento sospenditore dell'ovaio, tra le due pagine della mesosalpinge, ove si divide in un ramo ovarico (che si dispone lungo la plica mesovarica) e un ramo tubarico (che risale lungo il margine tubarico della mesosalpinge). Questi due rami si anastomizzano, in genere per inosculatione, con altrettanti

tanti rami dell'arteria uterina e assicurano l'irrorazione dell'ovaio e della tuba.

L'*arteria uterina*, ramo dell'arteria ipogastrica o, a volte, del tratto pervio dell'arteria ombelicale, si porta, tra le due pagine della radice del legamento largo, sino al margine laterale dell'utero, in corrispondenza dell'istmo. In questo decorso trasversale incrocia, ponendoglisi al di sopra, l'uretere, a ca. 2 cm dal collo uterino (rapporto di capitale importanza per la chirurgia della regione). Pervenuta all'utero, l'arteria s'infilette verso l'alto costeggiando il margine laterale dell'organo con un andamento notevolmente flessuoso. Pervenuta all'angolo superiore, si pone tra i due foglietti del legamento largo (mesosalpinge) e, biforcandosi, si anastomizza con i due rami dell'arteria ovarica. Lungo il suo decorso l'arteria dà rami per il parametrio, l'uretere, la vescica, la vagina, il collo e il corpo uterino e contribuisce all'irrorazione di tuba e ovaio. La vagina trae la propria irrorazione, oltre che dall'arteria uterina (per il suo tratto craniale) anche da alcune arterie vaginali che le provengono dall'arteria iliaca interna e dall'arteria emorroidaria media.

Gli organi genitali esterni sono irrorati da numerosi rami dell'arteria pudenda interna e, per le formazioni cutanee, dalle due arterie pudende esterne, rami dell'arteria femorale.

2. *Vene*. — Il sistema venoso, refluco degli organi endopelvici, è costituito da vasi molto cospicui e anastomizzati a formare dei plessi che si dispongono sia nel contesto della mesosalpinge (*plessi utero-ovarico e pampiniiforme*) sia tra le due pagine del legamento largo lungo il decorso dell'arteria uterina (*plesso uterino*). A quest'ultimo apportano il loro sangue anche vene provenienti dalla vescica,

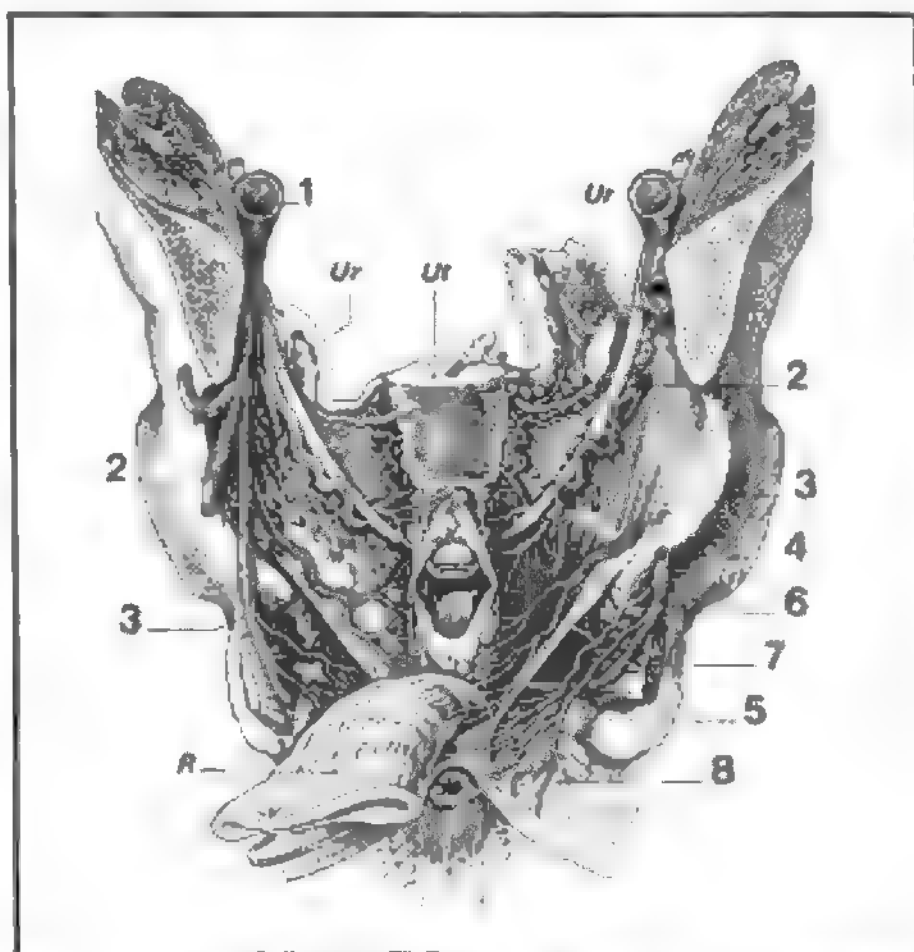


Fig. 5. L'arco dell'arteria uterina e suoi rapporti con l'uretere. Sezione frontale del bacino a livello dell'incisura ischiatica. Il retto è stato ribattuto indietro, per lasciare vedere l'utero e la vagina (aperta in corrispondenza del collo dell'utero). Lo spazio pelvirettale superiore è visibile in ogni lato, sopra il muscolo elevatore dell'ano. A sinistra si è mantenuto il grasso, mentre, a destra è stato tolto. Ur) utero; R) retto; Ur) uretere. 1) Arteria iliaca interna; 2) arteria uterina; 3) arteria vaginale lunga; 4) arteria pudenda interna; 5) muscolo elevatore dell'ano; 6) spina ischiatica; 7) muscolo otturatore interno; 8) fossa ischioirettale. (Da Faure e Siredey, ridisegnata).

dalla parte craniale della vagina, dall'uretere e dal parametrio. Dai due plessi originano in alto la *vena ovarica* (tributaria a destra della vena cava inferiore e a sinistra della vena renale) e in basso la *vena uterina* (tributaria della vena iliaca interna). Dalla vagina inoltre originano alcune vene vaginali che sono tributarie della vena iliaca interna o ipogastrica, ma che contraggono importanti anastomosi con il sistema delle emorroidarie, che, come è noto, rappresentano (le superiori) le radici inferiori della vena porta.

Le vene originate dai genitali esterni sono in genere tributarie della vena grande safena o direttamente della vena femorale e in parte (le profonde) delle vene pudende interne o del plesso vescicovaginale.

3. *Linfatici*. - La linfa proveniente dall'ovaio, dalla tuba e dal corpo uterino, viene raccolta da un sistema di collettori che, decorrendo nella mesosalpinge, confluisce nei linfonodi pre- e iuxta-aortici. Un piccolo contingente, seguendo il legamento rotondo, confluisce nei linfonodi iliaci esterni. La linfa proveniente dal collo dell'utero è drenata da una rete di collettori i quali confluiscono sia nei linfonodi della biforcazione dei vasi iliaci comuni, sia nei linfonodi presacrali e del promontorio. I linfatici vaginali formano una rete perivaginale i cui collettori confluiscono o nella rete del collo uterino (i superiori) o nei linfonodi iliaci interni (i medi) o nei presacrali (gli inferiori). I linfatici vulvari sono in genere tributari dei linfonodi inguinali superficiali (del gruppo supero-mediale).

4. *Nervi*. - L'ovaio riceve nervi dal plesso nervoso periarterioso che accompagna i vasi ovarici e che trae la propria origine dai plessi previscerali addominali (celiaco, mesenterico superiore, aortico renale). Sono nervi vasomotori e sensitivi. Lungo il loro decorso e nella regione dell'ilo ovarico sono accompagnati da formazioni gangliari (ganglio diffuso di Winterhalter). La tuba riceve rami motori e sensitivi sia dal plesso ovarico sia da quello uterino. L'utero è innervato soprattutto dal ganglio ipogastrico con una serie di rami che lo raggiungono a livello dell'istmo. La vagina è innervata sia dal ganglio ipogastrico sia, soprattutto nel tratto più caudale, dal nervo pudendo interno. L'innervazione sensitiva della vulva è sostenuta, oltre che dal nervo pudendo interno, dai rami genitali del plesso lombare (nervi ileoipogastrico, ileoinguinale e genitofemorale). In questo territorio, soprattutto a livello del clitoride e delle piccole labbra, si descrive la presenza di numerosi corpuscoli sensitivi, che spiegano la particolare sensibilità della regione.

Organogenesi

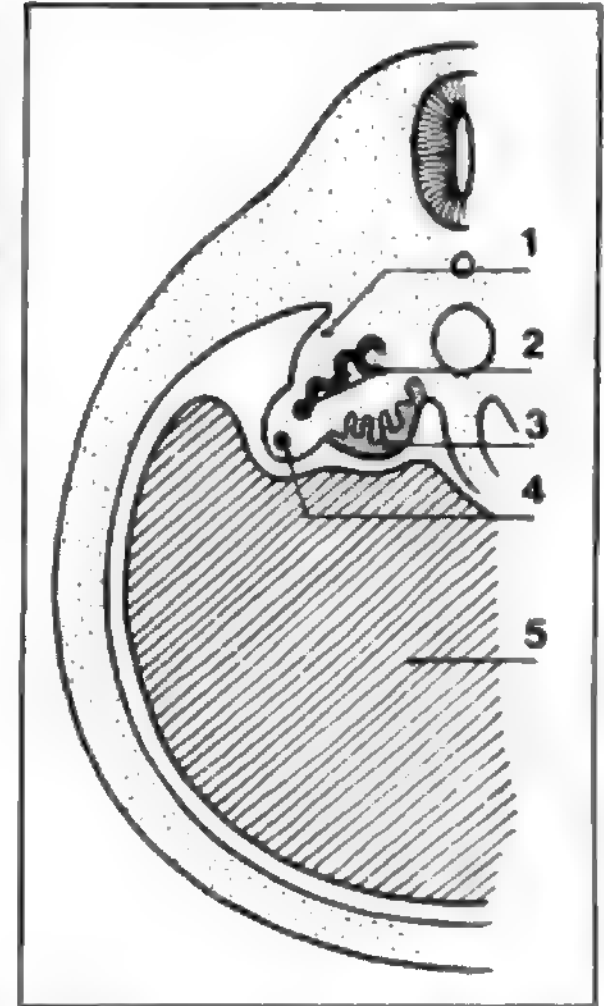
Per le relazioni che intercorrono, durante lo sviluppo, tra l'apparato genitale e l'apparato urinario si rinvia anche alle voci GENITALE MASCHILE APPARATO e URINARIO APPARATO.

Ovaio

La gonade si abbozza attorno alla 5ª settimana di vita intrauterina sotto forma di un ispessimento longitudinale dell'epitelio celomatico che riveste la faccia anteromediale del mesonefro (fig. 6). Tale ispessimento prende il nome di *cresta genitale* e, quando si fa più pronunciato, di *piega genitale*; è collegata, in tal caso, alla parete da un meso (mesovario). La cresta genitale inizialmente è estesa dal 6° segmento toracico al 2° sacrale, ma successivamente tale estensione si riduce sino ai 3-4 segmenti più caudali.

Durante la 6ª settimana le creste genitali vengono raggiunte dalle *cellule germinali primitive* (gonociti) che, provenendo dall'entoderma della parete del sacco vitel-

Fig. 6. Sezione trasversale di embrione umano di 6 settimane. Si osserva l'abbozzo della gonade indifferenziata al momento della comparsa dei cordoni sessuali. 1) Mesonefro; 2) dotto mesonefrico; 3) gonade; 4) dotto paramesonefrico; 5) fegato. (Da Tschmann-Duplessis).

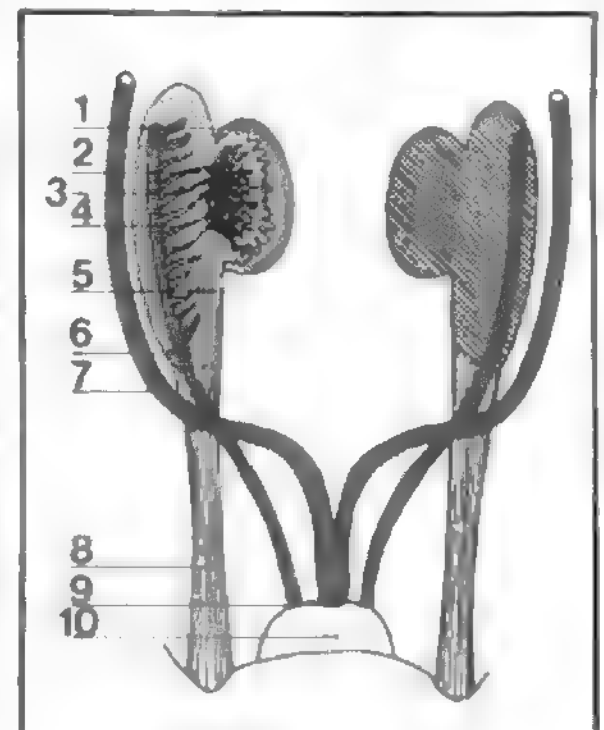


lino, migrano lungo il mesentere dorsale. L'epitelio celomatico della cresta prolifera formando dei cordoni solidi cellulari i quali si approfondano nel mesenchima sottostante, ove raggiungono le cellule germinali e le circondano (*cordoni genitali di prima formazione*). Nella profondità dell'abbozzo si costituiscono altri cordoni anastomizzati a rete (*cordoni della rete*) che si mettono in rapporto con il sistema canalicolare del mesonefro (*connessione urogenitale*) (fig. 7).

Fino al termine della 6ª settimana questa situazione è comune ai due sessi, per cui la gonade si dice indifferenziata. Il processo di differenziamento sessuale comincia con la 7ª settimana. I cordoni di prima formazione vengono sospinti verso la parte interna dell'abbozzo insieme ai cordoni della rete (*cordoni midollari*) ad opera di *cordoni di seconda formazione* o *corticali* (di Plüger). Questi si sviluppano per proliferazione dell'epitelio celomatico e, addentrandosi nel sottostante mesenchima, contraggono rapporti con i gonociti.

I cordoni midollari e quelli della rete vanno molto

Fig. 7. Schema rappresentante l'apparato urogenitale di un embrione umano al termine della VII settimana. La gonade è differenziata in senso femminile. 1) Cordoni corticali; 2) cordoni midollari; 3) rete ovarii; 4) tubuli mesonefrici; 5) mesonefro; 6) dotto mesonefrico; 7) dotto paramesonefrico; 8) legamento genito-inguinale; 9) tubercolo di Muller; 10) seno urogenitale. (Da Tschmann-Duplessis).



presto in completa atrofia e di essi rimarrà soltanto qualche vestigio rappresentato dall'*epooforon* o *organo di Rosenmüller*. I cordoni corticali ben presto vengono frammentati, ad opera del mesenchima circostante, in tante unità o *follicoli primordiali*. Questi sono costituiti da un gonocita centrale (cellula molto grossa a citoplasma chiaro) attorniato da un'unica fila di cellule follicolari.

Successivamente una proliferazione del mesenchima s'interpone tra l'epitelio celomatico e i cordoni corticali, derivandone l'albuginea (o falsa albuginea) ovarica. La porzione di epitelio celomatico che riveste l'abbozzo della gonade darà origine all'epitelio di rivestimento cubico dell'ovaio.

Vie genitali

Allo stadio indifferenziato (5^a - 7^a settimana) nell'embrione si riconoscono due paia di dotti genitali, i *dotti mesonefrici del Wolff* e quelli *paramesonefrici del Müller*. I dotti del Wolff rappresentano il sistema collettore dei canalicoli del mesonefro e collegano quest'organo con il seno uro-

genitale. Essi avranno molta parte nella differenziazione delle vie genitali maschili. I dotti del Müller originano da un'invaginazione, dapprima solida e successivamente cava, dell'epitelio celomatico posto lateralmente alla porzione craniale del mesonefro. Tale invaginazione si spinge in basso e medialmente sino a pervenire a ridosso della parete posteriore del seno urogenitale. L'estremità craniale del dotto di Müller è quindi aperta verso la cavità celomatica, mentre quella caudale non si apre nel seno urogenitale, ma vi determina un rilievo (*tubercolo o eminenza del Müller*) (figg. 7, 8, 9, 10).

Il dotto di Müller, nella sua porzione craniale, è situato lateralmente al dotto di Wolff, ma, spingendosi in basso, lo incrocia dall'avanti per porglisi medialmente e arrivare a contatto con il dotto di Müller controlaterale. I dotti di Wolff e di Müller sono contenuti in un'unica salienza della parete posteriore (*cordone urogenitale*), la quale è collegata alla parete stessa da un meso (*meso urogenitale*) che trovasi subito lateralmente al meso del mesonefro. Quest'ultimo si prolunga in alto nel *legamento diaframmatico del mesonefro* e caudalmente nel suo *legamento genito-inguinale* (fig. 8). Questo legamento viene quindi incrociato dall'avanti dal dotto di Müller, con cui contrae connessioni tramite il meso urogenitale.

Verso l'8^a settimana avviene la differenziazione sessuale in sesso femminile per cui i dotti di Wolff regrediscono quasi completamente residuandone soltanto alcune vestigia. Esse sono in genere rappresentate da alcune *appendici vescicolose*, tra cui l'*idatide del Morgagni* (residui del suo tratto più craniale), dal *dotto collettore dell'epooforon* (dal suo tratto prossimale) e dal *canale di Malpighi-Gürtner* (dal suo tratto distale). (V. ANNESSI UTERINI).

La porzione di dotto di Müller situata cranialmente all'incrocio con il legamento genito-inguinale darà origine alla tuba uterina (fig. 9). La sua apertura nella cavità celomatica darà luogo alla formazione del padiglione della tuba stessa e il tratto di meso urogenitale che la comprende diverrà la mesosalpinge. La porzione del dotto situata caudalmente a detto incrocio darà invece origine all'utero e ai quattro quinti craniali della vagina (figg. 9 e 10). Infatti i due dotti di Müller, che in tale tratto si trovavano appaiati lungo la linea mediana, presto si fondono in un canale unico (*canale uterovaginale*) per riassorbimento delle due pareti adiacenti (che si completa in genere alla fine del 3° mese). L'estremità caudale di tale canale termina, come si è detto, a fondo cieco a livello del tubercolo di Müller a ridosso del seno urogenitale. A questo punto sia la parete del seno sia il tubercolo vanno incontro a proliferazione da cui consegue l'allontanamento della cavità uterina da quella del seno ad opera della *lamina epiteliale vaginale*, prodotto di detta proliferazione. Successivamente la lamina epiteliale attornierà l'estremità caudale della porzione uterina del canale dando luogo alla formazione del fornice vaginale, e infine, canalizzandosi, costituirà la cavità vaginale. Nel punto in cui tale cavità si aprirà nel seno urogenitale, esisterà ancora una membrana discontinua (l'imene) (fig. 10).

Nel mentre si attuano questi fenomeni morfogenetici, avvengono anche delle modificazioni topografiche a carico della tuba, dell'ovaio e dei loro collegamenti con la parete. A causa soprattutto del grande sviluppo manifestato dall'utero, le tube, inizialmente verticali, vengono attirate medialmente sino ad assumere una posizione quasi orizzontale. L'ovaio, il cui meso aderisce alla mesosalpinge che ha subito tale dislocazione, subisce anch'esso uno spostamento che si traduce nella cosiddetta sua discesa, che lo porterà nella posizione definitiva.

A partire dal 3° mese il mesonefro va incontro ad

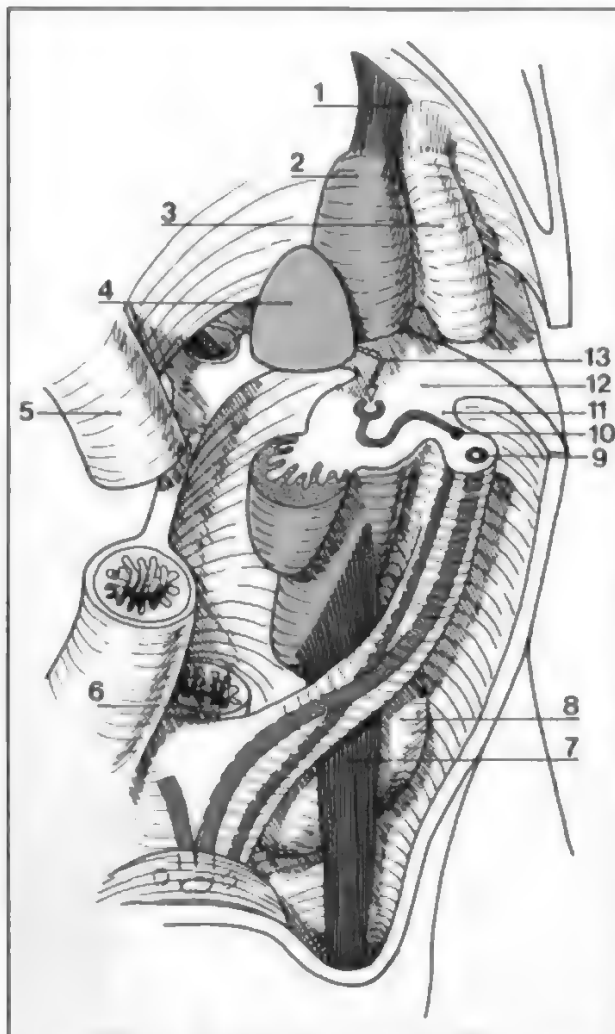


Fig. 8. Rapporti anatomici dell'apparato escretore urogenitale indifferenziato. 1) Legamento diaframmatico; 2) mesonefro; 3) cordone urogenitale; 4) gonade; 5) intestino; 6) retto; 7) legamento genito-inguinale; 8) metanefro; 9) dotto paramesonefrico; 10) dotto mesonefrico; 11) meso urogenitale; 12) tubulo mesonefrico; 13) arteria mesonefrica. (Da Tüchmann-Duplessis).

Fig. 9. Schema della formazione dell'utero. *A sinistra*: 1) dotto mesonefrico; 2) dotto paramesonefrico; 3) legamento genitoinguinale; 4) tubercolo di Müller; 5) seno urogenitale. *Al centro*: la fusione del dotto paramesonefrico comincia dal basso e procede verso l'alto. *A destra*: 1) legamento utero-ovarico; 2) tuba; 3) canale utero-vaginale; 4) legamento rotondo dell'utero; 5) organo di Gärtner. (Da Tuchmann-Duplessis).

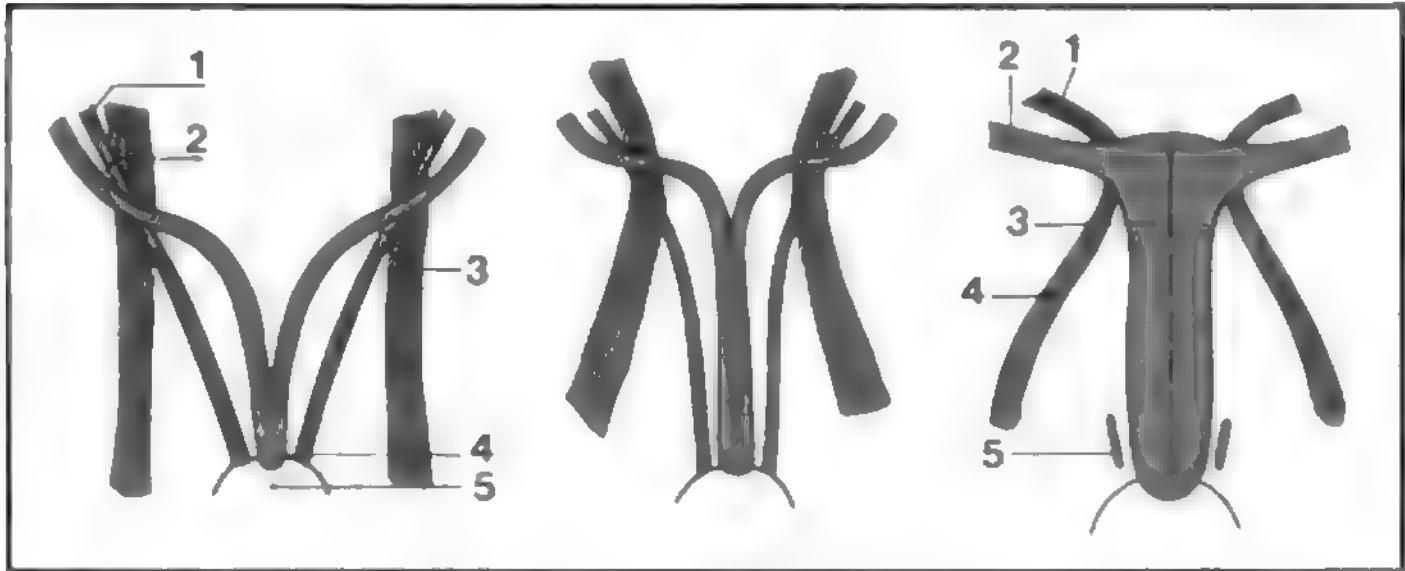
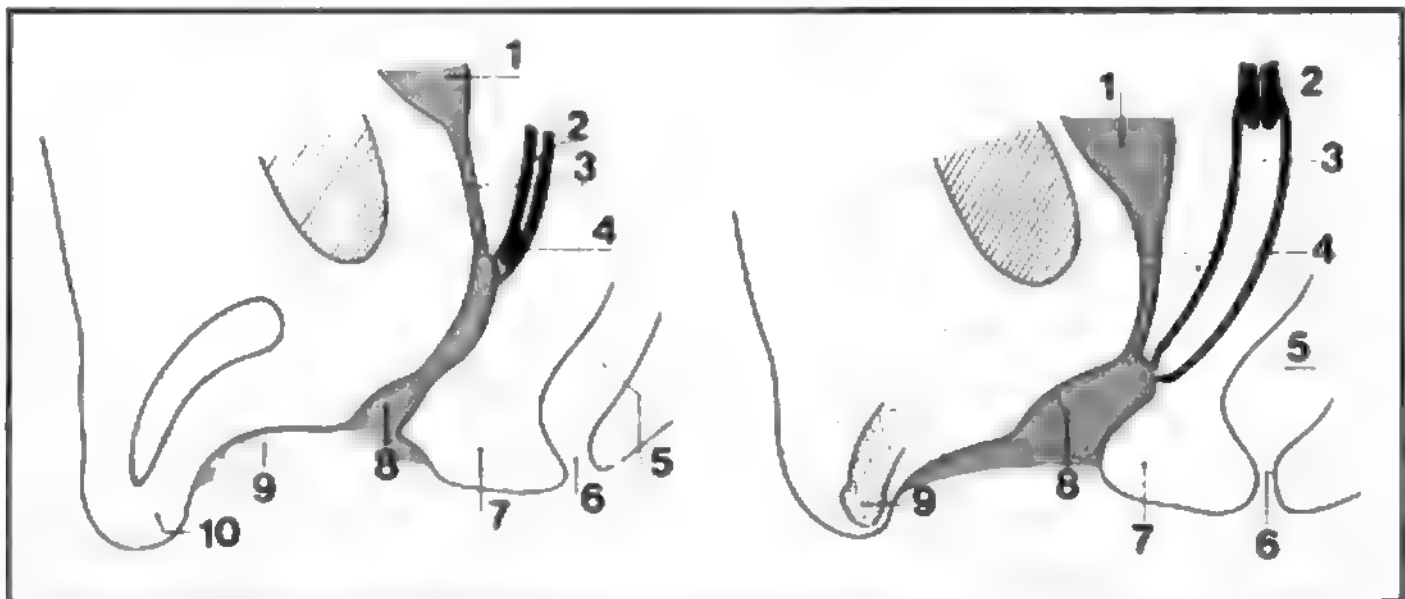


Fig. 10. Formazione della vagina e del vestibolo. *A sinistra*: 1) vescica; 2) canale utero-vaginale; 3) uretra; 4) lamina vaginale; 5) retto; 6) canale anale; 7) perineo; 8) porzione pelvica della membrana urogenitale; 9) porzione fallica della membrana urogenitale; 10) tubercolo genitale. *A destra*: 1) vescica; 2) utero; 3) vagina; 4) uretra; 5) retto; 6) canale anale; 7) perineo; 8) vestibolo; 9) tubercolo genitale. (Da Tuchmann-Duplessis).



atrofia e di esso residueranno soltanto alcune vestigia, rappresentate soprattutto dal sistema canicolare dell'*epooforon* (dal suo tratto craniale o epigenitale) e dal *parooforon* (dal suo tratto caudale o infragenitale). I suoi legamenti contraggono intima connessione con la gonade divenendo, quello frenico, il legamento sospenditore dell'ovaio, mentre quello genito-inguinale subisce una duplice trasformazione. Infatti, dal tratto situato cranialmente all'incrocio con i dotti di Müller deriverà il legamento utero-ovarico, mentre dal tratto ad esso caudale deriverà il legamento rotondo dell'utero (fig. 9). Quest'ultimo è accompagnato nel canale inguinale da un diverticolo del peritoneo parietale (*canale del Nuck*), il quale in seguito si oblittererà.

Genitali esterni

Si differenziano nel corso del 3° mese da strutture primitive rappresentate dalla porzione anteriore (o fallica) del seno urogenitale, chiuso in superficie dalla *membrana urogenitale* (porzione anteriore della membrana cloacale) e delimitata in avanti dal *tubercolo genitale* e sui lati da una coppia di rilievi ectomesodermici (le *pliche* e i *cercini genitali*). La membrana urogenitale ben presto si riassorbe (fig. 10) (in genere nel corso della 9ª settimana) per cui il seno urogenitale si apre direttamente in superficie con le due porzioni in cui nel frattempo è stato suddiviso e cioè l'urinaria (meato urinario) e la genitale (apertura inferiore della vagina con l'imene). Successivamente, dal tubercolo genitale si formerà il clitoride, dalle pliche genitali le piccole labbra e dai cercini genitali le grandi labbra.

V. anche: ANNESSI UTERINI (II, 8); GONADI; OVAIO; TUBA UTERINA; UTERO; VAGINA; VULVA.

Bibliografia

Balboni G. C. et al., *Anatomia umana*, 1976, Edi. Ermes, Milano.
Chiarugi G., *Istituzioni di anatomia dell'uomo*, 1968, Vallardi, Milano.

Sobotta J., *Atlante di anatomia descrittiva dell'uomo*, 1971, USES, Firenze.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.
Tuchmann-Duplessis H., *Atlante di embriologia umana*, 1971, UTET - Masson, Torino-Parigi.
Williams P. L., Wendell-Smith C. P., *Istituzioni di embriologia*, 1976, Edi. Ermes, Milano.

TINDARO RENDA

FISIOLOGIA

Subito dopo la nascita, per la caduta del tasso degli ormoni gravidici, si ha una *crisi ormonale della neonata* caratterizzata da ingorgo mammario, da una eventuale lieve perdita ematica vaginale, che proviene dal canale cervicale, e da modificazioni della colpocitologia; entro 3 settimane ca. si stabilizza una fase involutiva dell'apparato genitale che si protrarrà per diversi anni (*fase di quiescenza*).

L'ovaio (v.) già sin dalla vita intrauterina è capace di funzionare e di rispondere agli stimoli dell'ipofisi, anche essa già attiva; però in questo periodo mancano gli stimoli dell'ipotalamo perché ancora immaturo per questa attività; esso matura lentamente e progressivamente negli anni successivi fino alla fase puberale.

La *pubertà* (v.) è il periodo in cui avvengono nell'organismo fenomeni di maturazione fisica, sessuale e psichica che trasformano le bambine in adolescenti; il *menarca*, la cui età media di comparsa va dai 12 ai 14 anni (variazioni si possono avere in rapporto a fattori genetici, razziali, familiari, climatici e sociali) rappresenta il punto centrale della pubertà e i limiti della sua normale comparsa si sogliono fissare fra i 10 e i 16 anni.

Dall'ipotalamo (v.) si liberano quelle sostanze (*releasing factors*: v. IPOTALAMICI FATTORI) che stimolano la secrezione gonadotropinica (FSH, LH, LTH) dell'ipofisi (asse

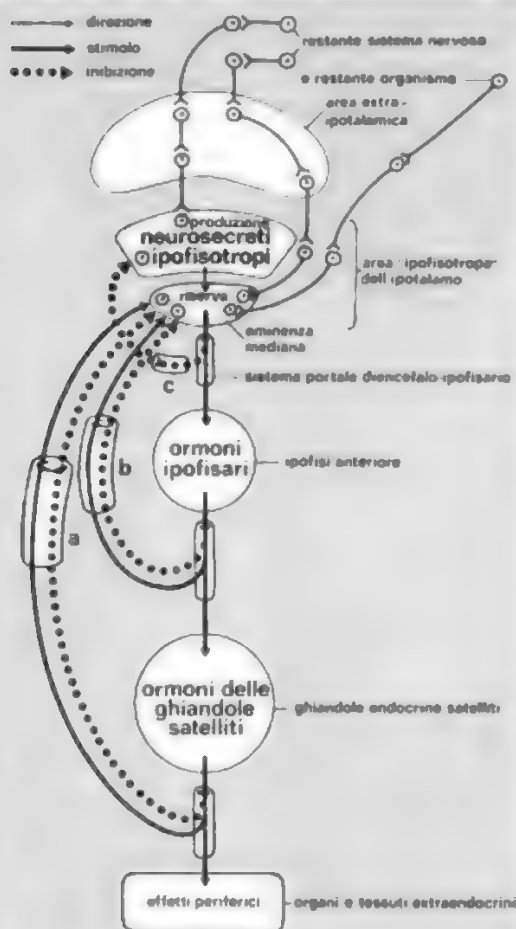


Fig. 11. Meccanismi di regolazione a *feed-back* tra ipotalamo, ipofisi, ovaie ed altre ghiandole endocrine, sistema nervoso e restante organismo. a) Via lunga; b) via corta; c) via ultracorta.

ipotalamo-ipofisario) responsabile della secrezione ormonale delle ovaie (estrogeni e progesterone). Un tasso basso di gonadotropine è stato notato durante tutto il periodo dell'infanzia e un aumento notevole nel corso della pubertà; esiste uno stretto rapporto tra secrezione gonadotropinica e secrezione ovarica; tra queste si stabilisce un *feed-back* negativo ed è verosimile che l'aumento della secrezione ovarica di estrogeni agisca come un segnale a livello dei centri ipotalamici che in questo frattempo, maturando, sono divenuti meno sensibili agli steroidi gonadici (V. GONADOTROPI ORMONI).

L'andamento del ciclo mestruale segue un alternarsi di fasi ormoniche che condizionano le modificazioni a livello dell'endometrio; difatti, alla fine del ciclo, la caduta del tasso ormonale per l'involutione del corpo luteo (salvo che s'inizi una gravidanza), provoca una brusca modificazione a livello dell'endometrio con parziale disintegrazione della sua impalcatura (vasi, stroma e ghiandole) dando origine al *fenomeno mestruale*.

Di solito la prima mestruazione, e sovente diverse successive, sono anovulatorie (*anovulatorietà fisiologica*) e non è infrequente, dopo la prima mestruazione, un periodo di amenorrea (*amenorrea postmenarcale o intermittente*).

Il periodo della maturità genitale s'inizia con il primo ciclo bifasico (V. OVAIO; MESTRUAZIONE) e dura sino

all'estinzione della funzione generativa delle ovaie, cioè sino al climaterio premenopausico.

Per *climaterio* (v.) s'intende quel periodo di transizione che si svolge nell'arco di diversi anni, in cui, dalla piena maturità sessuale si arriva alla completa quiescenza dell'a.g.f.; esso comprende una fase *premenopausica* della durata di 5-6 anni e una fase *postmenopausica*, più lunga, della durata complessiva di ca. 15 anni; dopo questo periodo s'inizia la senilità.

La *menopausa*, ovvero la cessazione delle mestruazioni, rappresenta il fenomeno centrale di tutto questo periodo e nella nostra popolazione attualmente avviene intorno ai 50 anni.

Il fattore patogenetico principale di tutta la fisiopatologia legata al climaterio è rappresentato dalla graduale involuzione dell'ovaio, che si manifesta in un primo tempo con l'incapacità dei follicoli a maturare fino all'ovulazione (cicli anovulatori) e quindi anche con l'incapacità all'avvio della maturazione dei follicoli; dapprima mancherà il progesterone e quindi si ridurranno progressivamente gli estrogeni, attraverso fasi di fluttuazioni. Il tasso degli estrogeni si stabilizzerà intorno a valori bassi, insufficienti comunque a stimolare l'endometrio, che entrerà in fase di riposo; però anche nel climaterio postmenopausico avanzato, e anche nella senilità, la secrezione estrogenica non scompare completamente, per l'intervento di una piccola quota di provenienza surrenalica.

In conseguenza di queste turbe endocrine si modificano i meccanismi di *feed-back* ipotalamo-ipofiso-ovarici con tutte le loro correlazioni neuroendocrine e vegetative (V. MENOPAUSA).

PIETRO BOEMI

SEMEIOTICA

SOMMARIO

Semeiotica clinica e esami speciali ginecologici e radiologici (col. 32). - Semeiotica endocrina (col. 34).

Semeiotica clinica e esami speciali ginecologici e radiologici

Il ginecologo oggi ha a disposizione molti mezzi per porre con una certa precisione una diagnosi che prima poteva presentare difficoltà. A prescindere dall'*anamnesi* e dalla raccolta dei *sintomi*, che restano fondamentali, si procede all'*esame obiettivo* della paziente, prima generale e poi ginecologico in particolare; quest'ultimo tempo consta dell'ispezione, della palpazione (superficiale e profonda), della percussione, dell'ascoltazione, del riscontro vaginale, del riscontro rettale e del riscontro strumentale (applicazione di *speculum*, eventuale isterometria, etc.). Particolare attenzione va riservata all'esame ginecologico nella bambina e nella vergine adulta per ovvi motivi.

Accenniamo ora brevemente a tutti gli *esami speciali ginecologici*, che possono essere di valido aiuto nella diagnosi delle affezioni ginecologiche.

Esame colpocitobatteriologico: serve per porre la diagnosi del tipo di flogosi cervicovaginale, mentre l'esame delle cellule desquamate in vagina ci permette di inquadrare il prelievo ottenuto (*striscio vaginale*) nella classificazione di Papanicolaou, tanto utile soprattutto nel *dépistage* dei tumori dell'utero; le caratteristiche tintoriali delle cellule ci permettono inoltre di esprimere un giudizio sulla situazione ormonale genitale, essendo la vagina uno dei principali e più sensibili recettori ormonali (*esame citormonale*).

L'*esame del muco cervicale* ci può fornire utili indicazioni sulla funzionalità ovarica (*test di Billing* per il

controllo delle nascite basato sulla filanza del muco cervicale in caso di ovulazione e *fern test* o della cristallizzazione a foglia di felce maschio, segno di buona secrezione estrogenica).

La *prova di Schiller*, basata sull'affinità per lo iodio del glicogeno, di cui sono ricche le cellule dell'epitelio pavimentoso della *portio* e della vagina delle donne in età feconda, ci consente di mettere in evidenza le zone che possono essere alterate per processi flogistici e neoplastici: le zone sane saranno iodio-positive e quindi si definiranno Schiller-negative, mentre le zone alterate saranno iodio-negative o Schiller-positive.

Con la *colposcopia*, introdotta nella pratica ginecologica da Hinselmann, possiamo osservare una zona di *portio* n di vagina ad ingrandimenti variabili (sino a 40x) e classificare i reperti in normali, con lesioni benigne (ectopia, epitelio di trasformazione), con lesioni sospette (leucoplachia, selciato, trasformazione atipica, zona rossa, erosione vera); il comportamento da seguire nei vari quadri colposcopici scaturirà dalla classificazione suddetta: cura e ulteriore osservazione per le lesioni benigne, cure e ulteriori accertamenti per le lesioni sospette.

La *colpomicroscopia*, introdotta da Antoine, può essere considerata un perfezionamento della tecnica colposcopica, da cui si differenzia per il trattamento della *portio* con sostanze coloranti e la sua osservazione a più forti ingrandimenti (170-270x): essa permette la valutazione esclusivamente degli strati superficiali dell'epitelio; non è un'indagine diffusa.

La *biopsia*, cioè il prelievo di un frammento di tessuto ed il successivo esame istologico, rappresenta uno dei fondamenti diagnostici in ginecologia; serve per l'accertamento e lo studio delle neoplasie e degli stati preneoplastici, per lo studio della situazione ormonale, per l'accertamento di forme flogistiche, di endometriosi, etc., e per lo studio dei risultati ottenuti dopo le opportune terapie. Può interessare l'endometrio, la *portio*, la vagina, la vulva, e anche gli organi pelvici, da cui il prelievo può essere eseguito o intraoperatoriamente o mediante celioscopia.

L'*isteroscopia* è un procedimento diagnostico basato sullo studio delle pareti della cavità uterina per mezzo di apparecchi, il cui uso è oggi reso più facile dall'impiego della luce fredda mediante fibre ottiche; ha precise indicazioni e controindicazioni.

La *celioscopia* (o *laparoscopia* (v.)), in questi ultimi anni notevolmente diffusa, offre molte possibilità diagnostiche; può essere effettuata, previo pneumoperitoneo, per via addominale attraverso la cicatrice ombelicale, ed è questo oggi il metodo più seguito, o per via vaginale (*culdoscopia*) attraverso il fornice posteriore. Con questa indagine, oltre alla visione diretta di tutti gli organi addominali e alle caratteristiche morfologiche degli organi genitali interni, si possono eseguire prelievi biotici, puntura di piccole cisti ovariche, resezioni di aderenze, diatermo-coagulazione di punti sanguinanti, legatura delle trombe per sterilizzazione, etc.

L'*insufflazione utero-tubarica* (IUT) consiste nell'immissione, mediante un apparecchio speciale, di CO₂ attraverso il canale cervicale al fine di ottenere un aumento lento e progressivo della pressione del gas e di registrare contemporaneamente su un tamburo rotante le variazioni della pressione utero-tubarica in rapporto allo stato di pervietà delle trombe uterine: è un'indagine utile per la diagnosi di sterilità.

L'*isterosalpingografia* (v.; ISG) permette invece lo studio della cavità uterina e della pervietà tubarica attraverso l'introduzione, con opportuni apparecchi (isterosalpingografi) di liquidi radiopachi attraverso il canale

cervicale e la successiva assunzione di radiogrammi. Se si assume invece un radiogramma pelvico, con donna in posizione di Trendelenburg, dopo avere creato un pneumoperitoneo si realizza la *pneumopelvigrafia* (PPG); l'associazione della pneumopelvigrafia con la ISG costituisce la *pneumo-pelvi-isterosalpingografia* o ginecografia; queste indagini trovano applicazioni nello studio della sterilità.

Notevole sviluppo negli ultimi anni ha avuto lo studio del *cariotipo* (v.), cioè della costituzione cromosomica propria di ogni individuo e alle cui alterazioni sono connesse numerose affezioni di natura genetica (alterazione sia del numero che della forma dei cromosomi) (v. anche: PRENATALE DIAGNOSI).

Semeiotica endocrina

Il notevole sviluppo della *diagnostica ormonale* ha permesso di studiare la secrezione ormonale a tutti i livelli (ipotalamo, ipofisi, ovaio), di osservare le modificazioni fisiologiche e le variazioni patologiche in tutti gli stati disendocrini; le *prove dinamiche*, di stimolazione o di inibizione, hanno ulteriormente permesso di accentuare la ricerca su un solo settore di produzione ormonale, stimolandone o inibendone la secrezione propria, tenuto conto dei rapporti di intercorrelazione esistenti con tutte le altre ghiandole endocrine dell'organismo.

I metodi di indagine radioimmunologici, rapidi e precisi, hanno oggi assunto un'importanza preponderante rispetto ai metodi di estrazione chimica e soprattutto ai metodi biologici, che richiedono più tempo e maggior costo. Per più ampi ragguagli sulla semeiotica endocrina dell'apparato genitale femminile, v. OSTETRICO-GINECOLOGICO ESAME.

PIETRO BOEMI

ASPETTI DI PATOLOGIA

SOMMARIO

Malformazioni (col. 34): *Ovaio*. - *Trombe*. - *Utero*. - *Genitali esterni e vagina*. - *Ermafroditismo*. - *Pseudoermafroditismo*. - **Infezioni** (col. 40): *Tubercolosi*. - *Sifilide*. - *Infezione gonococcica*. - **Ipoplasie** (col. 53): *Generalità*. - *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia*. - *Profilassi e terapia*. - **Congestione** (col. 56). - **Prolasso** (col. 59). - **Fistole genitali** (col. 65): *Fistole urogenitali*. - *Fistole stercoracee*.

Malformazioni

Ovaio

È rara l'associazione della mancanza delle ovaie e dell'utero; più frequente è la mancanza delle ovaie con utero normale o al contrario la mancanza dell'utero con ovaie normali (v. GONADICHE DISGENESIE).

Nel primo caso avremo una disgenesia gonadica pura (*sindrome di Turner*) caratterizzata da un patrimonio cromosomico sessuale anomalo (XO), dalla presenza di una benderella di tessuto connettivale biancastro (*streaklike*) al posto dell'ovaio e da un quadro malformativo vario, somatico e psichico (collo alare, bassa statura, cubito valgo, deficiente sviluppo psichico, etc.); in alcuni soggetti è presente solo il quadro malformativo mentre le ovaie sono normali. Nel secondo caso avremo la *sindrome di Rokitsanski-Küster-Hauser*, caratterizzata dal mancato sviluppo degli organi di derivazione mülleriana (trombe, utero, vagina) con ovaie regolarmente sviluppate.

L'ovaio, pur esistendo, può essere spiccatamente *ipoplastico* con patrimonio follicolare molto scarso e a



Fig. 12. Malformazioni uterine e vaginali (schematiche): 1) utero didelfo con vagina duplice; 2) utero bicornue, bicolle, con vagina semplice; 3) utero bicornue, unicolle, con vagina semplice; 4) utero setto; 5) utero subsetto; 6) utero arcuato; 7) utero unicorne; 8) setto longitudinale della vagina; 9) stenosi congenita della vagina.

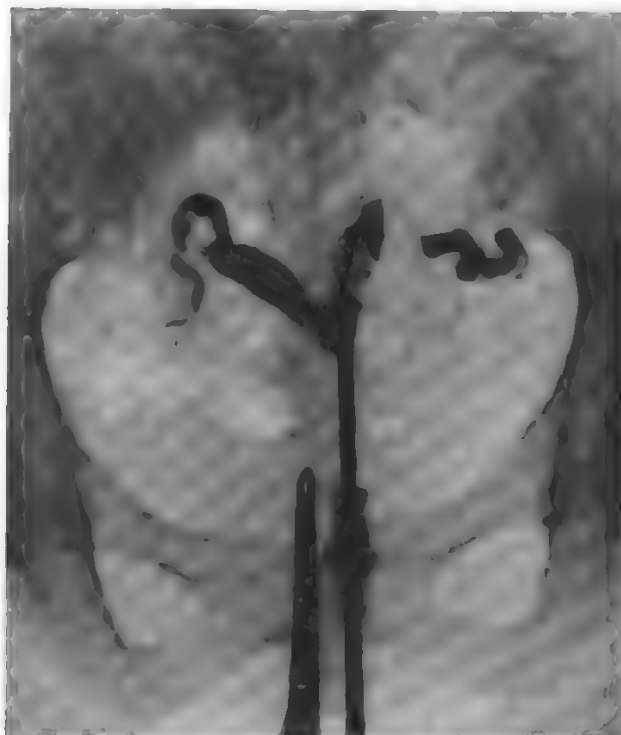


Fig. 13. Isterosalpingografia: utero bicornue unicolle. (Osservazione Boemi).

volte può presentarsi di aspetto nodulare, lungo e appiattito (*ovaio nastriforme*).

Un'evenienza molto rara è costituita dal reperto di un *ovaio soprannumerario* con un proprio legamento utero-ovarico o di *ovaie accessorie*, dovute ad una primitiva suddivisione anomala della ghiandola.

L'ovaio può trovarsi in sede ectopica alta per mancata discesa, ai lati della colonna lombare o ai margini del muscolo psoas; in caso di discesa eccessiva l'ovaio (come il testicolo normalmente) può raggiungere il canale inguinale e arrivare addirittura al grande labbro.

Trombe

Anche la tromba può essere assente, da uno o da ambedue i lati; il padiglione può essere chiuso, e l'intera salpinge è talvolta ridotta ad un cordoncino atresico.

Vi possono essere due trombe, da uno o da entrambi i lati, e la tromba accessoria (*parasalpinge*) deriva dallo sviluppo di un secondo abbozzo embrionale dei tubi di Müller. Più spesso vi sono soltanto uno o più padiglioni accessori che possono comunicare con il lume della tromba principale. Questi organi accessori possono essere sede di gravidanze extrauterine.

Utero

Le malformazioni derivano da anomalie di sviluppo, di fusione e di canalizzazione dei tubi di Müller (fig. 12).

Quando questi non si sviluppano affatto, l'utero è completamente *assente*, e mancano in genere anche la vagina e le trombe. Se lo sviluppo è incompleto, si ha l'*utero rudimentale*, pieno o parzialmente cavo, e in genere è rudimentale anche la vagina. Le anomalie di sviluppo e di canalizzazione possono associarsi a quelle della fusione, e portare così ad un utero *rudimentale duplice*, o *bicornue*, con uno o ambedue i corni pieni, o in parte cavi. Lo sviluppo di un solo tubo di Müller dà l'*utero unicorne* e spesso mancano anche il rene e l'uretere, e talvolta anche la capsula surrenale dello stesso lato; se uno dei tubi di Müller è bene sviluppato, e l'altro no, si ha l'utero unicorne con corno rudimentario, atresico o comunicante con l'altro.

Nelle anomalie della fusione la malformazione uterina può essere più o meno spiccata.

Si parla di *utero didelfo con vagina duplice* quando i due tubi di Müller rimangono del tutto separati. L'utero didelfo può avere ambedue i corni cavi, un corno cavo e uno pieno, oppure ambedue i corni pieni; uno dei corni può essere atrofico.

Nell'*utero doppio con vagina doppia* i due canali di Müller sono addossati l'uno all'altro nella loro parte inferiore, ma non sono fusi insieme; talvolta la fusione avviene nel tratto cervicale, e allora l'utero è *bicornue: bi-cervicale* o *unicervicale*. Uno dei due corni è talvolta rudimentario o atresico.

Nei casi più lievi di malformazione uterina i due canali di Müller sono fusi insieme, ma il setto che li divide non si riassorbe, o si riassorbe in modo incompleto. Nell'*utero biforo* il setto mediano rimane completo, e vi sono due orifici cervicali esterni; nell'*utero biloculare*, *setto* e *subsetto*, la divisione in due parti interessa, in toto o parzialmente, la cavità uterina. Il fondo di questi uteri, in genere, presenta esternamente una depressione, che separa i due corpi; quando questa depressione costituisce l'unica anomalia dell'utero si ha l'*utero arcuato*.

Vi possono essere malformazioni soltanto cervicali: setti longitudinali, oppure atresie parziali o totali, dovute ad irregolare canalizzazione dei tubi di Müller, e localizzate, in genere, ai punti più ristretti anche fisiologicamente, ossia a livello dell'orificio interno ed esterno.

In qualche caso le malformazioni uterine non disturbano la vita sessuale, e le gravidanze e il parto decorrono regolarmente; esse rimangono così non diagnosticate, o costituiscono il reperto casuale di una visita ginecologica, di un'isterosalpingografia, di una celioscopia, di un intervento laparotomico, etc.; altre volte, invece, determinano complicazioni e disturbi.

Quando l'utero non ha cavità, e la funzione ovarica è presente, si hanno disturbi lievi (*molimina menstrualia*): dolori pelvici con irradiazione alle regioni lombari e alle cosce, disturbi visivi, ronzii, vampate di calore, etc.

Quando invece esiste una cavità che non comunica con l'esterno (atresia cervicale, corno rudimentario atresico, etc.) il sangue mestruale si raccoglie nella cavità, e rimane fluido, divenendo, con il passare del tempo, denso, filante, di colore nerastro (*ematometra*; v. EMATOCOLPO E EMATOMETRA); la parte dell'utero distesa, in genere si assottiglia e la paziente avverte dolori alla regione sovrapubica o nelle fosse iliache (a destra o a sinistra, a seconda della sede del corno rudimentario), dolori che si accentuano mese per mese, per l'aumento progressivo del sangue uterino. In poco meno della metà dei casi all'ematometra si associa un ematosalpinge, per la congestione della tromba o per il passaggio in questa del sangue contenuto nella sacca uterina.

La dismenorrea può mancare quando il sangue è molto scarso, e viene volta per volta riassorbito, o quando si versa attraverso il padiglione, pervio, nella cavità peritoneale. Nei corni rudimentari può aversi, in questo caso, per migrazione esterna dello spermatozoo o dell'uovo, una gravidanza, che termina in genere con rottura della parete, con una sintomatologia che si confonde con quella della gravidanza tubarica.

L'esame obiettivo mette in evidenza una tumefazione rotondeggiante o allungata, più dolente e voluminosa nei periodi mestruali, di grandezza variabile da quella di un uovo a quella di un'arancia, di rado tale da raggiungere e superare con il polo superiore la cicatrice ombelicale. Quando le pareti addominali sono molto sottili si riesce a percepire il peduncolo che unisce il corno rudimentario all'utero, mentre nei casi d'utero biloculare con ematometra in una delle cavità, la tumefazione fa corpo con l'utero.

La diagnosi è piuttosto difficile, perché è raro che si arrivi a pensare all'esistenza di una malformazione, a meno che non coesistano malformazioni anche nei genitali esterni. È quindi facile uno scambio diagnostico con fibromi uterini, con tumori ovarici, con annessiti, etc. L'unico mezzo diagnostico che può precisare in modo evidente il tipo della malformazione è l'isterografia (fig. 13).

La cura ha lo scopo di rimuovere i disturbi che fossero eventualmente provocati dalla malformazione.

Nell'ematometra di uno dei due corni uterini, rudimentario o no, si asporta il corno atresico; quando invece esiste una sola cavità uterina, che è sede dell'ematometra, si cerca di canalizzare l'utero, o per via vaginale, o per via laparotomica, in modo da poter conservare la possibilità di una gravidanza.

Negli uteri bicorni si può eseguire l'operazione di Strassmann, riunendo i due corni dopo resezione del setto intermedio; si sono avuti buoni risultati a distanza e alcuni casi con gravidanze successive.

Genitali esterni e vagina

L'assenza completa dei genitali esterni è rara, e si verifica praticamente soltanto in feti mostruosi, mancanti anche degli organi genitali interni.

Talvolta mancano soltanto le grandi o le piccole labbra, oppure il clitoride. Più facili da osservare sono i casi di *ipoplasia* o di *iperplasia*, con piccole labbra abnormemente lunghe e clitoride simulante un pene ipospadico; in questi casi di ipertrofia non di rado bisogna ricorrere all'intervento chirurgico asportando le porzioni esuberanti che possono dare disturbo alla minzione o nei rapporti sessuali.

L'*ipospadia* dipende da un incompleto sviluppo del setto vescicovaginale. Nei casi più gravi si ha praticamente la persistenza del seno urogenitale, con sbocco della vagina, molto ristretto, nell'uretra; talvolta manca del

tutto perfino l'uretra e il collo vescicale si apre in vagina. Nei casi più lievi l'orificio uretrale si apre in vagina in vicinanza dell'imene. Vi è quasi sempre un'atrofia utero-annessiale e un'ipertrofia del clitoride.

L'*epispadia* (v. IPOSPADIA E EPISPADIA) è dovuta ad una irregolare divisione della cloaca. Se ne distinguono tre gradi: quella clitoridea, più lieve, quella sottosinfisaria e quella retrosinfisaria. Nella prima manca il contorno superiore del solo tratto più esterno dell'uretra; nella seconda il canale uretrale arriva sotto l'arcata pubica e continua poi con una doccia sulla faccia superiore del clitoride; nell'epispadia retrosinfisaria mancano lo sfintere vescicale e tutta l'uretra; il clitoride è quasi diviso in due parti da una doccia mediana (clitoride fesso).

Sia nell'ipospadia, sia (e soprattutto) nell'epispadia si può avere incontinenza di urina, più o meno spiccata in rapporto al grado della malformazione. Nell'ipospadia si ha spesso il coito uretrale, che può determinare l'incontinenza. Data la comunicazione più ampia della vescica con l'esterno sono facili le cistiti, che possono essere, a loro volta, il punto di partenza di pielonefriti.

La cura dell'epi- e dell'ipospadia consiste nella ricostruzione di un tratto più o meno esteso dell'uretra; l'intervento di plastica è spesso molto difficile e il risultato non è sempre buono.

Quando non si sviluppa lo sperone perineale, e vagina e retto formano un'unica cavità, si può parlare di *persistenza della cloaca*.

In casi rarissimi, non compatibili con la vita, il tappo cloacale persiste alla nascita, e si ha l'*imperforazione dell'utero, della vagina e del retto*. Talvolta può essere imperforato solamente il retto o l'ano, quando la membrana anale è scomparsa in modo incompleto. Per rendere pervio l'ano basta incidere, in questi casi, la sottile membrana che lo occlude; nelle imperforazioni rettali molto estese l'intervento è invece molto difficile e a volte impossibile.

Se lo sviluppo del setto urorettale non è completo si ha l'*ano vestibolare*: l'orificio anale si apre, cioè nel vestibolo, fra la forchetta e l'imene; eccezionale è l'*ano vaginale*. L'orificio anale in sede normale e quello vestibolare possono coesistere nello stesso soggetto.

Nelle bambine si possono avere, in genere per scarsa pulizia, un'infiammazione e una caduta dell'epitelio delle piccole labbra, che rimangono conglutinate fra loro (*conglutinazione delle piccole labbra*); ad uno sguardo superficiale si pensa ad una malformazione, ma basta divaricare le piccole labbra per scollare il tratto adeso. In mancanza di un'igiene accurata la saldatura si può riformare.

Quando l'imene è imperforato, l'*introitus* vaginale rimane chiuso.

L'*atresia della vagina*, rarissima nella forma isolata, si accompagna in genere a malformazioni degli altri organi genitali.

L'*assenza della vagina* è in genere associata all'assenza o alla rudimentalità degli organi genitali interni; l'assenza degli organi di derivazione mülleriana costituisce la sindrome di Rokitansky-Küster-Hauser. Per poter permettere alla donna i rapporti sessuali si può creare una *vagina artificiale*.

I metodi proposti a questo scopo sono diversi: in un primo tempo si comincia con lo scavare un tunnel più o meno profondo nel tessuto connettivale del setto vescicoretale; per il secondo tempo sono stati proposti vari accorgimenti, onde consentire la formazione di un canale vaginale permanente ed epitelizzato: *colpoplastica con clivaggio semplice* e con l'uso di opportuni dilatatori o intrusi (questo metodo è ormai abbandonato); *colpopla-*

stica con lembi peduncolati; colpoplastica con innesti liberi dermo-epidermici, con membrane amiotiche o con dura madre; colpoplastiche con trapianti viscerali: di un segmento di tenue (tecnica di Baldwin-Mori); di un segmento di retto (tecnica di Schubert) o di un segmento di sigma (tecnica di Novak).

Di recente Vecchiotti ha proposto una nuova tecnica: creazione di un tunnel vescicoretale per via laparotomica senza perforare la membrana vestibolare, su cui viene applicata un'oliva acrilica che viene tirata in alto da due fili i cui capi prossimali si fanno decorrere al di sotto del peritoneo fino alla parete addominale; una progressiva trazione esercitata sui fili aumenta l'infossamento dell'oliva fino alla creazione, in 6-7 giorni, di un canale; con questa tecnica si evitano lesioni viscerali e si favorisce una regolare epitelizzazione.

In caso di mancata fusione dei dotti di Müller si ha una vagina doppia. Ambedue le vagine possono essere bene sviluppate e in rapporto con due uteri, oppure una delle due vagine è rudimentale ed eventualmente anche atresica. Il setto che le divide può essere parziale, e allora è, in genere, del terzo inferiore; non rara è la presenza di un setto mediano dell'imene (imene biloculare o setto). Quando vi sono disturbi nel coito, o al momento del parto, i setti possono essere incisi o resecati.

Nella vagina si possono trovare anche setti trasversi o atresie parziali. Anche qui si tratta in genere di anomalie della fusione dei dotti di Müller, e soltanto di rado di atresie cicatriziali da pregresse vaginiti infantili.

L'imene imperforato, i setti trasversi e le atresie vaginali non danno alcun disturbo fino all'epoca della pubertà. Allora il sangue mestruale non può uscire all'esterno e si raccoglie a monte della chiusura, riempiendo e distendendo via via la vagina (ematocolpo), l'utero (ematometra) e perfino le trombe (ematosalpinge), il cui padiglione può chiudersi per un processo di perisalpingite adesiva. La distensione dell'apparato genitale determina dolori ipogastrici, con crisi mensili, quando la quantità del sangue aumenta. La compressione della vescica e del retto è causa di disturbi alla minzione e alla defecazione, il che favorisce gli errori diagnostici. La presenza di questi disturbi in una ragazza con ritardo nella comparsa della prima mestruazione deve far sospettare l'imperforazione dell'imene o l'atresia della vagina.

Se la raccolta è cospicua, infatti, nella regione sovrapubica si vede e si palpa una tumefazione più o meno voluminosa. Quando l'imene è imperforato, divaricando le piccole labbra esso appare convesso e lascia trasparire il colore bluastrò della retrostante raccolta ematica. Quando la chiusura è più alta, l'esame rettale, eventualmente associato con l'esame digitale del tratto inferiore della vagina, se questo è pervio, permette di stabilire il livello o lo spessore del setto o del tratto atresico.

L'intervento è indispensabile per togliere i disturbi ed evitare le complicazioni (suppurazioni della raccolta ematica, torsione dell'ematosalpinge, rottura della parete tubarica ed emoperitoneo, etc.). Se si tratta di un'imperforazione dell'imene, o dell'atresia di un breve tratto della vagina, l'intervento è molto semplice: basta incidere il setto vaginale o l'imene, dando esito al sangue raccolto, che è di colore scuro, nerastro, per modificazioni dell'emoglobina, e colloso, filante, fluido, perché mescolato alle secrezioni dell'endometrio e della mucosa cervicale; in questi casi si ha una completa *restitutio ad integrum*. Se il tratto atresico è esteso, l'intervento vaginale è molto indaginoso, e talvolta impossibile: occorre allora intervenire per via laparotomica, asportando l'utero, e svuotando le trombe nel caso di ematosalpinge.

Ermafroditismo

Nella specie umana sono stati descritti finora un centinaio di casi di ermafroditismo vero, cioè di individui che possie-

dono sia la gonade maschile che quella femminile (ovotestis) e che contemporaneamente presentano anomalie dei genitali interni, mentre quelli esterni sono connessi all'attività endocrina delle ghiandole genitali, ma prevalentemente sono ambigui. Anche lo sviluppo somatico risente dell'indirizzo endocrino e può assumere le forme più varie. Lo sviluppo della sessualità di questi individui risente molto delle condizioni ambientali, di quelle di allevamento e soprattutto dell'identità sessuale che l'individuo razionalmente sceglie. (V. ERMAFRODITISMO E PSEUDO-ERMAFRODITISMO).

Pseudoermafroditismo

Si ha per anomalia della differenziazione delle formazioni sessuali extragonadiche e, propriamente, quello maschile quando c'è la presenza dei testicoli, quello femminile quando c'è la presenza delle ovaie. Il quadro tipico dello pseudoermafroditismo maschile si realizza nella *sindrome di Morris* o della femminilizzazione testicolare (sesso gonadico, cromosomico e cromatinico maschili, assenza di utero, sviluppo dei seni e del corpo di tipo femminile, sesso di allevamento e psichico femminile), mentre lo pseudoermafroditismo femminile si realizza nella *sindrome adrenogenitale*, che può essere congenita, acquisita per influenza materna o iatrogena per incongrua somministrazione di farmaci alla madre durante la gravidanza (sesso cromosomico, cromatinico, gonadico e dei genitali interni femminili con mascolinizzazione più o meno accentuata dei genitali esterni). (V. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO).

Infezioni

Tubercolosi

La tbc può colpire i genitali della donna in tutte le età, ma più frequentemente insorge nell'età giovanile con ripercussioni più o meno gravi sulla futura funzione genitale.

Nelle donne affette da tbc, la localizzazione genitale è abbastanza frequente (10% ca.) e, facendo un confronto tra i due sessi, si rileva che l'a. g. f. è colpito dalla tbc nella proporzione di 6:1 rispetto a quello maschile.

L'infezione primaria dei genitali, con conseguente formazione di un complesso primario, è da considerare estremamente rara; nella quasi totalità dei casi la tbc genitale è *secondaria* a quella di altri organi (polmone, peritoneo, rene, etc.).

La via ematica, e più di rado quella linfatica, rappresentano le vie abituali di diffusione: in questi casi i germi partono da focolai esistenti in altre parti del corpo e s'impiantano secondariamente sull'apparato genitale. Le vie canalicolari, discendente e ascendente, hanno un'importanza minore: la prima, più frequente, si ha quando preesiste alla localizzazione genitale una peritonite pelvica specifica, la seconda quando il bacillo di Koch proviene dall'esterno e penetra nell'organismo attraverso l'ultimo tratto dell'a. g. f.

Le localizzazioni del processo tubercolare nell'a. g. f. sono, in ordine di frequenza, a carico delle trombe, dell'endometrio, delle ovaie e delle sezioni basse dell'apparato genitale. È opportuno notare che la localizzazione all'endometrio molto frequentemente è evidenziabile solamente con la biopsia (tbc latente).

L'associazione dell'ipoplasia uterina è frequente; l'ipoplasia può preesistere all'infezione e facilitarne in un certo senso l'impianto, oppure essa stessa può essere una conseguenza diretta dell'infezione tubercolare geni-

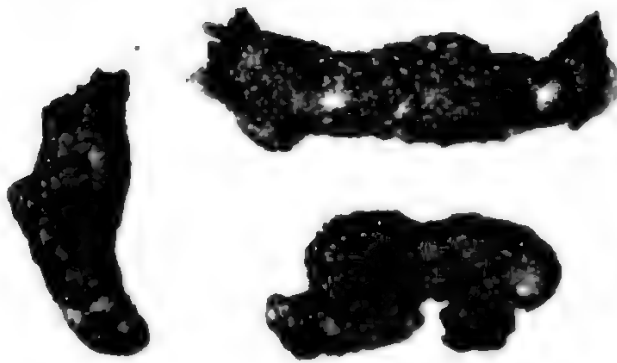


Fig. 14. Salpingite bilaterale ed appendicite tubercolare. La sierosa peritoneale è tempestata da tubercoli. (Clin. Ostetr. e Ginecol., Univ. di Roma).

tale prepubere. La tbc genitale, contratta nell'infanzia, dà spesso luogo a postumi anatomici gravi che compromettono, anche in modo definitivo, la funzione dell'apparato genitale della bambina: possono aversi sinechie più o meno estese della cavità uterina, occlusioni, restringimenti delle tube, lesioni ovariche; risultato finale di queste affezioni sono spesso l'amenorrea e la sterilità primitiva.

La localizzazione annessiale è quasi sempre bilaterale.

La localizzazione dell'infezione tubercolare a carico del solo ovaio è rara; però l'esistenza di un focolaio circoscritto di tbc genitale può essere sufficiente a inibire la funzione ovarica, come si verifica nelle amenorree consecutive a tbc cervicale. Talora si formano vere e proprie membrane flogistiche sulla superficie esterna dell'ovaio, che determinano un ostacolo sempre maggiore alla sua funzionalità. Talvolta l'ovarite può associarsi ad una salpingite, meno frequentemente all'endometrite.

Caratteristico è l'aspetto delle trombe, che risultano ingrossate, poco mobili e con nodosità disseminate, bene apprezzabili all'esame ginecologico (*salpingite nodosa* o *salpingite a rosario*). Esistono anche per l'apparato genitale le forme con tendenza prevalentemente fibrosa e altre, invece, in cui predominano le raccolte caseose, fino a costituire veri e propri ascessi freddi tubarici. Molto frequentemente alla salpingite si associa la peritonite

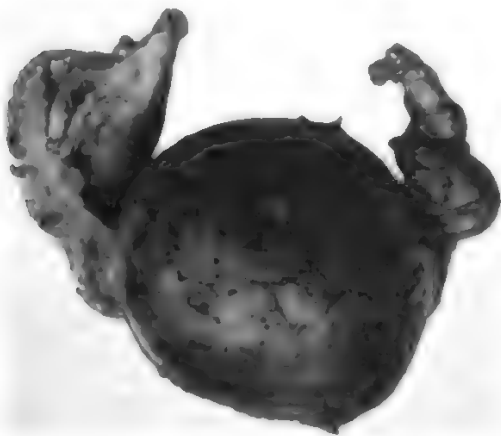


Fig. 15. Piocele intertubarico. (Clin. Ostetr. e Ginecol., Univ. di Roma).

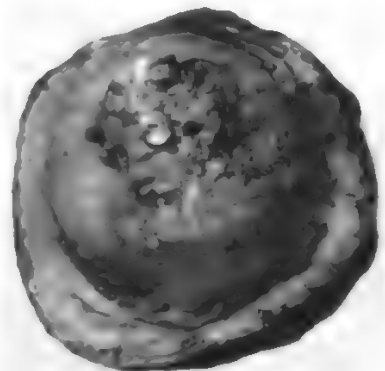
specifici; in questi casi, oltre al versamento, possono essere notati dei tubercoli sul peritoneo pelvico, uterino e tubarico (fig. 14). Dal punto di vista anatomico abbiamo altre varietà ben definite di salpingite: ricordiamo la forma papillare, la nodosa interstiziale e le diverse forme di raccolta tubarica note con i nomi di *sactosalpinge terminale*, a *salsicciotto*, *convergente*, *confluente* e, infine, il cosiddetto *piocele* o *ascesso intertubarico* (fig. 15).

Nelle annessiti tubercolari con pelvipertonite si determinano tenaci aderenze omentali e intestinali all'apparato genitale e talvolta le sacche purulente si aprono nell'intestino con formazione di fistole.

L'*endometrite* può portare alla distruzione della mucosa, all'atresia della cavità, all'obliterazione dell'orificio cervicale interno e conseguente formazione di un *piometra*. Caratteristica è la circostanza che l'*endometrite* tubercolare si arresta, di solito, all'orificio uterino interno.

La localizzazione della tbc sulla *portio* è caratterizzata da vegetazioni che fuoriescono dal canale cervicale, o

Fig. 16. Tbc della *portio*; le vegetazioni sono impiantate attorno all'orificio esterno. (Clin. Ostetr. e Ginecol., Univ. di Roma).



sono impiantate sul contorno dell'orificio esterno; sono molli, non friabili, di consistenza vellutata, cementate da muco denso, chiaro filante, che si allontana con difficoltà (fig. 16). Più rare sono le forme a tipo infiltrativo e ulcerativo.

Rare sono le localizzazioni della tbc alla *vulva* e alla *vagina*; esse sono caratterizzate, in genere, da un processo ulceroso, spesso distruttivo, con reazione ipertrofica dei tessuti circostanti; quando l'ulcera è sui genitali esterni, si può estendere anche in superficie, può raggiungere il retto, dando origine a tragitti fistolosi e a cavità irregolari; caratteristica è l'ipertrofia del tessuto che circonda l'ulcera, che appare edematoso, proliferante fino ad assumere un carattere polipoide; i margini delle ulcere sono sottominati, dentellati, con fondo sanguinante e arrossato. Non sempre il reperto istologico è così tipico ed è difficile mettere in luce la presenza di bacilli tubercolari (bisogna fare attenzione alla possibile confusione con i bacilli dello smegma, essi pure acidoresistenti).

La tbc arriva alla vulva e alla vagina per via ematogena; rara è la tbc da innesto con secrezioni infette appartenenti alla stessa paziente o ad altri (urine, feci, espettorato); ancor più rara è discussa è la cosiddetta tbc primitiva genitale da inoculazione con formazione di complessi primari.

La tbc miliare dei genitali femminili ha sede prevalentemente nella tromba e nell'utero; interessa quasi sempre il peritoneo pelvico sotto forma di tubercoli disseminati; dal punto di vista clinico rientra nel quadro della miliare generalizzata. In altre forme a decorso lento si possono osservare tubercoli isolati sul peritoneo peritubarico e pelvico.

La *sintomatologia* della tbc dell'a. g. f. è data dall'amenorrea, dismenorrea e sterilità; vi sono inoltre, dolori e spesso febbre o febbricole che si accentuano durante il periodo premestruale. L'amenorrea può essere primitiva o secondaria, transitoria o permanente.

La *diagnosi* può presentare difficoltà; molto spesso è necessario giungervi per esclusione: assenza di un'etiologia gonococcica o settico-puerperale, come quando la malattia compare in donne giovani o vergini; il ritardo della pubertà può avere la sua importanza; la notizia di una pregressa pleurite o di una peritonite serve talora a chiarire la natura di un'amenorrea e di un reperto obiettivo mal definibile; la presenza, infine, di focolai attivi in altri organi quali: il polmone, l'apparato genito-urinario, la cavità peritoneale, etc. Possono essere utili la reazione alla tubercolina, lo studio batteriologico delle secrezioni, l'esame colposcopico e colpocitologico, la celioscopia. Quando è possibile fare una biopsia, l'esame istologico è decisivo. Utili possono essere gli esami colturali o le prove biologiche su materiale biotico, su sangue mestruale o su secrezione cervicale.

Non è fuori luogo ricordare, a proposito della tbc peritoneale o genitale, la grande facilità con cui essa può essere confusa con tumori ovarici maligni, associati a versamento peritoneale. In questo caso, in genere, l'esame ginecologico è abbastanza indicativo per l'una o l'altra forma e permette, quasi sempre, di stabilire la diagnosi precisa.

Spesso alcune forme di tbc intestinale, specialmente nelle giovanette, vengono giudicate infezioni intestinali banali o confuse con la febbre tifoide, o con appendicopatie croniche con reazioni peritoneali (*peritonite discreta di Condorelli*). L'amenorrea può far pensare ad una gravidanza, dubbio che in qualche caso è avvalorato dal reperto obiettivo di voluminose masse pelviche. Facile è anche la confusione con il fibromioma dell'utero: occorre rilevare con cura i caratteri (forma e mobilità) delle masse per distinguere le due malattie. A tal proposito si tenga conto del fatto che l'associazione delle due affezioni è possibile. In questi casi si potrebbe pensare che la tbc precedentemente sofferta, determinando l'amenorrea, abbia creato le condizioni favorevoli allo sviluppo della neoplasia; infatti, la funzione ovarica, restando senza effetto sull'utero, stimolerebbe, a lungo andare, la proliferazione disordinata delle cellule muscolari.

Il decorso della tbc genitale è naturalmente *cronico* e può portare lentamente ad un deperimento sempre più accentuato della paziente. Frequente è lo stabilirsi di una cosiddetta pelvipertonite discreta, in cui non manca l'interessamento dell'apparato genitale; come pure, qualche volta, si può giungere alla costituzione di particolari sindromi che interessano l'apparato genitale e l'intestino: tra queste un carattere definito si può attribuire alla cosiddetta *sindrome genitocolitica*, in cui esistono praticamente i postumi di un'annessite sinistra e di una perisigmoidite, con conseguenti caratteristici disturbi funzionali dell'utero e dell'intestino.

La tbc genitale può complicarsi con altre infezioni (gonococco, piogeni); le aderenze intestinali possono facilitare le infezioni secondarie da *Escherichia coli*.

A determinare il risveglio di una tbc genitale silente può bastare anche il semplice trauma sessuale.

Molte volte la tbc genitale insorge, o si manifesta, in seguito ad interventi operatori; si può anche avere la disseminazione generale di forme latenti e circoscritte; occorre perciò usare la massima prudenza prima di accingersi a compiere interventi, o ad eseguire esami speciali, in uteri ipoplasici o in antiflessione rigida (dilatazione del

canale cervicale, raschiamento endouterino, isterosalpingografia, insufflazione tubarica, etc.).

La *terapia medica* della tbc genitale femminile è basata fondamentalmente sui classici farmaci antitubercolari come l'idrazide dell'ac. isonicotinico, la streptomina e il PAS (quest'ultimo, di solito, usato contemporaneamente ai primi due per prevenire o ritardare la selezione di microrganismi resistenti). Negli ultimi anni si sono aggiunti a questi sempre validi chemioterapici altri farmaci dotati di notevole azione sul micobatterio quali l'etambutolo (che è divenuto il farmaco di prima scelta) e la rifampicina. A questa terapia specifica si deve aggiungere un trattamento medico aspecifico che si basa sull'adatto ambiente climatico (marino), sul riposo fisico e sessuale.

Quando il focolaio genitale è l'unico ancora attivo, specialmente se si tratti di salpingite tubercolare, con formazione di pioccele voluminose, e anche quando il processo tubercolare è ormai spento o la paziente soffre per i postumi che ne sono derivati, si può ricorrere anche al *trattamento chirurgico*. Nei casi in cui vi sia una tbc limitata al collo uterino può essere indicata l'amputazione; se il processo non è molto esteso, può bastare la semplice diatermocoagulazione. Si tenga comunque presente che l'indicazione per un intervento nelle varie forme di tbc genitale deve essere posta soltanto quando le cure mediche non abbiano dato risultati soddisfacenti.

La *terapia fisica*, cui prima si ricorreva con frequenza, ha oggi un ruolo curativo complementare alla terapia medica e chirurgica: raggi U.V., marconiterapia, radar- e ultrasuonoterapia hanno finalità unicamente stimolanti e risolvienti.

È bene concludere che la tbc pelvica rappresenta uno dei processi infiammatori più difficili da curare per il decorso cronico, per la insorgenza di resistenze batteriche e per le frequenti anergie organiche che si stabiliscono. È necessario inoltre potere adottare valide misure profilattiche atte ad impedire l'evoluzione del processo primario tbc, con la creazione di centri di diagnosi e di cura in ambienti climatici adatti, in cui le pazienti a rischio, mediante una terapia tempestiva e adeguata, possano ottenere rapide e durature guarigioni, cliniche e funzionali.

Sifilide

In questo capitolo sarà fatta una trattazione d'insieme della sifilide dell'a. g. f. comprendendovi anche le localizzazioni ai genitali esterni, le quali forse, più che alla ginecologia, appartengono alla sifilografia (v. SIFILIDE).

La *vulva* costituisce una delle sedi più frequenti del sifiloma primario; questo talvolta è multiplo: sono colpite specialmente le grandi (fig. 17) e piccole labbra, la forchetta, più raramente il clitoride e la zona del vestibolo, con l'orificio esterno dell'uretra.

L'aspetto del sifiloma vulvare presenta qualche differenza rispetto a quello che si è soliti osservare nell'uomo; in genere è piccolo, con contorni poco netti e la sua base può mancare talvolta della caratteristica durezza; non di rado appare come una erosione banale e può passare inosservato. Il sospetto della natura sifilitica della lesione, apparentemente insignificante, deve sempre presentarsi alla nostra mente, quando ad essa si accompagna un edema elastico, esteso ad un grande o ad un piccolo labbro; si tratta di un edema persistente anche dopo la scomparsa del sifiloma e che tende a diventare sempre più duro e, talora, può aumentare fino a simulare veri stati elefantiasici. Altri aspetti più rari del sifiloma primario vulvare sono: il pergamenaceo, il papuloso desquamante, il crostoso, l'indurato, l'ulceroso terebrante, etc. L'assenza

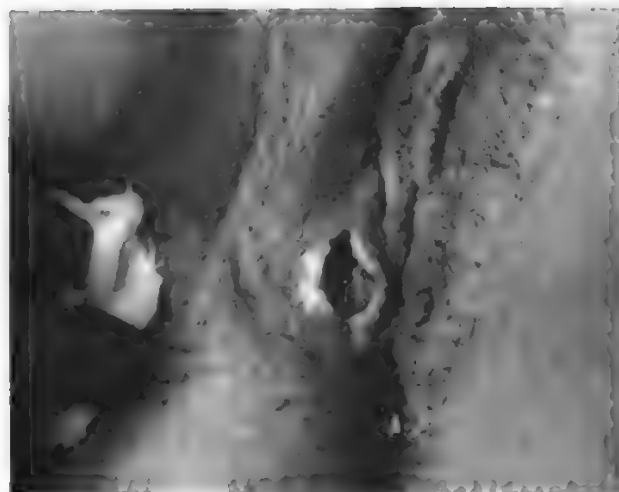


Fig. 17. Sifiloma ulcerato del grande labbro di destra. (Osservazione Cetroni).

del dolore, il colore rosso-scuro delle lesioni, l'adenopatia satellite rappresentano importanti elementi per la diagnosi.

La *lue secondaria dei genitali esterni* si manifesta con le varie lesioni papulo-erosive e vegetanti dei tegumenti, con i caratteristici condilomi piani; questi ultimi appaiono come piccoli dischi, isolati e a gruppi, sollevati sulla cute circostante, di colore rossastro, diffusi alla regione perineale, estesi spesso fino all'ano; la loro superficie è umida, ricoperta da un essudato grigiastro, necrotico, di cattivo odore, altamente infettante.

Il significato di queste lesioni è ancor più evidente quando sul resto del corpo sono presenti le caratteristiche lesioni della lue secondaria (eritemi, papule, leucodermi, pustole, alopecie, etc.) ed esistono i sintomi generali dell'infezione, quali: il malessere, la cefalea, i dolori articolari, le febbri e la micropoliadenopatia.

Le *manifestazioni luetiche tardive vulvari e perineali* sono rare; compaiono sotto forma di ulcerazioni a fondo lardaceo, a margini infiltrati; possono assumere un andamento distruttivo, con perdite notevolissime di sostanza, fino a produrre stenosi e fistole.

L'ingorgo dei vasi linfatici dà luogo a edema cospicuo dei tessuti che ricorda il linfogranuloma venereo e l'estiome, con i quali la lue si può associare.

La *vagina* è considerata una sede rara, sia della sifilide primaria, che di quella secondaria e tardiva; secondo alcuni, per la facilità con cui la diagnosi può sfuggire, la rarità delle localizzazioni vaginali sarebbe più apparente che reale; secondo altri l'ambiente acido della vagina, i caratteri dell'epitelio, creerebbero un terreno poco adatto all'impianto del treponema. I sifilomi iniziali appaiono come abrasioni superficiali, di colore rosso-scuro, poco secernenti, ricoperti da un essudato aderente; alla palpazione se ne può apprezzare la maggiore consistenza rispetto ai tessuti circostanti. Le manifestazioni secondarie non hanno nulla di caratteristico, come pure quelle tardive a tipo tuberoso o gommoso, per le quali si può ricordare che esse sono spesso causa di stenosi cicatriziali della vagina.

Relativamente più frequente è la sifilide del *collo uterino*. Il sifiloma primario può essere nascosto nel canale cervicale, ma più spesso risiede sulla *portio*; occorre rilevarne bene i caratteri perché è facile che sia mascherato da lesioni banali e di altra natura e che venga confuso con esse.

La sede prevalente del sifiloma è sul labbro posteriore

della *portio*, ma può interessare tutto l'orificio esterno. Vi è il tipo erosivo e l'ulcerativo; la grandezza varia da quella di un pisello a quella di una nocciola; il colore è bianco-grigiastro lardaceo, perché spesso la lesione è ricoperta da pseudomembrane di tessuto necrotico, allontanate le quali compare l'ulcerazione, di colore rosso-cupo con margini duri e bordi spessi. L'infiltrazione diffusa della *portio*, in assenza di altre manifestazioni esterne, può richiamare il sospetto di un sifiloma primario nascosto nel canale cervicale. Per la diagnosi di sifilide primaria del collo dell'utero si ricordi che, talvolta, è possibile la confusione con l'epitelioma della *portio*: in ogni caso la biopsia e il relativo esame istologico chiariranno il dubbio.

Le *localizzazioni cervicali secondarie* della lue non hanno molto di caratteristico: dalle forme eritematose e papulose si può arrivare a manifestazioni erosive e ulcerative di estensione variabile, di forma rotondeggiante, spesso eccentriche rispetto all'orificio esterno del canale cervicale; molto caratteristico è il colore rosso-rameo. Non hanno una sintomatologia particolare, seguono il decorso delle altre manifestazioni luetiche; le ulcere possono essere sostituite da zone di ipercheratosi con conseguente formazione di placche di leucoplachia.

La *sifilide tardiva del collo dell'utero*, a sua volta, assume aspetti variabili; vi è la forma gommosa, quella ulcerata e quella sclerotica. La sclerosi del collo uterino, in un primo momento è ipertrofica, e la *portio* deformata, dura, di consistenza quasi cartilaginea, assume l'aspetto di un tappo di bottiglia di spumante; può essere facile, in questi casi, la confusione con un'ipertrofia banale del collo dell'utero.

Nel *corpo dell'utero* mancano abitualmente le manifestazioni primitive della sifilide; quelle secondarie non hanno un quadro anatomico e clinico particolare; si possono invece osservare le forme tardive ulcerative, gommosi e sclerogommosi. Sono lesioni sempre difficili da diagnosticare; si accompagnano ad emorragie, dolori e ad aumento di volume dell'utero. L'emorragia può essere improvvisa, abbondante, intermestruale, oppure consistere soltanto in un aumento del flusso (menorragia); negli intervalli vi sono abbondanti perdite atipiche, rara è l'amenorrea. Come si vede, si tratta di sintomi che non hanno nulla di caratteristico, in cui predominano le manifestazioni emorragiche, dipendenti da lesioni vascolari e del miometrio.

La *diagnosi*, di frequente, è occasionale nel corso di prove sierologiche, o di biopsie eseguite per svelare la natura di metrorragie persistenti; il criterio *ex iuvantibus* può orientare.

La *salpingite sifilitica* assume aspetti diversi: da una fase iniziale congestizia (tromba blu), si può infatti passare ad una fase di sclerosi con atrofia e rigidità dell'organo (tromba bianca). Vi sono dolori in corrispondenza delle fosse iliache, a carattere notturno, con fasi di remissione ed esacerbazione alternantisi dall'uno all'altro lato (dolori *à bascule*). Alcuni ritengono che sia caratteristico un dolore provocato alla palpazione delle zone corrispondenti alle arterie uterine, vaginali ed epigastriche; il dolore deriverebbe dall'arterite ed endoarterite luetica.

Sebbene di difficile osservazione sono ammesse le *ovariti sifilitiche secondarie e tardive*. La sifilide secondaria delle ovaie provoca dolori alle fosse iliache, diffusi o meno all'epigastrio e alla radice delle cosce; vi possono essere nausea e vomito; le ovaie si palpano aumentate di volume, dolenti; possono coesistere disturbi del ritmo mestruale con metrorragie e amenorree. La forma tardiva della sifilide delle ovaie attraversa le tappe successive

dell'arterite iniziale e della ipertrofia connettivale, cui segue un processo gommoso e sclerogommoso, a prevalente sede corticale, con sclerosi finale dell'organo. Le alterazioni vascolari e parenchimali possono causare la formazione di cisti sierose e sierohemorragiche; non è escluso che molte ovariiti sclerocistiche dipendano da un'infezione luetica acquisita o congenita.

La rassegna delle multiformi manifestazioni sifilitiche dell'a. g. f. dà una idea chiara delle difficoltà legate alla loro diagnosi, per la frequente mancanza di una sintomatologia propria; ciò vale soprattutto per le localizzazioni alte. In linea generale si può ritenere che un discreto numero di emorragie genitali o di perdite atipiche possano essere di origine luetica; sono gli esami speciali, in particolare quelli sierologici, che debbono confermare il sospetto; in caso di positività si tenga presente che non sempre questa indica una vera localizzazione genitale; può infatti accadere che un'identica sintomatologia funzionale derivi da lesioni luetiche localizzate in altre ghiandole a secrezione interna, con ripercussioni dannose sull'apparato genitale per le correlazioni esistenti tra la funzione ovarica e il restante sistema endocrino.

Le alterazioni a carattere sclerotico ■ distruttivo, conseguenti alla sifilide tardiva dell'apparato genitale interno, portano spesso alla sterilità; questa può essere permanente o transitoria.

La facilità con cui il *treponema* attraversa la placenta spiega le lesioni gravi degli annessi fetali ■ del feto e tutta la serie delle manifestazioni della *sifilide congenita* (embrionale, fetale, infantile ■ tardiva). Ci limitiamo qui a ricordare la tendenza agli aborti, ai parti prematuri, la nascita di feti morti macerati, o di feti malformati ■ con manifestazioni sifilitiche in atto.

L'interruzione della gravidanza dopo il 5° mese è caratteristica.

Infatti prima di questo periodo la membrana cellulare dei villi è di ostacolo all'infezione. Quando si ha una sifilide congenita più precoce, bisogna pensare all'esistenza di alterazioni dei villi placentari.

Vi sono casi in cui le lesioni luetiche del feto, ■ gli aborti ripetuti, o la polimortalità infantile, rappresentano il primo e unico segno dell'esistenza della sifilide nella madre (sifilide inapparente); come pure può accadere che feti apparentemente sani nascano da madri con lesioni specifiche in atto. La sifilide in gravidanza ha caratteristiche particolari: le manifestazioni sono infatti precoci, intense e persistenti. Una sifilide recente, poco curata, può risvegliarsi nel corso della gravidanza. Al giorno d'oggi non si ammette più l'esistenza della sifilide concezionale.

A proposito della sifilide congenita con manifestazioni tardive si ricorda che alcune forme di metrorragie della pubertà e del climaterio possono avere proprio questa origine.

Nella diagnosi differenziale tra sifilide e cancro non va dimenticata la possibile associazione delle due malattie; in alcuni casi l'infezione luetica sembra quasi preparare il terreno all'insorgenza dell'altra affezione.

Nella *terapia* antiluetica, oggi, il farmaco principale è la *penicillina*. Infatti la sua azione pronta e intensa e la sua trascurabile tossicità la rendono preferibile a tutti i vecchi farmaci antiluetici. Il tasso ematico treponemicida della penicillina è di 0,03 U.O./ml e deve essere mantenuto per almeno 15 giorni. I preparati di penicillina più usati in terapia sono la benzatina-penicillina G, soprattutto, e la penicillina G-procaina. Una fiala da 1.200.000 U. di benzatina-penicillina G permette livelli ematici sufficienti per una settimana. Generalmente si praticano cicli di 8-10 fiale, una ogni 5-6 giorni. Se si usano

preparati di penicillina G-procaina si può praticare una terapia di intensità più graduale ed evitare al massimo la possibile insorgenza della reazione di Herxheimer. In questi casi si comincia il primo giorno con 100.000 U.; il secondo con 200.000 U., il terzo con 300.000 U., il quarto con 500.000 U., il quinto e i giorni successivi con 1.000.000 U. fino a raggiungere la dose totale di 20-25.000.000 U.

Generalmente nella sifilide recente si praticano quattro cicli a distanza di un mese e sotto controllo sierologico.

Nel caso di allergia alla penicillina, evenienza discretamente frequente, si possono usare le *tetraciclina* o l'*eritromicina* (il dosaggio di questi antibiotici è in tutti i casi di 1 g *pro die* per 30 giorni, o di 2 g per 15 giorni).

Nella lue secondaria recente o tardiva, secondo alcuni AA., sarebbe utile associare alla penicillina la somministrazione di *bismuto*. Il dosaggio è di 10-12 fiale da 6-8 cg ad intervalli di ca. due mesi da ripetere per 2-3 anni.

Nella lue terziaria la dose singola di benzatina-penicillina da somministrare è di 2.400.000 U. per settimana, per alcune settimane.

È raro che si debba intervenire *chirurgicamente* sull'a.g.f. per lesioni provocate dalla lue. Quando ciò avviene si tratta abitualmente di stenosi conseguenti alla retrazione cicatriziale legata agli esiti delle manifestazioni luetiche a carattere distruttivo, specialmente se sono andate incontro a infezioni secondarie. Tali stenosi (a sede vulvare, vaginale o cervicale) causano dolori durante i rapporti sessuali, sterilità, e ostacolano il passaggio del feto al momento del parto. Ricordiamo soprattutto la sifilide del collo uterino, con ipertrofia diffusa, che impedisce la dilatazione dell'orificio esterno: in questi casi può essere necessario ricorrere al taglio cesareo.

Infezione gonococcica

L'infezione gonococcica è nota fin da tempi antichi: si trovano accenni ad essa nella letteratura ebraica ed era conosciuta dai Greci, dai Romani ■ dagli Arabi.

La blenorragia è l'infezione più frequente dell'a. g. f.; il *contagio* è quasi sempre diretto, per via genitale; rara è la trasmissione dell'infezione per contagio indiretto (biancheria, spugne, dita, strumenti infetti, etc.). Non esiste per l'infezione gonococcica né una immunità naturale, né una immunità acquisita; sono facili e frequenti le reinfezioni e le superinfezioni.

Il gonococco di Neisser è l'agente specifico della malattia: diplococco dalla caratteristica forma a chicco di caffè, gramnegativo, tende ad ammassarsi in piccoli gruppi di 2-4 elementi. Negli strisci appare quasi sempre a sede intraleucocitaria. È un germe piuttosto labile, distrutto rapidamente con l'essiccamento e il calore: in ambiente umido è più resistente. Esso attacca di preferenza le mucose ad epitelio cilindrico e specificatamente la mucosa dell'uretra, quella del canale cervicale, l'endometrio, la mucosa tubarica, quella rettale. La localizzazione nelle mucose ad epitelio piatto non è comune e deve essere favorita da condizioni particolari che diminuiscano la capacità difensiva dell'epitelio; con tale meccanismo possono essere colpite: la mucosa vaginale, quella congiuntivale e quella anale.

La *via di propagazione* abituale del gonococco nell'a. g. f. è quella ascendente; si possono avere, però diffusioni a distanza per via linfatica e per via ematica, fino ad arrivare al quadro della setticemia gonococcica; queste ultime modalità di diffusione sono da considerare più rare; esse spiegano le complicazioni articolari, cardiache, etc., che talora si associano all'infezione acuta.

Il gonococco annidato nelle mucose conserva a lungo la sua vitalità e dà luogo, dopo una fase più o meno acuta, che può anche passare inosservata, ad infezioni

latenti; a tutti è nota la grande facilità con cui tali infezioni si possono risvegliare.

L'infezione gonococcica dei genitali femminili, oltre ad essere molto diffusa, è spesso asintomatica; essa riveste, perciò, una certa importanza anche dal punto di vista sociale perché la donna costituisce una frequente fonte di contagio.

1. *Quadri clinici.* — Dal punto di vista clinico possiamo distinguere: un'infezione gonococcica bassa e una, diciamo così, alta; ciò perché l'orificio interno del canale cervicale rappresenta un ostacolo alla propagazione dell'infezione verso l'alto e può essere superato soltanto se concorrono cause particolari, che comportino un'apertura dell'orificio stesso (mestruazione, parto, dilatazioni strumentali).

Quando l'infezione è localizzata alle vie genitali inferiori essa interessa anche l'ultimo tratto dell'apparato urinario. Perciò la blenorragia bassa della donna comprende l'uretrite e la cervicite: l'uretrite senza cervicite è rara, mentre si può avere la cervicite senza uretrite. Frequente è la partecipazione delle ghiandole periuretrali, parauretrali o di Skene, e di quelle del Bartolino.

La vagina della donna adulta abitualmente non viene attaccata dal gonococco; lo è invece nelle bambine, nelle gravide e nelle donne in menopausa; ciò avviene, perché, in queste circostanze, l'epitelio vaginale subisce notevoli modificazioni dipendenti dal quadro ormonale che porta ad una distrofia dell'epitelio e variazioni del pH vaginale, condizioni, tutte, facilitanti l'impianto del gonococco. La vaginite delle bambine, contemporanea quasi sempre ad una vulvite, insorge comunemente per infezione indiretta attraverso oggetti infetti o per la vicinanza con persone infette; il contagio diretto si ha per violenza carnale. La trasmissione per via indiretta spiega la comparsa di alcune forme di vulvovaginite delle bambine a carattere epidemico, quali possono verificarsi nei collegi. La vulvovaginite gonococcica delle vecchie ha anch'essa un quadro particolare con andamento torpido e cronico.

Nella cervicite gonococcica il germe si annida nelle ghiandole racemose della mucosa, provocando secrezione mucopurulenta più o meno abbondante; nelle fasi ad andamento subacuto e cronico si determina spesso la formazione di un'erosione. L'erosione della portio non è di esclusiva natura gonococcica; ve ne sono, infatti, alcune cosiddette congenite e altre dovute ad altri germi, che possono facilitare l'impianto dell'infezione gonococcica.

Anche la cervicite passa rapidamente dallo stadio acuto a quello cronico, con una sintomatologia che può essere lieve, con scarse perdite vaginali.

Il canale cervicale con i suoi recessi ghiandolari costituisce un ricettacolo ideale ove i germi restano nascosti anche per lungo tempo e danno luogo al quadro del gonococcismo latente, pronto sempre a risvegliarsi; altri serbatoi sono le ghiandole di Skene e quelle di Bartolino.

Talora le ghiandole di Bartolino subiscono *poussées* infiammatorie ripetute, periodiche, persistenti, particolarmente durante la gravidanza; altre volte si giunge alla costituzione di raccolte purulente, che successivamente si sterilizzano e danno luogo a formazioni pseudocistiche, il cui sviluppo è favorito dall'infezione gonococcica, specialmente in soggetti poco puliti, nei quali le secrezioni purulente danno irritazioni dei tessuti.

Il quadro della blenorragia bassa nella donna si complica, specialmente in gravidanza, con l'insorgenza dei condilomi acuminati, causati da un virus filtrabile (si presentano sotto forma di escrescenze più o meno lunghe, ramificate, mollicce, di colore rosso-vivo e accompagnate da trasudato: sono dovute ad una spiccata iper-

trofia delle papille dermiche). I condilomi acuminati possono interessare la regione vestibolare, perineale, l'ano, la forchetta, le piccole e grandi labbra; qualche volta sono impiantati sul contorno imeneale, sulle pareti della vagina e sulla portio.

Dal punto di vista clinico si distinguono, al solito, le fasi acute della malattia da quelle croniche. Nel primo periodo si hanno secrezioni abbondanti, a carattere purissimile, di colorito giallo-verdognolo, dall'uretra e dal canale cervicale.

L'essudato purulento può fuoriuscire dall'uretra spontaneamente, oppure in seguito a spremitura; la mucosa uretrale è iperemica, edematosa e sporge dal meato urinario. A questi che sono i sintomi obiettivi si aggiungono quelli soggettivi con pollachiuria, bruciore alla minzione, stranguria. Quando l'infezione passa allo stadio cronico prevalgono i disturbi vescicali per la frequente localizzazione al trigono (*trigonite gonococcica*).

Gli sbocchi dell'uretra, delle ghiandole di Skene e di quelle del Bartolino appaiono arrossati e ben visibili (macule di Sanger).

Quando l'infezione gonococcica supera la barriera dell'orificio interno del canale cervicale abbiamo il quadro della blenorragia alta; essa comprende l'endometrite e la metrite gonococcica, la salpingite, l'ovarite e la pelvipertonite. Si è già detto delle cause più comuni che facilitano il superamento dell'orificio interno del canale cervicale da parte del gonococco. Ricordiamo qui, oltre alla mestruazione, aborto, parto, interventi, etc., anche la retroflessione uterina, la presenza di polipi, fibromi e formazioni cistiche ghiandolari del collo, che agiscono ostacolando il deflusso delle secrezioni patologiche; con lo stesso meccanismo agiscono le stenosi cervicali, conseguenti alla fase acuta della malattia; le lavande vaginali a endouterine a forte pressione, un tempo di uso comune, rappresentavano uno dei coefficienti maggiori per trasmettere in alto l'infezione gonococcica. Pericolosi, sotto questo punto di vista, sono da considerare anche i sondaggi del canale cervicale e l'immissione attraverso di esso di sostanze di contrasto, o anche di sola aria, allo scopo di praticare l'isterosalpingografia e l'insufflazione tubarica.

L'endometrite gonococcica non ha un quadro clinico ben definito, perché l'endometrio si rinnova ciclicamente ogni mese con la mestruazione e si libera, in tal modo, anche dai germi che eventualmente si siano impiantati nell'epitelio e nei lumi ghiandolari. Molto di rado può persistere un infiltrato in profondità ed aversi la metrite, acuta o cronica, gonococcica. Clinicamente l'endometrite si manifesta con mestruazioni profuse, prolungate e con dolori; la febbre insorge quando si arriva alla metrite, o addirittura alla formazione di piccoli ascessi miometrali.

La localizzazione alta più frequente della blenorragia è senza dubbio la salpinge. Si può ritenere che il 70-80% di tutte le salpingiti siano di natura gonococcica; esse sono bilaterali e possono manifestarsi a distanza anche notevole dall'infezione primitiva. La salpingite gonococcica, per la durata e i postumi che ne derivano, va considerata come una localizzazione grave. Dalla semplice salpingite catarrale si può passare a quella purulenta e alla successiva chiusura dell'estremità ampollare della tromba, con formazione di un piosalpinge. Quasi sempre gli essudati tubarici arrivano, all'ovaio e al peritoneo pelvico, dando luogo all'annessite e alla pelvipertonite gonococcica.

Quando il pus dalla salpinge cade in un follicolo recentemente scoppiato dell'ovaio, si può avere l'ascesso ovarico; se vi è adesione della tromba si formano gli

ascessi tubo-ovarici. Frequente è la costituzione di raccolte pelviche saccate per la formazione di essudati plastici e aderenze fra l'utero, gli annessi e gli organi mobili vicini (intestino, omento, appendici epiploiche).

Per le aderenze omentali e intestinali l'infezione gonococcica resta circoscritta alla pelvi; è raro che la sacca pelvica si rompa e si passi ad una peritonite generalizzata.

Caratteristica delle raccolte tubariche, ovariche o pelviche di natura gonococcica è che esse rapidamente si sterilizzano; perciò, con il tempo, il piosalpinge si trasforma in idrosalpinge, e l'ascesso ovarico o pelvico in una semplice raccolta sierosa. Può anche avvenire che, per via linfatica, dall'intestino aderente o dalle vie genitali, giungano a queste sacche altri germi (coli, streptococchi, stafilococchi, etc.) e si abbia l'infezione secondaria della sacca; in questi casi l'affezione subisce un aggravamento.

La blenorragia degli annessi e pelvipertoneale presenta una *fase acuta* più o meno evidente con dolori pelvici, resistenza ai quadranti inferiori dell'addome, spiccata dolorabilità alla palpazione dei fornic, presenza di masse più o meno rilevanti; vi è febbre, tachicardia, leucocitosi, aumento della velocità di sedimentazione, etc. Non è infrequente che in questa fase si debba fare una diagnosi differenziale con l'appendicite acuta, con la peritonite diffusa, con la pielite, con le cisti ovariche complicate da torsione o da emorragia endocistica, con la diverticolite intestinale, con l'endometriosi, con la gravidanza extrauterina, con la torsione di fibromiomi peduncolati, con infezioni postabortive o puerperali, e con la tbc genitale.

La sintomatologia acuta regredisce rapidamente con il passaggio della forma allo *stadio cronico*; in questi casi permangono i disturbi dolorosi per aderenze residue periannessiali e periuterine; vi è frequentemente anche una retroflessione fissa dell'utero e la stenosi o l'occlusione, unilaterale o bilaterale, delle trombe. Alla sintomatologia dolorosa, perciò, si associa la sterilità; questa non sempre deriva dalla chiusura completa dei lumi tubarici, ma può essere sostenuta dalle secrezioni cervicali, dalla retroflessione uterina, o da restringimenti del lume tubarico, o da semplici inginocchiamenti della tromba. Quando la fecondazione è soltanto ostacolata, ma non impedita, si realizzano le condizioni predisponenti per le gravidanze extrauterine, le quali ultime seguono a distanza, con una certa frequenza, l'infezione gonococcica.

Nelle forme di blenorragia bassa dell'a. g. f. la fecondazione non è sempre impedita; ma alla eventuale gravidanza segue facilmente l'aborto nei primi mesi, per successiva infezione della cavità uterina; quando l'endometrite preesiste alla gravidanza, si possono avere uno sviluppo insufficiente della decidua, l'aborto precoce, irregolarità nell'impianto dell'uovo, adesioni anormali della placenta, placenta diffusa, etc.

Se la gravidanza supera i primi mesi, l'infezione gonococcica non interferisce più con essa fino al momento del parto. Durante il parto il feto può contrarre l'infezione attraversando le vie genitali (oftalmia e, nelle neonate, anche vaginite); dopo il parto, soprattutto se operativo, l'infezione gonococcica può superare le sezioni basse dell'apparato genitale e diffondere verso l'alto. Si ha così il quadro dell'infezione gonococcica puerperale che può avere anche un andamento subdolo, insorgere anche molti giorni dopo il parto, e portare alla sterilità secondaria (sterilità dopo il primo parto).

2. Diagnosi. — La diagnosi dell'infezione gonococcica nella donna non è sempre agevole. Sintomi decisivi o di grande valore per la fase acuta sono: la dimostrazione

del gonococco nei secreti dell'uretra e del canale cervicale, le macule di Sanger, l'abbondanza e il colorito verdastro delle secrezioni purulente, i disturbi urinari, etc.

Nella fase cronica la gonorrea si riconosce con maggiore difficoltà. Spesso è soltanto il criterio clinico ad indirizzare verso questa diagnosi, specialmente quando si sente dalla paziente che le sue sofferenze sono cominciate dopo il matrimonio, o che si sono accentuate dopo un parto o un aborto. Utili, e talora determinanti, possono essere le ricerche di laboratorio: oltre all'esame degli strisci e alle colorazioni specifiche, ricordiamo la coltura del gonococco su terreno selettivo di Thayer-Martin, la deviazione del complemento, l'immunofluorescenza, quest'ultima di introduzione relativamente recente.

Sarà bene insistere sulla facilità con cui l'infezione gonococcica presenta, nella donna, lunghi periodi di latenza e, più ancora, sul fatto che la malattia si può risvegliare in seguito a strapazzi sessuali e dietetici; questo, in minor misura, si può verificare anche nell'uomo; talora tra i due coniugi si hanno riacutizzazioni successive fino allo stabilirsi di veri circoli viziosi. Questi fatti dimostrano la grande importanza che assumono, per l'infezione blenorragica, alcuni elementi, fra cui vanno ricordati: il terreno, il tipo dei germi e le diverse condizioni di virulenza.

3. Terapia. — La terapia dell'infezione gonococcica oggi è molto semplificata. L'antibiotico maggiormente usato nelle forme acute è la penicillina, alle dosi di 1-2 milioni di U. per 3-4 giorni. L'efficacia di questo farmaco è però minore nelle forme croniche. La selezione di ceppi penicillinoresistenti indicherà il ricorso ad altri antibiotici (streptomina, cloramfenicolo, tetraciclina). È stato recentemente introdotto in terapia un antibiotico, la spectinomina (v.; Trobicin[®]), che consente un effetto terapeutico molto più rapido ed efficace, tanto da farlo considerare l'antibiotico di prima scelta nella terapia della gonorrea, alla dose, nel sesso femminile, di 2 g per due volte.

La terapia antibiotica, perciò, ha risolto molti dei problemi legati al trattamento dell'infezione gonococcica. Oggi il compito del ginecologo in questo campo è molto più limitato. Capita raramente, ormai, di osservare forme acute, anche di pelvipertoneite, perché le pazienti si curano spontaneamente all'apparire dei primi sintomi; più spesso esse vanno dal medico per i postumi della malattia mal curata, oppure curata con vecchi metodi.

Talora si deve combattere una secrezione cervicale anormale e persistente: oltre alle lavande, alle applicazioni di candelette o di ovuli, contenenti sostanze medicamentose (sulfamidici e penicillina), è molto utile la diatermo-coagulazione della *portio*, se c'è un'erosione.

Quando vi è stata l'annessite gonococcica possono residuare anormali aderenze degli annessi all'utero e al peritoneo pelvico, idrosalpingi più o meno accentuate, postumi di pelvipertoneite con formazioni cistiche a contenuto sieroso anche cospicuo, aderenze dell'intestino, dell'omento e di appendici epiploiche all'utero e agli annessi, retroflessioni fisse, occlusioni e restringimenti delle tube, etc.: condizioni, tutte, nelle quali può essere indicato un intervento laparotomico. Generalmente ci si limita ad eseguire: il distacco delle aderenze, le salpingostomie, la salpingo-ovario-lisi, le salpingectomie, l'isteropessi. Più rare sono le indicazioni alle annessiectomie e alla isterectomia subtotale e totale. Anche le bartoliniti croniche, con formazioni cistiche della ghiandola, richiedono la cura chirurgica. L'intervento laparotomico nelle fasi acute e subacute dell'annessite e della pelvipertoneite non è giustificato.

Per questa infezione la profilassi mantiene tutta la sua importanza soprattutto se teniamo presente che la sua epidemiologia non sembra oggi diminuita e che tende a manifestarsi con quadri clinici monosintomatici poco conclamati, a carattere prevalentemente cronico.

V. anche: GONORREA.

Ipoplasie

Generalità

Si parla di ipoplasia dell'a. g. f., quando vi è un insufficiente sviluppo per una causa già presente alla nascita, ■ che agisce nel periodo che va dalla nascita alla pubertà. Si distinguono quindi le ipoplasie in *congenite* e *acquisite*.

Etiopatogenesi

Dal punto di vista etiologico hanno importanza alcuni fattori predisponenti, spesso legati ad intossicazioni croniche dei genitori, quali: alcolismo, lue, tbc, etc.; vi sono poi le cause distrofiche che agiscono nell'infanzia e nell'epoca dello sviluppo, fra le quali particolare importanza hanno le carenze alimentari, l'ambiente di vita disadatto, il lavoro precoce.

Quasi sempre l'ipoplasia genitale colpisce l'utero, ma può interessare anche gli annessi, la vagina, i genitali esterni, le mammelle. Neppure è raro che l'infantilismo genitale si associ ad un infantilismo generale; si tenga però presente che questa non è una regola, e che è possibile il riscontro di un deficiente sviluppo dell'apparato genitale interno in soggetti che hanno del tutto normali gli altri caratteri, compresi quelli sessuali secondari e lo sviluppo scheletrico. Si può anche avere un'ipoplasia uterina del tutto isolata con normale funzione ovarica (*dissociazione utero-ovarica*).

Anatomia patologica

L'utero nell'ipoplasia conserva le caratteristiche anatomiche dell'utero fetale, o di quello infantile, a seconda che la causa abbia agito più o meno precocemente.

Nell'ipoplasia precoce, o neonatale, si hanno i gradi più spiccati della malattia: lunghezza esagerata del collo uterino, rispetto al corpo, fino a rappresentare i 2/3 dell'organo; angolo di antiflessione così accentuato e rigido da dare l'impressione che l'utero sia piegato in due; *portio* piuttosto voluminosa; vagina breve e, spesso, assenza della divergenza fra l'asse vaginale e quello uterino.

Quando l'ipoplasia deriva da cause agenti nel periodo dell'infanzia le caratteristiche anatomiche dell'utero sono alquanto diverse: esso è di proporzioni più o meno ridotte, tanto per il corpo che per il collo ■ manca la proporzione normalmente esistente tra le due parti.

L'ovaio, oltre ad un'ipoplasia vera e propria, con sviluppo, e quindi dimensioni, ridotti rispetto alla norma, può presentare un'insufficienza funzionale; questa può manifestarsi anche quando l'ovaio si presenti normale, o addirittura aumentato di volume, per una maturazione affrettata di molti follicoli, i quali non giungono allo scoppio e generano il quadro dell'ovaio polisclerocistico o anche gigante.

Anche le trombe, nell'ipoplasia genitale, conservano le caratteristiche delle trombe della neonata e della bambina: lunghezza eccessiva e tortuosità, specialmente del tratto ampollare; sottigliezza delle pareti e ristrettezza del lume, soprattutto a livello dei tratti istmico e interstiziale.

All'ipoplasia dei genitali interni si può associare, o no, quella dei genitali esterni: in questi casi si ha uno scarso sviluppo delle grandi labbra che non ricoprono le piccole, le quali sono spesso ipertrofiche (cosiddette ad orecchio di elefante); la rima vulvare è angusta, come ristretto è anche l'ostio della vagina; i caratteri sessuali secondari possono apparire poco manifesti; le mammelle sono piccole o con scarso tessuto ghiandolare.

Sintomatologia

La sintomatologia dell'ipoplasia uterina primitiva deriva dalle condizioni anatomiche dell'utero e dallo stato funzionale dell'ovaio: obiettivamente, infatti, si rileverà che l'utero ha un volume inferiore alla norma, è in antiflessione rigida, o più o meno retroverso o retroflesso; la porzione vaginale del collo appare allungata, con aspetto tapiroide; l'orificio esterno del canale cervicale è puntiforme. Il rilievo dei caratteri del corpo e del collo permetterà di distinguere l'utero fetale da quello infantile, ricordando, appunto, che nel primo vi è un esagerato sviluppo del collo rispetto al corpo, mentre nel secondo tutto l'utero è di volume inferiore alla norma, ipoevoluto, con rapporti di grandezza normali fra corpo e collo. Nell'utero che conserva le caratteristiche di quello fetale l'orificio esterno del canale cervicale non sempre è ristretto; qualche volta appare beante e presenta un modico ectropion della mucosa (*erosioni congenite*). La ristrettezza dell'orificio interno del canale cervicale (*stenosi cervicale alta*) è più costante; essa è dovuta sia ad esagerazione o ad inversione dell'angolo di flessione del collo, sia alla rigidità dei tessuti a livello dell'istmo; lungo il canale cervicale si possono costituire pliche mucose che formano ripiegature valvolari ■ ostacolano anche il passaggio della sonda. Le accennate modificazioni degli orifici e del canale cervicale rappresentano, logicamente, un ostacolo non indifferente alla fecondazione.

Nelle pazienti con ipoplasia genitale è frequente il ritardo della pubertà e inoltre: oligomenorrea, dismenorrea, dispareunia, mastodinie, etc. Qualche volta la mestruazione può essere più abbondante; ciò è dovuto a ipotonia dell'utero ipoplasico, per cui si ha una congestione aumentata e minore facilità alla emostasi per insufficiente sviluppo del miometrio.

Nei casi di dissociazione utero-ovarica, con ipoplasia uterina e normale funzione dell'ovaio, può aversi una dannosa ripercussione dell'attività ovarica sull'utero, che può portare alla comparsa di fibromiomi: il reperto di fibromiomi in uteri primitivamente ipoplasici costituisce un evento abbastanza comune.

A parte vanno considerate le *ipoplasie uterine acquisite*. Esse non sempre sono distinguibili da quelle congenite; comprendono i casi in cui l'arresto di sviluppo si verifica per una causa ben definita, generalmente di natura infettiva (parotite, scarlattina, febbre tifoide, etc.), che agisce nell'infanzia e nella pubertà. Sono anche dette ipoplasie uterine secondarie; fra esse le più comuni sono quelle che conseguono ad un'infezione tubercolare. Talora l'azione dannosa legata alla tbc non si limita ad inibire lo sviluppo genitale, ma può provocare lesioni dirette degli organi genitali, con atresia della cavità uterina, amenorrea primaria e sterilità; ancora nelle forme tubercolari è possibile osservare la dissociazione utero-ovarica, nel senso che talora l'ovaio viene risparmiato.

Si tenga presente che non è sempre possibile stabilire se l'ipoplasia sia conseguente ad un'infezione tubercolare, ovvero se l'ipoplasia primitiva dell'apparato genitale abbia creato condizioni favorevoli e costituito il terreno adatto per l'impianto dell'infezione tubercolare; l'ipoplasia genitale, infatti, colpisce frequentemente quei soggetti che hanno già delle stigmate generali di ipoevoluto, o del tipo astenico longilineo: soggetti, quindi, in cui l'infezione tubercolare più facilmente si manifesta. Non raramente in questi casi coesistono disturbi intestinali, specialmente a carico del sigma; si può avere una sindrome particolare, detta, da Vercesi, genito-colitica.

La sterilità (v.), sintomo frequentemente legato alla

ipoplasia genitale, merita una menzione a parte. Questa può essere permanente o temporanea; talora è legata ad insufficienza ovarica, ma più spesso deriva dagli ostacoli che l'apparato genitale ipoplasico crea al processo della fecondazione e dell'impianto dell'uovo fecondato. Si è già detto delle stenosi cervicali e di quelle tubariche, e sono queste condizioni che ostacolano sia l'ascesa dello spermatozoo che la migrazione dell'uovo fecondato verso la cavità uterina: ricordiamo, a quest'ultimo proposito, che vi sono gravidanze extrauterine a sede tubarica, specialmente istmiche, la cui etiologia è appunto legata al mancato sviluppo della tromba che rimane lunga, sottile, tortuosa. Facilmente comprensibile è anche la sterilità conseguente alla scarsa reazione deciduale dell'endometrio, che non permette un regolare impianto e sviluppo dell'uovo fecondato: ne deriva una tendenza agli aborti ripetuti e alle inserzioni prelieve della placenta; si creano inoltre condizioni predisponenti ad anomalie del secondamento (placente diffuse, aderenti, etc.). Pur essendo frequenti gli aborti nell'ipoplasia uterina, si deve ricordare che ogni episodio gravidico migliora le condizioni di nutrizione e di sviluppo dell'apparato genitale e si può arrivare, infine, ad avere una gravidanza a termine, specialmente con l'ausilio delle cure ormonali. Il parto nelle primipare con ipoplasia genitale spesso è distocico, particolarmente se si tratta di primipare attempate. Frequenti sono le discinesie uterine con ipocinesi primitiva e iperalgesie; per l'ipertrofia longitudinale del collo uterino, pressoché costante, non disgiunta da una certa rigidità dovuta all'abnorme presenza di tessuto connettivo, il periodo dilatante è prolungato e stentato; il parto generalmente si arresta, e insorge sofferenza fetale; non di rado vi è anche febbre per la rottura prematura delle membrane; si può arrivare così, nei casi trascurati, alla morte endouterina del feto. Il parto nelle primipare con utero ipoplasico richiede un monitoraggio accurato: l'isterostomia, cui prima si ricorreva con una certa frequenza, è oggi quasi abbandonata e così le applicazioni di forcipe oggi sostituite con quelle di *vacuum-extractor* in caso di ipocinesi uterina; è quasi sempre necessaria l'episiotomia, se si vogliono evitare estese lacerazioni del piano perineale al momento del disimpegno della parte presentata, data la resistenza che oppongono le parti molli, particolarmente rigide nelle ipoplasiche. Il taglio cesareo pertanto viene eseguito più frequentemente, specie se si tratta di primipare attempate e tenuto conto anche del fatto che spesso sono presenti viziature pelviche di modico grado.

Non rientra nelle vere ipoplasie, ma piuttosto nel gruppo delle atrofie, l'involuzione dell'a. g. f. che segue alla menopausa spontanea o artificiale (ovariectomia, radium-röntgencastrazione). Vi è anche un'ipotrofia uterina da profonda denutrizione, quale si verifica in condizioni particolari di emergenza (*amenorrea da fame*); si ricordi anche l'ipotrofia dell'utero dipendente da allattamento (*iperinvoluzione*). Accenniamo infine alle ipoplasie uterine iatrogene per somministrazione incongrua e protratta di estroprogestinici a scopo contraccettivo. Questo gruppo di ipoplasie genitali secondarie può essere distinto dalle ipoplasie primitive perché mancano le anomalie morfologiche che caratterizzano queste ultime: l'utero, infatti, pur riducendosi di volume, mantiene le proporzioni normali; differenti sono le caratteristiche della *portio*; i genitali esterni hanno uno sviluppo regolare.

Profilassi e terapia

È molto importante una profilassi dell'ipoplasia genitale della donna. A tale scopo debbono essere eliminate le cause che la possono provocare, specialmente nell'infanzia;

ciò si ottiene consigliando alla bambina e alla giovinetta una vita sana ed igienica, con alimentazione sufficiente e completa, ambiente sano e, soprattutto, riducendo al minimo, con opportuna terapia, i danni legati alle infezioni, specie a quella tubercolare. Qualora si noti nella giovinetta, giunta alla pubertà, una deficiente produzione di ormoni ovarici, questi vanno somministrati per un tempo sufficientemente lungo.

Il trattamento è diverso a seconda della forma e dell'entità dell'ipoplasia. Nell'ipoplasia uterina di grado modesto, con apparato genitale per il resto normale, non è richiesta alcuna terapia speciale.

Se si riconosce un'etiologia tubercolare, la terapia specifica avrà un valore preminente.

Nei casi di ipoplasia uterina, in cui sia manifesta una insufficienza ormonica, trova indicazione la terapia ormonale. Prima d'iniziare la terapia si deve però individuare con precisione la natura del disturbo endocrino, che può essere primitivo dell'ovaio o secondario ad alterazioni di altri organi endocrini quali l'ipotalamo, l'ipofisi e il surrene.

Molto utili sono la biopsia dell'endometrio, l'esame citormonale dello striscio vaginale e i dosaggi ormonali. La terapia può essere di stimolo (gonadotropine e/o Gn-RH) o sostitutiva con cicli mensili ripetuti di estrogeni e progesterone. L'impiego di ormoni gonadostimolanti o di altra natura è giustificato soltanto quando vi siano segni evidenti d'insufficienza funzionale a vario livello, messi in evidenza con i test di stimolazione o di inibizione.

La dismenorrea, i disturbi generali che l'accompagnano, le mastodinie, etc., si giovano anche di blande cure sedative. Utile può essere il soggiorno in luoghi di cura o in stazioni termali.

Dal punto di vista chirurgico si potrà tentare di correggere la retroflessione uterina se si accompagna a dolori spiccati, oppure potrà essere indicata la dilatazione del canale cervicale, con o senza incisioni del collo; questi interventi, oltre a favorire la fecondazione nei casi di sterilità, agevolano il deflusso del sangue mestruale e attenuano il dolore. Trova indicazione in alcuni casi l'applicazione di pessari endocervicali. Si tenga presente, comunque, che con tali interventi, compresa la resezione ovarica in caso di ovaie policistiche, si elimina soltanto una delle anomalie legate all'ipoplasia, ma non si risolve il problema dello sviluppo deficiente dell'apparato genitale. Per questo è necessario basare il trattamento soprattutto sulle cure generali e ormonali.

Il trattamento chirurgico talora non è scevro di pericoli. Si è visto come non sempre sia facile la discriminazione di un'ipoplasia genitale consecutiva a tbc: può quindi accadere che si possa essere indotti ad intervenire anche in questi casi e l'intervento (se pure banale, come la dilatazione del collo) può determinare la riattivazione, e qualche volta addirittura la generalizzazione, del processo specifico spento. I risultati dei vari procedimenti terapeutici saranno migliori quanto meno accentuato è il grado dell'ipoplasia e quanto più precocemente la terapia verrà attuata; nei casi in cui il trattamento ormonale non dà alcun risultato bisogna pensare ad un difetto di recettività e la prognosi diventa molto severa; scarso effetto terapeutico si può sperare anche nei casi di utero fetale e specie di utero rudimentale.

Congestione

La sede dell'a. g. f. nella parte bassa del bacino, la sua ricca circolazione, le modificazioni cicliche di irrorazione e di volume in relazione all'attività funzionale dell'ovaio, e in modo particolare in occasione degli episodi gravi-

dici, la stretta dipendenza dell'attività circolatoria genitale dai centri nervosi della vita vegetativa e di relazione, sono tutti elementi che spiegano perché, in molte occasioni, possano comparire nei vari segmenti dell'a. g. f. turbe circolatorie varie. Queste consistono, principalmente, in un rallentamento della corrente sanguigna, in una dilatazione delle vene, con ristagno del circolo, trasudazione vasale, edema dei tessuti interessati, cui consegue sclerosi connettivale: tutti questi fenomeni realizzano il quadro della congestione genitale.

Dal punto di vista *etiologico* si possono distinguere una *congestione genitale secondaria* e una *primitiva*.

La *secondaria* consegue a cause generali: malattie infettive acute (febbre tifoide, influenza, colera, etc.) o croniche (sifilide); malattie di cuore, epatiche, renali, dell'apparato respiratorio (asma, enfisema) e soprattutto dell'apparato gastroenterico.

Altre cause sono: le intossicazioni esogene (fosforo, arsenico, piombo, mercurio, alcol, caffè, tabacco, etc.) ed endogene (gota, diatesi urica, diabete, nefrite cronica, etc.).

Un gruppo speciale di congestioni è quello che consegue a lesioni gravi del sistema nervoso centrale o periferico (emiplegie, sclerosi a placche, nevriti periferiche); anche l'epilessia e l'isterismo possono causare metrorragie angioneurotiche.

Vi sono, infine, le cause locali: vizi di posizione dell'utero, particolarmente le retroflessioni; i tumori uterini a largo sviluppo, come i fibromiomi; e, inoltre, le tumefazioni annessiali e gli infiltrati pelvici, infiammatori o neoplastici.

La *congestione genitale primitiva* può derivare, anche essa, da cause molteplici: in primo luogo la stazione eretta prolungata, gli abusi sessuali, le eccitazioni anormali, l'astinenza sessuale, il coito interrotto; talora esiste un vero e proprio terreno congestivo, associato o meno a fattori meccanici, neuroendocrini e trofici. Una certa importanza si può attribuire anche all'alterazione delle pareti venose, che appaiono meno resistenti e più facilmente dilatabili.

L'uso della bicicletta, della macchina da cucire, il cavalcare, i bagni prolungati, il nuoto esagerato, il ballo, le letture eccitanti, etc., in soggetti predisposti, possono creare il quadro della congestione genitale; mentre lo sport moderato e controllato non è da considerare dannoso.

Sintomi della congestione genitale sono i *dolori* e le *metrorragie*.

I dolori hanno caratteri particolari: sono acuti, qualche volta lancinanti, localizzati all'ipogastrio, al sacro e alle regioni lombari; in alcuni casi si tratta soltanto di senso di peso avvertito in profondità nel bacino, ovvero di bruciore interno vaginale; vi può essere prurito vulvare e, nei casi più gravi, è presente tenesmo rettale e vescicale. Questa sintomatologia dolorosa può comparire anche a crisi e costringe spesso le pazienti al decubito orizzontale prolungato.

Non sono infrequenti la dismenorrea, la dispareunia e la tensione premestruale. Le mestruazioni talvolta conservano i loro soliti caratteri, spesso sono alterate (polimenorrea, oligomenorrea, ipomenorrea) sino ad aversi anche vere e proprie menorragie; si possono avere metrorragie con caratteri variabili: in alcuni casi si tratta di modiche perdite ematiche che precedono e/o seguono la mestruazione; più di rado si tratta di metrorragie atipiche e prolungate. Nell'estrinsecazione di questa varia sintomatologia, cui spesso si aggiungono anche sintomi extragenitali a carico del sistema venoso circolatorio, etc., è importante una predisposizione legata a fattori individuali.

Obiettivamente si possono notare un aumento delle secrezioni, un colore violaceo della mucosa dei genitali esterni, dilatazione delle vene superficiali, cianosi della vagina, edema del collo uterino. Alla palpazione l'utero appare di volume superiore alla norma, di consistenza pastosa, non eccessivamente dolente; qualche volta il dolore è avvertito alla palpazione dei legamenti uterosacrali e larghi, ove si possono apprezzare anche i pacchetti varicosi delle vene pelviche rigonfie (*varicocele pelvico*).

Il *varicocele pelvico* può costituire un'entità patologica a sé pur essendo strettamente collegato alla congestione pelvica e ha assunto una definizione nosologica precisa con l'introduzione della flebografia pelvica. Esso è caratterizzato da un senso di peso a livello della fossa iliaca, che aumenta prima della mestruazione e si attenua con il flusso mestruale; altre volte questa sensazione dolorosa è permanente e regredisce soltanto se viene adottato dalla paziente il decubito orizzontale; vi è dispareunia; dal punto di vista obiettivo non sempre è possibile mettere in evidenza ai lati dell'utero i grossi nodi varicosi, anche perché, per la posizione ginecologica, nella visita, essi tendono a scomparire. Il varicocele pelvico comunemente è bilaterale, più evidente a sinistra: ciò è dovuto al ristagno delle feci nel sigma e allo sbocco della vena ovarica sinistra nella vena renale, anziché direttamente nella cava inferiore, come l'ovarica di destra.

Frequente è l'associazione del varicocele pelvico con l'ovaio sclerocistico. Lo stesso ovaio non sempre riesce a sottrarsi all'azione dannosa dei fatti congestizi; le alterazioni funzionali, più che anatomiche, che ne derivano, si ripercuotono sul ritmo mestruale.

La forma dismenorrea prevale nelle giovanette ed è caratterizzata, oltre che dai disturbi mestruali, da coliche, turbe gastriche, dispepsie, cefalee, vomito, nausea, etc. Non è raro che questi fenomeni dolorosi scompaiano con il completamento dello sviluppo. Crisi congestizie dell'a. g. f. possono conseguire alla cessazione brusca delle mestruazioni, in seguito ad uno spavento, ad un trauma, ad emozioni violente, etc. Nella donna adulta la congestione genitale assume un andamento cronico e si manifesta con dolori ipogastrici e lombosacrali, leucorrea, prurito, tenesmo vescicale, emorroidi. È in questo periodo che si associano facilmente i disturbi gastrointestinali. La congestione pelvica delle donne in climaterio è caratterizzata da menorragie e metrorragie; essa si attenua con la cessazione definitiva delle mestruazioni.

Un elemento diagnostico difficile a valutare, ma caratteristico della congestione, è che l'aumento di volume dell'utero e le eventuali tumefazioni in sede parauterina si modificano negli esami successivi e diminuiscono nel decubito orizzontale.

Diagnosi differenziale importante da porre è con l'endometriosi (v.); l'anamnesi con dismenorrea progressivamente aggravantesi e la sintomatologia dolorifica variabile con il flusso mestruale depongono per l'endometriosi. La flebografia pelvica per via transuterina permette la visualizzazione delle vene uterine e ipogastriche, dei plessi venosi del piccolo bacino fino alle vene ovariche. Molto utile la celioscopia (v.). Anche per il varicocele pelvico esiste un problema di profilassi, che si attua con una corretta assistenza della gravida fino al parto e con il trattamento preventivo e tempestivo delle infezioni genitali che possono essere responsabili di flebite.

Per la cura della congestione pelvica si elimineranno le cause generali, qualora esistano e siano ben individuate. Particolare importanza si deve dare alle buone norme dietetiche e igieniche. Va limitata la stazione eretta e consigliato il clinostatismo per diverse ore al giorno. Può

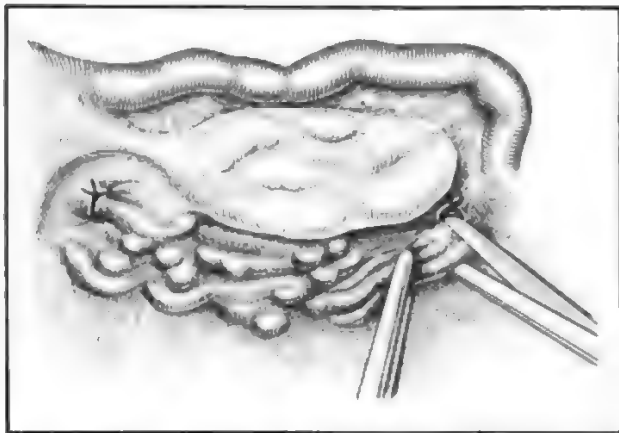


Fig. 18. Varicocele pelvico. Il pacchetto di vene varicose del legamento largo, subito sotto l'ovaio, sta per essere asportato chirurgicamente. (Da Davis, ridisegnata).

essere utile l'esercizio di sport non faticosi; efficaci, in molti casi, le cure climatiche e termali.

Fra i medicamenti notevole importanza viene attribuita ai farmaci ad azione sedativa sul sistema nervoso centrale e a quelli ad azione riequilibratrice sul sistema neurovegetativo.

Quando la congestione deriva da una cattiva posizione dell'utero, o da tumori, può sorgere l'opportunità di intervenire chirurgicamente.

L'intervento può essere necessario anche nel varicocele pelvico e consiste nell'allacciatura e asportazione delle vene varicose del legamento largo, da uno o da ambedue i lati (fig. 18).

Tra i vari gradi di congestione dell'a. g. f. ha assunto, di recente, veste nosografica propria la *sindrome di Masters e Allen*. Caratterizzata da una lacerazione della pagina posteriore del legamento largo e del legamento cardinale con anomalia di posizione dell'utero e congestione utero-annessiale, consegue spesso a parti operativi o comunque distocici in donne particolarmente predisposte, di abito longilineo ipostenico. La sintomatologia è quella tipica della congestione pelvica, mentre all'esame obiettivo si nota la retroversione uterina, la spiccatissima mobilità del collo e il dolore che viene risvegliato anche dai movimenti impressi al collo e dai tentativi di riduzione dell'utero; l'applicazione di un pessario fa scomparire i dolori. La terapia è chirurgica: chiusura della lacerazione peritoneale del legamento largo partendo dalla base, istero-pesti e/o chiusura del cavo del Douglas.

Prolasso

Il *prolasso genitale* è un'affezione ad andamento progressivo, caratterizzata dallo spostamento in basso della vagina (*colpocele*) e dell'utero, accompagnato dalla dislocazione dei visceri pelvici adiacenti, per cedimento dei loro mezzi di sostegno o per abnorme lunghezza di essi.

È più frequente nelle multipare, specie se non hanno avuto adeguata assistenza ostetrica, ma non è eccezionale nelle nullipare.

Perché il prolasso si realizzi sono necessarie alcune condizioni predisponenti, anatomiche e funzionali: lacerazioni (causate da parti pregressi) interessanti il piano muscolo-aponeurotico perineale e scarso sviluppo dei muscoli del diaframma pelvico, frequente nei soggetti astenici.

Il diaframma o pavimento pelvico (*apparato d'appoggio*) è costituito da muscoli e fasce che dalle pareti del

bacino confluiscono sulla linea mediana in un rafe attraversato dagli orifici anale, vulvare e uretrale.

Il muscolo fondamentale che costituisce il piano perineale profondo è l'*elevatore dell'ano*; in un piano intermedio vi è il muscolo trasverso profondo del perineo, rafforzato dalla fascia perineale media o di Carcassonne; i muscoli costrittore della vagina (o bulbo-cavernoso), sfintere anale, ischio-cavernoso, trasverso superficiale del perineo, con la fascia perineale superficiale, formano il piano superficiale del pavimento pelvico.

Contribuiscono a mantenere l'utero nella sua giusta posizione anche i legamenti propri (larghi, rotondi, gli infundibolo-pelvici) e i sistemi legamentosi della fascia endopelvica (uterosacrali, uterovesicopubici) che incontrano l'utero all'altezza dell'orificio uterino interno (*apparato di fissazione o di contenzione*).

La vagina, obliqua verso l'alto e all'interno, circondata davanti dalla solida fascia di Halban e indietro dalla fascia rettovaginale, è sostenuta dai muscoli elevatori dell'ano e dal piano perineale.

L'asse dell'utero, di cui il collo rappresenta la porzione più fissa, è normalmente inclinato sulla vagina secondo un angolo di 90° aperto in avanti (antiversione), mentre il corpo dell'utero è inclinato normalmente sul collo secondo un angolo di 120° (antiflessione).

La retroversione, che pone l'utero in asse con la vagina, favorisce la ptosi: essa elimina infatti l'angolazione che si oppone alla discesa degli organi pelvici durante la contrazione del torchio addominale. Il corpo dell'utero antiflesso, poggiando sulla vescica, spinge la parete vaginale anteriore contro la posteriore, per cui quest'ultima, in definitiva, viene a poggiare sul solido rafe fibroso centrale del perineo. Oggi si pensa che, nel controllo della statica pelvica, il ruolo delle fasce e delle aponeurosi del bacino, che rispondono all'azione degli estrogeni, sia molto più importante di quello dei muscoli del perineo sensibili agli androgeni.

Nella patogenesi del prolasso genitale è fondamentale l'apparato di appoggio, mentre è di secondo ordine quello di fissazione.



Fig. 19. Prolasso della vagina con cistocele e rettocele. (Osservazione Cetroni).

La spiegazione etiologica del prolasso, alla luce di queste conoscenze, è dominata da tre fattori:

1) dal *traumatismo ostetrico* che lede soprattutto il rafe fibroso centrale del perineo e, più particolarmente i muscoli elevatori con distensione e/o rottura degli elementi fibrolegamentosi, lacerazioni del collo e modificazioni della statica uterina (retroversione) in seguito ad una cattiva involuzione *post partum*;

2) dal *trofismo del pavimento pelvico*: dopo la menopausa si hanno assottigliamento e indebolimento delle tuniche vaginali e delle fasce aponeurotiche del bacino; la senilità inoltre altera gravemente la tonicità muscolare;

3) dalla *presenza di anomalie congenite*: una profondità eccessiva del Douglas che costituisce la condizione ideale per la formazione di un elitrocele, una retroversione uterina congenita, l'ipertrofia congenita del collo, etc.

Vari sono i gradi del prolasso genitale ■ nella loro classificazione è opportuno tenere conto sia dei concetti topografici che di quelli etiologici.

1. *Prolasso della parete vaginale anteriore*:

a) prolasso del segmento intraperineale o uretrale con allargamento del meato uretrale ed estroflessione della mucosa (*uretrocele*);

b) prolasso del segmento superiore o intrapelvico (*colpocele anteriore* con o senza formazione di *cistocele*).

2. *Prolasso della parete vaginale posteriore*:

a) prolasso della porzione intraperineale (sfiancamento o insufficienza del piano perineale);

b) prolasso della porzione rettale (*rettocele*);

c) prolasso del terzo superiore ■ porzione peritoneale (*enterocele*, *elitrocele* o ernia del cavo del Douglas).

3. *Prolasso uterovaginale* (quando al prolasso della vagina si associa un abbassamento dell'utero; si distingue un prolasso di 1° e 2° grado in base all'entità di tale *descensus*).

4. *Prolasso genitale totale* (descritto anche come prolasso uterovaginale di 3° grado) allorché coinvolge tutti i visceri pelvici. Nel prolasso completo la vagina è totalmente invertita e presenta una mucosa secca, corneificata e pigmentata; non è infrequente notare delle ulcere da decubito o da scoppio per la tensione cui è sottoposto l'epitelio vaginale.

5. *Prolasso delle nullipare*: è generalmente un prolasso uterovaginale di 1° o 2° grado. Raramente si ha la formazione di cistocele e rettocele, data la mancanza di lesioni da parto a carico della vagina. Le nullipare affette da prolasso sono generalmente delle asteniche con insufficienza legamentaria ■ debolezza congenita del piano perineale; spesso coesistono alterazioni neuroendocrine.

6. *Prolasso dopo isterectomia*: un prolasso genitale può seguire ad un'isterectomia subtotale o sopracervicale o anche ad una isterectomia totale. Se sopravviene dopo isterectomia subtotale il moncone residuo prende il posto dell'utero e le caratteristiche del prolasso possono essere quelle di un prolasso totale. Se invece sopravviene dopo isterectomia totale, l'abbassamento interessa la sola vagina e gli organi vicini: vescica e retto.

Fondamentalmente si deve ritenere che il prolasso dell'utero è una caratteristica delle multipare e che preminente è l'importanza dei parti operativi, specie di quelli indaginosi; inoltre va ricordato che la gravidanza, per sé stessa, con le variazioni di volume e gli spostamenti di sede dell'utero, comporta uno stiramento dei legamenti rotondi e degli uterosacrali e una dissociazione dei foglietti dei legamenti larghi, per lo sviluppo infralegamentoso dei margini dell'utero, che contribuiscono a favorire il prolasso.

È ammesso anche un *prolasso genitale da sforzo* che si produrrebbe con un meccanismo analogo a quello che

determina un'ernia; si deve però tener presente che lo sforzo ha soltanto il compito di mettere in luce le cause predisponenti che già esistevano.

La presenza di tumori uterini o annessiali, talora anche una semplice ascite, possono favorire un prolasso dell'utero per l'azione di spinta che si esercita in tali casi sul pavimento pelvico; questo tipo di prolasso, essendo legato ad altre condizioni patologiche di maggiore importanza, è detto *prolasso sintomatico*.

La *sintomatologia* è naturalmente in rapporto al grado più o meno spiccato del prolasso uterovaginale e all'interessamento degli organi vicini. Nei gradi lievi di prolasso le pazienti avvertono soltanto un senso di peso perineale; se vi è un cistocele prevalgono i disturbi urinari (pollachiuria, disuria); nei gradi più avanzati di prolasso, e in rapporto al grado, la paziente comincia ad avvertire una sensazione di corpo estraneo a livello della regione vulvare e da sé stessa può rilevare la sporgenza delle pareti vaginali o dell'utero dai genitali esterni, accentuazione dei disturbi vescicali ■ comparsa di quelli rettali (tenesmo, coprostasi), difficoltà nella deambulazione, etc. La distensione eccessiva a cui sono sottoposti i legamenti uteropelvici determina inoltre la comparsa di dolori a sede lombosacrale e sovrapubica, che si accentuano ogni volta che la paziente passa alla stazione eretta e sotto sforzo (tosse, defecazione, minzione, etc.). Frequenti nelle donne che curano poco la pulizia personale le irritazioni della mucosa della *portio* e della vagina; compaiono zone di arrossamento, di disepitelizzazione, soluzioni di continuità e sono facili le infezioni sino alla comparsa di zone ulcerate più o meno estese (piaghe da decubito), con perdite ematiche.

L'incontinenza urinaria (v.) si accompagna quasi sempre ai gradi più avanzati del prolasso e più raramente vi può essere una ritenzione di urina con cistite, pielonefrite ■ talora anche idronefrosi. L'utero prolassato molto spesso appare ingrandito, specialmente a carico del collo, per la conseguente ipertrofia. La gravidanza si può stabilire anche in un utero prolassato, oppure un utero gravido può prolassare nei primi mesi; generalmente, all'inizio della gravidanza, l'aumento di volume e di peso dell'utero accentua il prolasso; dopo il IV mese però l'utero comincia a svilupparsi nella cavità addominale e quindi si può assistere, man mano che la gravidanza progredisce, al miglioramento delle condizioni locali. I disturbi sono del tutto simili a quelli che si hanno nelle donne non gravide.

È molto raro che l'utero prolassato resti, per così dire, incarcerato nella pelvi e non riesca a portarsi nella cavità addominale; in questi casi si ha naturalmente una sintomatologia molto grave con notevoli disturbi vescicali ■ rettali ■ si avrà l'interruzione della gravidanza; l'aborto può comparire anche per l'aumentata congestione e per il prodursi di emorragie uterine. Il prolasso dell'utero non crea, per ovvi motivi, preoccupazione alcuna al momento del parto. Nell'immediato *post partum* e nel puerperio, se non si mantiene l'utero ridotto, è maggiore il pericolo di infezioni.

La *diagnosi* del prolasso più o meno completo dell'utero è evidente alla semplice ispezione dei genitali. Soltanto in rari casi sarà necessario distinguere il prolasso semplice da altre forme morbose che lo possono simulare. Vi può essere, ad es., un'ipertrofia spiccata della porzione intravaginale del collo uterino, più frequente nelle nullipare, ma senza il rovesciamento della vagina e con fornici vaginali conservati. Altre volte può capitare di dover distinguere un prolasso dell'utero o, meglio ancora, un cistocele o un rettocele da una cisti della porzione inferiore della vagina il cui polo inferiore protrude dai genitali:



Fig. 20. Prolasso uterino completo: sotto la parete vaginale anteriore fa salienza la vescica. (Osservazione Cetroni).

in tal caso la cisti vaginale più spesso interessa le pareti laterali della vagina, mentre il prolasso vaginale, all'inizio è sempre anteriore o posteriore; il cateterismo e l'esame rettale possono chiarire meglio la diagnosi: infatti il catetere introdotto in vescica permette di accertare i rapporti di questa con la parete vaginale estroflessa, mentre il dito introdotto nel retto apprezza se tra la parete vaginale e il dito esiste una formazione cistica ovvero una semplice estroflessione dell'ampolla rettale. Nei casi in cui vi sia una piaga da decubito o lesioni ulcerative e irritative varie deve essere fatta una diagnosi differenziale fra le alterazioni flogistiche e neoplastiche della *portio* e della vagina. Le neoplasie maligne del collo e le lesioni specifiche (tbc, sifilide) si riscontrano raramente nei casi di prolasso dell'utero: le caratteristiche macroscopiche e soprattutto l'esame istologico risolveranno il dubbio.

Nel prolasso sintomatico, una volta ridotto l'utero, si rileveranno i caratteri obiettivi di questo e degli annessi.

Evoluzione: col tempo il prolasso genitale si accentua sempre più rivelando la sua caratteristica di affezione cronica a evoluzione lenta e progressiva. L'utero perde completamente la sede pelvica; la vagina si abbassa sempre più e si forma il cistocele; il bassofondo vescicale, aderente al collo uterino, viene stirato in basso dalla discesa di quest'ultimo, formando al di sotto dell'uretra una cavità accessoria con bilobazione della vescica; nello stesso modo si forma posteriormente il rettocele. I disturbi urinari diventano sempre più fastidiosi (incontinenza da sforzo in primo tempo e poi anche ritenzione); talvolta le pazienti debbono ricorrere alla compressione manuale del cistocele per poter urinare e l'urina, non potendo fuoriuscire con getto normale, bagna la mucosa vaginale estroflessa, il perineo e la faccia interna delle cosce causando moleste irritazioni; le cistiti sono assai frequenti. Talvolta il ristagno urinario interessa anche gli ureteri che, stirati e inginocchiati, non permettono il normale

passaggio dell'urina con possibilità d'infezioni ureteriche e anche renali.

La prognosi è in genere benigna; solo nei rari casi associati a gravi complicanze dell'apparato urinario può essere riservata.

Terapia: per mantenere in sede l'utero prolassato una volta erano usati i *pessari vaginali*; ve ne sono di varie forme e di varie dimensioni (rotondi, allungati, a forma di 8, di gomma, di celluloidi, di bachelite, etc.) e si applicano in vagina dopo la riduzione manuale dell'utero. Oggi il pessario si usa ancora come trattamento conservativo temporaneo nelle donne con prolasso uterino nei primi mesi di gravidanza, per facilitare la guarigione di ulcerazioni infette della vagina e del collo dell'utero o di infezioni urinarie e in attesa che la paziente, momentaneamente inoperabile per affezioni cardiache, polmonari, diabetiche, etc., sia posta in condizioni di sopportare l'atto operativo; nei casi assolutamente inoperabili, molto rari, il trattamento con il pessario può essere definitivo.

Vari sono gli inconvenienti legati all'uso dei pessari: necessità di rimozione periodica per ragioni igieniche e loro sostituzione con altri più grandi per la progressiva distensione della vagina; scarsa tollerabilità; formazione di ulcere da decubito; inoltre, per dimenticanza, possono dar luogo a processi di carnificazione, a formazione di granulomi e di fistole e, sebbene molto raramente, allo sviluppo di un epiteloma. Oggi, nella terapia del prolasso dell'utero, si dà la preferenza ai metodi operatori.

La *terapia medica preoperatoria* con estrogeni tende a migliorare il trofismo dei tessuti e ad eliminare le eventuali piaghe da decubito; somministrati *per os* 10-15 giorni prima dell'intervento, gli estrogeni migliorano il trofismo vaginale e permettono una migliore operabilità, per un più facile reperimento dei piani di scollamento e una più pronta e rapida cicatrizzazione postoperatoria (Cianci e Boemi).

I *metodi operatori* consigliati obbediscono tutti al precetto fondamentale di realizzare una ricostruzione più o meno completa del piano perineale. Nei casi in cui il prolasso è di grado lieve (cistocele e rettocele) può essere sufficiente la correzione di queste due alterazioni mediante la cistopessi e la plastica posteriore vagino-perineale (*colpoperineoplastica*); quando al cistocele o al rettocele si associa un'ipertrofia del collo uterino, questo può essere amputato. Un'isteropessi può essere complementare nei casi con retroflessione dell'utero (triplice operazione degli AA. francesi).

Oggi si preferisce la via vaginale o mediante riattivazione del sistema legamentoso di sospensione in corrispondenza dell'istmo dell'utero dopo amputazione del collo (scuola di Manchester) e con plastica vaginale anteriore e posteriore (questi interventi conservativi vanno eseguiti sempre nelle giovani donne), o mediante isterectomia con ricostruzione, al davanti della breccia peritoneale, di un valido sistema contenitivo e sempre con plastica anteriore e posteriore (operazione di Stoeckel).

La chiusura della vagina con il metodo di Le Fort, la *interpositio uteri* alla Schauta-Wertheim, l'esisteropessi alla Kocher e altri interventi diffusi in passato sono stati tutti abbandonati.

Bisogna infine richiamare l'attenzione sull'importanza del problema della *prevenzione* del prolasso genitale; una corretta assistenza al parto vaginale è fondamentale: questo deve svolgersi nel migliore dei modi, dopo attenta valutazione delle condizioni permettenti, si da evitare le applicazioni di forcipe, ridurre anche quelle di *vacuum extractor*, specie se eseguite a scopo rotante, e contenere i danni delle lacerazioni del canale da parto.

Fistole genitali

Si distinguono in urogenitali o urinose e stercoracee.

Fistole urogenitali

S'intende per *fistola urinosa* e specificatamente per *fistola urogenitale* la comunicazione patologica della vescica, dell'uretra e dell'uretere con l'apparato genitale: con maggior frequenza con la vagina e più raramente con l'utero (fig. 21).

1. *Fistole vescicovaginali e uretrali.* - Le fistole vescicovaginali (fig. 22) e le uretrali possono essere determinate da cause ostetriche, da interventi ginecologici, da neoplasie o da attinoterapia.

Le fistole determinate da *cause ostetriche* si distinguono in necrotiche e traumatiche.

Nei parti laboriosi la testa fetale, sostando nello scavo pelvico, talvolta per intere giornate, provoca dei fatti di compressione, di stiramento e d'ischemia del pavimento vescicale e dell'uretra, cui possono conseguire le necrosi e l'eliminazione del tessuto lesa e quindi la formazione di un tragitto fistoloso. Queste fistole *necrotiche* compaiono in genere alcuni giorni dopo il parto (in 4°-7° giornata quelle vescicovaginali e in 7°-24° giornata quelle vescico-cervicali).

Le fistole *traumatiche*, invece, traggono origine dalle lesioni dirette provocate da un operatore maldestro. Il forcipe è stato sempre il maggior responsabile di queste lesioni; lesioni vescicali si possono produrre talvolta nel taglio cesareo classico e, con maggior frequenza, nel taglio cesareo vaginale, specie durante le manovre di scollamento della vescica. Attualmente si nota una notevole diminuzione delle fistole da causa ostetrica per una più corretta assistenza durante il travaglio.

Anche le fistole *conseguenti a interventi ginecologici* si distinguono in necrotiche e traumatiche.

Le *fistole necrotiche* originano in gran parte da interventi radicali per carcinoma della *portio* e del collo dell'utero, quando la vescica rimane priva, in zone più o meno estese, di innervazione e di vascolarizzazione.

Le *fistole traumatiche* sono causate da lesioni prodotte con taglienti o durante manovre di scollamento. La

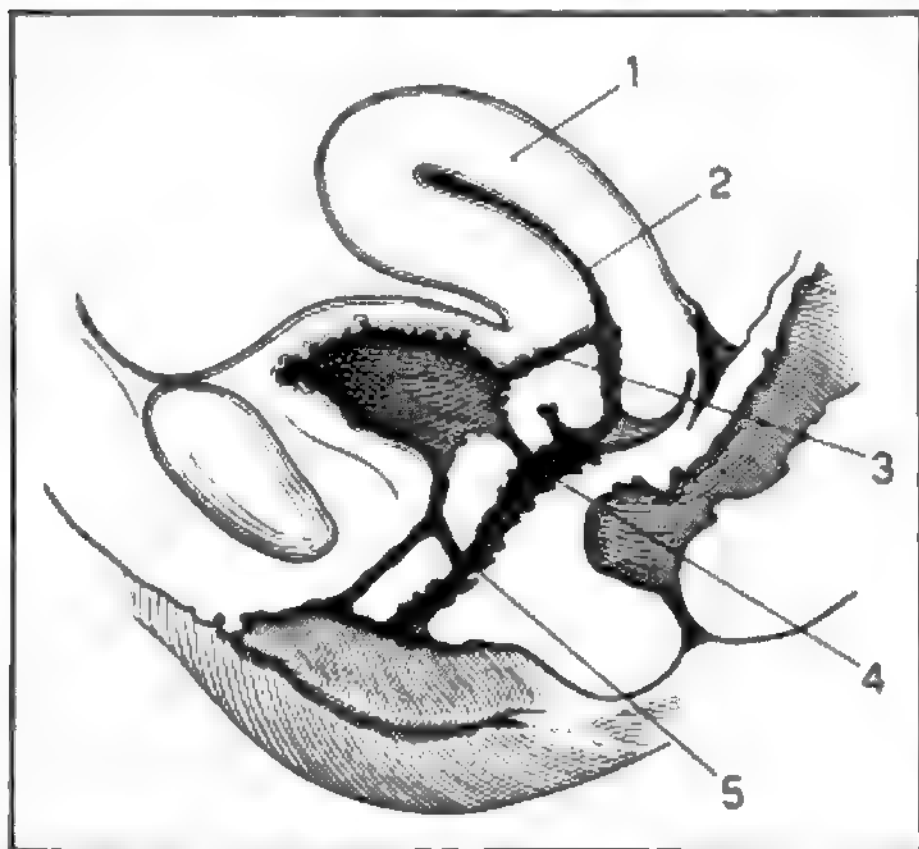


Fig. 21. Fistole urogenitali. 1) Utero; 2) orificio interno del canale cervicale; 3) fistola vescico-cervicale; 4) fistola vescico-vaginale; 5) fistola uretro-vaginale. (Da Lewis, ridisegnata).

diffusione delle isterectomie totali addominali, sia le semplici sia, e soprattutto, le allargate, ha determinato in questi anni un aumento delle fistole uretrali e vescicali.

Le fistole *neoplastiche* possono essere distinte in spontanee e primitive e secondarie. Le fistole spontanee possono essere conseguenti a neoplasie vescicali e più frequente-

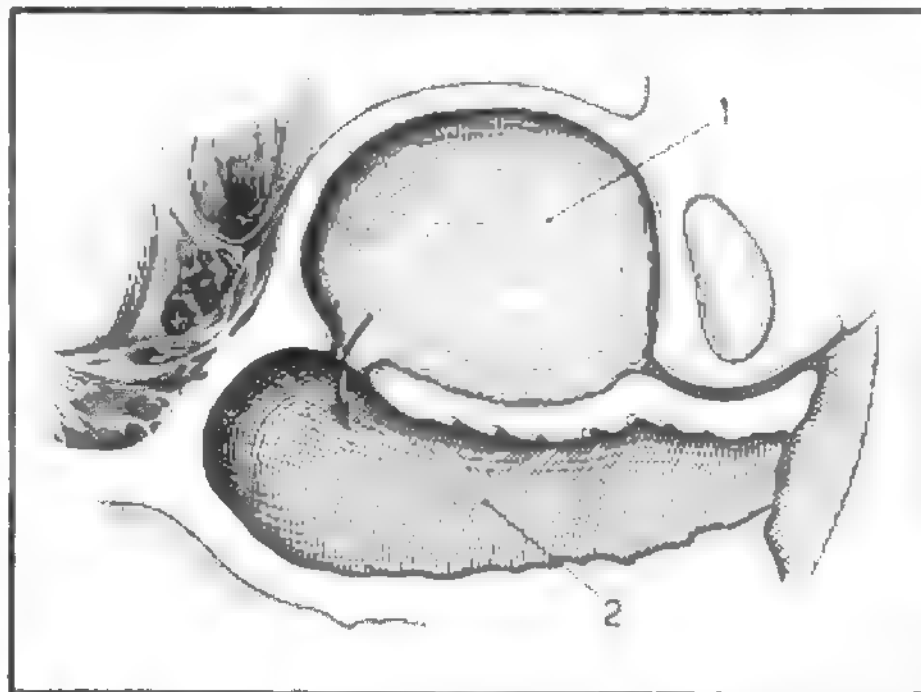


Fig. 22. Fistola vescicovaginale consecutiva ad isterectomia totale. 1) Vescica distesa. 2) Vagina. (Da Davis, ridisegnata).

mente a neoplasie del collo dell'utero per il disfacimento del tessuto neoplastico. Le fistole secondarie possono essere provocate dal disfacimento del tessuto neoplastico per effetto dei raggi X o del radium: nel primo caso le fistole sono precoci, nel secondo sono tardive e compaiono dopo un periodo di tempo che varia da cinque mesi a tre anni dal trattamento.

La fistola è in genere rotondeggiante, specialmente quella da necrosi; quella traumatica si presenta spesso a forma di fessura o semiluna.

Il sintomo patognomonico delle fistole urinose è la *continua involontaria perdita di urina*. Per la diagnosi sono utili l'anamnesi (pregressa isterectomia, parto distocico, etc.), la sintomatologia soggettiva (la perdita involontaria di urina, il fetore caratteristico, etc.) e l'esame obiettivo: talvolta, specie nelle fistole medie e grandi, è sufficiente l'esplorazione digitale della vagina, e la conferma si ha con l'esame speculare.

Nel caso di piccole fistole la diagnosi è più indaginosa; per evidenziare l'orificio fistoloso, occorre iniettare in vescica un liquido colorato (blu di metilene, indaco carminio, latte, etc.) mediante un catetere e controllarne l'uscita con un tampone posto in vagina; spesso può essere di particolare utilità la cistoscopia.

La guarigione spontanea delle fistole è rara; nella grande maggioranza dei casi si può ottenere la guarigione soltanto mediante indaginosi e spesso ripetuti interventi operatori. I metodi proposti per la riparazione delle fistole vescico-vaginali sono numerosi e alcuni sono stati eseguiti per via vaginale, altri per via addominale, sia extra- che transperitoneale.

Il metodo più antico consiste nella escissione dei margini della ferita seguita dalla relativa sutura. Il materiale chirurgico più adatto è costituito dal catgut cromico e dalla seta; talora si è ricorso anche ai fili d'argento.

Un metodo più razionale è quello dello sdoppiamento o scollamento dei lembi; occorre, in altri termini, separare e mobilitare la parete vescicale da quella vaginale sul contorno della fistola; successivamente si sutura la mucosa vescicale e poi la vaginale, evitando lacune e stiramenti dei tessuti. Per

conferire maggiore solidità alla plastica della parete vescicale, è stato consigliato anche di fare due piani, uno muscolare e l'altro muscolo-connettivale, in modo che le due linee di sutura risultino incrociate fra loro. La presenza di tessuto cicatriziale rende spesso l'intervento molto difficoltoso. In tali casi, e soprattutto quando il tramite fistoloso è mascherato dalla retrazione dei tessuti ed è ubicato verso il fondo vaginale, è consigliabile praticare, come tempo preliminare, il taglio paravaginale alla Schuchardt.

Un altro metodo consiste nell'incisione della parete vaginale alla distanza di qualche millimetro dall'orletto fistoloso. Dopo lo scollamento della parete vaginale da quella vescicale, e dopo mobilitazione dei due organi, si passa alla sutura. Con punti staccati in catgut, dati nel connettivo prevescicale, e non sull'anello di mucosa vaginale scolpito, si affonda l'orificio stesso verso la vescica; quindi, con alcuni punti in catgut, si sutura la mucosa vaginale. Quando vi è poca stoffa disponibile, per evitare la formazione di lacune, è stato consigliato di interporre nello spazio residuo fra parete vaginale e vescicale l'estremo libero di un lembo peduncolato di tessuto muscolo-adiposo, scolpito al livello della regione bulbo cavernosa dal lato della fistola e inserito sotto la parete vaginale fino a raggiungere la perdita di sostanza vescicovaginale (Martius).

Se i margini della ferita non aderiscono, dopo qualche giorno si vedrà ricomparire la perdita involontaria di urina, in quantità più o meno abbondante a seconda che la mancata adesione sia parziale o totale; in questi casi saranno evitati tentativi immediati per riottenere la chiusura della fistola e converrà attendere prima di ripetere l'intervento, per la cui riuscita necessiteranno di nuovo le cure preliminari già menzionate.

Le fistole neoplastiche richiedono soltanto cure sintomatiche, perché si manifestano nelle fasi terminali della malattia.

2. Fistole ureterogenitali. - Le fistole dell'uretere si verificano in seguito a lesioni dipendenti da manovre ostetriche o a traumi in occasione di interventi ginecologici.

Le lesioni dell'uretere causate da interventi ostetrici in questi ultimi anni sono divenute ancora più rare, mentre più frequenti sono le fistole conseguenti ad interventi ginecologici.

Gli interventi che con una certa frequenza provocano fistole ureterogenitali sono non solo quelli eseguiti per via vaginale, ma anche quelli eseguiti per via addominale (isterectomia); ma l'intervento che maggiormente contribuisce alla formazione di fistole ureterogenitali è quello eseguito per il cancro del collo dell'utero. Per la prevenzione delle fistole si deve cercare di rispettare al massimo, durante gli interventi, la vascolarizzazione e di evitare le suppurazioni sottoperitoneali.

La fistola ureterale si manifesta con una perdita continua di urina dalla vagina, che si può verificare sia durante l'intervento ginecologico, o poco dopo di esso (forma primitiva), sia a parecchi giorni di distanza (specie dal 7° al 14° giorno; forma secondaria).

La diagnosi delle fistole ureterogenitali non è sempre facile e nessuna caratteristica clinica è specifica di esse.

Il *cateterismo del tramite fistoloso* è raramente effettuabile; per risolvere il dubbio diagnostico tra fistola vescicale e ureterale si inietta del liquido colorato in vescica (in genere s'impiega il blu di metilene); un tampone di garza, spinto in vagina ed estratto qualche istante dopo, sarà colorato se la fistola è vescicale e soltanto bagnato se la fistola è ureterale. Se però la fistola vescicale è alta e puntiforme, il blu di metilene può anche non passare immediatamente, rendendo con ciò più difficile la diagnosi.

La *cistoscopia* oltre a mettere in evidenza una eventuale fistola vescicale, consente di esaminare gli sbocchi ureterali: dal lato leso in genere l'orificio dell'uretere è immobile senza eiaculazioni.

Il *cateterismo ureterale* permette di accertare un'impervietà dell'uretere. La *pielografia* (ascendente e discendente) può essere utile nella diagnosi della fistola. Per la guarigione spesso occorrono interventi indaginosi, dopo una buona preparazione della paziente e un accurato esame delle condizioni anatomiche e funzionali dell'apparato urinario: riparazione diretta della lesione ureterale, impianto dell'uretere in vescica, nel sigma, nella cute dell'addome, etc.; talvolta può essere necessario, quando il rene del lato opposto è sano, ricorrere anche alla nefrectomia.

Fistole stercoracee

Si parla di *fistola stercoracea* quando vi sia un'abnorme comunicazione tra tubo digerente e canale genitale. Le più frequenti sono quelle che interessano il retto e la vagina, cioè le fistole rettovaginali; più di rado la comunicazione si stabilisce con un tratto più alto del tubo digerente, cioè con l'intestino.

Le fistole rettovaginali si hanno come conseguenza di lacerazioni durante il travaglio di parto e che interessino tutto il perineo, fino all'ano o al retto, quando per la mancata adesione o la non corretta riparazione della lacerazione medesima, si abbia, a distanza di tempo, il formarsi di una comunicazione abnorme tra retto e vagina. Anche durante gli interventi di plastica vagino-perineale si possono determinare inavvertitamente, nello scollamento della vagina, lesioni della parete rettale.

Un gruppo diverso da quello traumatico è costituito dalle fistole infiammatorie, dovute, cioè, alla formazione di tramiti fistolosi in seguito alla diffusione, al setto rettovaginale, di ascessi perianali, di raccolte suppurate paravaginali, a volte d'origine tubercolare o luetica. Vi sono, infine, le fistole conseguenti ad infiltrazione e usura del setto rettovaginale da parte di neoplasmi maligni del collo dell'utero e della vagina.

Le fistole *enterovaginali* si possono avere come conseguenza di rottura del fornice posteriore, in genere durante il travaglio di parto, con successiva ernia, strozzamento e necrosi di un'ansa intestinale. In altri casi, si ha l'apertura, vaginale e intestinale contemporaneamente, di raccolte suppurate annessiali o pelviche, che avevano preso aderenze, in alto con le anse intestinali, e in basso con la parete vaginale. Altre volte, infine, queste fistole sono la conseguenza diretta di interventi operativi (ad es. in corso di un'isterectomia vaginale o di una colpotomia posteriore).

Sintomi. - Sono in rapporto con la sede e l'entità della lesione del tubo digerente. Nelle forme rettovaginali la fistola si rileva con passaggio in vagina di gas e di feci, prevalentemente di quelle liquide. Quando vi è una fistola enterica, si hanno perdite abbondanti di minor consistenza. Soltanto di rado, per il transito di tale materiale, si possono avere infezioni del canale genitale.

La diagnosi non presenta in genere alcuna difficoltà; l'esame vaginale rivela poi più esattamente la sede della lesione di continuità. Di rado vi è bisogno di ricorrere ad altri sussidi diagnostici, ad es., all'iniezione rettale di liquidi colorati, che poi passano in vagina attraverso il tramite fistoloso.

In alcune di queste fistole, specialmente se piccole, si può assistere alla progressiva stenosi dell'orificio, fino alla completa chiusura. Altre volte occorre la terapia causale o chirurgica, a seconda della natura della lesione.

Terapia. - Nelle forme di origine luetica o tubercolare, la cura deve essere rivolta alla malattia primitiva; in quelle neoplastiche si fa uso di palliativi e sintomatici, poiché tale evento si verifica nella fase terminale delle neoplasie maligne genitali.

Per le altre fistole è fondamentale la profilassi, sia evitando le lacerazioni perineali complete ed estese fino al retto, sia riparando correttamente e tempestivamente l'eventuale lesione prodottasi.

Per le lesioni in atto, non guarite spontaneamente, non resta che la terapia chirurgica. Anche in questi casi necessita un'adeguata preparazione della malata, mediante irrigazioni vaginali o medicazioni locali con antibiotici, del tipo indicato per le corrispondenti lesioni vescicovaginali.

La tecnica operatoria è diversa, a seconda del tratto intestinale interessato e delle dimensioni della lesione di continuità. Basta separare la parete intestinale da quella vaginale, ricostruire la parete rettale, e rifare la sutura

della vagina; in quelle basse bisogna anche ricostruire il piano muscolare perineale, prima di suturare la vagina e il perineo.

Bibliografia

- Boemi P., *Attual. Ostet. Ginecol.*, 1974, 16, 93.
Bompiani R., *La mestruazione e le sue anomalie*, 1950, Humanitas, Roma.
Dellepiane G. et al., *Trattato italiano di ginecologia*, 1970, Ist. Geografico De Agostini, Novara - PEM, Roma.
Gaifami P., Cetrone M. B., *Elementi di ginecologia*, 1951, Pozzi, Roma.
Perrini F., Boemi P., *Clin. Ginecol.*, 1964, 5, 383.
Smith O. W., Smith G. V. S., *Menstruation and Its Disorders*, 1951, Prior, Hagerstown.

MARIO B. CETRONI E PIETRO BOEMI

GENITALE MASCHILE APPARATO

F. appareil génital masculin. - 1. male genital apparatus. - T. männlicher Genitalapparat. - S. aparato genital masculino.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI	ARGOMENTI	RIMANDI
Anatomia, embriologia, fisiologia, semeiotica generali dell'apparato genitale maschile Anatomia e fisiologia dei singoli organi	GENITALE MASCHILE APPARATO FUNICOLO SPERMATICO; PENE; PROSTATI; SCROTO E BORSE SCROTALI; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO; URETRA ASPERMIA (II, 1415); SPERMA; STERILITÀ AZOOSPERMIA (II, 1773); SPERMA; STERILITÀ BALANOPOSTITI (II, 1834) CASTRAZIONE (III, 1119) CIRCONCISIONE (III, 2394); CRIPTORCHIDISMO (IV, 1512); FIMOSI E PARAFIMOSI; IDROCELE; IPOSPADIA E EPISPADIA; PENE; PRIAPISMO; PROSTATI; SCROTO E BORSE SCROTALI; TESTICOLO E EPIDIDIMO CLIMATERIO (IV, 139) COITO (IV, 316) CRIPTORCHIDISMO (IV, 1506) SPERMATICHE VIE EIACULAZIONE (V, 846) EMBRIOLOGIA (V, 1259); GENITALE MASCHILE APPARATO EMOSPERMIA (V, 1537); SPERMA; STERILITÀ ORCHITE E EPIDIDIMITE TESTICOLO E EPIDIDIMO IPOSPADIA E EPISPADIA EREZIONE (VI, 26) ERMAFRODITISMO E PSEUDO-ERMAFRODITISMO (VI, 105) LUNUCOIDISMO (VI, 439) FIMOSI E PARAFIMOSI (VI, 1658) BALANOPOSTITI (II, 1834); GENITALE MASCHILE APPARATO; GONORREA; ORCHITE E EPIDIDIMITE; PENE; SCROTO E BORSE SCROTALI; SIFILIDE; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO GAMETOGENESI (VI, 2103) GONADI GONORREA IDROCELE IMPOTENZA IPERGONADISMO E IPOGONADISMO IPERGONADISMO E IPOGONADISMO IPOSPADIA E EPISPADIA	Malformazioni congenite Necrospemia Oligospermia Organogenesi Orgasmo Ormoni gonadotropi Ormoni sessuali maschili Parafimosi Pene Piospermia Priapismo Prostaglandine Prostata Prostatite Pubertà Regolazione neuroendocrina Scroto Sifilide Sperma Spermatogenesi Spermatoreea Sterilità Sterilizzazione Tanatospermia Tbc Testicolo Traumi Tumori Uretra Uretrografia Uretroscopia Vescicoliti Vescicolografia Vie spermatiche	GENITALE MASCHILE APPARATO; CRIPTORCHIDISMO; ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO; FUNICOLO SPERMATICO; IPOSPADIA E EPISPADIA; PENE; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO NECROSPERMIA; SPERMA; STERILITÀ OLIGOSPERMIA; SPERMA; STERILITÀ GENITALE MASCHILE APPARATO COITO (IV, 316); ORGASMO GONADOTROPI ORMONI; IPOFISI SESSUALI ORMONI; TESTOSTERONE FIMOSI E PARAFIMOSI PENE PIOSPERMIA; SPERMA; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO GENITALE MASCHILE APPARATO; PRIAPISMO PROSTAGLANDINE PROSTATA PROSTATITE; PROSTATA PUBERTÀ INIBINA; IPOFISI; IPOTALAMICI FATTORI; IPOTALAMO; GONADOTROPI ORMONI SCROTO E BORSE SCROTALI SIFILIDE SPERMA GAMETOGENESI SPERMATORREA; SPERMA STERILITÀ STERILIZZAZIONE NECROSPERMIA; SPERMA; STERILITÀ TUBERCOLOSI UROGENITALE TESTICOLO E EPIDIDIMO FUNICOLO SPERMATICO; PENE; SCROTO E BORSE SCROTALI; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO; URETRA; V. anche: COITO, LESIONI DA (IV, 324) GENITALE MASCHILE APPARATO; PENE; PROSTATI; SCROTO E BORSE SCROTALI; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO URETRA URETROGRAFIA URETROSCOPIA SPERMATICHE VIE VESCICOLOGRAFIA SPERMATICHE VIE

GENITALE MASCHILE APPARATO

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA	col. 71
FISIOLOGIA	col. 87
SEMEIOTICA	col. 95
CENNI DI PATOLOGIA	col. 99

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità di anatomia macroscopica (col. 71). - Vasi e nervi (col. 73). - Organogenesi (col. 74): Generalità. - Testicolo. - Condotti escretori del testicolo. - Formazioni legamentose dell'apparato genitale maschile e migrazione delle gonadi. - Genitali esterni. - Scroto. - Prostata. - Ghiandole bulbouretrali di Cowper.

Generalità di anatomia macroscopica

L'apparato genitale maschile è rappresentato dall'insieme degli organi deputati alla funzione della riproduzione, che presiedono, cioè, alla formazione dello sperma e all'emissione e introduzione di questo nelle vie genitali femminili. Di solito si considerano separatamente l'organo produttore dello sperma (testicolo), le vie spermatiche, le formazioni annesse alle gonadi e alle vie spermatiche, e l'organo della copulazione (pene).

I testicoli rappresentano la gonade maschile (v. GONADI; TESTICOLO E EPIDIDIMO) in cui ha luogo la formazione degli spermatozoi, cioè delle cellule sessuali maschili.

I testicoli, in numero di 2, di forma ovoidale, sono contenuti nelle borse scrotali, uniti al fondo delle borse da una formazione legamentosa: il legamento scrotale.

I testicoli sono formati principalmente dai tubuli seminiferi, nei quali ha luogo la spermatogenesi. Tra i tubuli, nel tessuto interstiziale, si trovano cellule che

formano la cosiddetta ghiandola interstiziale, a funzione endocrina. La tunica albuginea riveste come una spessa capsula il testicolo.

Il bordo posterosuperiore del testicolo è sormontato dall'*epididimo*. Per molti AA. le vie spermatiche s'iniziano dall'estremità dei tubuli seminiferi, dove cioè, i *tubuli retti* formano la rete *testis*, da cui emanano i *condotti efferenti*, che confluiscono a formare l'*epididimo* (fig. 1).

L'*epididimo* presenta, però, con il testicolo, connessioni morfologiche e fisiopatologiche talmente strette per cui spesso la trattazione del testicolo e dell'*epididimo* (fig. 2) è fatta unitariamente (v. TESTICOLO E EPIDIDIMO).

La coda dell'*epididimo* si continua nel *canale deferente* (v. SPERMATICHE VIE), il quale, facendo parte del funicolo spermatico (v.), sale nelle borse scrotali, percorre il tragitto inguinale fino ad arrivare nell'addome e, superato l'orifizio addominale del tragitto inguinale, si rende indipendente dagli elementi del funicolo spermatico; quindi, con decorso curvilineo, raggiunge la superficie laterale della vescica urinaria, passa sulla sua faccia posteriore e infine, presso la base della prostata, si continua nei canali eiaculatori. L'ultimo tratto del deferente prende il nome di *ampolla deferenziale*.

Annesso all'estremità terminale di ciascun deferente vi è un diverticolo allungato e sacciforme: la *vescichetta seminale* (v. SPERMATICHE VIE), che rappresenta una specie di serbatoio ove può soggiornare lo sperma prima dell'eiaculazione.

I *condotti eiaculatori* (v. SPERMATICHE VIE), che rappresentano l'ultimo tratto delle vie spermatiche, sono due brevi canali nei quali si continuano le vescichette seminali e l'ampolla del deferente. Essi sboccano nell'uretra prostatica, sul *colliculus seminalis*, ai lati dell'orifizio prostatico. L'*uretra* (v.) possiede infatti, nel maschio, il duplice compito di via urinaria e di via genitale.

Il testicolo e l'*epididimo* risultano avvolti da particolari involucri che si prolungano sul funicolo spermatico (v.), accompagnandolo fino nel tragitto inguinale. Infine il testicolo, l'*epididimo* e la prima parte del funicolo sper-

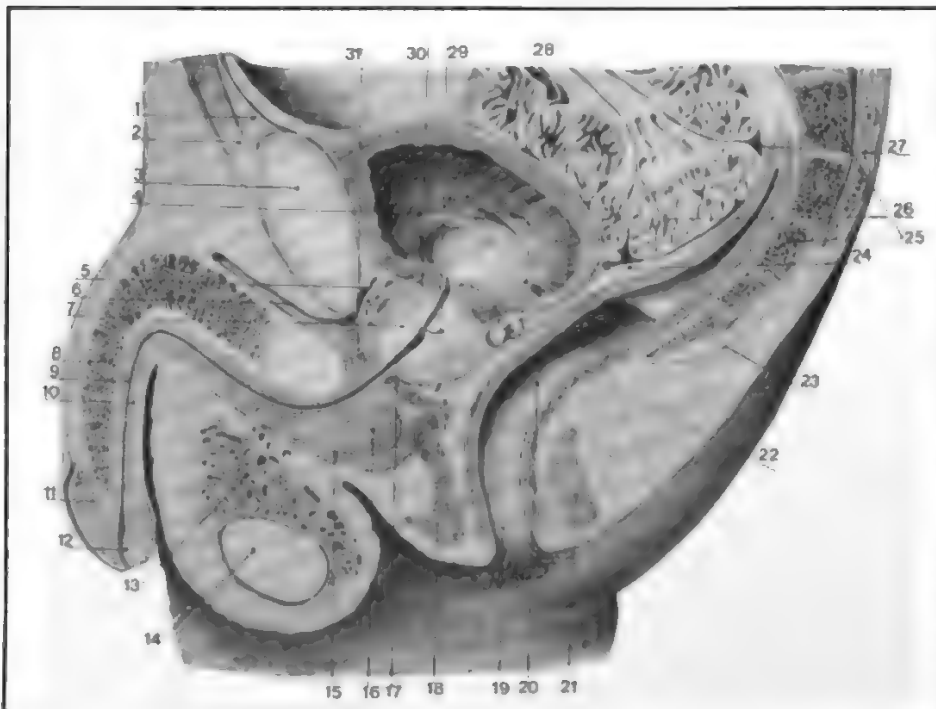
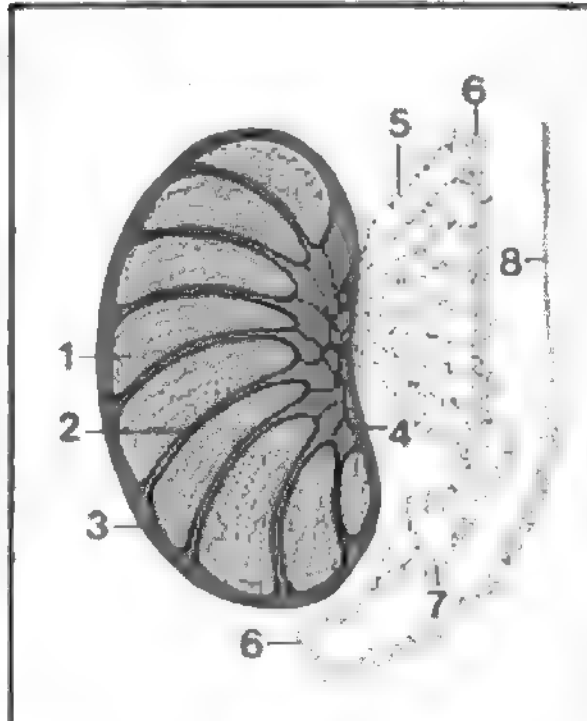


Fig. 1. Sezione longitudinale mediana del bacino maschile con l'apparato genitale. 1) Spazio prevescicale; 2) muscolo retto dell'addome; 3) sinfisi pubica; 4) vescica urinaria; 5) plesso venoso pudendo; 6) vena dorsale del pene; 7) prostata; 8) corpo cavernoso del pene; 9) uretra (parte cavernosa); 10) corpo cavernoso dell'uretra; 11) glande; 12) fossa navicolare; 13) plesso pampiniforme; 14) testicolo; 15) muscolo bulbocavernoso; 16) bulbo; 17) uretra (parte prostatica); 18) muscolo sfintere esterno dell'ano; 19) colonne del retto; 20) retto; 21) muscolo sfintere esterno dell'ano; 22) vescichette seminali; 23) coccige; 24) sfondato retto vescicale; 25) sacro; 26) intestino mesenteriale; 27) cavità peritoneale; 28) sbocco dell'uretere nella vescica; 29) utricolo prostatico; 30) dotto eiaculatore; 31) diaframma urogenitale. (Da Sobotta).

Fig. 2. Figura schematica, che dimostra la costituzione del testicolo e dell'epididimo. 1) Un lobulo del testicolo con i canalicoli seminiferi, che terminano nei canali retti; 2) setti del testicolo; 3) albuginea; 4) mediastino, con la rete testis; 5) coni vascolari; 6) condotto dell'epididimo; 7) vaso aberrante di Haller; 8) condotto deferente. (Da Testut e Lutarjet).



matico, con gli involucri che li rivestono, sono contenuti in un sacco cutaneo che è lo *scroto* (v. SCROTO E BORSE SCROTALI).

Alle vie spermatiche sono annesse delle ghiandole il cui secreto contribuisce a formare il liquido spermatico o sperma (v.). Esse sono rappresentate dalla *prostata* (v.) e dalle *ghiandole bulbouretrali* o di Cowper (v. URETRA). La prostata è un organo muscologhiandolare che si trova a livello dell'inizio dell'uretra, subito sotto la vescica.

Annesse al testicolo e alle prime vie spermatiche vi sono, inoltre, alcune formazioni, che rappresentano organi rudimentali, residui di abbozzi embrionali (v. TESTICOLO ■ EPIDIDIMO). Alcune di queste formazioni accessorie sono resti di quella parte del corpo di Wolff che non viene utilizzata per costituire le vie spermatiche (idatide peduncolata ■ dell'epididimo, organo di Giralde's o paradidimo, appendici della rete testis, condottini aberranti dell'epididimo); altre, invece, sono resti dei canali di Müller, che nell'uomo regrediscono quasi totalmente (idatide non peduncolata ■ del testicolo e, secondo alcuni AA., l'otricolo prostatico).

L'organo della copulazione è il *pene* (v.), che risulta costituito dai corpi cavernosi del pene ■ dal corpo cavernoso ■ corpo spugnoso dell'uretra, che termina con il glande. Queste formazioni sono fornite di particolari fasce, muscoli, vasi e nervi.

Il pene, lo scroto e il monte del pube costituiscono gli organi genitali esterni.

Vasi e nervi

1. *Arterie*. - Le arterie che intervengono nella irrorazione degli organi dell'a.g.m. sono: la testicolare, la vescicolo-deferenziale, la funicolare, la vescico-prostatica, la pudenda interna e le pudende esterne.

L'arteria testicolare, o genitale, o spermatica interna, ramo collaterale dell'aorta addominale, è la principale fonte di irrorazione del testicolo ■ dell'epididimo.

L'arteria vescicolo-deferenziale, di norma ramo del tratto pervio dell'arteria ombelicale, irrori principalmente il dotto deferente, le vescichette seminali e i dotti eiaculatori e partecipa alla irrorazione del testicolo e dell'epididimo.

L'arteria funicolare, ■ cremasterica, ■ spermatica esterna, ramo dell'arteria epigastrica inferiore, collaterale dell'arteria iliaca esterna, provvede all'irrorazione delle tuniche del funicolo spermatico e delle borse scrotali e partecipa con alcuni rami all'irrorazione del testicolo ■ dell'epididimo.

L'arteria prostatica, o vescico-prostatica, ramo dell'arteria vescicale inferiore o, a volte, dell'arteria iliaca interna, provvede, insieme ad alcuni rami provenienti dall'arteria emorroidaria media e dall'arteria vescicale inferiore, all'irrorazione

della prostata, delle vescichette seminali, dei dotti eiaculatori e dell'uretra prostatica.

L'arteria pudenda interna, con numerosi rami collaterali e con i rami terminali, si distribuisce alle restanti porzioni dell'uretra, alle ghiandole bulbo-uretrali ed al pene. Alla irrorazione superficiale dei genitali esterni provvedono inoltre le due arterie pudende esterne, rami dell'arteria femorale.

V. anche: ARTERIE.

2. *Vene*. - Il sangue refluo dal testicolo e dall'epididimo confluisce, tramite il plesso pampiniforme, in piccola parte, nella vena epigastrica inferiore, e, in gran parte, nella vena testicolare, tributaria, a destra, della vena cava inferiore e, a sinistra, della vena renale sinistra.

Il sangue refluo dal dotto deferente confluisce in parte nel plesso pampiniforme, in parte nel plesso vescico-prostatico. In quest'ultimo confluiscono anche le vene delle vescichette seminali, dei dotti eiaculatori, della prostata e dell'uretra prostatica.

Le vene che si originano dalle rimanenti parti dell'uretra, dalle ghiandole bulbo-uretrali, dalla circolazione profonda del pene e da parte delle borse scrotali, sono tributarie, dirette o indirette, delle vene pudende interne.

Le vene reflue dalla circolazione superficiale del pene e da parte delle borse scrotali sono tributarie della vena femorale, direttamente o tramite la vena grande safena.

3. *Linfatici*. - La linfa proveniente dal testicolo e dall'epididimo perviene principalmente ai linfonodi pre- e giustaaortici e, in parte, ai linfonodi iliaci esterni. Questi ultimi, insieme ai linfonodi iliaci interni, sono la sede ove confluiscono i linfatici delle vie spermatiche e della prostata.

Un certo numero di linfatici efferenti dalla prostata possono affluire anche ai linfonodi sacrali laterali ed a quelli del promontorio.

La linfa delle borse scrotali e della circolazione superficiale del pene affluisce ai linfonodi inguinali superficiali del gruppo supero-mediato e, in parte, infero-mediato, mentre quella proveniente dalla circolazione profonda del pene raggiunge i linfonodi inguinali profondi o quelli iliaci esterni.

4. *Nervi*. - L'innervazione del testicolo e dell'epididimo è fornita dal plesso spermatico che raggiunge i due organi seguendo il decorso dell'arteria testicolare. All'epididimo inoltre pervengono alcuni filuzzi nervosi con il plesso deferenziale che segue l'omonima arteria.

L'innervazione delle vie spermatiche e della prostata proviene dal plesso ipogastrico mediante una serie di filuzzi nervosi che raggiungono i singoli organi seguendone i peduncoli vascolari e formando di solito un plesso periviscerale, ove si possono riscontrare cellule gangliari.

I genitali esterni ricevono la loro innervazione sia dal plesso lombare, tramite i rami genitali dei nervi ileo-ipogastrico, ileo-inguinale e genito-femorale, sia dal plesso sacrale, tramite rami del nervo pudendo interno.

Gli organi erettili sono innervati sia dal plesso ipogastrico, sia dal plesso sacrale, tramite il nervo pudendo interno.

Organogenesi

Generalità

Le relazioni assai strette che intercorrono, durante lo sviluppo, fra l'apparato genitale ■ l'apparato urinario rendono indispensabile premettere un breve cenno sullo sviluppo di quest'ultimo (v. anche: URINARIO APPARATO; EMBRIOLOGIA, V, 1259).

Negli Amnioti l'apparato urinario è costituito, durante l'ontogenesi, da 3 organi che si susseguono: il pronefro, il mesonefro e il metanefro. Il pronefro, organo transitorio e non funzionante nei Mammiferi, compare in embrioni umani della lunghezza di ca. 1,5 mm e scompare quando l'embrione raggiunge la lunghezza di ca. 4,5 mm. Nel momento del suo massimo sviluppo il pronefro risulta formato da una serie di 7-10 canalicoli ghiandolari, con disposizione metamerica, situati sulla regione cervicale.

Questi canalicoli si aprono in un canale collettore e comunicano, inoltre, per mezzo del nefrostoma, con la cavità celo-

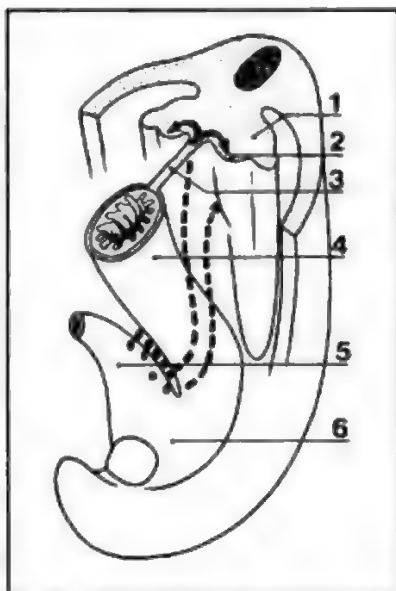


Fig. 3. Schema illustrante la migrazione delle cellule germinali. 1) Mesonefro; 2) cresta genitale; 3) mesenterio; 4) intestino posteriore; 5) allantoide; 6) cloaca. (Da Tsuchmann-Duplessis).

matica. Il componente vascolare del pronefro è costituito da ramoscelli arteriosi provenienti dall'aorta, i quali terminano formando dei glomeruli, accolti in dilatazioni ampollari della parete dei canalicoli.

Nella specie umana il pronefro raggiunge la sua massima entità in embrioni di 2,5 mm; in embrioni di 5 mm scompare, ad eccezione del tratto caudale del condotto escretore, che diventa il condotto del mesonefro (canale di Wolff) (fig. 3).

Il mesonefro compare in embrioni di 2,5 mm. Esso si forma da un cordone di tessuto nefrogeno originato dai peduncoli dei somiti caudalmente al pronefro.

Il cordone di tessuto nefrogeno è situato medialmente al dotto del pronefro, lateralmente all'aorta.

In embrioni di 5 mm, mentre continua la differenziazione, s'inizia la riduzione del mesonefro nel tratto craniale. In pari tempo si atrofizza la parte corrispondente del dotto di Wolff. In embrioni di 21 mm la parte craniale del mesonefro è scom-

parsa e non residua che la parte caudale formata da 21 tubuli. Al III-IV mese di vita fetale questa parte residua presenta una profonda trasformazione: la parte superiore di essa (parte epigenitale), costituita da 5-12 tubuli, darà origine, con modalità che verranno più sotto illustrate, ai condotti efferenti della testa dell'epididimo nel maschio, ai canalicoli trasversali dell'organo di Rosenmüller, o epioforon (organo rudimentale e non funzionante), nella femmina. Il tratto caudale (paragenitale) darà origine ad organi rudimentali in entrambi i sessi: nel maschio al paradidimo, o organo di Giralde, nella femmina al paraofoforon. Dell'evoluzione del dotto di Wolff verrà trattato più diffusamente in seguito; per ora basti accennare che esso, nella femmina, scompare quasi totalmente, ad eccezione del tratto più craniale, che diventerà il canale longitudinale dell'organo di Rosenmüller, e del tratto più caudale che residuerà come canale di Malpighi-Gartner; nel maschio diventerà il canale dell'epididimo, il deferente e il dotto eiaculatore.

Dal mesonefro e dalla parte del dotto di Wolff che si atrofizza possono derivare le cosiddette idatidi: sono, queste, formazioni a forma di vescicola, peduncolate o no, che si trovano presso la testa dell'epididimo (idatide del Morgagni), o anche presso l'estremità craniale dell'organo di Rosenmüller.

Per quanto riguarda la piega mesonefrica, un particolare interesse presenta la parte inferiore, la quale dà origine ad un legamento (legamento genitoinguinale) che diverrà poi il *gubernaculum testis*.

Il metanefro compare caudalmente al mesonefro, nella specie umana al principio del II mese. Inizialmente consta di 2 abbozzi distinti: l'uno derivante dal tratto caudale del cordone di tessuto nefrogeno, l'altro rappresentato da un diverticolo che si origina dal dotto di Wolff, presso lo sbocco di questo nella cloaca. Dal primo abbozzo deriva la parte secernente; dal secondo tutto il sistema collettore del rene.

Sulla superficie mediale della piega mesonefrica, fra quest'ultima e la radice del mesenterio, è riconoscibile, in embrioni umani di 4 mm, una zona (area germinativa) nella quale, fra le cellule dell'epitelio del celoma, si osservano altri elementi di dimensioni maggiori: le cellule germinative. L'origine di queste ultime costituisce un problema che ha destato l'interesse di molti studiosi (fig. 4).

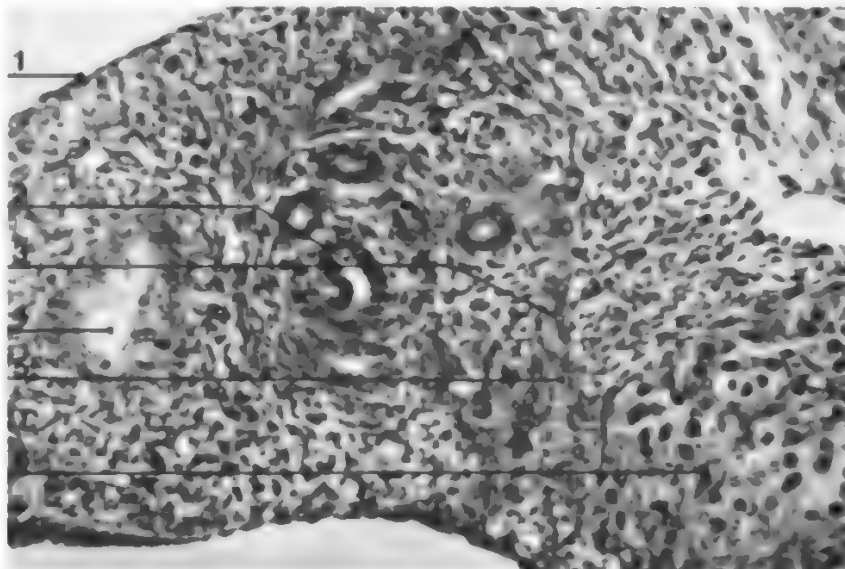
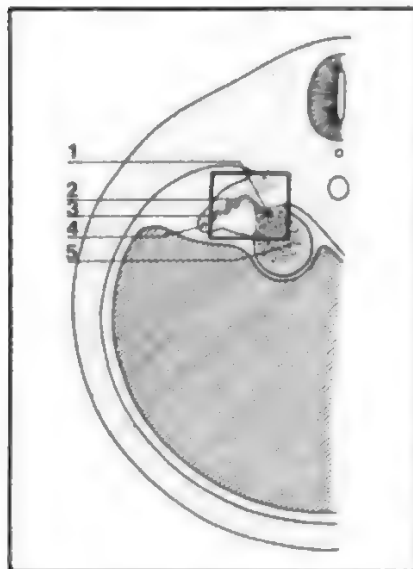


Fig. 4. A sinistra: schema illustrante la gonade indifferenziata al momento della formazione delle prime connessioni urogenitali. Sono inquadrati i limiti della fotografia della figura a fianco. 1) Rete dei cordoni sessuali; 2) tubulo mesonefrico; 3) dotto mesonefrico di Wolff; 4) dotto paramesonefrico di Muller; 5) cordoni sessuali. A destra: prime connessioni urogenitali. Sezione trasversale che passa attraverso la gonade e il mesonefro. Embrione di ratto di 15 giorni. 1) Epitelio celomatico; 2) tubulo mesonefrico; 3) connessione urogenitale; 4) dotto di Wolff; 5) rete dei cordoni sessuali (6). (200 x). (Da Tsuchmann-Duplessis).

Secondo la vecchia concezione di Waldeyer, sostenuta anche da altri, la cresta genitale costituisce l'unica sede di origine degli elementi generativi.

Questa concezione non si accorda con i risultati di ricerche eseguite da AA. contemporanei e successivi a Waldeyer, le quali depongono per un'origine indipendente da quella dell'abbozzo delle gonadi. Numerose ricerche hanno dimostrato che, in stadi molto precoci, per alcuni anche nello stadio di 2 o 4 blastomeri, le cellule progenitrici degli elementi sessuali si differenziano per alcuni caratteri dagli altri blastomeri. Non solo, ma in alcune specie è possibile riconoscere anche nel citoplasma dell'uovo alcune particolari strutture (*Keimbuhndeterminierende Substanzen*), le quali passano soltanto nei blastomeri che daranno origine alle cellule generative.

Nei Vertebrati, a prescindere dalla questione dell'origine delle cellule generative, secondo l'opinione di molti AA., esistono due o più generazioni di gonociti. Una prima generazione, la quale avviene molto precocemente in distretti molto lontani dalla regione dove si abbozzano le gonadi, fornisce le cellule generative primordiali.

Nei Mammiferi, cellule generative sono state osservate dietro la linea primitiva nell'abbozzo mesoblastico allantoideo, o tra le cellule dell'ipoblasto corrispondente, prima della formazione dei somiti. Nell'uomo, Debeyre ha potuto notare elementi generativi primordiali nell'endoblasto allantoideo. Le cellule generative primordiali migrano dalle sedi di origine, o per movimenti ameboidi, secondo alcuni, o anche, secondo altri, per via sanguigna, e si ritrovano il più sovente nella radice del mesentero dorsale, il quale, nel frattempo, si è costituito (la presenza di essi in questa sede nella specie umana è stata osservata, fra gli altri, da Fuss). Di qui si portano nella cresta genitale.

Durante il percorso, in parte degenerano e scompaiono, in parte, raggiunta la cresta genitale, si frammettono alle cellule dell'epitelio celomatico ispessito di questa. Secondo un'opinione alla quale si accosta anche Brachet (1921), anche le cellule generative che hanno raggiunto la cresta scomparirebbero totalmente e di esse non si troverebbe traccia nell'adulto; agirebbero, con ogni probabilità, inducendo le cellule epiteliali della cresta genitale a proliferare; parte di queste assumerebbero i caratteri di cellule generative: sarebbero, questi, i gonociti secondari.

Altri AA. non ammettono la scomparsa dei gonociti primari; pensano, invece, che le cellule sessuali derivino in totalità dalla moltiplicazione delle cellule generative primordiali migrate nella cresta genitale.

Le cellule generative contenute nell'epitelio dell'area generativa e nel mesenchima ad esso sottostante, in embrioni umani di 4 mm, assommerebbero a mezzo migliaio circa (Politzer, Chiarugi). L'area generativa s'ispessisce, sporge nella cavità del celoma e prende più propriamente il nome di cresta genitale; un vero e proprio meso (la piega genitale) la congiunge al mesonefro.

A partire dalla lunghezza di 9 mm compaiono, in seno all'abbozzo della gonade, dei cordoni cellulari, i quali, secondo l'opinione più accreditata, si originano per proliferazione dell'epitelio e si approfondano in seno al mesenchima (cordoni sessuali). Secondo altri AA. (Fischel) i cordoni cellulari non si originano per proliferazione dell'epitelio, bensì per organizzazione del mesenchima. I cordoni sessuali si accrescono in lunghezza e si approfondano fino a contrarre rapporti intimi col sottostante mesonefro.

I cordoni sessuali sono costituiti da vari tipi cellulari: cellule generative primordiali, e derivate da queste, e cellule più piccole: cellule epiteliformi. Le cellule epiteli-

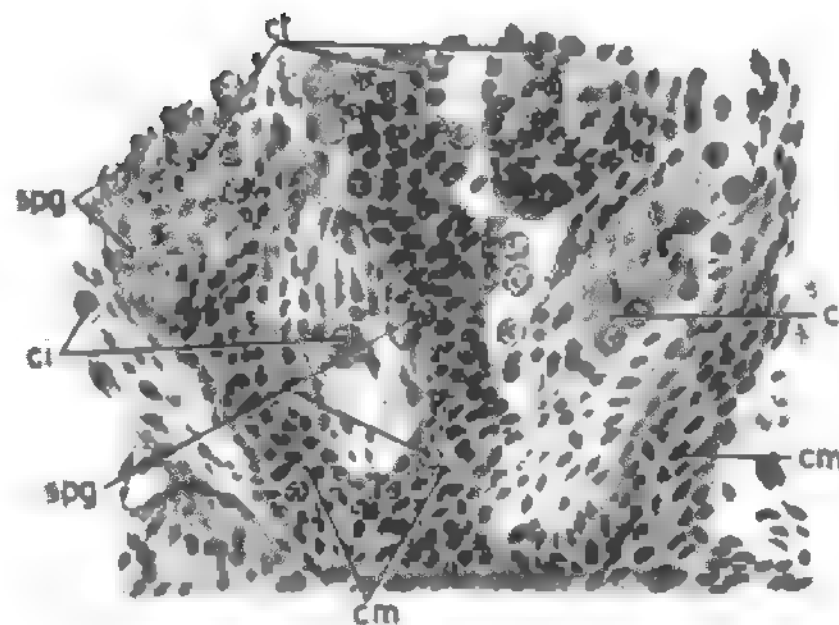


Fig. 5. Sezione trasversale della gonade di un embrione umano di sesso maschile della lunghezza di 22,8 mm. ct) Cordoni testicolari; spg) spermatogoni; ci) cellule interstiziali; cm) cordoni midollari. (Da Fischel, riportata da Chiarugi).

formi sono elementi poligonali, con nucleo voluminoso, le quali, secondo alcuni AA., come abbiamo accennato sopra, danno origine ai gonociti secondari in seguito all'induzione esercitata su di esse dai gonociti primari.

L'accrescimento della gonade procede in senso cranio-caudale, dal 6° segmento toracico al 2° segmento sacrale; via via che lo sviluppo procede in senso caudale, degenerano i segmenti craniali e, in definitiva, permane e prende ulteriore sviluppo il tratto corrispondente al 3°-4° segmento caudale. Quest'ultimo assume dimensioni maggiori di quelle del mesonefro e darà origine alla gonade definitiva.

Testicolo

La differenziazione della gonade maschile comincia più precocemente di quella della gonade femminile. In embrioni di 13 mm (ca. VII settimana) uno strato cospicuo di mesenchima separa i cordoni cellulari sessuali, testé descritti, dall'epitelio celomatico. Essi vengono separati da lamine di connettivo connesse con il mesenchima circostante; da quest'ultimo deriva l'albuginea, da quelle i setti interlobulari. I vari cordoni vengono ad essere, quindi, delimitati l'uno dall'altro; il loro numero corrisponde a quello dei futuri lobuli del testicolo e si aggira, quindi, sui 250-300. I cordoni sessuali, così delimitati, si dispongono radialmente dall'ilo verso la periferia; proliferano suddividendosi in 3 o 4 cordoni secondari (fig. 5).

In seno ad alcuni cordoni comincia a comparire, al IV mese di vita fetale, una cavità, la quale viepiù si estende col proseguire della vita fetale e interessa progressivamente un maggior numero di cordoni. Contemporaneamente, nella regione ilare, si differenziano, in seno al mesenchima, altri cordoni cellulari, i quali si canalizzano e danno origine ai tubuli retti e alla rete *testis*. La connessione della rete *testis* con la parte epigenitale del mesonefro, i cui canalicoli daranno origine ai condottini efferenti, avviene al IV mese di vita fetale.

L'epitelio generativo, al V-VI mese, si trasforma in epitelio semplice piatto; da esso scompaiono le cellule generative: assume cioè i caratteri dell'epitelio della tonaca vaginale propria.

Nell'ambito della parete dei primitivi tubuli seminiferi si mostrano cellule generative e cellule epiteliali. Dalle cellule epiteliali prendono origine le cellule di Sertoli, dai gonociti gli spermatogoni. Va aggiunto che non vi è

accordo fra i vari AA. riguardo al destino cui vanno incontro gli spermatogoni originati dalle prime generazioni del periodo fetale; secondo alcuni degenerano in totalità, per essere poi sostituiti, all'epoca della pubertà, da altri spermatogoni, i quali derivano verosimilmente da cellule della linea germinale, in ritardo nella loro evoluzione, irricognoscibili in mezzo alle cellule dell'organo a carattere epiteliale (Chiarugi).

Nel connettivo interstiziale dei lobuli cominciano a comparire, in embrioni di ca. 45 mm, cellule voluminose, con nucleo povero di cromatina: le cellule interstiziali (di Leydig), che sono di origine mesenchimale secondo l'opinione corrente; alcuni (Benoit) le considerano di origine epiteliale.

Condotti escretori del testicolo

Occorre a tal punto, anzitutto, descrivere i condotti di Müller. Questi condotti vanno incontro ad un destino assai diverso nei due sessi: nella femmina danno origine alle trombe di Falloppio e al canale utero-vaginale; nel maschio si atrofizzano e scompaiono quasi completamente e di essi non rimane che un corpicciolo addossato all'estremità craniale del testicolo, che prende il nome di idatide sessile, appendice del testicolo, o di Morgagni.

Secondo un'ipotesi che trovò notevole credito per molto tempo, fino, cioè, alle ricerche di Perna (1924), un residuo della porzione caudale dei dotti di Müller era costituito, nell'adulto, dall'otricolo prostatico. Perna ha chiarito la derivazione embriologica dell'otricolo, escludendo la partecipazione dei condotti di Müller.

Secondo Perna, l'otricolo prostatico prende origine dall'epitelio del collicolo seminale. Questa tesi ha trovato conferma nelle ricerche di Vilas, in quelle di Ciardi-Dupré e di Aloisi. Secondo Chiarugi non è da escludere che i condotti di Müller agiscano quali organizzatori, inducendo nell'epitelio del tubercolo di Müller quelle modificazioni che portano nel maschio, alla formazione dell'otricolo prostatico.

Un'importanza ben diversa possiede, nel maschio, il condotto di Wolff, il quale dà origine al condotto escretore del testicolo.

Come già accennato, la connessione della rete testis con la parte epigenitale del mesonefro si effettua al IV mese di vita fetale. La connessione fra la gonade e il dotto escretore si effettua, secondo alcuni, per mezzo di tubuli mesonefrici; secondo Felix, la connessione viene stabilita per mezzo degli stessi cordoni sessuali. I glomeruli scompaiono e i tubuli diventano flessuosi e si trasformano nei coni vascolari. La porzione caudale del mesonefro scompare, ad eccezione di qualche tratto che persiste in condizioni rudimentali e che dà origine ai dotti aberranti e al paradidimo. Il tratto iniziale del dotto di Wolff, che si trasforma nel canale dell'epididimo, aumenta notevolmente in lunghezza, assume un decorso particolarmente tortuoso; le cellule epiteliali che lo rivestono diventano le caratteristiche cellule a pennacchio dell'epididimo. Nel tratto che si trasforma nel deferente, il dotto di Wolff acquista uno spessore cospicuo per la comparsa della tonaca muscolare.

Le vescichette seminali compaiono alla fine del III mese in forma di diverticoli situati sulla parete laterale del canale di Wolff, là dove esso cambia di direzione (da longitudinale divenendo orizzontale) per portarsi verso il territorio dell'uretra primitiva. Per il prodursi di ulteriori diverticoli, la cui comparsa avviene alla XVIII settimana (Watson), la vescichetta seminale raggiunge, alla fine del V mese di vita fetale, la sua costituzione definitiva (fig. 7).

I condotti eiaculatori derivano dal tratto distale dei

condotti di Wolff, il quale decorre lateralmente al tratto distale dei condotti di Müller e sbocca nel seno urogenitale a lato dell'otricolo prostatico (fig. 8).

Formazioni legamentose dell'apparato genitale maschile e migrazione delle gonadi

Si è accennato alla piega genitale, piega celomatica nella quale si sviluppa la gonade; l'estremità craniale di detta piega si prolunga fino al diaframma e costituisce il legamento craniale del testicolo, destinato a scomparire in totalità; l'estremità caudale della piega genitale (legamento caudale) si accresce, invece, in senso caudale per raggiungere un addensamento mesenchimale situato al limite superiore della piccola pelvi, denominato, quest'ultimo, piega inguinale. La piega inguinale si congiunge ad una seconda piega, disposta quasi sagittalmente sulla parete anterolaterale dell'addome, denominata cono, o cresta, inguinale; la piega inguinale e il cono inguinale costituiscono il *gubernaculum testis*, il quale, in seguito, si trasforma nella corda del *gubernaculum*, organo muscolo-connettivale. Quest'ultimo attraversa la parete addominale penetrando da una zona corrispondente all'orificio inguinale addominale e raggiungendo il cercine genitale. La corda, nel sesso femminile, diventa il legamento rotondo dell'utero. Nel sesso maschile il *gubernaculum testis* costituisce l'apparato che presiede alla migrazione della gonade dalla regione lombare alla sede definitiva nelle borse e diventa il legamento scrotale, il quale, come è noto, connette il testicolo allo scroto.

La discesa del testicolo s'inizia al II-III mese e normalmente termina durante l'ultimo mese di vita fetale (fig. 6). Si distinguono in essa 2 periodi: nel primo la migrazione è apparente, nel secondo la migrazione è reale. Durante il 1° periodo lo spostamento della gonade dalla posizione lombare è dovuto anzitutto alla progressiva riduzione della parte craniale dell'organo e alla contemporanea progressiva crescita della sua estremità caudale; in conseguenza di questo doppio fenomeno il testicolo assume, come si comprende, una posizione progressivamente più caudale. Durante il 2° periodo subentra la funzione attiva del *gubernaculum testis* nell'ulteriore spostamento della gonade. Per la scomparsa del legamento craniale vengono a scomparire le connessioni che univano la gonade al diaframma, mentre, invece, permane e diventa viepiù robusto, per le modificazioni che abbiamo testé accennate, il legamento caudale, che fissa la gonade alla regione inguinale.

Per l'accrescimento in lunghezza della regione lombare, la gonade, connessa, come abbiamo detto, alla regione inguinale, non può permanere nella posizione primitiva, ma assume una posizione progressivamente più caudale man mano che procede l'allungamento del soma. Successivamente la discesa del testicolo nello scroto avviene per trazione da parte del *gubernaculum*, la cui estremità distale, saldata al fondo delle borse, progressivamente si abbassa trascinando con sé il *gubernaculum* stesso. Non deve, peraltro, essere esclusa anche un'azione attiva da parte della muscolatura del *gubernaculum*, né è da escludere l'influenza dell'aumentata pressione addominale (Chiarugi).

Un diverticolo del peritoneo, processo vaginale, accompagna il testicolo durante la sua discesa. Il processo vaginale, una volta sceso il testicolo nelle borse, diventerà la tonaca vaginale propria. La primitiva comunicazione fra cavità peritoneale e vaginale propria scompare per la coalescenza di quella parte del processo vaginale che è situata nel canale inguinale.

Sulla discesa del testicolo hanno influenza regolatrice gli ormoni sessuali. In altri Mammiferi il processo ora

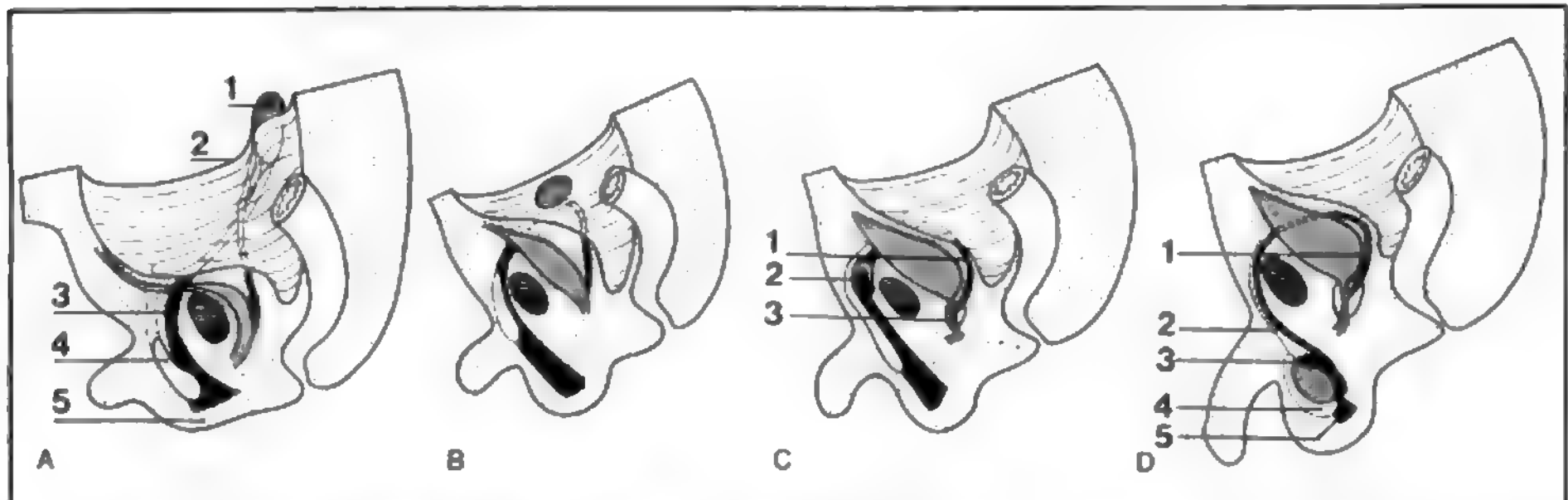


Fig. 6. Schema illustrante la migrazione dei testicoli. A) Quinto mese: 1) testicolo; 2) peritoneo; 3) gubernaculum; 4) processo peritoneo-vaginale; 5) scroto. B) Sesto mese. C) Settimo mese: 1) deferente; 2) epididimo; 3) prostata. D) Ottavo mese: 1) deferente; 2) legamento peritoneo-vaginale; 3) epididimo; 4) vaginale; 5) gubernaculum. (Da Tuchmann-Duplessis).

descritto assume particolari caratteristiche in rapporto a particolari condizioni ambientali o di vita; in alcuni avviene soltanto all'epoca della pubertà, in altri avviene saltuariamente in rapporto con il ciclo estrale, in altri, infine, i testicoli non escono dalla cavità addominale.

Sulle anomalie di posizione e di sede del testicolo sarà detto in seguito (v. col. 101; v. CRIPTORCHIDISMO).

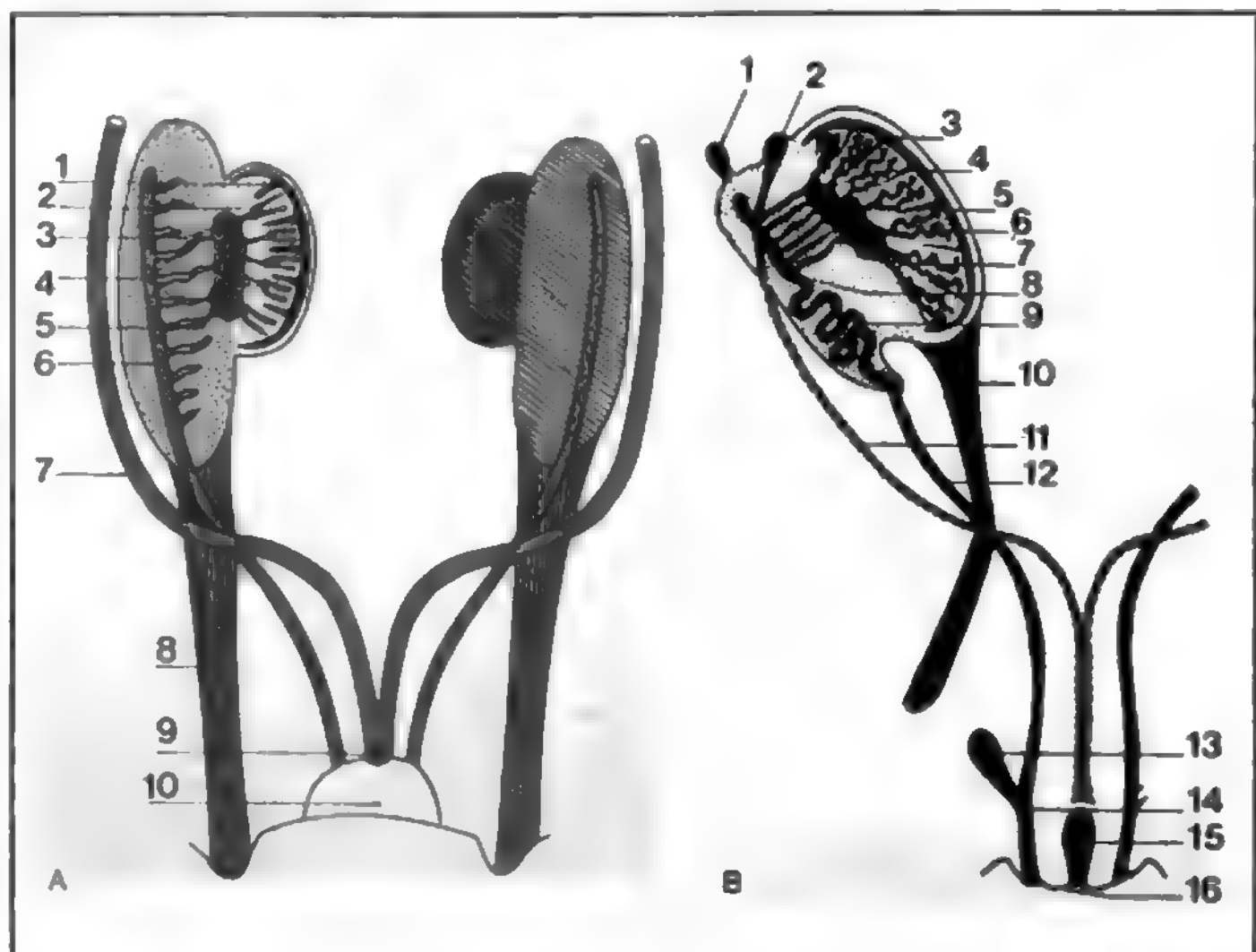
Genitali esterni

La cloaca, che costituisce la dilatazione terminale dell'intestino, è chiusa ventralmente dalla membrana cloacale, formata dall'entoderma e dall'ectoderma addossati. In essa si apre ventralmente l'allantoide, dorsalmente sboccano i canali di Wolff e i canali di Müller. Alla fine del I mese comincia a formarsi un setto frontale: lo sprone perineale o setto cloacale. Lo sprone perineale si costituisce per la confluenza di due pieghe sviluppantisi dalle pareti laterali della cloaca. L'accrescimento ulteriore dello sprone peri-

neale, il quale discende verso la membrana cloacale, porta alla suddivisione della cloaca in due cavità; di queste, quella anteriore, nella quale sboccano i canali di Wolff e i canali di Müller, prende il nome di canale o seno urogenitale, quella posteriore darà origine al retto e prende il nome di canale anorettale.

La membrana cloacale, dapprima costituita, come abbiamo detto sopra, dall'entoderma e dall'ectoderma addossati, s'ispessisce in modo più accentuato nella porzione corrispondente al seno urogenitale; alla V settimana una proliferazione mesenchimale dà luogo alla formazione del tubercolo genitale, sormontato da una proliferazione ectodermica, nodulo-epiteliale. Dette formazioni si situano al disopra della parte urogenitale della membrana cloacale, quella, cioè, che, come abbiamo detto, viene a trovarsi al davanti dello sprone perineale. Quest'ultimo, nel contempo, si accresce e raggiunge caudalmente la membrana (v. sopra), senza tuttavia fondersi con essa (Poltzer, Chia-

Fig. 7. A) Schema illustrante l'apparato escretore urogenitale durante la sua differenziazione in senso maschile. 1) Albuginea; 2) tubulo seminifero; 3) tubulo retto; 4) condottini efferenti; 5) rete testis; 6) dotto mesonefrico; 7) dotto paramesonefrico; 8) legamento genito-inguinale; 9) tubercolo di Müller; 10) seno urogenitale. B) Apparato escretore urogenitale maschile differenziato. 1) idatide pedunculata; 2) idatide sessile; 3) albuginea; 4) condottini efferenti; 5) prolungamento dell'albuginea; 6) tubulo seminifero; 7) rete testis; 8) dotto mesonefrico; 9) epididimo; 10) gubernaculum testis; 11) dotto paramesonefrico; 12) dotto deferente; 13) vescichetta seminale; 14) dotto eiaculatore; 15) orificio prostatico; 16) collicolo seminale. (Da Tuchmann-Duplessis).



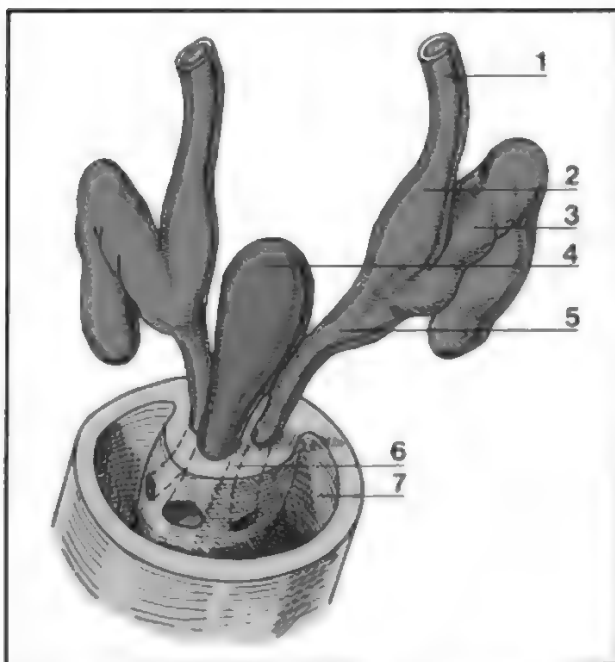


Fig. 8. Schema illustrante l'evoluzione dello sbocco dei dotti mesonefritici sulla faccia posteriore del seno urogenitale. 1) Dotto deferente; 2) ampolla del deferente; 3) vescichetta seminale; 4) otricolo prostatico; 5) dotto eiaculatore; 6) collocolo seminale; 7) seno urogenitale. (Da Tuchmann-Duplessis).

rugì). Tanto la porzione anteriore, quanto quella posteriore della membrana cloacale riassorbendosi fanno comunicare con l'esterno rispettivamente il seno urogenitale e il retto. Il setto cloacale, che divide le due cavità suddette, sporge trasversalmente con il suo margine libero, e costituisce l'abbozzo del perineo: il perineo primitivo; esso si accresce ulteriormente e diviene prominente per la comparsa di due solchi laterali. In seguito la proliferazione del mesenchima lungo la linea mediana darà origine al rafe perineale (fig. 9).

La parte craniale del canale urogenitale dà origine alla vescica e all'uretra primitiva, la parte caudale dà origine al seno urogenitale. Ricorderemo a tal punto che, mentre nella femmina l'uretra primitiva dà origine a tutta l'uretra definitiva, esclusa forse l'estremità caudale (Chiarugi), nel maschio dà origine al tratto craniale dell'uretra, esteso dall'orificio della vescica fino agli orifici dei condotti eiaculatori. La rimanente porzione dell'uretra maschile deriva dal seno urogenitale; nella femmina quest'ultimo dà origine, invece, al vestibolo della vagina. Le modifi-

cazioni che avvengono nel seno urogenitale sono complesse: la parte prossimale di esso si sviluppa in senso trasversale, la parte distale si sviluppa in lunghezza; la prima prende il nome di *pars pelvica*, la seconda quello di *pars phallica*.

L'abbozzo dei genitali esterni, in un primo periodo, presenta gli stessi caratteri nei due sessi; questa prima fase viene definita d'indifferenza sessuale. La differenziazione verso l'uno o l'altro sesso comincia al principio del III mese (fig. 10).

Abbiamo testé fatto parola dello sviluppo della membrana cloacale. All'accrescimento mesenchimale della parte anteriore, che determina la formazione del tubercolo genitale, si aggiunge l'accrescimento del mesenchima situato sui lati, determinando la formazione di 2 ispessimenti simmetrici: i cercini genito-anali. Questi ultimi, col procedere dello sviluppo, si dividono ulteriormente in 2 rilievi, disposti, l'uno anteriormente e medialmente (labbro o piega urogenitale), l'altro lateralmente al precedente (cercine genitale); (fig. 9).

Con il procedere dello sviluppo si accrescono sia il tubercolo genitale, sia i labbri urogenitali. La parte anteriore di questi ultimi si prolunga sul tubercolo genitale e s'incorpora con esso; si forma così un organo sporgente, il *phallus*, il quale si differenzia, a seconda del sesso, nel pene o nel clitoride. I margini mediali delle pieghe urogenitali si accostano l'uno all'altro, delimitando una fessura longitudinale, che percorre la superficie inferiore del *phallus*, denominata solco urogenitale (fig. 10).

I cercini genitali contornano la base del *phallus*. Un solco trasversale, solco perineale, separa il *phallus* e i cercini genitali, situati avanti, da due rilievi situati sul contorno dell'orificio anale: tubercoli anali.

Nella femmina le pieghe urogenitali e i cercini genitali danno origine, rispettivamente, alle piccole e alle grandi labbra.

Nel *phallus*, che progressivamente si allunga, si insinua la cavità del seno urogenitale; detto prolungamento della cavità del seno viene denominato *pars phallica* del seno urogenitale. La *pars phallica* del seno, per disfacimento della membrana uretrale, in embrioni di 14 mm (Chiarugi), viene a comunicare con l'esterno in corrispondenza dell'estremità posteriore del solco urogenitale; si costituisce così l'orificio urogenitale primitivo.

Nel sesso maschile, il *phallus*, destinato a diventare il pene, si accresce notevolmente in lunghezza; il solco formato dalle pieghe urogenitali, solco, che, come abbiamo detto sopra, percorre longitudinalmente la faccia inferiore del *phallus*, progressivamente si chiude per fusione dei margini mediali delle pieghe urogenitali, residuandone soltanto, in embrioni di 40 mm (Chiarugi), una piccola porzione nella parte distale del *phallus*. A partire da questa

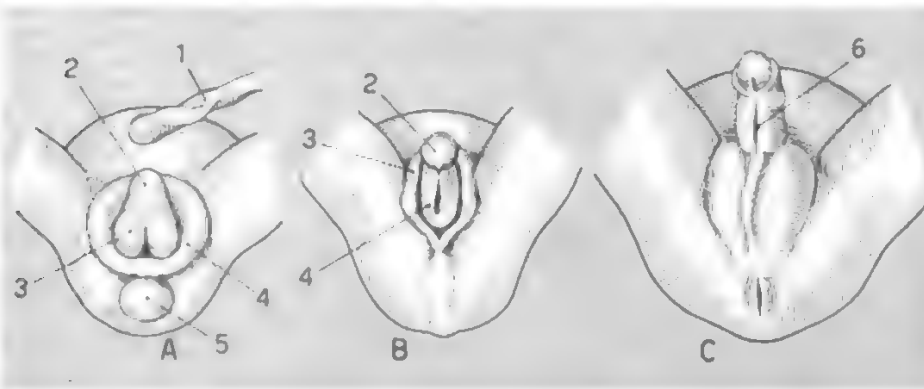


Fig. 9. Formazione degli organi genitali esterni maschili nell'uomo. A e B) Stadi dell'indifferenza sessuale. C) Formazione dei genitali esterni. A) Embrione di 23 mm. B) Embrione di 29 mm, inizio del III mese. C) Embrione di 145 mm, XVI settimana. 1) Cordone ombelicale; 2) tubercolo genitale; 3) labbra o pieghe urogenitali; 4) cercine genitale; 5) ano; 6) rafe del pene. (Da Kollman e Dubreil, riportata da Da Costa, ridisegnata).

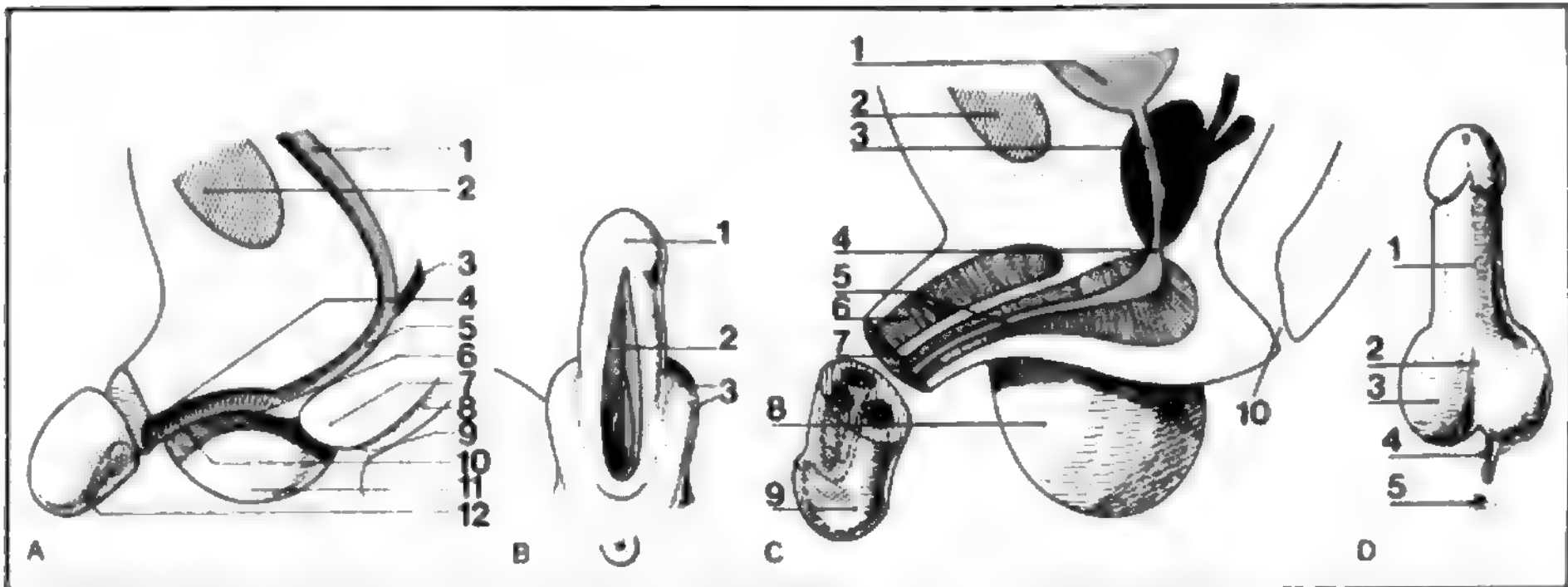


Fig. 10. Schemi illustranti lo sviluppo degli organi genitali esterni maschili. A) Doccia urogenitale: undicesima settimana. 1) Porzione urinaria del seno urogenitale; 2) sinfisi pubica; 3) dotto mesonefrico; 4) lamina uretrale; 5) segmento pelvico del seno urogenitale; 6) piega urogenitale; 7) perineo; 8) retto; 9) canale anale; 10) doccia urogenitale; 11) cercini genitali (abbozzo dello scroto); 12) tubercolo genitale. B) Doccia urogenitale vista da sotto: undicesima settimana. 1) Tubercolo genitale; 2) doccia urogenitale; 3) cercine genitale o scrotale. C) Uretra peniena e scroto. 1) Vescica; 2) sinfisi pubica; 3) uretra prostatica; 4) uretra membranosa; 5) uretra peniena; 6) corpo cavernoso; 7) corpo spongioso; 8) scroto; 9) glande; 10) retto. D) Pene e scroto. 1) Linea di saldatura delle 2 pieghe urogenitali; 2) linea di saldatura dei 2 cercini genitali o scrotali; 3) scroto; 4) perineo; 5) ano. (Da Tuchmann-Duplessis).

si viene formando, per la fusione delle pieghe urogenitali, il rafe del pene. Il rafe del pene si continua indietro con il rafe dello scroto, il quale deriva dalla fusione dei cercini genitali (scrotali).

Come abbiamo riferito sopra, la cavità del seno urogenitale si prolunga nel *phallus*; questo prolungamento della cavità del seno, dopo il disfacimento della lamina uretrale, diviene la parte membranosa dell'uretra; questa ultima comunica posteriormente con l'uretra primitiva.

Il glande si differenzia in embrioni di 20 mm (Chiarugi), delimitandosi dal corpo del pene per mezzo di un solco circolare: solco coronario del glande. In embrioni di ca. 40 mm, lungo il solco coronario suddetto si forma una proliferazione epiteliale, la quale si approfonda nel mesenchima sottostante. Da detta proliferazione emana verso l'avanti una piega epiteliale: la piega prepuziale. La piega prepuziale aderisce all'epitelio del glande fin verso il termine della vita fetale, allorché comincia a formarsi, fra essa e il glande, una fessura che, approfondandosi progressivamente, separa, durante il 1° anno di vita, il prepuzio dal glande, ad eccezione di una ristretta zona sulla superficie inferiore, dove si forma il frenulo del prepuzio.

I corpi cavernosi del pene derivano da abbozzi mesenchimali, i quali compaiono in embrioni di 14 mm. L'abbozzo mesenchimale del corpo cavernoso del glande compare in embrioni di 22 mm. Il corpo cavernoso dell'uretra compare in embrioni di 70 mm (Chiarugi). Quest'ultimo si origina da un duplice abbozzo bilaterale, situato lungo le pareti dell'uretra. L'addensamento del connettivo situato alla periferia degli abbozzi suddetti dà origine alla tonaca albuginea dei corpi cavernosi. La penetrazione di numerosi vasi conferisce a questi il caratteristico aspetto del tessuto erettile. La differenziazione del corpo cavernoso del glande presenta alcune particolari caratteristiche; secondo Chiarugi, a differenza degli altri corpi cavernosi, esso deriva dalla trasformazione degli involucri dell'estremità anteriore del pene e non da primitivi abbozzi mesenchimali; così anche l'involucro di esso, non deriva dall'addensamento del connettivo periferico, ma si connette direttamente alla pelle del glande.

Scroto

Abbiamo più sopra accennato ai cercini genitali; abbiamo detto che essi, nel maschio danno origine allo scroto, nella femmina alle grandi labbra. Occorre qui ricordare sommariamente la formazione del perineo. Come abbiamo già accennato, lo sprone perineale, dopo la scomparsa della membrana cloacale, sporge con il suo margine libero trasversale fra il seno urogenitale e il retto: esso forma così il perineo primitivo. Questo si accresce per aumento del mesenchima in esso contenuto; secondariamente, poi, da entrambi i lati, si forma un solco, che delimita il perineo dalla regione contigua; contemporaneamente compare un solco lungo la linea mediana. In corrispondenza di questo solco il mesenchima prolifera e l'ectoderma, che, provenendo dalle parti laterali, aveva ricoperto l'entoderma e lo aveva sostituito, prolifera esso pure dando luogo a linguette epiteliali, le quali si fondono lungo la linea mediana. Si forma in tal modo, secondo Politzer, il rafe perineale, non già per fusione lungo la linea mediana di due abbozzi primitivamente separati, « ma per aumento di una massa del mesenchima in seno all'abbozzo primitivo rappresentato dallo sprone perineale » (Chiarugi).

La formazione dello scroto (figg. 9 e 10) procede in maniera analoga. Non avviene, secondo Politzer, per la fusione sulla linea mediana dei cercini genitali o scrotali, ma per la crescita del mesenchima in essi contenuto; il setto scrotale deriva per differenziazione dal connettivo situato lungo il piano mediano. Chiarugi, pur non mettendo in dubbio i dati di osservazione di Politzer, fornisce una differente interpretazione. Secondo Chiarugi, il rafe scrotale si origina, non per la fusione delle superfici libere dei cercini scrotali, ma per la coalescenza delle masse mesenchimali contenute nei cercini; queste ultime si accrescono e, rimanendo pressoché invariato il mesenchima fra esse interposto sul piano mediano, vengono a porsi in contatto e successivamente si fondono dando origine al rafe. Sulla superficie cutanea, la cresta scrotale, ispessimento epidermico mediano, si pone in diretta continuità con la cresta perineale sopra descritta.

Per quanto riguarda l'epoca nella quale si attuano le modificazioni dei cercini genitali, che portano alla formazione delle borse, il Chiarugi riferisce che al IV mese di vita fetale lo scroto è ancora piatto, e soltanto con la penetrazione in esso dei testicoli con le relative tonache, cioè alla fine della vita fetale, acquista i suoi caratteri definitivi; nel sottocutaneo si differenzia il *dartos*. Il testicolo e il funicolo si avvolgono delle varie tonache: fascia cremasterica, muscolo cremastere, tonaca vaginale comune. Il sacco vaginale si chiude alla nascita o poco dopo.

Prostata

Le ghiandole prostatiche compaiono in embrioni di 40 mm nell'uretra primitiva e nella parte vicina del seno urogenitale in forma di gemme epiteliali solide. I gettoni epiteliali solidi, che daranno origine al lobo medio, compaiono sulla parete posteriore del canale uretrale, al disopra dello sbocco dei condotti di Wolff. Sopra le precedenti un piccolo gruppo di ghiandole prende il nome di gruppo delle ghiandole subcervicali o di Albarran. Al disotto del condotto eiaculatore si sviluppano numerose ghiandole che daranno origine al lobo posteriore e, da entrambi i lati di queste, quelle che daranno origine ai lobi laterali. Pure numerose, inizialmente, sono le ghiandole del lobo anteriore. Secondo Lowsley, in embrioni della lunghezza di 3,6-7,5 cm il numero delle ghiandole che compongono i vari gruppi è pari, rispettivamente, nel lobo medio a 10, nel lobo posteriore a 8, nei lobi laterali a 37, nel lobo anteriore a 9; le subcervicali, infine, assommano a 17.

La differenziazione dello stroma prostatico comincia in embrioni di 60 mm; a questa età il mesenchima interposto fra i gettoni epiteliali si trasforma in connettivo denso; in seno ad esso compaiono le cellule muscolari lisce. La completa differenziazione della parte secernente della prostata avviene, peraltro, soltanto nell'età pubere, quella dello stroma nell'età infantile.

Ghiandole bulbouretrali di Cowper

Al confine fra la *pars phallica* e la *pars pelvica* del seno urogenitale, in embrioni di 27 mm, le ghiandole bulbouretrali si abbozzano sotto forma di gettoni solidi che derivano dalla parete del seno medesimo. Questi gettoni si canalizzano in embrioni di 50 mm. Accrescendosi in lunghezza si spingono nel connettivo situato fra il seno urogenitale e il retto.

Bibliografia

- Chiarugi G., *Trattato di embriologia*, IV, 1940, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W., *Human Embryology*, 1962, 3 ed., Heffer, Cambridge.
 Langman J., *Medical Embryology*, 1969, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
 Patt D. J., Patt G. R., *Istologia comparata dei vertebrati*, 1977, USES, Firenze.
 Sobotta I., *Atlante di anatomia descrittiva dell'uomo*, 1971, USES, Firenze.
 Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.
 Tuchmann-Duplessis H., *Atlante di embriologia umana*, 1971, UTET, Torino.

FRANCESCO GASPARINI *

FISIOLOGIA

SOMMARIO

Funzione riproduttiva (col. 88). - Funzione endocrina (col. 91).

All'a.g.m., come a quello femminile (v. GENITALE FEMMINILE APPARATO), spettano due funzioni distinte: quella

riproduttiva, che assicura la conservazione della specie (v. FECONDAZIONE), e quella endocrina che determina la comparsa e condiziona il mantenimento dei caratteri sessuali secondari. Ambedue le funzioni si svolgono con andamento pressoché costante e non presentano le complesse modificazioni cicliche caratteristiche dell'apparato genitale femminile.

La funzione *riproduttiva* dell'a.g.m. si estrinseca mediante la produzione di *spermatozoi* e la loro emissione all'esterno in condizioni atte a fecondare l'uovo, prodotto nell'apparato genitale femminile. Quella *endocrina* consiste nella produzione di ormoni androgeni e di prostaglandine.

Funzione riproduttiva

La formazione degli *spermatozoi* si compie nel testicolo (v. TESTICOLO E EPIDIDIMO): è infatti nell'epitelio germinativo, che costituisce la parete dei tubuli seminiferi, che avviene la *spermatogenesi*, cioè la trasformazione degli *spermatogoni* in *spermatidi*, con riduzione dei cromosomi al numero aploide mediante meiosi, e la *spermiogenesi* che condiziona la trasformazione degli *spermatidi* in *spermatozoi*.

Gli altri organi dell'apparato: i vasi deferenti, le vescicole seminali, il dotto eiaculatore, il pene (v.), la prostata (v.) e le ghiandole bulbouretrali fungono da serbatoio degli spermatozoi o provvedono alla loro emissione all'esterno, ovvero elaborano una serie di secreti che ne condizionano la vitalità e che, assieme agli spermatozoi, costituiscono lo *sperma* (v.).

Gli spermatozoi maturi si trovano temporaneamente raggruppati all'estremità delle *cellule del Sertoli*, dalle quali probabilmente traggono materiale nutritivo, così come durante le trasformazioni da spermatidi a spermatozoi, gli spermatidi ricevono, da queste cellule, materiale nutritivo, ormoni ed enzimi.

La capacità di fecondare degli spermatozoi che ha, come espressione più evidente, anche se non preclusiva, il raggiungimento di una motilità ottimale, è legata sia al completamento della loro maturazione, dopo aver abbandonato il testicolo, che all'acquisizione di una serie di adattamenti alle condizioni ideali per la fecondazione dell'uovo, possibili lungo le vie genitali maschili, e persino in quelle femminili.

Un adattamento sul quale è opportuno richiamare subito l'attenzione è quello della temperatura: gli spermatozoi debbono infatti acquisire adattamento a temperature più elevate di quelle del testicolo, senza di che le temperature più alte del tratto genitale femminile potrebbero danneggiarli. Nel testicolo, affinché possa svolgersi una normale spermatogenesi, è necessario che venga mantenuta una temperatura inferiore a quella corporea di 1,5 : 2,5 °C, e a ciò provvede lo *scroto*. La sua struttura corrugata, i pronti riflessi scrotali che fanno sì che col freddo i testicoli si avvicinino al corpo, mentre al caldo, rilasciandosi i muscoli, i testicoli rimangono penduli e si allontanano dal corpo, inoltre la presenza di abbondanti ghiandole sudorifere, fanno apparire lo scroto come una struttura deputata al mantenimento e alla regolazione di una temperatura idonea alla spermatogenesi. L'importanza del mantenimento di questa regolazione la si può facilmente dedurre dagli effetti del *criptorchidismo* (v.), cioè della mancanza della discesa del testicolo dall'addome nello scroto.

In molti mammiferi, uomo compreso, i testicoli, negli ultimi periodi della vita fetale, sotto l'effetto del testosterone (v.), secreto dagli stessi testicoli, si spostano dalla loro primitiva posizione intraddominale per discendere nello scroto. Quando ciò non si verifica (criptorchidismo), il testicolo non disceso nello scroto è sterile per degenerazione dell'epitelio tubulare e presenta una particolare tendenza a divenire sede di processi cancerosi. L'effetto dannoso del criptorchidismo sulla spermatogenesi sembra dovuto all'azione delle più alte temperature alle quali si

trova esposto il testicolo, quando non ne sia avvenuta la discesa: non è chiaro, però, se l'azione del calore sui tubuli seminiferi sia diretta o se si espliciti mediante meccanismi intermedi. La conoscenza che l'esposizione ad una bassa pressione atmosferica, con conseguente deficienza di O_2 , provoca una degenerazione del tessuto che produce gli spermatozoi, può fare presumere che la causa prima della degenerazione dei tubuli seminiferi, che si verifica in conseguenza di un aumento della temperatura, non sia tanto l'aumento di temperatura di per sé, quanto l'ipossia legata alle reazioni vasomotorie conseguenti allo aumento stesso.

All'epididimo (v. TESTICOLO E EPIDIDIMO) e, in parte, anche all'ampolla del dotto deferente, spetterebbe una funzione di deposito degli spermatozoi; le vescicole seminali, secondo quanto ormai da tempo si ammette, almeno nell'uomo ■ in altri mammiferi, non funzionano come riserva di spermatozoi. Le vescicole seminali, la prostata e le ghiandole bulbouretrali contribuiscono con la loro secrezione a dare volume allo sperma.

Gli spermatozoi, come si è detto in precedenza, non sono mobili nel testicolo, e probabilmente il loro passaggio dal testicolo all'epididimo è dovuto all'aumento di pressione che si determina nei tubuli in seguito all'accumulo degli spermatozoi neoformati. Quantunque gli spermatozoi prelevati dall'epididimo siano assai mobili, la loro mobilità all'interno di questo organo appare trascurabile. Si pensa che l'attività degli spermatozoi sia accompagnata da produzione di CO_2 , che renderebbe relativamente acido il secreto epididimale e inibirebbe quindi il movimento degli spermatozoi.

Il secreto formato dall'epitelio che tappezza le vescichette, oltre a sostanze mucoidi, contiene fruttosio, ac. ascorbico, inositolo, ergotioneina, aminoacidi, fosforicolina e prostaglandine. Il liquido secreto dalla prostata, di aspetto lattiginoso, abbastanza denso, contiene calcio, fosfati, fibrolisina e ac. citrico.

Durante l'eiaculazione si riversano nel dotto eiaculatore sia il liquido che proviene dalle vescichette, che il secreto prostatico, mentre i vasi deferenti vi riversano gli spermatozoi.

Con lo studio degli eiaculati frazionati sembra dimostrato che il secreto prostatico si riversi nel dotto eiaculatore prima di quello delle vescichette.

Oltre ad aumentare il volume dello sperma e quindi in tal modo facilitare l'emissione degli spermatozoi, le sostanze contenute nei vari secreti svolgono importanti funzioni. Il fruttosio, per es., che è un componente caratteristico del secreto delle vescichette dell'uomo, fornisce la principale fonte di energia agli spermatozoi eiaculati; l'alcalinità del liquido prostatico e le sostanze tampone in esso contenute facilitano la mobilità degli spermatozoi e ne condizionano quindi la fertilità. Infatti, oltre a neutralizzare l'acidità del fluido epididimale e quella dell'uretra, dovuta a modesti residui di urina, le sostanze contenute nel liquido prostatico neutralizzano anche le secrezioni vaginali in modo da portare il loro pH da 3,5-4,0 ad un valore intorno a 6-6,5.

Le prostaglandine del secreto delle vescicole seminali potrebbero facilitare le contrazioni dell'utero, durante l'orgasmo della femmina, e quindi consentire agli spermatozoi un più rapido raggiungimento delle tube di Falloppio (v. FECONDAZIONE).

È comunemente ammesso che nell'eiaculazione (v.) i diversi segmenti del tratto genitale emettano i loro secreti con un ordine prestabilito. Le ghiandole parauretrali di Littre e le ghiandole bulbouretrali si scaricano per prime, avendo la loro secrezione il compito di lubrificare l'uretra. Si aggiunge successivamente la secrezione prostatica, che

esercita la sua funzione neutralizzante, quindi vengono espulsi gli spermatozoi dall'ampolla del dotto deferente. Finalmente le vescicole seminali danno corpo, con la loro secrezione, al liquido spermatico.

Lo sperma umano si presenta come un liquido viscoso, opalescente, di colore bianco tendente al grigio, di odore caratteristico, con un peso specifico oscillante intorno a 1025, in rapporto naturalmente al numero degli spermatozoi presenti. Il pH oscilla fra 7,35-7,50.

Il volume medio di ogni singola eiaculazione nell'uomo è di ca. 3 ml (dopo 3 giorni di astinenza) con un contenuto di ca. 100 milioni di spermatozoi per millilitro. Viene comunemente ritenuto che se il numero di spermatozoi scende sotto i 60 milioni/ml si verifichi una riduzione della fertilità. Esistono però dati, provenienti da un numero assai elevato di osservazioni, che dimostrano con sicurezza che ca. il 50% di uomini con conte di spermatozoi di 20-40 milioni per ml era certamente fertile. Più critiche ai fini della fertilità sono la grandezza, la forma e la motilità degli spermatozoi: il ritrovare forme anormali in più del 20-25% degli spermatozoi, anche se il loro numero rimane elevato, può essere indizio di una sterilità relativa; così come il non ritrovare motilità dopo 2 h dall'emissione nel 15-20% degli spermatozoi.

Notevole importanza viene attribuita alla presenza nello sperma di un enzima, la ialuronidasi, che depolimerizza i polimeri dell'ac. ialuronico, che si ritrovano in notevole quantità nel muco e nella zona pellucida dell'uovo. A questo riguardo assume notevole importanza una piccola formazione (acrosoma) situata nella testa dello spermatozoo che a contatto con l'uovo mette in libertà la ialuronidasi. Questo enzima sarebbe essenziale affinché lo spermatozoo possa penetrare nell'uovo e fecondarlo. L'uovo, infatti, espulso dal follicolo ovarico nella cavità addominale, presentando ancora la sua superficie ricoperta da strati di cellule della granulosa, si troverebbe nell'impossibilità di venire fecondato dallo spermatozoo se la ialuronidasi, con la sua azione fluidificante, non consentisse il distacco delle cellule della granulosa dalla superficie dell'uovo e quindi il contatto con lo spermatozoo. Questo meccanismo darebbe ragione del fatto che, pur essendo necessario un solo spermatozoo per fecondare l'uovo, lo sperma, perché sia fertile, dovrebbe contenere sempre un rilevante numero di spermatozoi. Al di sotto di un certo numero di spermatozoi per ml di sperma, la ialuronidasi che gli spermatozoi elaborano non sarebbe sufficiente a provocare il distacco delle cellule della granulosa dell'uovo e quindi la fecondazione non si verificherebbe.

Nello sperma sarebbe presente un altro enzima mucolitico, simile alla ialuronidasi, in grado di dissolvere il tappo di muco che, spesso e particolarmente in alcune specie di mammiferi, si forma nel collo uterino.

In molti Roditori lo sperma eiaculato coagula nella vagina e nella cervice uterina formando il cosiddetto tappo vaginale. Il tappo consiste nel fluido delle vescicole seminali coagulato da un enzima elaborato in uno dei lobi del complesso prostatico. La funzione del tappo di copulazione non è nota in maniera sicura. Si è detto che esso impedirebbe la fuoriuscita del seme dal tratto genitale della femmina, ma potrebbe anche costituire lo stimolo che induce la pseudogravidanza in questi animali. Lo sperma coagula anche in alcuni Primati. Nella scimmia un'area ben definita della prostata elabora l'enzima coagulante. Non si è ancora stabilito se esista una simile localizzazione nella prostata dell'uomo e neppure si è chiarito il significato funzionale della coagulazione dell'eiaculato nei Primati. È interessante notare che il processo di coagulazione dello sperma è, sotto certi aspetti, simile a quello della coagulazione del sangue (v. COAGULAZIONE DEL SANGUE); anche qui è necessaria la presenza di ioni Ca . Dopo un certo periodo di tempo, però, il coagulo si dissolve.

Funzione endocrina

Questa si estrinseca mediante la produzione degli *androgeni testicolari* (v. SESSUALI ORMONI). Gli androgeni, come gli ormoni ovarici, sono degli steroidi e sono caratterizzati dall'avere un gruppo chetonico od ossidrilico in C₁₇ e in C₃. Il più importante androgeno è il *testosterone*; infatti è quello che presenta la maggiore attività biologica ed è perciò considerato il vero ormone maschile. Negli estratti testicolari si ritrovano pure l'*androsterone*, molte volte meno attivo del testosterone, e il *deidroisoandrosterone* che presenta attività ancor minore.

Questi androgeni sono stati isolati anche dal sangue venoso refluo dai testicoli.

Il testosterone, come gli altri androgeni, è formato dalle *cellule interstiziali di Leydig*, presenti negli interstizi tra i tubuli seminiferi. Questa affermazione deriva da una serie di osservazioni: nell'uomo, per es., si riscontra nel testicolo un numero maggiore di cellule di Leydig in quelle fasi della vita — pubertà, giovinezza, maturità — nelle quali si ha una maggiore produzione di testosterone.

Nei conigli spontaneamente cunucoidi, che presentano atrofia degli organi sessuali accessori, le cellule di Leydig sono poco sviluppate, quantunque l'epitelio seminifero rimanga ben funzionante. Al contrario, dopo legatura dei dotti deferenti, trattamento con raggi röntgen, esposizione al calore o in seguito a criptorchidismo artificiale, l'epitelio seminifero degenera, mentre le cellule di Leydig rimangono ben funzionanti e gli organi sessuali accessori non mostrano segni della deficienza di ormoni testicolari. Esperimenti eseguiti su ratti ipofisectomizzati hanno dimostrato che la somministrazione a questi animali dell'ormone LH (v. IPOFISI) stimola l'attività delle cellule di Leydig senza influenzare, in modo evidente, il processo di disintegrazione dell'epitelio spermatico consecutivo all'ipofisectomia. In alcuni di questi animali gli organi sessuali accessori vanno incontro ad un eccessivo sviluppo, il che sta a indicare un'aumentata produzione di ormoni testicolari. Wislocki, con l'impiego di metodi istochimici, ha osservato che gli ormoni steroidei sono prodotti nel tessuto interstiziale del testicolo. Con l'impiego della luce polarizzata, Kumaran e Turner hanno osservato nel tessuto interstiziale delle formazioni che essi consideravano sicuramente quali precursori degli ormoni sessuali.

In assenza di un'adeguata secrezione degli ormoni androgeni, come si verifica, ad es., negli eunuchi e, fisiologicamente, nei bambini, lo scroto è piccolo e il suo capo prossimale tende ad essere più esteso che quello distale. Entro certi limiti, la grandezza e la conformazione dello scroto dipendono dal peso dei testicoli e dal grado di distensione esercitato da questi. In assenza dei testicoli, tuttavia, lo scroto può approssimarsi al volume e alla configurazione normale in seguito a somministrazione di ormoni androgeni.

L'*epididimo* si presenta notevolmente atrofico dopo la castrazione. Gli spermatozoi che si trovano dentro i tubuli perdono gradualmente la loro motilità e si disintegrano, quantunque possano sopravvivere per alcune settimane dopo l'orchietomia. Questo spiega come possano avvenire, anche nell'uomo, coiti fertili alcune settimane dopo la castrazione. La somministrazione dell'ormone testicolare mantiene sia l'integrità strutturale dell'epididimo, sia il transito normale degli spermatozoi.

Il *deferente*, dopo orchietomia, presenta atrofia dell'epitelio e della parete fibromuscolare, modificabile dalla somministrazione dell'ormone testicolare. Anche le *vescicole seminali* vanno incontro ad atrofia dei loro elementi epiteliali e muscolari dopo soppressione del testicolo.

L'ormone testicolare può, in questo caso, determinare una completa *restitutio ad integrum*. Una forte somministrazione di ormone testicolare può produrre un aumento notevole delle vescicole seminali, con un considerevole aumento della loro attività secernente. Questo fatto è particolarmente evidente nei Roditori nei quali, peraltro, le vescicole seminali hanno un volume relativamente grande anche in condizioni normali. A causa di questa sensibilità le vescicole seminali dei Roditori castrati vengono scelte come test per il saggio biologico degli ormoni testicolari.

L'*epitelio prostatico*, così come il suo tessuto fibromuscolare, si atrofizza immediatamente dopo la castrazione.

Le *ghiandole bulbouretrali* si comportano, di fronte alla orchietomia e al trattamento con ormoni testicolari, come gli altri organi sessuali accessori. Le *ghiandole prepuziali*, come le *ghiandole mammarie*, si differenziano dagli organi sessuali accessori, precedentemente descritti, perché, oltre a modificarsi sotto l'influenza degli ormoni testicolari, sono anche sotto il controllo della *pars anterior* dell'ipofisi. Lo sviluppo del pene è parimenti sotto il controllo del testicolo; dopo la castrazione l'organo copulatore si atrofizza, mentre il suo sviluppo può essere stimolato (anche in misura superiore al normale) dagli ormoni testicolari.

Gli androgeni, e in modo particolare il testosterone, oltre che agire in maniera specifica sui tessuti direttamente interessati alla funzione sessuale, determinano lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari: distribuzione del sistema pilifero di tipo maschile, ipertrofia della mucosa laringea e ingrossamento della laringe, aumento dello spessore della cute e della deposizione di melanina, per cui la pelle del maschio si fa più scura, aumento della secrezione delle ghiandole sebacee, crescente sviluppo della muscolatura scheletrica, aumento dello spessore delle ossa, etc.

Alla base di tutti questi effetti degli androgeni, anche se non sempre ne è chiaro il meccanismo, c'è la loro proprietà, comune anche agli estrogeni, di esaltare il metabolismo proteico determinando in tutti i tessuti, a differenza degli estrogeni la cui azione è diretta solo a particolari organi bersaglio, un aumento della sintesi di RNA, cui consegue l'aumentata sintesi proteica.

Gli androgeni, inoltre, come gli estrogeni, condizionano e stimolano il comportamento sessuale, agendo su particolari cellule dell'encefalo: la massima concentrazione di tali cellule recettive agli ormoni sessuali è localizzabile, con l'aiuto dell'autoradiografia, nella regione preottica, nell'ipotalamo e nella zona adiacente all'amigdala (McEwen).

La produzione degli ormoni estrogeni, e in particolare del testosterone, non si verifica praticamente nel corso dell'infanzia fino all'età di 11-13 anni, allorché aumenta rapidamente: la concentrazione di testosterone nel plasma passa infatti da 5 mg/100 ml all'età di 11 anni a ca. 25 mg/100 ml all'età di 21-22 anni. E questi sono i valori massimi che il testosterone raggiunge nella vita dell'uomo. La concentrazione di testosterone nel plasma rimane quasi costante fino all'età di 40 anni (ca. 20 mg) e poi cala gradualmente (a 60 anni la concentrazione è di 8-10 mg/100 ml di plasma) fino a scendere a 5 mg/100 ml all'età di 80 anni (Guyton).

Come conseguenza della minore secrezione di testosterone, incomincia a manifestarsi nella maggior parte degli uomini un lento declino delle funzioni sessuali intorno agli anni 50-60. Tale declino, che è detto anche *climaterio maschile*, non è così brusco come nella donna, né in genere dà origine a quei disturbi che sono tipici della *menopausa* (v.).

Nella vita fetale, sotto lo stimolo di gonadotropine corioniche (v. sotto) o attraverso altri meccanismi non ancora bene chiariti, i testicoli producono una modestissima quantità di testosterone, importante non solo per la formazione e lo sviluppo degli organi sessuali maschili, ma anche perché, come gli estrogeni, esso agisce sul differenziamento sessuale dell'encefalo. A questo riguardo vengono oggi avanzate delle ipotesi, peraltro basate su dati sperimentali, in base alle quali l'ormone che provocherebbe nell'encefalo dei ratti neonati il differenziamento di tipo maschile sarebbe l'*estradiolo*, che è un ormone di tipo femminile. In altre parole, anche se è il testosterone, secreto dai testicoli, l'ormone che raggiunge l'encefalo del maschio neonato, esso verrebbe trasformato in estradiolo direttamente nelle cellule bersaglio dell'encefalo ove, come in altri tessuti, sarebbero presenti gli enzimi specifici per la trasformazione (McEwen).

La produzione degli spermatozoi è sotto il controllo dell'*ipofisi* (v.), così come la secrezione degli ormoni androgeni. L'ormone gonadotropo che, in modo specifico, interessa la spermatogenesi è l'*ormone follicolo-stimolante* (FSH); la sua azione è indispensabile per la proliferazione dell'epitelio dei tubuli seminiferi e per la differenziazione e la maturazione degli spermatozoi. Lo FSH da solo però non sembra idoneo a operare la trasformazione completa da spermatidi a spermatozoi: per la completa maturazione degli spermatozoi sembrerebbe necessaria la presenza del testosterone. V. anche: GONADOTROPI ORMONI.

L'altro ormone gonadotropo è l'*ormone luteinizzante* (LH) detto anche *ormone stimolante le cellule interstiziali di Leydig* (ICSH), in quanto sollecita in queste la produzione di testosterone; esiste uno stretto rapporto fra la concentrazione di LH e quella del testosterone. La verifica dell'azione di questa gonadotropina la si può ottenere anche nell'uomo: l'iniezione infatti di LH determina nel fanciullo la produzione di testosterone, benché fino all'età di circa 10 anni non esistano nel bambino cellule di Leydig mature. V. anche: GONADOTROPI ORMONI.

Interessante è notare che durante la gestazione la

placenta secerne gonadotropina corionica, un ormone che ha le stesse caratteristiche dell'LH. L'ormone corionico determina lo sviluppo di cellule di Leydig nel testicolo del feto e libera testosterone, la cui presenza nella vita fetale è, come si è detto, di fondamentale importanza per la differenziazione sessuale.

La regolazione della produzione di FSH e di LH da parte dell'ipofisi anteriore è operata dall'ipotalamo, mediante la liberazione di *mediatori chiamati releasing factors* (RF; v. IPOTALAMICI FATTORI).

L'attività endocrina dell'adenoipofisi, oltre che per via nervosa (*riflessi neuroendocrini*), è controllata per via umorale dal tasso ematico degli ormoni messi in libertà dalle cellule bersaglio. Si tratta di un meccanismo generale: i prodotti delle ghiandole bersaglio inibiscono la produzione dei corrispondenti ormoni trofici, sia per un'azione diretta degli ormoni sulle cellule ipofisarie, sia per un'azione degli stessi ormoni sui nuclei ipotalamici, ove viene inibita la produzione dei *releasing factors*. È un chiaro esempio del meccanismo di controllo a *feedback negativo*, che consente di mantenere un livello costante ottimale di testosterone in circolo.

Anche la spermatogenesi, con qualche meccanismo niente affatto chiaro, inibisce la produzione di FSH.

Le gonadotropine non vengono secrete quasi del tutto fino alla età di 10 anni e di conseguenza neppure il testosterone: l'attività secernente s'inizia intorno ai 10 anni e nell'arco di ca. 3 anni il fanciullo raggiunge la maturità sessuale.

Questo periodo nel quale il fanciullo va incontro a notevoli trasformazioni, somatiche e psichiche, si chiama *pubertà* (v.; v. anche: ADOLESCENZA; AUXOLOGIA; ETÀ).

Il meccanismo che inizia la pubertà rimane ancora praticamente sconosciuto. Gli esperimenti però, che dimostrano che sia i testicoli sia il tessuto ipofisario di animali impuberi, trapiantati nell'adulto, secernono normalmente testosterone e rispettivamente gonadotropine, ci portano ad avanzare l'ipotesi che la deficienza di secrezione di gonadotropine, nel periodo prepubere, sia da ricercare in un difetto di maturazione dei centri ipotalamici del controllo sessuale.

Le tecniche di cui si giova la fisiologia sperimentale del testicolo sono: la *coltura dei tessuti*, il *trapianto* e la *castrazione*.

In mezzi di coltura adatti, sia gli elementi tubulari, sia le cellule di Leydig possono essere mantenuti in vita per giorni e anche per settimane. Si è notato che l'aggiunta di frammenti di lobo anteriore dell'ipofisi alle colture stimola l'attività degli elementi tubulari e delle cellule interstiziali. Le cellule testicolari di animali sessualmente immaturi, o di embrioni, crescono, *in vitro*, meglio di quelle degli adulti: in generale, quanto più bassa è la posizione dell'animale nella scala zoologica, tanto minore è la difficoltà di ottenere colture di cellule testicolari. Tuttavia anche il testicolo di mammifero adulto può venir coltivato *in vitro* su mezzi artificiali.

Tra tutti i costituenti della gonaide maschile quelli che si coltivano meglio *in vitro* sono gli spermatozoi maturi. Per questa ragione le sospensioni di spermatozoi sono frequentemente usate per studiare processi metabolici *in vitro*.

Anche la perfusione *in vitro*, con la tecnica di Carrel-Lindberg, può essere attuata sul testicolo con una certa facilità. Queste tecniche permettono di studiare i fattori che influenzano la secrezione endocrina e la spermatogenesi in condizioni di gran lunga meno complicate di quelle che si verificano *in vivo*.

Come per le altre ghiandole endocrine, anche per lo studio delle funzioni del testicolo si ricorre spesso alla tecnica del trapianto. I migliori risultati si hanno con il trapianto autoplastico; gli omotrapianti hanno minor probabilità di successo, e gli eterotrapianti attecchiscono

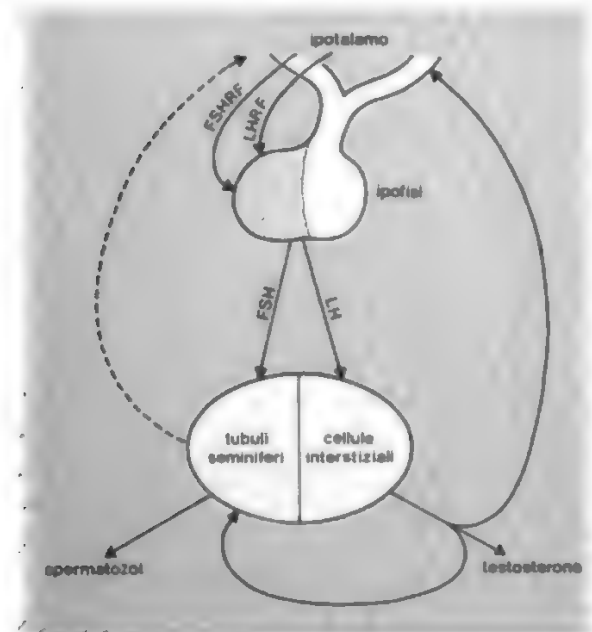


Fig. 11. Rapporti scambievoli fra ipotalamo, adenoipofisi e testicoli. (Da W. F. Ganong, 1967).

raramente nei Vertebrati superiori. È importante tenere presente che la crescita e la proliferazione delle cellule seminifere del tessuto testicolare di mammifero esigono una temperatura relativamente bassa. Questa è probabilmente una delle ragioni per cui negli Anfibi e negli Uccelli (i cui testicoli sono situati nella cavità celomatica) i trapianti del testicolo hanno un esito fortunato in qualsiasi parte del corpo. Per quanto riguarda l'uomo, le probabilità di successo, a questo riguardo, sono maggiori se il testicolo *in toto* viene trapiantato sotto la cute, con anastomosi vasali dirette, sia arteriose che venose.

I testicoli attecchiscono più facilmente negli animali gonadectomizzati: ciò è probabilmente dovuto alla presenza in eccesso, nell'organismo di questi animali, di gonadotropine ipofisarie, che sono essenziali per lo sviluppo delle gonadi. Per le stesse ragioni i trapianti testicolari hanno scarso successo negli animali ipofisectomizzati.

La castrazione (v.) può essere praticata mediante orchietomia o, anche, mediante irradiazione delle gonadi con raggi röntgen. Quest'ultima viene effettuata frequentemente nell'ambito sperimentale, quando si voglia ottenere la sterilità dell'animale senza danneggiare la funzione endocrina della ghiandola.

Bibliografia

- Asdell S. A., *Ann. Rev. Physiol.*, 1950, 12, 537.
 Guyton A. G., *Trattato di fisiologia medica*, 1977, Piccin, Padova.
 Higier S., *Les fonctions sexuelles mâles et leurs troubles*, 1932, Doin, Paris.
 Hoehner C. W., *Reproduction in the Male*, in Ruch T. C., Patton H. D., *Physiology and Biophysics*, 1965, Saunders, Philadelphia, p. 1205.
 Markee J. E., *Ann. Rev. Physiol.*, 1951, 13, 366.
 Marshall F. H. A., *The Physiology of Reproduction*, 1922, Longmans, London.
 McEwen D. S., *Science*, 1976, 99, 34.
 Nocenti M. R., *Reproduction*, in Mountcastle V. B., *Medical Physiology*, 1968, Mosby, St. Louis, p. 992.
 Selye H., *Textbook of Endocrinology*, 1947, Acta Endocrinologica, Montreal.

ALDO GIACHETTI

SEMEIOTICA

L'esame esterno s'inizia, come di regola, con l'*ispezione*. Questa permette la diagnosi di gran parte delle malformazioni congenite; deve essere eseguita in posizione eretta, affinché si possa evidenziare la discesa di eventuali ernie o il riempimento di un idrocele comunicante. Si porrà particolare attenzione ad eventuali asimmetrie dello scroto e al loro modificarsi sotto i colpi di tosse e durante l'aumento della pressione endoaddominale. Dovranno essere, inoltre, accuratamente rilevate le caratteristiche della cute, lo stato delle pliche, le eventuali soluzioni di continuità (fistole).

La *palpazione* si esegue ponendosi alla destra del paziente coricato in decubito supino, indi a paziente eretto. S'inizierà dal pene, di cui si esaminano successivamente: il meato uretrale (stenosi, arrossamento), il prepuzio (fimosi, parafimosi), l'uretra peniena, che si presenta come un cordone di consistenza particolare posto sulla linea mediana della faccia inferiore dell'organo, quindi i corpi cavernosi. Dello scroto si esamineranno anzitutto gli involucri, di cui sarà accertata la spostabilità fisiologica sul testicolo, cui non debbono aderire. Il testicolo viene esaminato prima di tutto nel suo complesso, afferrandolo con la mano destra, mentre la sinistra controlla lo stato del cordone, l'eventuale presenza di liquido contenuto tra i due foglietti della vaginale (idrocele, vaginaliti). Secondo Sébilleau si deve ricercare la possibilità di pinzettare la vaginale propria (foglietto parietale): a tale scopo si afferra tra pollice e indice la parte anteriore del

testicolo, che normalmente sfugge davanti alla pressione, mentre fra le dita rimangono soltanto gli involucri scrotali, fra cui, appunto, il foglietto parietale della vaginale; questo dà la sensazione di una membrana che, sdoppiandosi, si stacca dal testicolo formando una plica, la quale, continuando la pressione, sfugge in modo brusco con un netto scatto. Quando si riesce ad effettuare il pinzettamento della vaginale, si ammette che tra i suoi foglietti non vi sia liquido, cioè che sia normale. Piccole quantità di liquido contenuto nella vaginale a bassa pressione ne possono, tuttavia, permettere il pinzettamento: conviene allora spingere il liquido in avanti e ricercare il fenomeno della fluttuazione. La fluttuazione può talora mancare se il liquido è sotto forte tensione.

Esaminata in tal modo la vaginale, si passa alla palpazione dettagliata del didimo, che normalmente deve trovarsi in avanti, circondato posteriormente, a cimiero d'elmo, dall'epididimo. La forma è ovoidale, la superficie è liscia, la consistenza molle-elastica; questi caratteri risultano alterati dalle varie affezioni patologiche. Il didimo deve anzitutto presentare dolorabilità alla pressione, abitualmente indicata come sensibilità specifica, il che rappresenta un repere prezioso quando si cerchi il testicolo nell'interno di uno scroto patologico (è bene far sempre il paragone con quello del lato opposto). La dolorabilità spontanea e provocata assume grande importanza nelle varie affezioni infiammatorie acute, mentre è scarsa in quelle croniche e spesso assente nelle neoplastiche. L'esame dell'epididimo comincia con la palpazione della testa; si scende quindi fino alla coda, apprezzando gli eventuali mutamenti di forma e di consistenza, la dolorabilità, indi l'eventuale aderenza alla cute della faccia posteriore dello scroto (processi specifici).

Il pinzettamento dell'epididimo è consigliato da Chevassu per differenziare la pachivaginalite cronica dai tumori del testicolo; lo si esegue prendendo l'epididimo fra indice e pollice e scendendo lungo il cordone spermatico fino al polo superiore della tumefazione: se si tratta di una neoplasia testicolare, l'epididimo è pinzettabile come un cordone abbastanza compatto che separa le due dita esploratrici e che, di solito, può essere allontanato un poco verso l'alto dalla tumefazione in esame; invece, in caso di pachivaginalite, anche l'epididimo è ricoperto e non si riesce a pinzettarlo.

All'esame del testicolo segue quello del funicolo spermatico, di cui si apprezza la forma a cordone, la consistenza, lo stato delle vene spermatiche, che, nel varicocele (v.), assumono, specie in posizione eretta, il caratteristico reperto palpatorio «a intestino di pollo»; particolare importanza ha il riconoscimento del deferente, che si palpa nettamente fra pollice e indice, lasciando scorrere fra essi il funicolo come un cordoncino duro di 2-3 mm di diametro. Del deferente vanno rilevate la flessibilità, la consistenza e la sensibilità: nei processi specifici dell'epididimo è frequente il trovarlo rigido e dolente; più raro, ma patognomonicamente, l'aspetto a corona di rosario (tale aspetto potrebbe esser confuso solo con quello di noduli metastatici lungo il cordone in casi di tumore maligno del testicolo). Alla palpazione del cordone segue generalmente lo studio dell'orificio inguinale esterno, apprezzando eventuali punte d'ernia; indi quello del tragitto inguinale, applicando le dita a piatto sulla regione (ritenzione di testicolo inguinale). La stessa manovra si esegue per esaminare il perineo, alla ricerca di rare ectopie testicolari perineali, mentre per accertarsi delle affezioni delle ghiandole di Cowper è necessaria la palpazione combinata (un dito rettale e uno perineale).

La palpazione si conclude con l'esame delle regioni

inguinali, per la ricerca di adenopatie in rapporto a malattie (flogosi, tumori) dello scroto, tenendo presente che i linfatici del testicolo, epididimo e cordone, sono tributari delle linfoghiandole lomboaortiche, come è chiaramente comprensibile ricordando, dall'embriologia, che il testicolo è primitivamente un organo addominale.

La *percussione* è di scarsa importanza nella semeiotica dei genitali esterni, mentre viene sistematicamente praticata nello studio delle ernie. Utile è, invece, la *transilluminazione dello scroto*, che si pratica con una comune lampadina tascabile in ambiente oscuro. La massa risulta trasparente alla luce negli idroceli, opaca nell'ematocele, tumori, pachivaginaliti.

Mentre la porzione addominale del deferente sfugge all'esame fisico, è possibile praticare, per via rettale, l'*esame della prostata e delle vescichette seminali*. L'esplorazione rettale deve essere praticata preferibilmente a vescica vuota evitando, se possibile, il cateterismo vescicale. In presenza di reperti patologici l'indagine deve essere completata da una contropressione manuale esercitata sulla zona soprapubica; in tal caso è preferibile porre il paziente in posizione ginecologica piuttosto che in quella usuale genupettorale. La prostata normale si presenta per grandezza e forma come una castagna, suddivisa in due lobi laterali da un solco mediano, di consistenza parenchimoso-elastica, a superficie liscia, limiti netti, indolente e provvista di una discreta mobilità. La mucosa rettale è bene scorrevole sui piani sottostanti.

In condizioni normali le vescicole seminali non sono palpabili, ma se una di esse è infiammata e/o aumentata di volume, il dito esploratore apprezza, ai lati e al disopra della prostata, una formazione della grandezza di una piccola mandorla, più o meno liscia o bernoccoluta, sensibile o francamente dolente, di consistenza variabile, a seconda del grado o del tipo di processo patologico (flogosi acute o croniche, calcoli, tumori e cisti).

La semeiotica dell'a.g.m. può venire utilmente completata da altre indagini funzionali e strumentali quali: l'esame dello sperma, l'esame del secreto prostatico, l'uretroscopia, l'uretrografia, etc.

L'*esame dello sperma* (v.) può subito mettere in evidenza la presenza macroscopica di sangue (emospermia [v.]), che è di solito l'espressione di una flogosi acuta o cronica delle vescicole seminali o della prostata, o talora solo di abuso sessuale, restando in tal caso un episodio isolato. Più spesso lo sperma si presenta di aspetto normale ed è necessario ricorrere all'esame del plasma seminale, di cui si ricercano: la quantità, la reazione, la densità, la tendenza alla coagulazione ed eventualmente la composizione chimica, e all'esame degli elementi morfologici che, oltre agli spermatozoi, possono essere più o meno numerosi in rapporto con processi infiammatori, specie prostatici o vescicolari: i leucociti, le cellule di sfaldamento, le concrezioni prostatiche, gli eritrociti e i germi.

Degli spermatozoi si studiano: la morfologia, la motilità, la vitalità, e inoltre se ne pratica il conteggio. Da questi elementi è possibile giungere alla diagnosi di fertilità, mentre per la diagnosi di sterilità si consiglia di ripetere più volte l'esame, a sufficiente distanza di tempo.

Utili ragguagli potranno dare, in casi selezionati, l'*esame batteriologico dello sperma* raccolto sterilmente (dopo accurato lavaggio dell'uretra con soluzione antisettica), e l'eventuale *antibiogramma* dei microrganismi isolati con l'esame colturale.

Le nuove tecniche di immunoagglutinazione dello sperma hanno dimostrato che il siero di certi soggetti è capace di agglutinare i propri spermatozoi; in tali casi la capacità degli spermatozoi di penetrare nel canale cervicale della

donna è diminuita proporzionalmente all'intensità dell'autoagglutinazione, e la fertilità ne risulta molto ridotta (v. STERILITÀ).

Sul secreto prostatico, ottenuto dopo massaggio della prostata e delle vescicole seminali e raccolto alla sua uscita dall'uretra in una capsula di Petri sterile, possono essere effettuati gli esami già accennati per lo sperma. L'esame del succo prostatico è utile per la diagnosi di flogosi vescicolari e prostatiche (prostatovesiculiti), ma il massaggio della prostata è sconsigliabile nelle fasi acute della malattia. Di grande utilità può essere l'esame del sedimento per la ricerca di cellule neoplastiche col metodo di Papanicolaou, per la diagnosi precoce di cancro prostatico, e, ai fini medicolegali, per la ricerca degli spermatozoi, che nei soggetti normali e dopo qualche giorno di astinenza vi compaiono, seppure immobili, con una certa frequenza, avendosi così la certezza che almeno una delle due vie spermatiche è pervia.

Di notevole importanza è la determinazione nelle urine delle gonadotropine e dei 17-chetosteroidi urinari, con particolare riguardo per i prodotti del metabolismo del testosterone (androsterone, etiocholanone).

L'a.g.m. si presta a ricerche strumentali e radiologiche che, sempre controindicate nelle affezioni acute, possono essere di valido aiuto nella diagnosi di malformazioni congenite, flogosi croniche, displasie, neoplasie, esiti cicatriziali.

La *puntura esplorativa* della vaginale testicolare è un utile mezzo diagnostico e terapeutico. Sul liquido estratto si pratica l'esame fisico (i caratteri organolettici, la densità, la reazione); l'esame chimico (prova di Rivalta, albumina %); l'esame citologico sul sedimento a fresco o, meglio, colorato; l'esame batterioscopico e colturale, e le prove biologiche.

L'*uretroscopia* è utile nello studio delle affezioni del canale uretrale *in toto* (infiammazioni croniche, stenosi, neoformazioni benigne e maligne, malformazioni congenite come: diverticoli, sdoppiamenti, etc.), ma in modo particolare per l'esame dell'uretra posteriore, specie se effettuato contemporaneamente alla cistoscopia con l'uretroscopio di MacCarty, in quanto permette un preciso esame del collicolo seminale con gli orifici dei canali eiaculatori e dell'otricolo prostatico, dell'eventuale « lobo medio », dell'ipertrofia del collo vescicale, etc. Nell'accertamento delle cause di sterilità l'esame uretroscopico può mettere in evidenza formazioni cistiche del *veru montanum*, non molto rare, che possono occludere i canali eiaculatori. Tali formazioni non sono dimostrabili in alcun altro modo, e sono suscettibili di essere curate mediante distruzione per via endoscopica.

Mentre l'uretroscopia posteriore conserva tutte le sue indicazioni, l'*uretroscopia anteriore*, che veniva abitualmente praticata con l'uretroscopio a secco di Luys, viene oggi eseguita piuttosto raramente. Essa è infatti efficacemente sostituita dalle ricerche cliniche e radiologiche, vale a dire dall'*uretrografia*. La classica *uretrografia retrograda* viene effettuata preferibilmente tramite l'introduzione di un catetere di Foley, il cui palloncino viene gonfiato quel tanto che basti a bloccare ermeticamente il canale uretrale a livello della fossa navicolare, usando prodotti organiodati idrosolubili e con proiezioni antero-posteriori e laterali: vengono bene evidenziati le stenosi, le dilatazioni, i diverticoli, i difetti di riempimento, le valvole congenite dell'uretra posteriore, l'ipertrofia adenomatosa della prostata (immagine a « yatan » nella proiezione laterale), mentre purtroppo molto tardive sono le immagini relative al carcinoma della prostata (stenosi filiforme dell'uretra prostatica con disectasia del collo

vescicale); i tramiti fistolosi e i reflussi del liquido in cavità prostatiche non sempre vengono evidenziati perché il liquido non sempre riesce a forzare lo sfintere esterno e a risalire oltre. L'*uretrografia minzionale*, quale ultimo tempo di una cistografia o, meglio, di un'urografia discendente, viene effettuata con radiogrammi in serie durante l'atto della minzione: le stenosi ma soprattutto le dilatazioni soprastenotiche, i reflussi prostatici, le fistole, sono messi in particolare evidenza e il loro aspetto corrisponde alla situazione reale non essendo modificato dalla strumentazione e dalle relative reazioni del paziente.

L'esame radiologico delle vie spermatiche comprende l'*epididimografia* e la *vescicolo-deferentografia*. Un tempo praticate per via endoscopica mediante il cateterismo dei dotti eiaculatori per mezzo del cistoureteroscopia di Mac Carty, tali ricerche sono oggi realizzate preferibilmente per via chirurgica, mediante una piccola incisione scrotale che permette di preparare i dotti deferenti per un breve tratto e d'incannularli con un sottilissimo catetere di plastica: vengono iniettati attraverso di esso 2,5 ml di mezzo di contrasto iodato in direzione delle vescicole seminali e pochi ml verso l'epididimo. La ricerca, che secondo Bayle non è esente dal pericolo di creare a sua volta l'occlusione traumatica dei canaletti, permette di accertare con precisione le stenosi dell'intera via spermatica, le cisti, le malformazioni congenite in difetto (aplasia, miniaturizzazione) o in eccesso (come in certe azoospermie secretorie) dei deferenti, degli epididimi e delle vescicole. Immagini interessanti, ma non sempre patognomoniche, possono ottenersi nella tubercolosi genitale, nei tumori maligni della prostata e delle vescicole seminali, etc.

MARIO ALPI

CENNI DI PATOLOGIA

SOMMARIO

Malformazioni congenite (col. 99): *Pene*, - *Prepuzio*, - *Frenulo*, - *Scroto*, - *Funicolo e vie spermatiche*, - *Tunica vaginale*, - *Testicolo*, - *Turbe delle funzioni* (col. 102), - *Flogosi acute e croniche* (col. 104), - *Tumori* (col. 106).

Malformazioni congenite

Pene

L'assenza totale del pene è rarissima. L'urina viene in tal caso emessa attraverso l'uretra posteriore che può sboccare nel perineo o nel retto. Un grado minore dell'anomalia è dato dalla criptopenia, in cui il pene è allo stato rudimentale e resta perciò nascosto fra le pieghe dello scroto o nei tessuti del perineo; coesistono spesso altre grandi malformazioni. Un'altra rara anomalia è rappresentata dal pene doppio, cioè dalla presenza di due organi entrambi provvisti di uretra; le due uretre possono risultare pervie all'urina e allo sperma, oppure una di esse può essere pervia alla sola urina e l'altra essere riservata per l'eiaculazione. I due peni possono sovrapporsi o giacere sullo stesso piano; lo scroto appare per lo più diviso in due da un solco mediano. Alla duplicità della verga e dello scroto si può accompagnare quella del retto e dell'ano. Un grado minore dell'imperfezione è rappresentato dal glande bifido, in cui la divisione interessa solo il glande, mentre l'uretra sbocca, di solito, nel solco mediano. Vanno infine ricordate la torsione congenita del pene, anch'essa quasi sempre associata ad altre anomalie (ipospadia, epispadia), in cui l'organo può presentarsi ruotato di 90° e anche di 180°; e la verga palmata, in cui tutto il

pene, tranne il glande, è contenuto nello scroto, abnormemente sviluppato verso la parte anteriore.

Tutte queste malformazioni possono essere compatibili con la vita, e talora anche con un'attività sessuale soddisfacente; in casi particolari possono giovare di interventi, sia a scopo estetico che a scopo funzionale.

Prepuzio

Può essere congenitamente assente, o diviso da un solco mediano. Più spesso il suo orifizio è congenitamente ristretto in modo da non poter affatto, o solo difficilmente, scivolare alla base del glande: si parla in questo caso di fimosi congenita (v. FIMOSI E PARAFIMOSI).

Frenulo

La malformazione più comune a carico del frenulo è data dalla sua brevità, che può essere tale da determinare, durante l'erezione, un incurvamento del glande in basso con reale difficoltà al coito, durante il quale può verificarsi la rottura del frenulo, con conseguente emorragia, più o meno intensa.

Scroto

Nei casi di mancata discesa dei testicoli (criptorchidia) si suole avere ipoplasia dello scroto. Questo può, inoltre, presentarsi, in casi di ipospadia perineale o di pene doppio, bipartito, dando luogo alla formazione di due grosse pieghe simmetriche, che contengono o no i testicoli e che possono assumere l'aspetto di grandi labbra. Si parla in tal caso di pseudoermafroditismo esterno. In questo caso il soggetto è in realtà di sesso maschile, poiché non possiede tessuto ovarico come avviene negli ermafroditi veri che sono muniti di gonadi d'ambo i sessi.

Funicolo e vie spermatiche

Le malformazioni di questi organi, derivati dal canale di Wolff, sono legate a quelle del testicolo (ritenzione, ectopie, etc.), e spesso associate a quelle dell'apparato uropoietico (agenesia, ectopia renale, sbocco anormale dell'uretere, etc.). Studiate principalmente dal Bayle, le malformazioni congenite delle vie spermatiche rappresentano oggi il 30% di tutte le cause di azoospermia escretoria. Ricordiamo in ordine decrescente di frequenza fra le anomalie per difetto: l'assenza bilaterale o unilaterale dei soli deferenti, l'assenza bilaterale o unilaterale dei deferenti e del corpo dell'epididimo; l'assenza bilaterale o unilaterale del solo corpo dell'epididimo. Si tenga presente che le malformazioni bilaterali sono più frequenti di quelle unilaterali. Più rare la mancanza di unione fra la testa e il corpo dell'epididimo, le oblitterazioni dei dotti eiaculatori, le oblitterazioni a livello della rete testis, l'ipoplasia delle vie spermatiche riguardante sia il deferente, ridotto ad un cordoncino pieno, sia le vescicole seminali, rudimentali o assenti anche in presenza dei testicoli. Per eccesso, invece, si possono avere sdoppiamenti delle vescicole seminali, mentre la duplicità del deferente è eccezionale. Per insufficiente riassorbimento del tratto inferiore del dotto di Müller si possono avere le cisti congenite retrovescicali, riconoscibili con l'esplorazione rettale. Simili cisti retrovescicali possono aversi anche per atresia congenita dei dotti eiaculatori.

Tunica vaginale

La più frequente malformazione congenita della porzione esterna del funicolo e della vaginale, dovuta all'incompleta oblitterazione del dotto peritoneo-vaginale, è l'idrocele congenito, che presenta diverse varietà, a seconda che il

canale sia rimasto totalmente pervio (idrocele comunicante), o chiuso in alto (idrocele funicolo-vaginale), o chiuso in alto e in basso (cisti del cordone o idrocele funicolare), o chiuso in basso (idrocele complicato da ernia), oltre ai vari tipi di idrocele biloculare.

Dai resti embrionali dell'apparato wolffiano prendono invece origine le cisti epididimarie o spermatiche, caratterizzate dalla frequente presenza di spermatozoi più o meno vitali nel liquido cistico (v. anche: FUNICOLO SPERMATICO; IDROCELE).

Testicolo

Le anomalie del testicolo si distinguono come segue. *a)* Anomalie per difetto: la mancanza bilaterale dei testicoli è eccezionale, e assai rara è la mancanza unilaterale; l'anomalia sarebbe più frequente a sinistra; insieme al didimo possono mancare l'epididimo e parte del deferente. Più frequente è l'ipoplasia dei testicoli, di solito bilaterale e che, se non è grave, può guarire all'epoca della pubertà; si associa spesso all'incompleta discesa dell'organo (v. CRIPTORCHIDISMO). *b)* Anomalie per eccesso: sono descritti pochissimi casi di testicolo soprannumerario (*triorchidia*). Il testicolo soprannumerario può trovarsi nell'addome, nel canale inguinale, o esser posto sopra l'altro testicolo, di cui non sarebbe, per alcuni AA., che uno sdoppiamento. *c)* Anomalie di posizione: quando il testicolo è sospeso in posizione anormale nelle borse, si parla di *inversione*; la più frequente è quella anteriore in cui l'epididimo viene a trovarsi anteriormente, anziché posteriormente. Altre inversioni, molto rare, sono: l'orizzontale, la verticale e la totale. Le inversioni del testicolo predispongono alla torsione. *d)* Anomalie di migrazione: è noto che i testicoli, che si originano a livello della regione lombare, verso il III mese della vita endouterina discendono nella fossa iliaca, per raggiungere l'orifizio profondo inguinale al VI mese: al momento della nascita giungono nello scroto. Per difetto o irregolarità nella discesa, si possono avere i seguenti casi: 1) *migrazione ritardata* (frequente), che si completa spontaneamente nei primi anni di vita; 2) *ritenzione addominale* (rara) che può essere lombare o iliaca; 3) *ritenzione inguinale* (frequente: ca. il 70% di tutti i casi) in cui il testicolo si trova nel tragitto inguinale; 4) *ritenzione puboscrotale*. In questi due ultimi casi il testicolo è palpabile (v. CRIPTORCHIDISMO). *e)* Si parla invece di ectopia (o distopia) del testicolo allorché l'organo è posto in una sede anormale, che può non aver nulla a che fare con la normale via di discesa. Si distinguono i seguenti tipi dell'anomalia: retrovescicale, crurale profonda, trasversa interna, e crociata (nei quali l'organo si trova al disopra del canale inguinale); inguino-properitoneale e inguino-interstiziale (in cui si trova all'altezza del canale); inguino-superficiale, pubica, peniena, crurale superficiale, cruro-scrotale, perineale e trasversa esterna (in cui si trova all'uscita del canale).

Queste anomalie possono essere uni- o bilaterali; frequentemente (dal 50 al 70% dei casi) coesiste ernia inguinale, del pari congenita. I testicoli ritenuti o ectopici possono essere primitivamente alterati; la mancata migrazione tuttavia, quando manchi qualsiasi ostacolo meccanico che vi si opponga, potrebbe dipendere da insufficiente azione degli ormoni materni sul testicolo fetale. L'importanza del criptorchidismo (v.) è legata ai danni osservati nel parenchima testicolare, soprattutto a carico del tessuto seminifero, che portano all'arresto della spermatogenesi. Inoltre i testicoli ritenuti sono soggetti ad alcune complicazioni (orchiti interne, torsioni, degenerazione neoplastica) per cui si impone una terapia quanto mai tem-

pestiva. La terapia medica viene iniziata all'età di 7 anni e si avvale dell'impiego della gonadotropina corionica. Nei frequenti casi d'insuccesso si impone, fra i 10 e i 12 anni, l'orchidopessi chirurgica.

Un capitolo nuovo e fondamentale delle anomalie del testicolo è rappresentato infine dagli *ipogonadismi*. Si distinguono secondo Sbarigia: *a)* disturbi genetici della differenziazione del sesso; *b)* ipogonadismi dell'età intrauterina, già apprezzabili alla nascita (termafroditismo vero, sindrome di Turner, etc.); *c)* ipogonadismi che appaiono durante la vita (sindrome di Klinefelter, di Del Castillo, eunucoidismo testicolare, oligo-astenospemie su base congenita, etc.). Rappresentano una importante branca della moderna sessuologia, il cui sviluppo è in gran parte dovuto alla pratica, piuttosto recente, delle biopsie testicolari nello studio della sterilità maschile.

Per più ampi ragguagli si rinvia alle voci PENE; SCROTO E BORSE SCROTALI; FUNICOLO SPERMATICO; SPERMATICHE VIE; TESTICOLO E EPIDIDIMO; IDROCELE; CRIPTORCHIDISMO; IPERGONADISMO E IPOGONADISMO; IPOSPADIA E EPISPADIA.

Turbe delle funzioni

La complessa funzione dell'a. g. m., che sappiamo riflettersi fortemente sulla vita psichica dell'individuo, può essere turbata da numerosi disturbi che vengono distinti, secondo la loro etiologia, in *organici* e *funzionali*. Si distinguono, inoltre, disturbi per difetto e disturbi per eccesso. Tra i primi il più importante è l'impotenza (v.) sessuale nelle sue due espressioni di *impotentia coeundi* e di *impotentia generandi*. Fra le cause organiche di *impotentia coeundi*, oltre alle malformazioni congenite di cui si è fatto cenno, che vanno annoverate fra le cause anatomiche ■ che comprendono la mancanza del pene, alcuni casi di duplicità, le gravi forme di epispadia e di ipospadia con scarso sviluppo dei corpi cavernosi e conseguente incurvamento del pene durante l'erezione, vanno ricordati i postumi di affezioni acquisite mutilanti dell'organo, come gravi traumi, ferite da arma bianca o da fuoco, gangrene genitali, flemmoni. Possono inoltre influire alcune condizioni che dipendono da affezioni viciniori, come la presenza di una voluminosa ernia scrotale o di un idrocele così voluminoso da distendere lo scroto fino ad inglobare il pene, e qualche caso di eccessiva adiposità del soggetto che rende impossibile l'immissione dell'organo. Anche l'elefantiasi, i tumori, l'*induratio penis plastica*, e altre affezioni, di cui si dirà in seguito, possono essere, naturalmente, causa di disturbi organici della sfera sessuale. L'*impotentia coeundi* può essere anche conseguenza di deficienza ormonica, come nel caso di lesioni patologiche dell'ipofisi e dell'apparato neuro-ipofisario (acromegalia, distrofia adiposogenitale, malattia di Simmonds, infantilismo ipofisario), o di deficienza delle gonadi, come nell'eunucoidismo e nell'eunuchismo (per castrazione chirurgica, da raggi röntgen, da lesioni destruenti, etc.); in alcune forme di distiroidismo, nel morbo di Cushing. Lesioni dei centri erettori spinali (che sono posti all'altezza del 2° e 3° segmento lombare), di origine traumatica, luetica, infiammatoria, etc., oppure dei nervi efferenti (*nervi erigentes*) o afferenti (nervi dorsali del pene), possano essere alla base di gravi disturbi dell'erezione fino all'impotenza.

Un altro gruppo di malattie organiche, legate per lo più ad affezioni di carattere locale dell'a. g. m., porta all'*impotentia generandi*: così la castrazione (v.), l'abolizione della funzione spermatogenetica (con funzione endocrina conservata) nei casi gravi di criptorchidismo (v.), i tumori e le atrofie da ripetute irradiazioni röntgen del testicolo, etc., malattie, queste, che determinano tutte *azoospermia* (v.) *primaria*. Da questa va distinta la *azoos-*

spermia secondaria (o obliterativa), che è conseguente a lesioni bilaterali delle vie di escrezione dello sperma, come le epididimiti e deferentiti gonococciche, tubercolari, etc., le lesioni dei dotti eiaculatori, le sclerosi del collicolo seminale, etc. Le prostatiti croniche e i tumori della prostata possono determinare, invece, la tanatospermia, cioè l'emissione di *verum semen*, ma con spermatozoi non vitali, e talora morfologicamente anormali. Lesioni dell'uretra, come le fistole uretrocutanee perineali e i diverticoli dell'uretra, possono essere causa d'importanti disturbi dell'eiaculazione, perché il seme viene emesso al di fuori della vagina, o perché cade nel diverticolo e ivi si mescola con l'urina residua, assieme alla quale verrà poi emesso in un secondo tempo.

Accanto a questo gruppo di disturbi, sostenuto da cause organiche, esiste quello comprendente i disturbi di origine funzionale e nervosa. Di gran lunga la più frequente fra i disturbi funzionali per difetto, è l'impotenza sessuale maschile psicogena, che consiste nell'impossibilità di compiere l'atto sessuale per mancanza di erezione o per erezione incompleta e/o fuggevole, senza che vi sia all'origine alcuna causa organica. Fra i disturbi psicogeni dell'eiaculazione la più frequente è l'eiaculazione precoce, passibile, oltre che di cure psicoterapiche, anche di trattamenti farmacologici (Santori).

I disturbi per eccesso sono rappresentati dagli *stati ipersessuali*, insorgenti in seguito a trattamenti ormonici incongrui, oppure insorti su base costituzionale. Patogenesi completamente diversa, anche se sono classificabili fra i disturbi per eccesso, hanno la spermatorrea e il priapismo.

La *spermatorrea* (v.) consiste nella fuoriuscita del seme, senza l'atto sessuale e senza orgasmo: il seme è normale e contiene spermatozoi in numero spesso eccessivo. Il fenomeno è dovuto a lesioni dell'uretra (uretrite posteriore; herpes genitale), dell'ano (ragadi, emorroidi) e anche del sistema nervoso (tabe, paralisi progressiva); esso abbatte e indebolisce i pazienti, e deve essere curato individuando la malattia fondamentale. Dalla spermatorrea si deve distinguere la *prostatorea* (v.) che consiste nell'emissione di solo liquido prostatico (privo di spermatozoi) al di fuori dell'eiaculazione. La prostatorea è discretamente frequente nella nevrasenia sessuale, nella cosiddetta atonia prostatica, nella prostatite cronica e nei masturbatori; accompagna spesso l'atto del defecare e non influenza notevolmente le condizioni del paziente.

Fra i disturbi in eccesso dell'erezione si ricordano il *priapismo* (v.) *intermittente* e quello *permanente*.

Il primo, *priapismo cronico intermittente del Marion*, si inizia su base funzionale, specie nei nevrasenici sessuali, ma può sfociare nel *priapismo permanente*. Questo può essere in rapporto ad iperviscosità del sangue, leucemie, metastasi tumorali, malattie del midollo spinale. Il priapismo in assenza di una causa apparente è definito *idiotipico* e in tal caso è dovuto alla persistenza anormalmente protratta del meccanismo dell'erezione; la prognosi *quoad functionem* è seria, la cura consiste nell'abolizione dello spasmo vascolare e nell'interruzione dell'arco riflesso che fa perdurare l'erezione, e si vale dei sedativi e dell'anestesia durale o epidurale. Spesso tutto ciò non è sufficiente ed è necessario ricorrere allo svuotamento dei corpi cavernosi del pene mediante puntura con agocannula e loro lavaggio con soluzioni di eparina o di attivatori della fibrinolisi (Hinman). Nei casi più ribelli si rende necessario l'intervento chirurgico sotto forma di anastomosi fra i corpi cavernosi del pene e la vena safena, oppure, sembra con migliori risultati funzionali, fra i corpi cavernosi del pene e il corpo cavernoso dell'uretra, che non viene mai colpito dal priapismo.

Il *priapismo intermittente dei prostatici*, probabilmente dovuto ad un eccitamento della zona riflessogena dell'erezione, talvolta dovuto a stasi sanguigna nei corpi cavernosi a causa di residuo vescicale, viene invece guarito con la prostatectomia.

Flogosi acute e croniche

Tutti gli organi che costituiscono l'a. g. m. possono andare incontro a flogosi di varia natura e di vario carattere. Si sogliono distinguere queste flogosi, come quelle di tutti gli altri apparati, in acute e croniche, e descriverle con criterio topografico, cioè organo per organo. È classico, tuttavia, fare eccezione per la tbc urogenitale che costituisce un capitolo a sé e che, pertanto, viene descritta a parte (v. TUBERCOLOSI UROGENITALE).

Le più comuni flogosi acute del pene comprendono le *balanopostiti* (v.), cioè le infiammazioni comuni al glande e alla faccia interna del prepuzio in rapporto a varie cause non necessariamente legate all'attività sessuale. Esse si presentano in varie forme: la semplice, la erosiva, la gangrenosa. Il loro insorgere è favorito dalla presenza di fattori predisponenti generali, come il diabete, l'iperazotemia, la cachessia, e locali, come la fimosi, la scarsa igiene, microtraumi ripetuti. La balanopostite può complicarsi con linfangite e concludersi con fatti gangrenosi, specie a carico del prepuzio o dello stesso pene. Allorché la balanopostite invade l'organo si parla, però, più correttamente, di *penite*: questa si localizza ai tegumenti, oppure ai corpi cavernosi (caverniti, flemmoni del pene) e può determinare quella particolare forma di gangrena dei genitali che è stata descritta dal Fournier col nome di *gangrena fulminante* (v. SCROTO E BORSE SCROTALI), per il suo decorso invasivo e rapidamente distruttivo.

Il glande è la sede prediletta delle infezioni acute di origine venerea, e in particolare della *streptobacillosi di Ducrey*, che si manifesta con una pustola ad insorgenza rapida (24-36 h) che, dopo 3-4 giorni, si rompe per dare origine ad un'ulcerazione rotondeggiante con margini scollati o a picco, fondo con infiltrato, irregolare, che va sotto il nome di *ulcera molle*. Queste soluzioni di continuità sono in genere multiple, modicamente dolenti, danno frequenti complicazioni linfoghiandolari e hanno decorso subacuto, tendendo spontaneamente alla guarigione dopo molte settimane; la cura abbrevia notevolmente il loro decorso.

A decorso nettamente acuto è invece l'*herpes genitale*, che si presenta in varie circostanze, anche al di fuori dei contatti venerei, e dura pochi giorni, passando rapidamente attraverso 3 fasi (papula, pustola e ulceretta); presenta tendenza spiccata alla recidiva.

La *gonorrea* (v.), pur essendo localizzata primitivamente all'uretra, può determinare, come complicazioni, sia la balanopostite che la cavernite, linfangiti e linfadeniti.

Le *flogosi acute dello scroto* si possono determinare per continuità da flemmoni del pene o da gangrene genitali, oppure come complicazioni della cosiddetta infiltrazione urinosa e in seguito a traumi (v. SCROTO E BORSE SCROTALI).

Le *flogosi acute del funicolo spermatico* accompagnano le epididimiti acute, e spesso le vaginaliti acute, che possono essere sierofibrinose o purulente, e guariscono lasciando ispessimento della vaginale o coalescenza dei suoi due foglietti (v. FUNICOLO SPERMATICO).

La flogosi acuta del testicolo, od *orchite*, non è in genere disgiunta dalla flogosi dell'epididimo, sicché si ritiene più esatto parlare di orchiepididimite acuta (v. ORCHITE E EPIDIDIMITE); tuttavia, una delle due localizzazioni è spesso predominante, come più nettamente avviene nelle flogosi croniche. L'*orchite acuta* costituisce una frequente com-

plicanza di malattie acute, come: la parotite epidemica (soprattutto), la febbre tifoide, il vaiolo, le sepsi, etc. In questi casi è probabile l'insorgenza dell'atrofia secondaria del testicolo colpito (fortunatamente la bilateralità dell'affezione è rara).

Le epididimiti acute sono in genere secondarie ad infezioni per lo più localizzate a livello della prostata e delle vescicole seminali, che si propagano all'epididimo, per lo più, per via ascendente (uretrale). È possibile, per quanto rara, l'insorgenza di un'epididimite per diffusione dell'infezione all'epididimo, attraverso la via ematogena o linfatica, da foci posti a distanza. La forma gonococcica, un tempo molto frequente, è oggi rara.

Di frequente riscontro sono le epididimiti acute in caso di ipertrofia prostatica, sia a causa di un residuo vescicale infetto o di una *poussée* di cistite, sia in seguito a ripetuti cateterismi o all'applicazione di una sonda a permanenza; infine, durante la convalescenza di una prostatectomia, allorché non si sia provveduto alla legatura dei deferenti (vasotomia), che, se non esclude, diminuisce notevolmente la percentuale di questa complicazione.

Le flogosi acute della prostata e delle vescicole seminali, *prostatiti e vescicoliti acute*, sono oggi più frequentemente dovute ai batteri gramnegativi comunemente implicati nelle infezioni delle vie urinarie, e in modo particolare a *Escherichia coli*. Assai meno frequenti sono le prostatiti da cocchi grampositivi. Le infezioni prostatiche di origine gonococcica, un tempo frequentissime (fino al 90% dei casi), sono oggi divenute molto rare. I germi possono raggiungere la prostata per via canalicolare (uretra), ematogena, linfatica; la prima è la più frequente. Cause predisponenti sono: le stenosi uretrali, i diverticoli e le altre malformazioni dell'uretra.

Le flogosi subacute e croniche del pene (v.) di maggior rilievo comprendono: la sifilide, la malattia di Nicolas e Favre e la tbc; per la loro trattazione si rinvia rispettivamente alle voci SIFILIDE; LINFOGRANULOMATOSI INGUINALE SUBACUTA; TUBERCOLOSI UROGENITALE.

Per quanto concerne la *induratio penis plastica*, la cui appartenenza alle malattie flogistiche del pene è affermata, senza alcuna prova, da qualche A., si rinvia alla voce INDURATIO PENIS PLASTICA.

Affezioni croniche della rete linfatica dello scroto, di origine microbica (v. SCROTO E BORSE SCROTALI) o parassitaria (v. FILARIASI), conducono all'*elefantiasi* (v.), falsa o vera, dell'organo, caratterizzata da un enorme ingrossamento di esso, fino a gradi tali da impedire la deambulazione e richiedere l'asportazione dello scroto.

Le flogosi croniche del funicolo accompagnano quelle dell'epididimo; la loro natura è, per lo più, tuberculare.

I processi infettivi acuti e cronici della tunica vaginale si accompagnano spesso a *idrocele*, mentre l'*ematocoele* e il *linfocoele* conseguono, per lo più, il primo a traumi diretti sul testicolo, il secondo a infestazione da filaria.

Le affezioni croniche dell'epididimo riconoscono, come già detto, quale causa più frequente, la tbc. La sifilide, invece, colpisce eccezionalmente l'epididimo, mentre nel testicolo determina una vera e propria orchite. La sifilide del testicolo può presentarsi sotto due forme: interstiziale e gommosa; la prima si manifesta più precocemente della seconda, in genere dopo 3-4 anni dall'infezione. La forma interstiziale può essere localizzata a piccole aree di parenchima o può interessare l'intero testicolo. L'aspetto istologico è caratterizzato da un infiltrato linfoplasmacellulare con presenza di numerosi fibroblasti. Esito costante è la fibrosi del parenchima interessato dal processo flogistico.

La forma gommosa, più rara di quella interstiziale, è, in genere, unilaterale. La lesione caratteristica è la tipica gomma luetica. Le gomme possono talora ulcerarsi con formazione di fistole cutanee scrotali.

Oltre alle forme specifiche (tbc, sifilide), non sono rare le *orchiepididimiti croniche* da germi comuni: esse, in genere, prediligono la localizzazione all'epididimo e sono dovute al colibacillo, al gonococco, ai piogeni in genere, etc. Queste non tendono ad ulcerare la cute e guariscono più o meno lentamente attraverso un meccanismo di sclerosi con conseguente azoospermia nelle forme bilaterali; di esse le più insistenti sono quelle di origine colibacillare, spesso retaggio dei prostatici infetti; si giovano, oltre che della cura radicale, anche delle infiltrazioni locali di streptomina e solo raramente costringono ad interventi chirurgici.

Tumori

I tumori dell'a. g. m. colpiscono in prevalenza il pene e il testicolo; tutti gli organi possono tuttavia divenire, più o meno raramente, sede di neoplasie.

Nel pene si descrivono, eccezionalmente, tumori benigni connettivali e, frequentemente, papillomi del glande, di facile diagnosi e cura; assai maggiore importanza assume invece il cancro del pene, che costituisce il 2% dei cancri cutanei. Esso è sempre un epiteloma a cellule piatte, a partenza dal solco coronario del prepuzio: si presenta come un'ulcerazione o una vegetazione, con rapida tendenza all'estensione per continuità e precoce invasione delle linfoghiandole inguinali; le metastasi lontane sono rare. La fimosi, i papillomi, i condilomi e la leucoplasia predispongono l'organo all'insorgenza del cancro. L'età più colpita è compresa fra i 40 e i 60 anni, il decorso è, nei casi non curati, di ca. 2-3 anni, durante i quali la malattia passa, prima, attraverso una fase quasi asintomatica, e poi, una fase dolorosa e distruttiva. La diagnosi è facilitata dalla biopsia e la cura si avvale dell'amputazione del pene con svuotamento delle linfoghiandole inguinali (metodo di Young).

A carico dello scroto va ricordato il cancro cutaneo detto «degli spazzacamini», che è anch'esso un epiteloma pavimentoso, a decorso lento e rara generalizzazione, che richiede l'asportazione dell'organo.

I tumori del funicolo sono rari e nella massima parte benigni (lipomi, fibromi, etc.); così quelli della vaginale, di cui, però, vanno ricordati i gravissimi sarcomi, di regola unilaterali, con invasione dell'epididimo, non del didimo. La loro diagnosi, assai difficile, può essere resa possibile da pneumocele (Valdoni).

Nelle vescicole seminali possono sorgere adenocarcinomi primitivi, che tendono a dare metastasi nel peritoneo; ma, più spesso, i cancri delle vescicole seminali sono secondari a carcinomi della prostata, alla cui descrizione si rinvia. Rarissimi i tumori benigni e le cisti.

I tumori primitivi del testicolo, nella più diffusa e accettata classificazione di Dixon e Moore, sono divisi come segue.

Neoplasie seminali (derivate dalla cellula seminale primitiva):

- | | | | |
|--------|-----|------|---|
| gruppo | I | A) | seminoma puro -- dalla cellula seminale differenziata; |
| » | II | B) | embrionalcarcinoma -- dalla cellula seminale totipotente; |
| » | III | B') | teratoma -- dalla cellula seminale totipotente in differenziazione somatica; |
| » | IV | B'') | coriocarcinoma -- dalla cellula seminale totipotente in differenziazione trofoblastica. |

GENITALE MASCHILE APPARATO

(Di ciascun gruppo esistono il tipo puro e le forme di diversa commistione).

Neoplasie non seminali:

- A) neoplasie epiteliali — tumore a cellule di Leydig, adenomi e carcinomi dei tubuli, tumore a cellule di Sertoli, androblastoma;
- B) neoplasie stromali benigne e maligne; fibromi, mesoteliomi, sarcomi, linforeticolasarcomi, etc.

I tumori del testicolo hanno inizio subdolo e aboliscono precocemente la sensibilità specifica del testicolo stesso, che ingrandisce fino al volume di un uovo di tacchino e oltre. Il pinzettamento dell'epididimo e della vaginale è possibile solo in una fase iniziale del tumore. La cachessia è precoce, le metastasi più frequenti interessano le linfoghiandole retroperitoneali e i polmoni. La cura è chirurgica e consiste nella castrazione con contemporanea linfadenectomia della catena linfatica fino all'altezza dell'ilo renale e/o nell'irradiazione con alte energie, efficace nei seminomi per la loro alta radiosensibilità.

Di fronte alla discreta frequenza e all'importanza dei tumori del testicolo sta la rarità eccezionale di quelli dell'epididimo.

Per un maggiore approfondimento della patologia dell'a. g. m. e per la patologia non trattata in questo capitolo si rinvia alle voci indicate nel quadro sistematico.

Bibliografia

- Alpi G., Mecchia M., *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1956, 23, 2936.
 Bibus B., Zeithofer L., *Z. Urol. Nephrol.*, 1969, 62, 530.
 Charny C. W., Wolgin W., *Cryptorchidism*, 1957, Cassel, London.
 Colombi M. et al., *Ann. Med.*, 1966, 10, 333.
 Dixon F. J., Moore R. A., *Atlas of Tumor Pathology*, Sect. II, fasc. 32, 1952, AFIP, Washington.
 Fronstin M. H., Hutcheson J. B., *Brit. J. Urol.*, 1969, 41, 324.
 Gallizia F., *Urologia*, 1966, 33, 225.
 Mingazzini E., *Trattato di urologia*, 1946, Ed. Italiane, Roma.
 Mingazzini E., Alpi M., *Terapia urologica*, in Frugoni C., Condorelli L., Di Mattei P., *Terapia generale e speciale medica*, I, 1969, 2 ed., Ed. Moderne, Roma.
 Pedrotti R., *Urologia*, 1970, 37, 261.
 Perazzo G., *Terapia chirurgica e ormonale della criptorchidia*, 1950, Emes, Roma.
 Sorrentino M., Sorrentino F., Dell'Adami G., *La sterilità maschile*, Relaz. 39° Congr. Soc. Ital. Urologia, Taormina, 1966.
 Valdoni P., *Manuale di chirurgia*, II, 1969, 4 ed., Vallardi, Milano.
 Volterra V., Severini S., *L'impotenza sessuale maschile psicogena*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.

MARIO ALPI

GENOTIPO

F. *genotype*. - I. *genotype*. - T. *Genotyp*. - S. *genotipo*.

Termine introdotto nella genetica da W. Johannsen per indicare la costituzione genetica di un individuo o di una popolazione, in contrapposto all'aspetto esterno o fenotipo (v.).

V. anche: GENETICA.

GIUSEPPE MONTALENTI

GENTAMICINA

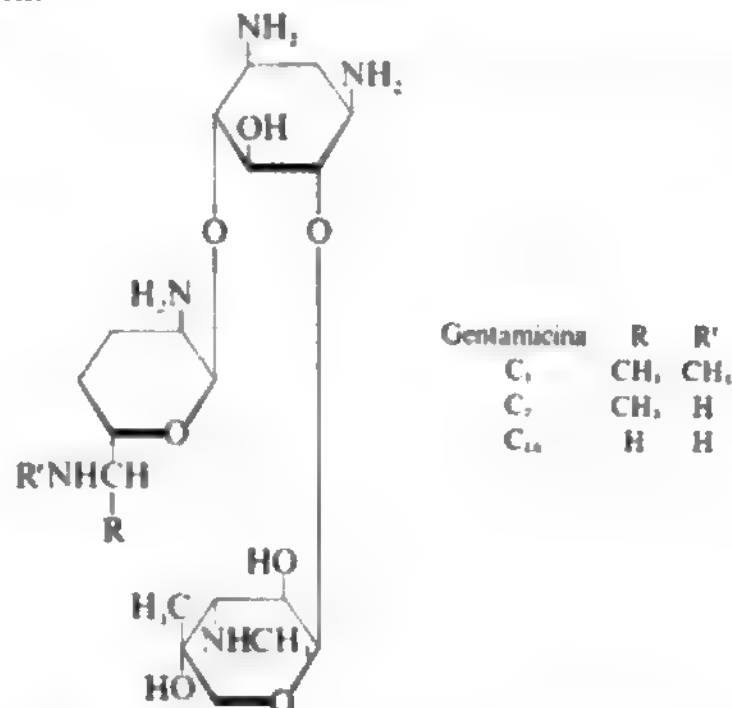
F. *gentamycine*. - I. *gentamycin*. - T. *Gentamycin*. - S. *gentamicina*.

Generalità

La gentamicina (N.R.: Gentalyn) è un antibiotico isolato nel 1963 negli U.S.A. (Weinstein e coll.) da colture dell'actinomicete *Micromonospora purpurea*. Strutturalmente simile agli altri antibiotici aminoglicosidici (streptomina, kanamicina, neomicina, etc.), è uno dei composti più attivi del gruppo.

Chimica

La g., composto basico idrosolubile, appartiene agli antibiotici aminoglicosidici 2-desossistreptamini-4, 6-disostituiti.



La g. naturale è costituita da diversi composti: i più attivi (siglati C₁, C₁₂, C₂) costituiscono, in diverse proporzioni, il prodotto commerciale. È una polvere bianca e bianco-crema, inodora; solubile in acqua, insolubile in alcol. È stabile al calore, alla luce, all'aria. Fonde decomponendosi a 200-250 °C. Viene usata sotto forma di solfato.

Attività antibatterica

Lo spettro d'azione è ampio in quanto comprende germi gramnegativi, grampositivi e acidoresistenti.

La g. è attiva (10 µg/ml) su ca. il 95% di *Pseudomonas aeruginosa* e sulla maggior parte dei ceppi di *Proteus* non indolopositivi; anche *Klebsiella*, *Escherichia coli* ed *Enterobacter* (*Aerobacter*) sono specie molto sensibili. I ceppi di *Staphylococcus aureus* sensibili alla penicillina e alcuni resistenti alla meticillina sono inibiti da concentrazioni di 5 µg/ml o anche minori.

La g. è molto attiva su *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycoplasma pneumoniae* e discretamente attiva su *Streptococcus pyogenes* (gruppo A), *Str. pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*. Variamente sensibili sono: *Citrobacter* (*Paracolonobacterium*), *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Listeria*. Relativamente resistenti sono: *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Clostridium* e *Corynebacterium*.

La g. è battericida a concentrazioni 2-3 volte maggiori di quelle batteriostatiche ed è molto più attiva a pH alcalino. Nelle prove *in vitro* la grandezza dell'inoculum influisce sulla risposta antibatterica.

Meccanismo d'azione

Come gli altri antibiotici aminoglicosidici la g. inibisce la sintesi proteica dei batteri agendo direttamente sul ribosoma.

Il sito d'azione è la subunità ribosomale 30S dove una specifica proteina (P₁₀) controlla il legame della sostanza al ribosoma. La g. inibisce la polimerizzazione degli aminoacidi dopo che si è formato il complesso iniziale. Il suo legame al sito ribosomale causa inoltre una lettura distorta del codice genetico da parte del batterio con formazione di proteine « anormali » che non possono essere utilizzate dal batterio stesso.

La resistenza batterica insorge lentamente ed è irreversibile. Può essere acquisita per mutazione, oppure tra-

sferita tramite plasmidi (RTF); in questo caso i batteri resistenti aumentano la produzione di enzimi metabolizzanti. Esiste resistenza crociata fra i vari antibiotici aminoglicosidici.

Farmacocinetica

La g. è scarsamente assorbita a livello del tratto gastro-intestinale (5-10% nell'uomo), a causa della polarità della molecola. Tuttavia, se applicata localmente su aree estese del corpo (ad es. nel caso di ustioni), può essere assorbita in misura apprezzabile. Per ottenere un effetto sistemico la g. va pertanto somministrata per via parenterale. Dopo iniezione intramuscolare il picco ematico si ha entro 60-90 min (ca. 4 µg/ml sangue alla dose di 1 mg/kg). La g. ha un periodo di emivita plasmatica di ca. 120 min.

Il legame con le proteine plasmatiche è basso (20-25%). La distribuzione della g. nell'organismo è ubiquitaria. Si ritrova anche nella placenta. Penetra in minima quantità nel liquor normale; la penetrazione è maggiore se le meningi sono infiammate. La somministrazione per via intratecale è tuttavia talvolta necessaria, in caso di meningite, in modo da ottenere in questa sede concentrazioni di farmaco adeguate.

L'eliminazione della g. avviene soprattutto con le urine, per filtrazione glomerulare. La clearance renale della g. è simile a quella della creatinina. Le concentrazioni urinarie superano di 50-100 volte i tassi ematici. Il 40% della dose si ritrova nelle urine inalterata nelle prime 24 h. La g. è in piccola parte eliminata anche con la bile.

L'insufficienza renale influisce marcatamente sulla cinetica della g., determinando un fenomeno di accumulo con conseguenti effetti tossici.

Al fine di evitare o limitare i rischi tossici sono stati proposti diversi schemi di dosaggio correlati ai parametri funzionali del rene (clearance della creatinina, creatinemia, azotemia). Nelle insufficienze renali gravi è comunque necessario controllare frequentemente i livelli plasmatici che devono risultare compresi tra 2 e 10 µg/ml. Negli stati di iperdosaggio risulta efficace l'emodialisi: l'80-90% dell'antibiotico viene eliminato dal circolo in 12 h. La dialisi peritoneale risulta, invece, meno efficace.

Impieghi terapeutici e dosi

La g. è farmaco di prima scelta nelle infezioni gravi sostenute da alcuni batteri gramnegativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Acinetobacter*) e di seconda scelta in infezioni da batteri resistenti ad altri antibiotici.

Via intramuscolare: è la via di scelta; nell'adulto la g. viene di solito inizialmente somministrata alla dose di 3-5 mg/kg (80 mg ogni 8 h); nei bambini al di sotto dei 2 anni e negli adulti con infezioni molto gravi la dose può essere elevata a 7-8 mg/kg. Nei giorni successivi la dose va adeguatamente ridotta in modo che il picco dei livelli ematici (1 h dopo l'iniezione intramuscolare) sia di 6-10 µg/ml.

Via endovenosa: la g. può essere somministrata per iniezione endovenosa rapida o per infusione (1-2 h) alle stesse dosi intramuscolari; in casi di infezione da *Pseudomonas* e *Klebsiella* la g. va associata a carbenicillina (ma non nello stesso flacone di infusione-).

Via intratecale: è indicata in casi di meningite da gramnegativi resistenti all'ampicillina, alla dose di 4-6 mg (ma anche di 10-20 mg) ogni 18 h nell'adulto, e di 1-2 mg nel neonato.

Via orale: analogamente ad altri antibiotici aminoglicosidici (neomicina, paromomicina) la g. può essere impiegata come antibatterico intestinale.

Uso topico: creme, pomate, soluzioni sono impiegate nel trattamento di ustioni e ferite infette.

Effetti collaterali e tossici

Nell'uomo l'effetto tossico più grave è costituito dalla ototossicità, con particolare interessamento del ramo vestibolare. La perdita della funzione labirintica può essere bilaterale completa e permanente, oppure monolaterale e parziale.

I segni precoci di danno all'VIII paio dei nervi cranici sono costituiti da cefalea, vertigini, nausea e vomito. La sospensione della terapia a questo stadio previene il rischio di danno più grave. I pazienti in terapia con g. vanno sottoposti a frequenti esami della funzionalità acustica e vestibolare; segno precoce di lesione è la perdita dei toni acuti all'audiogramma. Il rischio di ototossicità può essere aumentato dall'uso di altre sostanze ototossiche e di diuretici, dalla dose elevata di antibiotico, dall'età, ma non dalla durata della terapia.

La g. può causare insufficienza renale acuta (anuria) che può essere aggravata dalla somministrazione contemporanea di cefalosporine. Sono stati anche segnalati: reazioni allergiche cutanee (eritemi e dermatite da contatto); proteinuria, iperazotemia; aumento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina; potenziamento del blocco neuromuscolare da curarici. Per via orale può causare superinfezioni da *Candida*.

Bibliografia

- Garrod I. P., Lambert H. P., O' Grady F., *Antibiotics and Chemotherapy*, 1973, Churchill-Livingstone, London, p. 124.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York, p. 1172.
Kucers A., Bennett N. McK., *The Use of Antibiotics*, 1975, Heinemann, London, p. 202.
Osol A., Pratt R., *The United States Dispensatory*, 1973, Lippincott, Philadelphia, p. 545.

TITO BERTI

GENU RECURVATUM

È una deviazione del ginocchio all'indietro per alterazione dei reciproci rapporti topografici dei capi articolari (lussazione o sublussazione). Si ha una iperestensione della gamba sulla coscia, e il ginocchio stesso viene a presentare un angolo anteroposteriore aperto in avanti. V. GINOCCHIO.

RED.

GENU VALGUM

Un ginocchio è detto valgo quando l'asse della diafisi femorale forma con quello della diafisi tibiale un angolo aperto all'esterno minore di 170°. Fisiologicamente i due assi suddetti incontrandosi formano un angolo di 170° (valgismo fisiologico). V. GINOCCHIO.

RED.

GENU VARUM

Un ginocchio è detto varo quando l'asse della diafisi femorale forma con quello della diafisi tibiale un angolo di ampiezza variabile aperto verso l'interno. V. GINOCCHIO.

RED.

GENZIANA

Sin.: genziana maggiore; genziana gialla. - *F. gentiane*. - *I. gentian*. - *T. Enzian*; *Enzianwurzel*. - *S. genciana*.

La genziana impiegata in terapia è costituita dal rizoma e dalle radici di *Gentiana lutea* L. (famiglia Genzianaceae), pianta erbacea che cresce sulle montagne dell'Europa centro-meridionale.

Si presenta in pezzi poco ramosi, arcuati, flessibili, lunghi fino a 60 cm e dello spessore di 4 cm. Nella parte superiore (rizoma) è semianellata, nella parte inferiore (radici) presenta

GENZIANA

grinze longitudinali profonde. Esternamente ha colore bruno-giallastro, all'interno gialliccio. Ha odore aromatico caratteristico, sapore dapprima dolciastro, poi amarissimo, persistente. I componenti attivi della g. sono le sostanze amare di natura glicosidica: *genziopicrina*, *genziina*, *genziacaulina* e *genziamarina*.

La g. è usata in terapia come amaro tonico ed eupeptico. Il suo meccanismo d'azione è quello proprio degli eupeptici-amari, che provocano un aumento della secrezione gastrica soprattutto per un'azione riflessa dovuta all'eccitazione delle terminazioni nervose gustative. Si somministra come estratto fluido (0,2-2 g *pro dose*) o come tintura (1-5 g *pro dose*).

Il violetto di genziana trova impiego come disinfettante (v. ANTISEPTICI E DISINFETTANTI) soprattutto in alcune infezioni cutanee; in soluzione idroalcolica, il violetto di genziana trova largo impiego nelle colorazioni batteriologiche (v. BATTERIOLOGIA).

Bibliografia

Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, Vallardi, Milano.

VINCENZO FLORIO

GEOTRICHUM GENERE

Il genere *Geotrichum* Link, 1809, è un fungo imperfetto appartenente alla famiglia delle *Moniliaceae*.

G. candidum è una specie molto comune, saprofitaria, che si ritrova facilmente anche come inquinante di laboratorio. Esso è caratterizzato dall'avere le ife che formano con estrema facilità una grande quantità di artrospore. Occasionalmente può determinare infezioni nell'uomo (v. GEOTRICOSI).

V. anche: MICOLOGIA.

ANTONIO TONOLO

GEOTRICOSI

fr. *geotrichoses*. - l. *geotrichoses*. - T. *Geotrichosen*. - s. *geotricosis*.

Le geotricosi, altrimenti definite con termine improprio oidiomicosi, sono rare malattie cosmopolite sostenute dal fungo *Geotrichum candidum* (v. GEOTRICHUM GENERE), a localizzazione prevalentemente bronchiale e polmonare ma anche cutanea, orale e intestinale.

Geotrichum candidum si presenta nei materiali patologici sotto forma di artrospore rettangolari o quadrangolari, di $4-5 \times 7-10 \mu$, con angoli arrotondati, grampositive; in coltura assume forma di micelio abbondante, ramificato e settato in articoli a canna di bambù; le artrospore si formano in seguito a disarticolazione dei singoli elementi del micelio. Il fungo è ubiquitario nell'ambiente esterno e si riscontra come ospite innocuo anche nel canale gastroenterico e più di rado nel cavo orale dell'uomo. Le condizioni predisponenti che permettono al fungo di esercitare azione patogena sembrano essere le stesse delle candidosi (v.); non sembra tuttavia che le terapie con antibiotici favoriscano la proliferazione e la patogenicità del fungo.

Dal punto di vista clinico le g. possono manifestarsi nelle forme seguenti: mughetto buccale o in altre sedi, del tipo di quello provocato dalle candidi; bronchite o broncopolmonite a decorso lieve e talora asintomatico; lesioni nodulari, granulomatose o ascessuali in sede cutanea, superficiale o profonda; gastroenterite a sintomatologia non caratteristica.

Per la diagnosi si ricorre all'esame microscopico e a quello colturale dei materiali patologici (escreato, pus,

feci), con evidenziazione in tali materiali delle artrospore del fungo, con i caratteri su descritti, e lo sviluppo di colonie tipiche.

La prognosi è sempre fausta. Nelle g. orali e cutanee viene attuato un trattamento locale analogo a quello in uso per le candidosi. Le altre forme vanno sottoposte a prolungata terapia iodica. Il fungo non è sensibile agli antibiotici antifungini.

Bibliografia

Moss E. S., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

CESARE CAVALLERO

GERMANIO

fr. *germanium*. - l. *germanium*. - T. *Germanium*. - s. *germanio*.

Il germanio fa parte del IV gruppo della classificazione periodica; ha simbolo Ge; n. a. 32; p. a. 72,59; p. f. 937,4 °C; configurazione elettronica esterna 4 (s^2p^2); raggio atomico 1,23 Å; raggio ionico 0,53 Å. Esistono 5 isotopi naturali: ^{70}Ge , ^{72}Ge , ^{73}Ge , ^{74}Ge , ^{76}Ge .

Metalloide di colore grigio-bianco, lucente, friabile, è insolubile in H_2O , in ac. cloridrico e in idrossidi diluiti, mentre è solubile in acqua regia, in ac. nitrico concentrato e in ac. solforico concentrato.

Relativamente stabile, non ossidabile all'aria, mostra una certa ossidazione a 600 °C. Si trova raramente come costituente principale di minerali e fra questi ricordiamo l'argirodite e la germanite. Per lo più viene estratto da minerali di zinco e dalle ceneri di carboni fossili.

Preparazione e raffinazione

Il Ge si prepara per riduzione del suo biossido con idrogeno o carbone ad elevata temperatura. Una prima purificazione delle impurezze metalliche presenti si attua sfruttando la volatilità del tetracloruro di Ge (p. e. 83 °C). Si tratta il materiale impuro con ac. cloridrico, indi si distilla il cloruro formatosi, riducendo il distillato con idrogeno.

Dato che molto spesso la purezza che si richiede è elevatissima, si sottopone il materiale ad un'ulteriore raffinazione mediante forni a zone: attorno ad un cilindro di Ge posto verticalmente si muove una spirulina metallica percorsa da una corrente di elevata intensità e ad alta frequenza, che riscalda fino a fusione la zona interessata trasportando con sé le impurezze, essendo queste più solubili nel fuso che nel solido.

Il Ge, come il silicio, cristallizza con lo stesso tipo di reticolo del diamante e cioè una struttura spaziale dovuta all'ibridazione tetraedrica $s p^3$. È il primo elemento del gruppo che presenta numero di ossidazione -2 oltre che $+4$. Interessanti e molto studiati sono gli idruri che, al contrario dei silani, presentano formula $\text{Ge}_n \text{H}_{2n-2}$ con n minore o uguale a tre.

I più importanti composti del Ge sono: GeCl_2 , sostanza instabile, solubile in etere e benzene; GeO_2 , polvere bianca, solubile in 250 parti di acqua; GeCl_4 , abbastanza volatile a temperatura ambiente, solubile in benzene e in altri solventi organici. I fumi sono molto irritanti; GeF_4 , gas incolore molto aggressivo.

Impieghi

Le proprietà del vetro al Ge, a base di GeO_2 , di essere trasparente nella zona dell'infrarosso e di possedere un elevato indice di rifrazione, lo elegge a materiale primo nell'utilizzazione ottica.

Le sue leghe sono molto usate per scopi odontoiatrici. Questo elemento ha acquistato di recente importanza industriale per una sua speciale proprietà: la semiconduttività. Questa proprietà si basa sul fatto che alcuni elementi, ■ tra questi il Ge, presentano una variazione di conduci-

bilità quando nel loro reticolo cristallino sono presenti altri elementi di gruppi diversi. Il Ge, come si è detto precedentemente, ha la struttura del diamante e ogni atomo è legato ad altri 4 atomi mediante l'impiego dei 4 elettroni più esterni, non vi sono quindi elettroni in grado di condurre la corrente elettrica. Se ad un atomo di Ge del cristallo viene sostituito un atomo del V gruppo (P, As, Sb, Bi), ne risulta un elettrone esterno non impegnato e quindi in grado di condurre la corrente elettrica. Nel caso che l'elemento « drogante » sia del III gruppo, esisterà un atomo con un elettrone in meno di quelli necessari ai legami covalenti.

Questa deficienza di elettroni non rimane confinata nei punti del reticolo in cui si trovano gli atomi delle impurezze, in quanto nel cristallo gli elettroni si spostano per compensarla. Questa mancanza di elettroni (a volte denominata « buco » o « vacanza ») che presenta il Ge impuro per la presenza di elementi del III gruppo, permette il movimento di elettroni e quindi spiega l'aumento della conducibilità. Collegando cristalli di Ge « drogati » con elementi del III e del V gruppo, si nota un passaggio unidirezionale della corrente alternata, si ha cioè un fenomeno raddrizzante. La combinazione di due giunture di questo tipo costituisce un transistor che ha lo stesso potere amplificante di una valvola termoionica: da qui si comprende quanto sia importante l'impiego del Ge e degli altri semiconduttori in questo campo dell'elettronica (v.).

Bibliografia

Endeavour, 1955, 14, 210.
Handbook of Semiconductor Electronics, 1956, McGraw-Hill, New York.
J. Metals, 1952, 4, 747.

NORMAN ACCARDI

GERODERMA GENITODISTROFICO

F. *gerodermie génito-dystrophique*. - I. *geroderma*. - T. *Geroderma genitodistrophicum*. - S. *gerodermia génitodistrophica*.

Si tratta di un'affezione rara, ereditaria, caratterizzata da un ipogonadismo associato ad alterazioni seniloidi della cute, e da un aspetto vecchieggiante. Questa sindrome è stata identificata dal gruppo degli ipogenitalismi nel 1897, quando Rummo e Ferranini, studiando un gruppo di malati affetti da ipogenitalismo, rimasero colpiti dal carattere senile della cute, soprattutto della faccia.

Pende ha riconosciuto questa sindrome come una varietà dell'eunucoidismo.

RED.

GERONTOFILIA

F. *gerontophilie*. - I. *gerontophilia*. - T. *Gerontophilie*. - S. *gerontofilia*.

Si indica col termine gerontofilia la particolare tendenza sessuale di soggetti umani dei due sessi per la quale individui di età giovane sono spinti a ricercare la soddisfazione sessuale in individui di età avanzata, pur rimanendo normovertiti per ogni altro aspetto della condotta sessuale. All'opposto della g. trovasi la pedofilia.

Alcuni AA. comprendono nel termine g. stati d'animo in cui l'elemento sessuale è fenomenologicamente di scarso rilievo. Al proposito Krafft-Ebing e Moll affermano esservi una netta differenza tra l'uomo e la donna, che avrebbe la sua ragione d'essere nel diverso orientamento delle tendenze erotico-sentimentali. Infatti, per sua naturale inclinazione, la donna è portata a cercare nell'uomo, non tanto il compagno necessario per la soddisfazione erotica, quanto, invece, l'oggetto di una pura tendenza senti-

mentale che può facilmente trascendere i valori inerenti all'età e gli aspetti somatici che essa comporta. Nell'uomo, al contrario, il fattore sessuale ha valore dominante per cui la g. costituirebbe una decisa anomalia.

V. anche: **SESSUALI PSICOPATIE**.

RED.

GERONTOLOGIA

F. *gérontologie*. - I. *gerontology*. - T. *Gerontologie*. - S. *gerontologia*.

SOMMARIO

Definizione (col. 114). - **Il processo di invecchiamento** (col. 114): *Definizione, natura e origine dell'invecchiamento*. - *Modificazioni morfologiche e funzionali*. - *Cenni di patologia e terapia geriatriche* (col. 123). - *Aspetti sociali della vecchiaia* (col. 129).

Definizione

La *gerontologia* studia l'invecchiamento sotto gli aspetti biologici, psicologici e sociali. Dei fenomeni dell'invecchiamento cerca i fattori interni (inerenti all'organismo) o esterni (ambientali) ad esso correlati, mira a stabilire principi e leggi che lo regolano e a formulare teorie esplicative. Gli interessi della g. vanno così dalla genetica molecolare al metabolismo, alla longevità cellulare, alle modificazioni legate all'età di tessuti, organi e sistemi nell'uomo e negli animali, alle attività sensoriali, all'intelligenza, alla memoria, all'apprendimento. La g. comprende aspetti più propriamente psicosociali quali attitudini, aspettative, immagine di sé, ruolo, adattamento alla tarda età e tutti quei fenomeni « che si riferiscono allo sviluppo e al comportamento di gruppo degli adulti dopo la maturazione e ai fenomeni sociali che originano dalla presenza degli anziani nella popolazione » (Tibbitts, 1964).

La *geriatria* si interessa dell'invecchiamento sotto l'aspetto più strettamente medico. Essa, tuttavia, sia che la si voglia considerare parte della g. sia che si preferisca darle dignità di disciplina autonoma, non può ovviamente non tenere conto, nello studio delle malattie della vecchiaia, delle loro cause, della loro prevenzione e cura, di tutti gli altri aspetti dell'invecchiamento, anche se non di stretta pertinenza medica.

Il processo di invecchiamento

Definizione, natura e origine dell'invecchiamento

Lo studio dell'invecchiamento ha origini remote, collocabili probabilmente in tempi lontani, quando l'uomo ha incominciato a preoccuparsi di allungare la propria vita ritardando o prevenendo il proprio decadimento. Tuttavia solo a partire dagli anni cinquanta, l'uomo moderno ha dato inizio a ricerche sistematiche sulla natura del processo di invecchiamento. Tali ricerche, condotte in larga parte sugli animali inferiori e, in parte minore, sull'uomo, utilizzano dati ottenuti da più individui dello stesso gruppo di età di una determinata popolazione (cosiddetto « metodo trasversale »). Oppure le graduali modificazioni strutturali e funzionali di organi e sistemi, che si presentano col trascorrere dell'età, vengono seguite nello stesso individuo in periodi successivi (« metodo longitudinale »).

Il processo di invecchiamento, per lo meno sotto gli aspetti più direttamente osservabili, inizia quando la maturazione dell'organismo è completata e termina con la morte.

Il suo studio è stato fino ad epoca recente piuttosto trascurato dai ricercatori, interessati ad aspetti più positivi come la crescita e lo sviluppo. Il risultato è quello di una limitata conoscenza dei fenomeni più intimi che caratterizzano l'invecchiamento e quanto segue rappresenta un insieme di ipotesi o di teorie sui possibili meccanismi determinanti l'invecchiamento.

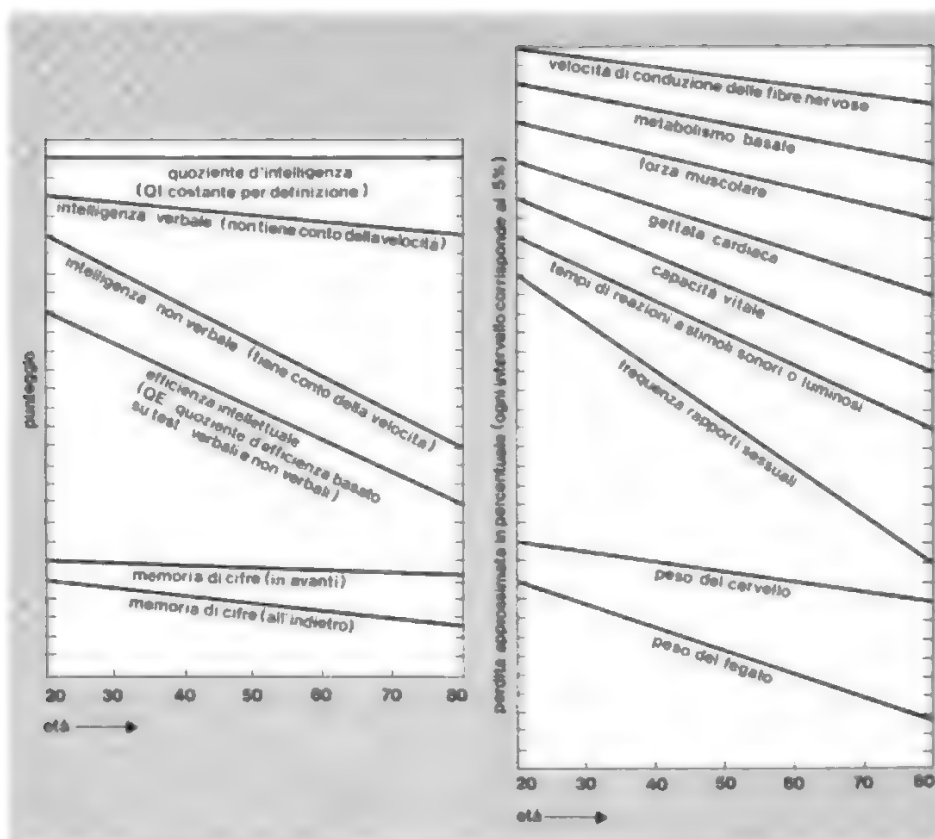


Fig. 1. Il diagramma a sinistra illustra le modificazioni di alcuni aspetti dell'efficienza intellettuale in rapporto con l'età; il diagramma a destra illustra alcune modificazioni funzionali e organiche esprese come percentuale di decremento con l'età.

Si potrebbe definire l'invecchiamento come quel processo che porta ad un aumento delle probabilità di malattia. In termini semplici esso può essere concettualizzato come perdita progressiva di capacità fisiologiche o funzioni e deterioramento di strutture tessutali che, col passare del tempo, risultano in un aumento di probabilità di morte. Caratteristica dell'invecchiamento è l'incidenza diversa con cui si presenta nei differenti individui, ad inizio improvviso in alcuni, appena percettibile in altri. Designare una data età come punto di partenza del processo di invecchiamento può trarre quindi in inganno (v. anche: ETÀ).

La velocità differente con cui si verificano nei vari individui le modificazioni legate al passaggio del tempo, la mancanza cioè di sincronismo tra età biologica ed età cronologica, rende quest'ultima indice non attendibile di invecchiamento. Idealmente andrebbe trovata una misura che tenga conto di ogni dimensione dell'invecchiamento, da quella biologica a quella psicologica e sociale. Gli indici di invecchiamento presi fino ad oggi in considerazione si riferiscono all'età biologica dell'individuo e misurano direttamente o indirettamente la riduzione di funzioni che si verifica col passare del tempo (fig. 1).

Il *Cornell Medical Index* si basa, per es., sulla presenza o assenza di particolari sintomi legati a variabili biologiche che si modificano con l'età (alterazioni cardiovascolari e respiratorie, atrofia muscolare e scheletrica, perdita di memoria, decremento delle funzioni sensitive, etc.).

Il *Cumulative Illness Rating Scale*, dalla misura della patologia accumulata durante tutta la vita del soggetto, deduce indirettamente la residua capacità di adattamento di fronte ad ulteriori danni.

Tali indici, pur avendo una certa utilità clinica, non rappresentano tuttavia una misura dell'età biologica

tale da possedere sicure capacità predittive circa la sopravvivenza. Le curve di mortalità possono illustrare il processo di invecchiamento. Se la morte fosse un evento fortuito e quindi la sua frequenza costante col passare del tempo, la curva di sopravvivenza di una popolazione sarebbe semilogaritmica (simile a quella di un isotopo radioattivo). Una popolazione che presenta il fenomeno dell'invecchiamento mostra invece una curva di mortalità o sopravvivenza profondamente diversa: vi è un iniziale e graduale declino seguito da un netto aumento della mortalità col trascorrere del tempo (fig. 2). Le curve di sopravvivenza mostrano la presenza del processo di invecchiamento anche presso quelle popolazioni in cui

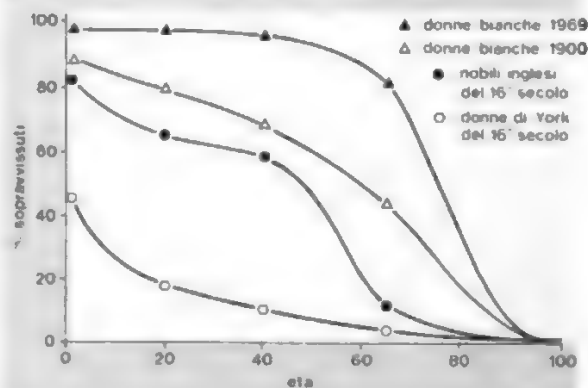


Fig. 2. Andamenti della sopravvivenza di gruppi di popolazione. I punti di origine sull'ordinata rappresentano la sopravvivenza a 1 anno di età.

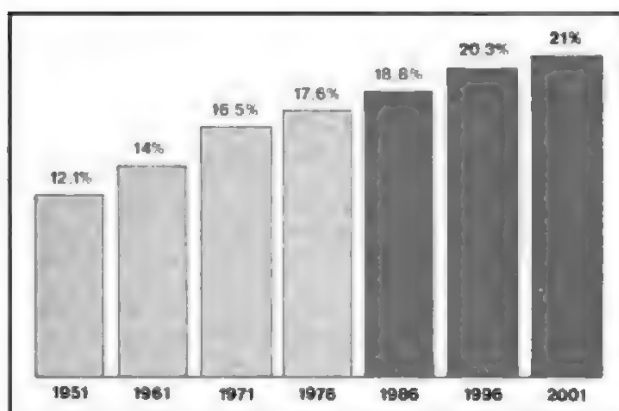


Fig. 3. L'invecchiamento della popolazione in Italia per il periodo 1951-2001. Gruppo di popolazione con età 60 anni ed oltre (dati Istat e Istituto Demografia Facoltà Scienze Statistiche ed Attuariali; Univ. di Roma). I valori riportati sono molto vicini a quelli calcolati da Somogyi in base a dati reali e presunti (v. tab. I, col. 129).

la mortalità infantile rimane ancora alta a causa di denutrizione e malattie infettive, come in taluni paesi in via di sviluppo. Dove si è realizzata una diminuzione della mortalità infantile in conseguenza delle migliorate condizioni igienico-sanitarie, si è avuto nella curva uno spostamento verso destra della mortalità, senza peraltro alcuna modificazione della durata massima della vita. Il risultato è l'enorme aumento, negli ultimi decenni, della popolazione anziana, quindi delle malattie e dei problemi economici e sociali legati alla tarda età (fig. 3). L'invecchiamento non si verifica soltanto nell'uomo ma interviene in tutti gli animali. La tartaruga delle Galapagos raggiunge i 175 anni ed è l'animale più vecchio che si conosca. L'uomo è il più longevo dei mammiferi. Gli organismi unicellulari rappresentano probabilmente le uniche forme viventi che non invecchiano manifestamente in quanto dividendosi in due nuove cellule possono teoricamente riprodursi all'infinito. Il processo di invecchiamento potrebbe allora essere funzione dell'esistenza multicellulare. Diversi fatti suggeriscono il controllo genetico della durata della vita: tra i dati più evidenti a sostegno di una tale ipotesi vi è quello che ad ogni specie animale corrisponde un diverso modello di longevità. Considerabile diversità nella durata della vita esiste tra uccelli, rettili, anfibi, pesci, invertebrati e altre forme di vita, come la sequoia gigante che tocca i 3000 anni. Così l'arco di vita è più simile nei gemelli monozigotici rispetto a quello dei gemelli dizigotici. La longevità dei genitori, particolarmente quella materna, è correlata in modo significativo a quella della prole.

Oggi è generalmente accettato che, anche eliminando le malattie che più frequentemente incidono sulla durata della vita, come quelle circolatorie e tumorali, rimane comunque il processo di invecchiamento come evento inevitabile che porta alla diminuzione di adattamento dell'individuo all'ambiente, e quindi alla sua morte. Vi è così la tendenza a pensare ad una mortalità anche senza malattie e ad accettare quindi l'invecchiamento come un normale processo universale e non come un risultato di un insieme di lesioni patologiche. Tuttavia non essendo facilmente delimitabile il confine tra quanto è legato alla patologia, così frequente nella tarda età, tanto da costituire un'evidente caratteristica, e quanto è conseguenza del solo processo di invecchiamento, molto spesso l'ar-

gomento diviene oggetto di speculazione filosofica e di discussione semantica.

Vi è un limite assoluto alla durata della vita e, se esiste, che cosa lo determina? (fig. 4) Che cosa determina l'invecchiamento delle cellule degli organismi? A queste e a altre domande è impegnata soprattutto a rispondere la biologia molecolare e cellulare. Le spiegazioni possibili del processo di invecchiamento possono essere cercate a diversi livelli di organizzazione della materia vivente: molecolare, cellulare, di organo e quindi a livello dei processi che regolano l'intero organismo.

Numerose sono le teorie più o meno suffragate dai dati sperimentali sull'origine e l'essenza dell'invecchiamento. Come abbiamo visto, diversi dati sostengono l'ipotesi di un'influenza genetica sulla durata della vita. Un sostegno sperimentale alla teoria dell'invecchiamento programmato dal patrimonio genetico si trova nell'osservazione del limitato numero di mitosi cui una cellula va incontro nelle colture in vitro. Hayflick ha dimostrato che fibroblasti umani isolati dal polmone di embrione e messi in coltura, dopo un periodo proliferativo iniziale, perdono gradualmente il loro potenziale mitotico e muoiono dopo ca. 50 divisioni, seguendo un programma stabilito di senescenza; così fibroblasti isolati da un individuo di 20 anni si dividono in coltura ca. 30 volte.

Una teoria che ha diversi sostenitori è la teoria mutativa che attribuisce l'invecchiamento a mutazioni somatiche in elementi cellulari perenni, cioè ad alterazioni nel DNA (ac. desossiribonucleico) cromosomico. Il rapporto indiretto tra longevità e numero di mutazioni è uno dei dati a sostegno della teoria mutativa. Così dosi piccole e ripetute di radiazioni ionizzanti, la cui azione mutagena sulla linea germinale è dimostrata, riducono in modo apprezzabile la durata della vita. La teoria delle mutazioni ha però tuttora valore speculativo. Per es., anche se animali irradiati e animali vecchi mostrano entrambi un aumento nel numero di mutazioni delle cellule somatiche, proporzionalmente al minor numero di alterazioni cromosomiche accumulate, il processo di invecchiamento dà luogo ad un accorciamento maggiore della vita.

Un'altra teoria è quella degli errori o dell'accumulo degli errori di trascrizione, legata in qualche modo alla precedente.

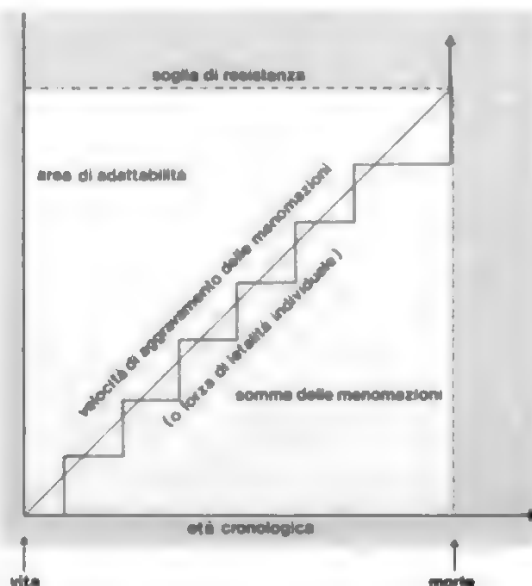


Fig. 4. Rappresentazione schematica del decorso della vita di un individuo. Il patrimonio di adattabilità ricevuto alla nascita viene progressivamente consumato dall'aumento complessivo degli ostacoli menomanti. La morte sopravviene quando l'adattabilità è del tutto esaurita, cioè quando la somma delle menomazioni supera la soglia della resistenza.

Essa sostiene che invecchiamento e durata della vita umana sono in rapporto ad alterazioni (non necessariamente mutazioni) che si accumulano nella struttura della molecola dell'ac. desossiribonucleico (DNA). Questi «errori» si trasmettono all'RNA messaggero (ac. ribonucleico) e quindi agli enzimi di nuova sintesi con effetti deleteri sul metabolismo cellulare e sulla loro capacità di rigenerazione. Vi è poi la *teoria immunitaria* che può essere considerata una derivazione delle precedenti ed ha, a proprio sostegno, un certo numero di dati clinici e sperimentali. Secondo questa teoria, alterazioni delle proteine tissutali, causate da mutazioni o errori di trascrizione, portano ad un mancato riconoscimento dei propri tessuti da parte del sistema immunitario con conseguente disfunzione cellulare e morte. Con maggiore frequenza negli organismi anziani si trova, infatti, un aumento di autoanticorpi ad antigeni cellulari provenienti, ad es., dalla tiroide o dallo stomaco. Col passare degli anni vi è anche un declino dell'azione protettiva da parte del sistema immunitario in rapporto all'involutione del timo, e in generale si osserva una maggiore suscettibilità alle infezioni. La perdita di elementi cellulari perenni che si verifica nell'ultima parte della vita potrebbe anche essere attribuita alla mancata protezione da parte del sistema immunitario oppure potrebbe essere la conseguenza di un processo autoaggressivo. Un'altra teoria «distruittiva» è quella che attribuisce importanza determinante, nel processo di invecchiamento, all'aumento dei *radicali liberi*, entità molecolari che posseggono un elettrone spaiato e quindi altamente reattivi. Prodotti nell'organismo da reazioni chimiche o dall'irradiazione, sono causa di danno ossidativo a livello molecolare e cellulare, quindi anche sulla linea genetica. Essi infatti possono agire anche come agenti mutageni. I radicali liberi potrebbero anche essere responsabili della perdita di elasticità e quindi dell'invecchiamento del collagene, mediante la formazione dei legami trasversi (*cross-linking*). Le modificazioni del collagene, componente più importante del tessuto connettivo, ostacolando gli scambi metabolici, costituirebbero un'importante causa nel processo di invecchiamento. Numerose altre teorie e ipotesi sono state formulate come possibili spiegazioni dell'invecchiamento. Tra le più suggestive vi è anche quella che dà valore alla riduzione dell'apporto calorico durante lo sviluppo. Nei classici esperimenti di McKay ratti tenuti a diete ipocaloriche, ma bilanciate, hanno presentato col ritardo dello sviluppo una minore incidenza di malattie e soprattutto un allungamento dell'arco della vita.

Anche sociologi e psicologi hanno partecipato alla formulazione di ipotesi sull'invecchiamento (per es. «teoria del disimpegno») ma hanno più che altro contribuito a spiegare le diverse modalità di invecchiamento sia a livello individuale che a livello di gruppo e di differenti culture.

Modificazioni morfologiche e funzionali

Quali sono le differenze morfologiche e funzionali più salienti tra l'organismo di una persona anziana e quello di un giovane?

Prima di tutto l'aspetto esteriore, che è spesso un buon indice di invecchiamento. Nell'anziano la cute è rugosa, meno elastica e asciutta; generalmente ricca di piccole aree iperpigmentate. Vi è fragilità vasale e quindi tendenza alle ecchimosi. I capelli divengono grigi e poi bianchi, più sottili e radi sia negli uomini che nelle donne. L'acqua corporea totale diminuisce oltre i 40 anni, specialmente nella donna. La sudorazione tende a ridursi. Comune manifestazione di senescenza è la diminuzione di forza muscolare, di agilità, di resistenza allo sforzo. Si osserva un'ipotrofia dei muscoli dovuta ad una diminuzione del numero e dell'area di sezione trasversale delle fibre muscolari, sostituite da tessuto fibroso. Le mani appaiono più sottili e ossute, i muscoli delle braccia e delle gambe ridotti di volume e flaccidi. Le modificazioni muscolari, la diminuzione di elasticità e la calcificazione dei legamenti, l'accorciamento e la sclerosi dei tendini, le alterazioni della colonna vertebrale, in particolare dei dischi intervertebrali, portano alla tipica

postura in flessione anteriore. Si ha una lieve cifosi dorsale associata alla perdita della normale lordosi lombare e una leggera flessione di anche e ginocchi. Nell'anziano la postura in flessione anteriore del tronco persiste durante la deambulazione caratterizzata da piccoli passi coi piedi che hanno tendenza a strisciare e a toccare appena il suolo. A tale deambulazione contribuiscono differenti fattori muscolari e neurologici, quali la modificazione di direzione delle forze gravitazionali prodotta dalla postura in flessione, la difficoltà a mantenere l'equilibrio, secondaria anche alle modificazioni che intervengono con l'invecchiamento del S.N.C., e la diminuzione delle informazioni propriocettive, che vengono sostituite da quelle visive (l'anziano quando cammina tende a guardare il pavimento).

Col trascorrere dell'età si verifica a carico dello scheletro una perdita di tessuto osseo sia della parte minerale sia della matrice dell'osso stesso. La perdita di osso nell'adulto (recenti studi ne vedono l'inizio nella quarta decade di vita) genera una minore resistenza agli agenti traumatici, in particolare di talune ossa (per es. collo del femore). Al di sopra di una certa età tutti gli individui vanno incontro ad una diminuzione della statura a causa principalmente della disidratazione e delle alterazioni dei dischi intervertebrali.

L'invecchiamento del sistema nervoso è stato studiato sempre con grande interesse. I suoi compiti di integrazione tra le varie funzioni dell'organismo, di regolazione dell'omeostasi e di mediazione tra l'organismo e l'ambiente esterno hanno determinato l'attenzione particolare dei gerontologi. È di primaria importanza il fatto che i neuroni non sono capaci di rigenerarsi; rappresentano infatti elementi perenni, il cui numero è già fissato alla nascita. Vi è accordo generale tra gli studiosi che l'avanzare dell'età porta ad una perdita continua di cellule nervose e delle loro fibre sia nell'uomo che negli animali inferiori, spesso a carico di aree cerebrali specifiche, con una diminuzione di peso del cervello del 20-25% dalla maturità in avanti.

In generale con l'invecchiamento si manifesta una diminuzione della memoria a breve termine. La velocità di conduzione delle fibre nervose è diminuita, così le risposte psicomotorie sono più lente e il tempo di reazione, tra i 30 e i 70 anni, è raddoppiato. Più sono complesse le risposte richieste al sistema nervoso, più sono rallentate. È quanto avviene per le più alte funzioni integrative, le cosiddette funzioni corticali superiori che richiedono un tempo più lungo rispetto al giovane quando sono chiamate in causa (la soluzione di un problema, un ragionamento aritmetico, una prova di astrazione, etc.). Per quanto riguarda le sensazioni si registra un decremento della sensibilità al tatto, alle vibrazioni e agli stimoli dolorifici. L'aumento della soglia al dolore accentua le probabilità di ignorare situazioni patologiche in cui lo stimolo dolorifico può costituire un importante segnale. La presbiopia rappresenta probabilmente la manifestazione di invecchiamento che interviene tra i 40 e i 50 anni più riconosciuta. Nello stesso tempo vi è un graduale declino dell'adattamento all'oscurità e dell'acutezza nella visione notturna. La riduzione dell'udito, soprattutto per le alte frequenze, è lenta ma progressiva col passare dell'età. Nello stesso tempo si registra riduzione del gusto e dell'odorato. Tra i 30 e i 70 anni le gemme gustative si riducono di un terzo, così anche le fibre del nervo olfattivo diminuiscono progressivamente di numero.

I disturbi dell'equilibrio, responsabili in gran parte delle cadute che si verificano tra gli anziani, e ritenute

per la loro frequenza quasi una caratteristica fisiologica dell'età, sono determinati probabilmente da alterazioni degenerative degli elementi neuronali dell'orecchio interno o dalle loro connessioni a livello del S.N.C. Per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare, con l'età vi è una riduzione dell'efficacia dell'azione di pompa del cuore nonostante che vi sia solo una riduzione modesta della sua massa muscolare, e la frequenza cardiaca massima da lavoro diminuisce progressivamente. Dopo i 65 anni vi è una marcata riduzione della gittata cardiaca a riposo e un aumento progressivo, in rapporto all'età, delle resistenze arteriose periferiche. Caratteristica quasi generale legata alla tarda età è l'ipotensione posturale, improvvisa caduta della pressione arteriosa nel passaggio dalla posizione supina a quella eretta, attribuibile principalmente all'invecchiamento del sistema nervoso che regola in via riflessa gli aggiustamenti pressori.

L'apparato respiratorio va incontro, con l'invecchiamento, ad una serie di modificazioni strutturali e funzionali che portano ad una diminuzione di capacità totale e di capacità vitale dei polmoni con aumento relativo del volume residuo funzionale. Indebolimento dei muscoli intercostali, alterazioni della gabbia toracica, riduzione del numero degli alveoli, della elasticità del tessuto polmonare legata alle alterazioni delle fibre elastiche dei bronchioli, modificazioni della parete alveolare e conseguente riduzione degli scambi gassosi tra sangue e polmoni rappresentano l'invecchiamento dell'apparato respiratorio.

La ridotta motilità e attività secretoria dello stomaco e la diminuzione dell'attività peristaltica dell'intestino sono causa nell'anziano delle difficoltà digestive e della stipsi di così frequente osservazione nel vecchio. Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione progressiva della funzione renale che, secondo alcuni AA., s'inizierebbe intorno ai 40 anni e sarebbe determinata da una riduzione del numero dei nefroni, unità funzionali del rene. Nonostante l'età avanzata, in condizioni basali, viene assicurato l'equilibrio volumetrico (questo a un livello alquanto inferiore rispetto al giovane) ed elettrolitico dei liquidi dell'organismo, mentre nella malattia o di fronte ad un altro stress ambientale l'adattamento renale nel vecchio è più lento rispetto al giovane. Il decremento della capacità funzionale dei reni inizia quando le possibilità di rigenerazione cellulare si riducono e non permettono la sostituzione dei nefroni lesi. Per quanto concerne gli organi dell'apparato riproduttivo, nei due sessi s'instaurano una serie di modificazioni anatomiche funzionali che contribuiscono a quella che è l'espressione della sessualità nell'anziano. Nell'uomo vi è una progressiva diminuzione di testosterone a cui si accompagna una riduzione di volume dei testicoli (V. TESTICOLO ED EPIDIDIMO), i tubuli seminiferi s'ispessiscono e s'inizia un processo degenerativo che alla fine è anche responsabile della diminuzione della produzione di sperma. Aumento di volume e diminuzione della forza di contrazione della prostata, riduzione della quantità e della viscosità del liquido seminale, con conseguente minore forza dell'eiaculazione, sono le altre trasformazioni cui va incontro l'apparato genitale nel maschio anziano. Nella donna la diminuzione progressiva di estrogeni (V. SESSUALI ORMONI; MENOPAUSA) determina ipotrofia dell'utero, della vagina e involuzione dei tessuti dell'apparato genitale. Vi è infatti una riduzione di tessuto della vulva, appiattimento del monte di Venere e delle grandi labbra, la mucosa vaginale diviene più sottile e perde l'apparenza rugosa, le ghiandole di Bartolini, che hanno la funzione di lubrificare la vagina, vanno anch'esse in-

contro a un processo involutivo. Tuttavia, nonostante le trasformazioni anatomofunzionali che si verificano sia nell'uomo che nella donna con il passare degli anni, non vi è limite al mantenimento di una gratificante attività sessuale in entrambi i sessi. Molto spesso la cessazione dell'attività sessuale nei soggetti anziani è conseguenza di malattie fisiche debilitanti, di cause psicologiche e di condizionamenti sociali negativi, che generano perdita di confidenza e di autostima. Accanto alle modificazioni delle secrezioni endocrine considerate nell'invecchiamento dell'apparato riproduttivo vi è una diminuzione di tireotropina secreta dall'ipofisi e una diminuzione di tiroxina secreta dalla tiroide. Si stabilisce così una riduzione del metabolismo basale che dai 30 ai 70 anni è intorno al 20%.

Manifestazione funzionale generale del processo di invecchiamento è la relativa incapacità di adattamento o di risposta agli stimoli ambientali quando questi superino una certa intensità o agiscano per un periodo più lungo. In fenomeni come la termoregolazione o la regolazione del pH del sangue, il ritorno alla posizione di equilibrio è più lento nell'anziano rispetto al giovane. È di osservazione frequente la maggiore tendenza del vecchio alle malattie da raffreddamento, come il raffreddore comune. In questi casi vi contribuisce anche la diminuzione del metabolismo basale e la ridotta efficienza dei meccanismi nervosi e, in alcuni individui, anche un'alimentazione inadeguata. Un altro esempio delle ridotte capacità di adattamento dell'organismo anziano può essere quello della minore tolleranza alla somministrazione di glicoso per endovena che alcuni AA. spiegano con una ridotta sensibilità delle cellule β del pancreas che si instaurerebbe con l'invecchiamento.

Il passaggio del tempo, e quindi l'invecchiamento, è segnato così nell'individuo da una sempre minore capa-

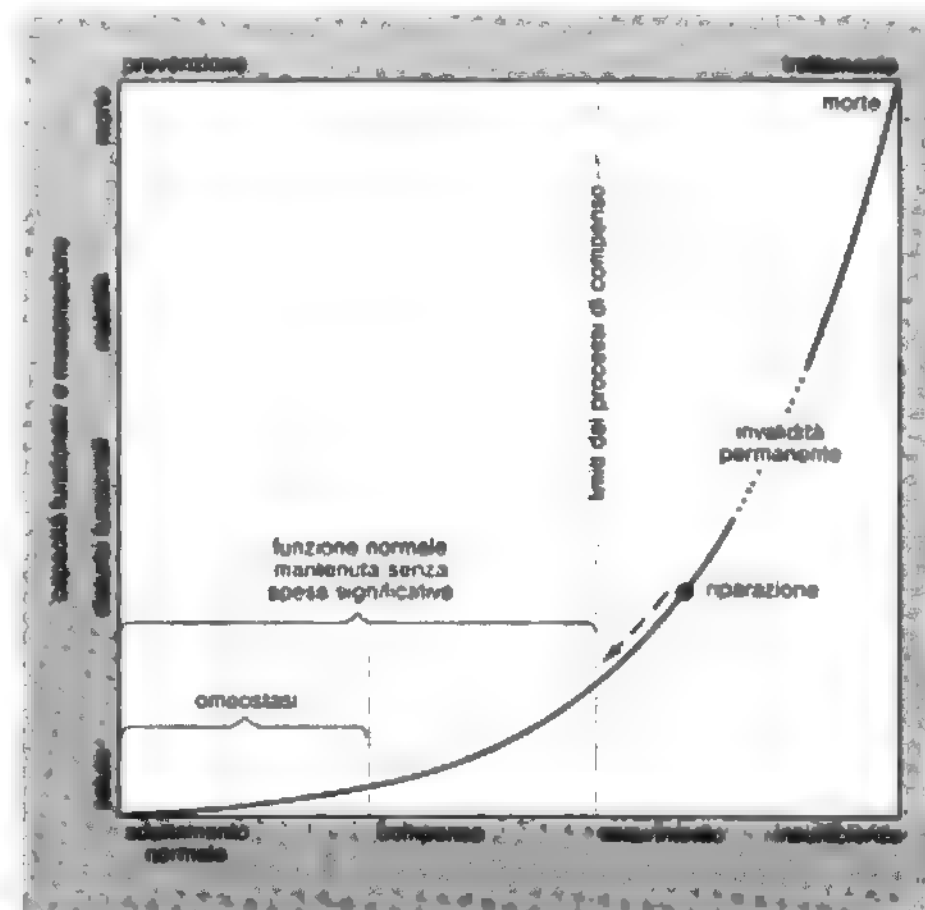


Fig. 5. Stadi progressivi dell'omeostasi dall'adattamento (salute) alla insufficienza (morte). Nell'adulto sano i processi omeostatici assicurano un adattamento adeguato in risposta allo stress; anche oltre tale fase i processi di compenso dell'organismo riescono a mantenere una funzione globale senza grave invalidità. Quando lo stress supera le capacità di compenso dell'organismo ne deriva un'invalidità progressiva e permanente fino alla grave malattia e alla morte.

cità di autoregolazione, di mantenimento della costanza del proprio mezzo interno di fronte a stimoli esterni e interni. L'adattamento dell'individuo, che è anche proprietà fondamentale della materia vivente, può rappresentare anche misura d'invecchiamento, come quella che meglio esprime potenzialità e possibilità attuali di risposta (fig. 5). Nel binomio individuo-ambiente, adattamento e invecchiamento sono fattori legati da un rapporto di reciprocità. Una persona anziana che trova sempre l'adattamento più favorevole è quella che «invecchia meno», mentre i caratteri di un'accentuata senilità coincidono con una scarsa o nulla adattabilità. Lo stesso scopo della medicina geriatrica è quello di mantenere e favorire l'adattamento dell'anziano all'ambiente, con la cura delle malattie, il recupero delle capacità funzionali dell'individuo, il mantenimento della sua indipendenza fisica e psichica.

Cenni di patologia e terapia geriatriche

La malattia dell'anziano, per particolari condizioni dell'ospite, quale ridotta funzionalità di organi e sistemi e coesistenza di più condizioni morbose manifeste o latenti, rappresenta, nella maggior parte dei casi, l'inizio di una catena di eventi sfavorevoli che compromettono in modo irreversibile il rapporto individuo-ambiente. Nel giovane la malattia rimane più facilmente un episodio limitato nel tempo, ad eccezione dei casi di particolare gravità, e non modifica in modo sostanziale l'interazione del soggetto con la realtà che lo circonda. Nell'anziano, accanto ai fattori somatici, fattori psichici e sociali spesso sfavorevoli, che si accompagnano all'invecchiamento, limitano ulteriormente la sua capacità di risposta alle richieste ambientali. Da un ridotto funzionamento del sistema immunitario si passa alla cronicizzazione dell'infezione, che può portare alla modificazione dell'immagine corporea, alla perdita di autostima, all'isolamento, alla riduzione di stimoli e motivazioni. Il passo è breve verso lo scompenso, che è «psicosomatico», cioè scompenso globale nel significato più estensivo del termine.

Si profilano così quelle che sono le caratteristiche principali della patologia dell'età avanzata: coesistenza di più forme morbose nello stesso individuo, ancora più stretta interdipendenza, rispetto agli elementi più giovani, di disturbi fisici e psichici e situazioni ambientali difficili, tendenza al perpetuarsi dello stato di malattia per fattori biologici e psicosociali inerenti all'età.

Vi sono malattie specifiche dell'età anziana? Fatta eccezione per alcune malattie dell'infanzia e quelle collegate, nelle donne, alla gravidanza, quasi tutte le forme morbose possono colpire le persone più anziane. È vero tuttavia che numerosi stati patologici si riscontrano più frequentemente nella tarda età rispetto agli altri periodi della vita. Così le *forme tumorali* si fanno più frequenti col trascorrere degli anni: taluni sostengono che le probabilità di essere colpiti dal cancro raddoppiano ogni otto anni. Particolarmente più numerosi al di sopra dei 65 anni sono i disturbi mieloproliferativi, quali le leucemie croniche e il mieloma multiplo. Il cancro della prostata nell'uomo e quello del colon nella donna sono altrettanto frequenti nel vecchio. L'incidenza dell'arteriosclerosi è anche molto alta nell'anziano, tanto da far ritenere la malattia come specifica della terza età, nonostante che ne sia accertata la possibilità di manifestazione in età più precoce. Il processo arteriosclerotico accomuna diverse forme a genesi multifattoriale e localizzazione multipla anche nel vecchio; si va così da una forma generalizzata a una cerebrale, a una forma coronarica, a

un'altra che interessa prevalentemente gli arti inferiori. La *malattia arteriosclerotica*, di frequente, nell'anziano si accompagna ad ipertensione arteriosa, e ambedue le condizioni sono alla base dell'insulto apoplettico o *ictus*, forse la più diffusa manifestazione della arteriopatia arteriosclerotica. L'ictus cerebrale spesso conduce a morte: negli U.S.A. è responsabile di 200.000 decessi all'anno, di cui l'80% è a carico dei soggetti al di sopra dei 65 anni. Gli incidenti cerebrovascolari nell'anziano, anche quelli non causati direttamente dalla rottura di un vaso, ma sostenuti da un rammollimento della sostanza nervosa a causa di una riduzione improvvisa di flusso di sangue, generano gravi invalidità quali paralisi o perdita del linguaggio. Il trattamento di questi disturbi occupa perciò la maggior parte dell'attività terapeutica di un ospedale o di un reparto geriatrico. Il recupero del malato in questi casi è legato ad un gruppo di terapisti costituito da medici, infermieri, fisio- e logoterapisti e deve essere intenso e, assai spesso, prolungato. Tra le altre forme morbose più frequenti nell'anziano vi sono le così dette malattie degenerative che portano ad alterazioni strutturali di organi e apparati e sono il risultato di modificazioni che interessano tutto l'arco di vita ma si manifestano prevalentemente nella vecchiaia.

Non accomunate da uno stesso processo etiopatogenetico ma dalla compromissione funzionale abbiamo così l'ipoacusia, la riduzione dell'acuità visiva, l'osteoporosi, l'osteoartrosi, la diverticolosi, l'ernia, solo per citarne alcune.

L'ipoacusia è attribuita comunemente a perdita di cellule nervose e ad alterazioni del sistema di trasmissione; la diminuzione del *visus* a cataratta senile, ad alterazioni retiniche o a glaucoma. Il sistema scheletrico è particolarmente vulnerabile nell'anziano soprattutto a causa di due frequenti processi morbosi quali l'osteoartrosi e l'osteoporosi. L'*osteoartrosi*, che colpisce particolarmente le articolazioni che sostengono il peso del corpo, quali anche i ginocchi, è causa assai frequente di deformazioni e di equilibrio instabile, quindi di immobilità e consecutiva dipendenza sociale. L'*osteoporosi*, che si presenta con perdita di massa ossea e la cui etiologia non è ancora completamente chiarita, predispone a fratture dei corpi vertebrali e del collo del femore in particolare. I *diverticoli del colon* rappresentano un'altra affezione piuttosto frequente nell'anziano, attribuibile da taluni a modificazioni legate all'età del tessuto connettivo delle pareti intestinali. I radiologi, causa la loro frequente presenza nei radiogrammi dell'intestino delle persone anziane, li indicano come «i capelli grigi del colon». Anche le ernie, l'inguinale e quella diaframmatica, entrambe attribuite a «degenerazione» dei tessuti di sostegno della parete addominale e del diaframma rispettivamente, si riscontrano più di frequente nel vecchio.

Una malattia di frequente osservazione nella tarda età è il morbo di Parkinson, causato da alterazioni vascolari o degenerative del S.N.C., e caratterizzato da rigidità con conseguente difficoltà nei movimenti, e tremore. Taluni intravedono nella caratteristica lentezza e povertà di movimenti del vecchio una forma lieve di parkinsonismo.

Condizioni morbose diverse che aumentano di frequenza con l'età, quali l'anemia perniziosa, il morbo di Addison, la tiroidite cronica, si associano ad autoanticorpi responsabili del processo di aggressione che è alla base della malattia.

Anche il sistema immunitario sembra andare incontro a un deterioramento con l'età, come dimostra la maggiore suscettibilità alle infezioni virali e batteriche, prime fra

tutte quelle a carico dell'albero respiratorio. In particolare la broncopneumonia è molto frequente nel vecchio e spesso si presenta come l'evento che conduce a morte. La tubercolosi, sebbene in diminuzione nei giovani, nell'anziano si osserva con sempre maggiore frequenza anche per l'associazione con una condizione favorente come il diabete.

Un elenco sia pure sommario e incompleto delle affezioni più comuni nel vecchio non può prescindere da quell'evenienza clinica che costituisce la *sindrome da immobilizzazione* e racchiude una polipatologia che s'instaura, spesso irreversibilmente, tutte le volte in cui il malato anziano rimane a letto in condizioni di pressoché totale immobilità e per un periodo non necessariamente lungo, costretto dalla malattia principale o talvolta solo perché si sente stanco e il riposo viene visto come mezzo di cura. I rischi della degenza a letto più o meno prolungata sono numerosi e vanno dalle contratture degli arti, alle piaghe da decubito, alla trombosi venosa degli arti inferiori, col pericolo di embolie polmonari, alla broncopneumonia, all'incontinenza, alla disidratazione, alla stipsi, alla confusione mentale, alla dipendenza psicologica dalle infermiere e dai familiari. Accanto alle conseguenze di cui sopra, una protratta posizione supina compromette molte volte la capacità dell'individuo anziano a mantenere la stazione eretta e a camminare a causa delle disfunzioni sopraggiunte nei meccanismi neurologici che regolano la postura e la deambulazione. L'esempio conferma il principio che soprattutto nell'età avanzata qualsiasi funzione che non venga continuamente esercitata va incontro ad una compromissione spesso irreversibile.

Alla maggiore suscettibilità alle malattie fisiche, che nell'anziano hanno la loro causa remota nelle modificazioni strutturali e funzionali legate all'età, di organi apparati e sistemi, fa riscontro una maggiore predisposizione ai disturbi del comportamento, mediati dai cambiamenti involutivi del sistema nervoso e spesso avviati o favoriti da sfavorevoli condizioni sociali.

Quali sono gli aspetti psicologici dell'invecchiamento « normale »?

Premessa importante è se e quanto le modificazioni psicologiche associate alla vecchiaia siano il risultato inevitabile della biologia dell'invecchiamento o piuttosto le conseguenze evitabili dell'organizzazione sociale. Come per le modificazioni fisiche osservabili con l'età, i cambiamenti psicologici che s'instaurano col passare degli anni variano in modo notevole da un individuo all'altro, per cui una delle caratteristiche più evidenti, anche in campo psicologico, è rappresentata dalla notevole variabilità individuale. Alcune modificazioni psicologiche sono tuttavia comuni alla maggior parte degli individui e interessano i diversi tratti di personalità nella sua parte « cognitiva » e in quella « emotivo-affettiva ». Una prima modificazione importante nell'anziano è quella riguardante l'attività degli organi sensoriali, primi tra tutti vista e udito, che permettono l'acquisizione di informazioni la cui elaborazione porta all'interazione con l'ambiente e alle forme più alte e generalizzate di conoscenza come la formazione di concetti. Nel vecchio vi è una riduzione dell'attività sensoriale che si traduce, sul piano comportamentale, in maggiore lentezza dell'esecuzione di compiti particolarmente complessi che richiedono un'analisi accurata dei diversi stimoli. Tale lentezza, che impone all'anziano un tempo più lungo quando è chiamato ad affrontare un problema, come per es. un test mentale, è attribuibile anche a modificazioni all'interno del S.N.C. come la diminuzione di velocità di condu-

zione lungo le fibre nervose. Aspetto preminente è quello riguardante memoria, intelligenza e apprendimento, funzioni comportamentali tra loro strettamente collegate.

Nell'anziano è comunemente accettata l'idea di una maggiore difficoltà al richiamo o al ricordo di materiale registrato pochi secondi avanti: è quanto viene indicato come diminuzione della memoria immediata o « a breve termine ». Anche la memoria « recente », che riguarda avvenimenti registrati da qualche ora fino a pochi giorni prima subirebbe un decremento. L'apprendimento, processo che permette l'acquisizione di nuove informazioni, esperienze, abilità e si traduce in una modificazione stabile del comportamento, subisce anche un declino con l'età. Ne può risultare, in linea generale, una dipendenza sempre maggiore da principi e idee apprese nel passato: da qui la rigidità, la resistenza alle innovazioni, il rifiuto di idee di cui sfugge la comprensione, la minore capacità di adattarsi a una realtà in continua evoluzione (v. anche: *ETÀ, età involutiva*).

L'intelligenza, funzione globale, che comprende aspetti studiati separatamente come memoria e apprendimento, è stata da sempre oggetto di interesse degli psicologi. Negli ultimi anni, pur riconoscendo la presenza di un declino evidenziato da un più basso punteggio alle prove di intelligenza, si è visto che questo interessa prevalentemente le prove di *performance* ed è meno evidente se vengono usati metodi longitudinali di rilevazione. Tuttavia nella situazione del test un maggior tempo a disposizione permetterebbe all'anziano di ottenere risultati altrettanto buoni di quelli dei soggetti più giovani.

Anche per l'apprendimento, nonostante il declino comunemente osservato, si è visto che determinate condizioni quale tempo sufficientemente lungo a disposizione, materiale o esperienze da apprendere costituito da stimoli non ambigui, bassa interferenza da precedente apprendimento, valida motivazione, lo possono facilitare.

Gli aspetti psicologici dell'invecchiamento fin qui considerati hanno essenzialmente una base psicobiologica, sono cioè prevalentemente in rapporto alle modificazioni biologiche, che si stabiliscono, col passare dell'età, a carico del S.N.C. Per quanto riguarda gli aspetti « non cognitivi » della personalità, viene riconosciuta sempre più l'influenza determinante dei fattori culturali e ambientali. Per es., il passaggio dall'estroversione all'introversione, frequentemente osservato con il trascorrere dell'età, è favorito dal disimpegno che si verifica al pensionamento e dalla conseguente riduzione dei legami e delle opportunità di interazione sociale. In un sistema orientato nel senso della produttività, tendente quindi alla valorizzazione degli elementi più giovani perché produttivi, l'anziano tende inconsapevolmente a introiettare tutti i valori culturali negativi sulla vecchiaia finendo con l'assimilare modelli comportamentali che ne rendono più arduo l'adattamento all'ambiente. Si accentua così lo stereotipo della fragilità psicologica del vecchio deterministicamente legata alle modificazioni biologiche della vecchiaia.

L'origine della maggior parte dei *disturbi mentali* nel vecchio è, di regola, sociopsicosomatica. L'invecchiamento si accompagna molto spesso, come si è visto, ad alterazioni cerebrali attribuibili a processi degenerativi e ad arteriosclerosi e, frequentemente, a malattie quali insufficienza cardiaca congestizia, anemia, infezioni, disturbi metabolici, condizioni tutte potenzialmente favorevoli e talvolta determinanti squilibrio mentale nel vecchio. In passato tuttavia vi è stata la tendenza a sopravvalutare il ruolo del danno cerebrale e delle altre componenti organiche escludendo ogni altro fattore,

sociale o psicologico, altrettanto importante nel mantenimento dell'«omeostasi» psicologica dell'anziano. Il delicato equilibrio psichico della persona anziana viene compromesso non solo a causa di modificazioni fisiche regressive ma anche per mancanza di supporti psicologici e di perdite quali quelle di figure significative, di oggetti familiari, di legami sociali, di ruolo, di prestigio, di stimoli, di motivazioni. È il caso della depressione, di gran lunga il più frequente tra i disturbi dell'affettività osservabili nel vecchio, come sta a testimoniare l'alta percentuale dei suicidi nei soggetti al di sopra dei 65 anni (negli U.S.A., una in statistica del 1970, il 31% dei suicidi appartiene agli anziani). La solitudine in cui viene a trovarsi facilmente l'anziano, la mancanza di uno scopo per cui lottare, la perdita di autosufficienza a causa di invalidità fisica, ne rappresentano le cause più comuni. La depressione, nella tarda età, è più frequente di quanto non venga abitualmente riconosciuta nella pratica medica, anche perché spesso si presenta con sintomi che indirizzano verso malattie somatiche, quali stipsi, anoressia, perdita di peso, astenia generalizzata, cefalea, talora dolori articolari o muscolari e pruriti ribelli a ogni forma di trattamento. Disturbo mentale specifico della tarda età è la sindrome demenziale, di cui vengono comunemente distinte due forme, quella arteriosclerotica e quella senile o degenerativa, in base al meccanismo etiopatogenetico che le determina. La demenza, come viene semplicemente indicata, si può considerare uno scompenso mentale totale che, raggiunto il periodo di stato, nella maggior parte dei casi diviene irreversibile e porta a compromissione delle funzioni intellettive e deterioramento della personalità fino a completa dipendenza dall'ambiente. Anche nelle sindromi demenziali, la cui causalità organica è indiscutibile, si possono riconoscere tuttavia, quali fattori aggravanti, condizioni ambientali sfavorevoli come la mancanza di stimolazioni adeguate e l'isolamento in cui viene lasciato il paziente dopo l'inizio della malattia. In taluni casi l'inizio del deterioramento mentale coincide con uno stress emotivo, per es. la perdita del coniuge o il cambiamento di ambiente. Altra evenienza di enorme importanza, per la frequenza con cui ricorre nell'anziano, è la confusione mentale, segno non specifico di malattie organiche cerebrali ed extra-cerebrali, equivalente per questo al vomito nel bambino. Il paziente si presenta disorientato, non riesce a riconoscere le persone dell'ambiente circostante, è molto spesso agitato e in preda a illusioni e allucinazioni. Generalmente in questi casi, il trattamento della malattia sottostante, quale ad es. una broncopneumonia o un'intossicazione da farmaci, ristabilisce l'equilibrio mentale del malato. Allo stato attuale, il più grave problema per la psichiatria dell'età anziana o «psicogeriatrics» rimane il lento e progressivo passaggio, attraverso fasi successive di involuzione, verso la demenza col suo totale declino intellettuale. Attualmente una grande speranza per il miglioramento delle prospettive nel campo delle sindromi involutive cerebrali risiede nelle ricerche psicofarmacologiche. È ormai un assioma che una normale attività funzionale del cervello costituisca la migliore garanzia di una vecchiaia serena e attiva.

Il riconoscimento dell'importanza delle funzioni cerebrali nei processi di autoregolazione e quindi di adattamento all'ambiente, in condizioni di benessere e di malattia, impongono a chi si occupa di medicina dell'anziano un'attenzione particolare a tutto quanto agisce favorevolmente o sfavorevolmente sul cervello ostacolando o accelerando l'invecchiamento patologico. Anche la conoscenza degli aspetti psicologici o comportamentali, espres-

sione complessa dell'attività cerebrale e delle più diverse influenze ambientali, è necessaria al gerontologo e al geriatra per la comprensione dei fenomeni dell'invecchiamento umano.

Il campo di azione della geriatria non si limita ad aspetti tradizionalmente medici come ricerca delle cause, cura e prevenzione della malattia, ma si estende alla riabilitazione, ponendosi così tra gli scopi più importanti il recupero delle capacità funzionali dell'individuo, il suo reinserimento nell'ambiente e il mantenimento della sua indipendenza fisica e psichica.

Si può affermare che non c'è vera geriatria senza riabilitazione. Basta pensare alla frequenza di malattie quali gli insulti cerebrovascolari, il parkinsonismo, le artrosi, le fratture e ogni altra condizione morbosa che, nell'anziano, attraverso un periodo d'inattività, porta a perdita di motilità e di capacità di provvedere a sé stesso e ad aumento di dipendenza. Nell'impossibilità di correggere la patologia degenerativa e quindi l'invalidità che ne deriva, la riabilitazione interviene mirando al recupero funzionale del paziente. Rinforzo dei muscoli indeboliti dalla malattia, aumento della loro resistenza allo sforzo, mantenimento o recupero della motilità articolare, miglioramento della coordinazione, ripristino della capacità di camminare sono gli obiettivi del processo riabilitativo.

La riabilitazione rappresenta un vero e proprio processo di apprendimento (apprendimento, per es., di nuovi schemi motori) e come tale richiede ogni facilitazione e la mobilitazione di tutte le risorse di cui l'individuo è in possesso non ignorando incentivi, esigenze emotive del momento, traguardi di utilità immediata, come riuscire a stare in piedi o portare il cucchiaino alla bocca.

Pur nella diversità delle tecniche fisiche impiegate, la riabilitazione costituisce essenzialmente un insieme di momenti psicologici d'intervento sul paziente. Il risultato positivo è subordinato prevalentemente a fattori psichici e non solamente al grado e alla natura della menomazione fisica.

Una buona motivazione può favorire la ripresa funzionale anche di fronte a scoraggianti problemi di invalidità fisica (il caso del paraplegico che riesce ad utilizzare al massimo le proprie capacità residue e a muoversi nell'ambiente). Al contrario scarsa motivazione, depressione, ansia o difficoltà conoscitive, come in alcuni deficit delle cosiddette funzioni corticali superiori, possono costituire ostacoli insuperabili alla riabilitazione, vere e proprie barriere mentali, anche quando l'invalidità fisica è relativamente lieve.

Il successo di un programma di riabilitazione dipende così dalla creazione di un ambiente terapeutico che possa sostenere e incoraggiare la volontà del paziente a migliorare, creando un'atmosfera di positiva attesa.

Col ripristino delle capacità motorie viene favorita l'indipendenza psicologica del paziente. Quando il soggetto, aiutato dal fisioterapista, riuscirà ad allargare il suo mondo, ridotto al momento dell'ictus al letto o alla sedia, uscirà anche dal suo stato di regressione cui lo ha costretto la malattia. Lavorare in un reparto di terapia occupazionale, con piccole ricompense, partecipare a riunioni di gruppo che favoriscano le relazioni interpersonali, fanno parte integrante del processo di riattivazione dell'anziano, il cui obiettivo più importante resta quello di recuperare il livello funzionale che gli permetta di ritornare al proprio ambiente.

Bibliografia

Atchley R. C., *The Social Forces in Later Life, An Introduction to Social Gerontology*, 1977, 2 ed., Wadsworth.

- Antonini F. M., Fumagalli C., *Civiltà delle Macchine*, 1968, 4, 47.
- Birren J. E., *The Psychology of Aging*, 1964, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Busse E. W., Pfeiffer E., *Behavior and Adaption in Late Life*, 1977, 2 ed., Little-Brown, Boston.
- Cavazzuti F. et al., *L'assistenza agli anziani*, 1971, Ed. Friuli Medico, Udine.
- Confort A., *Lancet*, 1969, 1411, 2.
- Finch C. E., Hayflick L., *Handbook of the Biology of Aging*, 1977, Van Nostrand-Reinhold, New York.
- Muesan G., *Mal. Thorac. Cardiovasc.*, 1967, 3, 176.
- Musco E., Antonini F. M., *Adattamento e scompenso psicologico nell'anziano*, 1976, Monografia Sandoz.
- Steinberg F. U., *Cowdry's The Care of the Geriatric Patient*, 1976, 5 ed., Mosby, St. Louis.
- Timiras P. S., *Developmental Physiology and Aging*, 1972, MacMillan, New York.

FRANCESCO M. ANTONINI E ELIO MUSCO

Aspetti sociali della vecchiaia

Gli aspetti sociali della vecchiaia hanno assunto in questi ultimi anni un'importanza crescente per il confluire, in questa materia, di una serie di fattori che hanno modificato i termini del problema.

Un primo fattore è rappresentato dall'aumento della proporzione degli anziani nella popolazione per effetto della diminuzione della natalità, della mortalità specifica (soprattutto infantile) e anche, in alcuni paesi (come l'Italia), per effetto dei movimenti migratori. La vita media (intesa come speranza di vita alla nascita) era di 30 anni ai tempi di Romolo e Remo; era di 42 anni nel 1910; è, ai giorni nostri, di 70 anni, con punte di 74-75 anni per i paesi a maggiore sviluppo socio-economico (come la Svezia). Gli ultrasessantenni, oggi, in Italia, sono 9 milioni, pari in percentuale al 17,5% dell'intera popolazione. Questa tendenza — che si è fatta sensibile a partire dagli anni venti — si manterrà verosimilmente anche nel futuro (tab. I) e saranno, in particolare, i più vecchi ad aumentare progressivamente di numero.

Un secondo fattore che si inserisce incisivamente nel problema sociale della vecchiaia è dato dalle grandi trasformazioni delle caratteristiche generali e tecniche del lavoro. I meccanismi naturali che nell'economia agricola tradizionale portavano a un adattamento del tipo di lavoro alle capacità umane attuali, in relazione all'avanzare dell'età, sono sconosciuti nell'economia moderna per il prevalere, in essa, di una distribuzione esasperata dei compiti individuali, per l'introduzione ricorrente di nuove tecniche lavorative (spesso automatizzate) che impegnano sempre più le capacità sensorio-motrici

TAB. I. POPOLAZIONE ITALIANA IN ETÀ INFERIORE E SUPERIORE A 60 ANNI DAL 1961 AL 2001

(in base a dati reali e presunti riportati da S. Somogyi)

Anno	Soggetti in età inferiore a 60 anni	Soggetti in età superiore a 60 anni	Rapporto % di sog- getti in età superiore a 60 anni sulla popolazio- ne totale	Aumento % rispetto al 1961	
	(in migliaia)	(in migliaia)		Soggetti in età inferiore a 60 anni	Soggetti in età superiore a 60 anni
1961	42.870	7.052	14,0	—	—
1971	43.336	8.861	17,0	1,16	25,6
1981	44.619	9.452	17,5	4,1	34,0
1991	45.076	10.429	18,8	5,1	47,9
2001	45.852	10.967	19,3	7,0	55,5

e anche per il diffondersi del sistema di cessazione dal lavoro con scadenza rigida quanto ad età (pensionamento).

Un terzo elemento, in questa materia, è costituito dal fatto che lo sviluppo della civiltà industriale ha portato all'urbanesimo e al tramonto della comunità patriarcale con secondaria trasformazione lacerante della famiglia e, quindi, delle condizioni di vita e di alloggio, sicché gli anziani sono frequentemente privati del contesto e del supporto che era loro assicurato, in passato, dall'ambiente familiare, non facilmente sostituibile.

L'inizio di questa fase problematica coincide, per la grande maggioranza degli anziani, con il pensionamento (*crisi o sindrome del pensionamento*) che lungi dall'essere un semplice atto amministrativo è evento tale da innescare una serie di altri di diverso genere, sul piano sia individuale che economico-sociale. La caduta del reddito economico — rimanendo pressoché invariato il fabbisogno —, la perdita del ruolo sociale nella famiglia e nella società, il senso di inutilità e di limitatezza, l'incapacità o la difficoltà di adattamento alla nuova condizione — specie se intervenuta bruscamente — sono fattori di danno psicologico che aprono il varco a deviazioni mentali più consistenti e che, inoltre, portano a un progressivo disimpegno dalle relazioni sociali (« l'anziano si vede e si comporta come la società lo considera »). Sul versante biologico-clinico è indubbio che il pensionamento interviene in un momento in cui gli intricati rapporti tra invecchiamento, malattie (in atto o in fieri), ed equilibrio psicoemotivo si fanno critici; vi è connessione, se non altro cronologica, tra i segni del cosiddetto « primo invecchiamento » (Greppe) e il manifestarsi di una patologia degenerativa — talora prorompente, più spesso strisciante —, in gestazione senza dubbio già nell'età precedente e che si acuisce, in forte progressione statistica, negli anni seguenti con quadri morbosi tipici talora associati a tendenzialmente invalidanti (arteriosclerosi, artropatie, diabete mellito, broncopneumopatie, neoplasie).

Al declino biologico si sovrappongono, quindi, con notevole frequenza, uno stato di disagio economico-sociale e uno stato di salute compromessa così da far emergere, per molti degli anziani, una condizione di vita insopportabile e tale da portarli, contro ogni loro propensione, al ricovero in case di riposo, in ospizi, in cronici, in istituti psichiatrici onde poter ottenere una « soluzione totale » del problema. Frequente è anche il ricovero ricorrente degli anziani in ospedale per motivi prevalentemente sociali, ciò comportando — oltretutto — pesanti oneri finanziari per la collettività.

In tutti gli Stati il problema degli anziani desta attenzione e preoccupazione, stante l'ampiezza del fenomeno. In molti paesi il problema è tra quelli considerati di preminente interesse sociale e varie forme d'intervento sono state poste in atto o sono programmate. Quasi tutte le carte costituzionali moderne includono la vecchiaia tra le condizioni umane che meritano di essere salvaguardate: dal concetto di beneficenza (doverosa solo per la morale) si è passati al concetto di assistenza e successivamente a quello di sicurezza sociale, ponendosi a carico della collettività (e non del singolo e non della famiglia) le soluzioni del problema.

Riguardo al *pensionamento*, ampia critica è stata mossa al sistema rigido del limite di età. È stato riconosciuto che non vi è alcuna base fisiologica o psicologica per il pensionamento obbligatorio a 60 o 65 anni. Per tali motivi si è fatta strada il criterio del pensionamento « flessibile », o « progressivo », o « volontario ». In Ceco-

slovacchia, Cina, Finlandia, Israele (nei kibbutz), Jugoslavia, Romania è consentito il pensionamento su base volontaria oppure è agevolata la prosecuzione del lavoro abituale e la riconversione ad altre attività (quasi sempre nel settore terziario); in Svezia e in Danimarca, il pensionamento può essere posticipato a 70-75 anni. In alcuni stati, tuttavia, tali diverse procedure sono verosimilmente determinate da considerazioni di ordine politico-economico. In Italia, come in altri stati, si avverte, di contro, una certa tendenza al pensionamento anticipato, ma dal punto di vista medico, sono evidenti le riserve da porre a tale tendenza, considerando il danno psicofisico che si accompagna all'inattività.

L'entità della pensione è, non solo in Italia, troppo bassa per molti pensionati rispetto al fabbisogno elementare di vita (tab. II); tale deficit di risorse economiche è alla base di tutta la problematica della vecchiaia perché rende questi pensionati non più capaci di provvedere a sé stessi e quindi li obbliga a dipendere da altri o a ricorrere a soluzioni abnormi (lavoro «nero»; ricovero). Altro elemento distorto, in tema di pensioni, è che le stesse continuino ad essere commisurate agli anni di contribuzione e che non siano automaticamente rivalutate al variare del costo della vita o agganciate alla retribuzione dei lavoratori attivi. Questi ultimi inconvenienti sono stati, recentemente, avviati a parziale soluzione in Italia.

Strettamente connesso al problema del pensionamento è quello dell'*attività dei pensionati*. Al principio del secolo un lavoratore ventenne aveva avanti a sé 43 anni di vita e quindi 3 anni solo di pensionamento. Oggi per quel lavoratore può prevedersi un pensionamento di 15-20 anni e anche più considerando l'attuale tendenza al pensionamento anticipato. Per una discreta aliquota di pensionati (24-36%) le condizioni precarie di salute non consentono alcuna attività lavorativa, ma per gli altri (si tratta di milioni di persone) l'inattività può essere un peso insopportabile o addirittura un danno per la salute psicofisica. È questo un aspetto non secondario che racchiude complesse implicazioni di ordine socio-economico, considerando da un lato i livelli possibili di occupazione e dall'altro l'onere finanziario del sistema pensionistico (in Italia la popolazione priva di un'attività «ufficiale» è pari al 66%).

Un altro argomento essenziale per la vita degli anziani è il *problema della casa*, acuito da diversi fattori quali l'urbanizzazione, il reddito insufficiente, il trasferimento dei figli da una località all'altra, la morte del coniuge, l'isolamento, lo stato di salute, etc. Di fatto molti anziani vivono in alloggi vetusti, abitati un tempo da tutta la famiglia e quindi troppo grandi, spesso privi di riscaldamento,

con servizi igienici inadeguati, talora collocati all'ultimo piano, in case prive di ascensore e in cattive condizioni di manutenzione. La soluzione migliore è la coabitazione con i figli in un ambiente confortevole; se ciò non è possibile si tende ad agevolare la vita dell'anziano nella sua vecchia casa oppure si provvede a costruire alloggi che devono osservare specifici standard quanto a superficie, cubatura, particolari architettonici (per consentirne l'uso anche ad invalidi). Queste abitazioni non devono essere emarginanti ma appositamente concepite e costruite per conservare l'indipendenza dei loro utenti nell'ambito di una normale comunità di persone anche in caso di malattie non gravi. Sono state anche sperimentate «case protette» le quali — rispettando la *privacy* individuale — sono dotate di servizi comuni, quali aiuto domestico, ristorante o pasti a domicilio, lavanderia, etc. In generale, si calcola che il fabbisogno di alloggi individuali per anziani corrisponda al 10-20% del totale degli ultrasessantenni. In Italia questo problema non ha sinora avuto la dovuta attenzione. Vi sono, d'altra parte, soluzioni che meritano ampie riserve, come le «città dei vecchi» della Danimarca o i cosiddetti «cimiteri degli elefanti» che raccolgono in una triste comunità esclusiva i vecchi agiati della California.

Altro tema essenziale nella problematica degli anziani è quello dei *servizi*. Fra essi hanno la massima importanza quelli definiti «aperti» in quanto prescindono dal ricovero, assicurando la permanenza degli anziani nel loro abituale domicilio. Le principali forme di intervento poste a disposizione degli anziani nell'ambito dei servizi aperti (assai diffusi in Gran Bretagna) sono: aiuto domestico, fornitura di pasti a domicilio, assistenza sociale, fornitura di mezzi di trasporto, soggiorni di vacanze, fornitura di libri, giornali, etc. Sono anche contemplati *clubs* (a carattere culturale e ricreativo) e «centri sociali diurni» (per anziani handicappati). I servizi sanitari hanno per gli anziani speciale importanza, date le caratteristiche della loro patologia: in sede ospedaliera particolare rilievo assumono i servizi geriatrici e quelli di recupero e rieducazione funzionale. Anche sotto questo aspetto si tende ad evitare, per quanto è possibile, il ricovero e a ridurre il tempo di degenza sviluppando servizi aperti come i poliambulatori, gli ospedali diurni (particolarmente indicati per i trattamenti riabilitativi a lungo termine) e l'assistenza domiciliare (medico-generica, specialistica, infermieristica e sociale).

Questi servizi sociali e sanitari sono essenziali per gli anziani in quanto consentono loro di mantenere (o riacquistare) l'autonomia, ma costituiscono una soluzione parziale del problema della vecchiaia.

Si fa strada la convinzione che esso non possa risolversi in termini puramente assistenziali; si avverte la necessità di riscattare la personalità dell'anziano dal ruolo di «diverso», cioè da uno stereotipo negativo che lo accompagna perché ritenuto non più socialmente utile, considerando il danno di una tale impostazione culturale. Si critica la cristallizzazione della vita dell'uomo nelle tre fasi rigide di apprendimento, lavoro, riposo, in base alle quali si colloca necessariamente l'anziano fuori della vita attiva e si prospetta un'integrazione di ruoli. Diceva Pablo Casals (all'età di 90 anni): «Ogni essere umano ha in sé qualcosa di prezioso... Gli uomini hanno fatto cose meravigliose, sono andati sulla luna... E, tuttavia, a dispetto di ciò, noi continuiamo a comportarci come dei selvaggi. È venuto il tempo di mettere fine a tutto questo, se l'uomo vuole sopravvivere. Dobbiamo abituarci al fatto che siamo degli esseri umani... Dobbiamo imparare l'amore per la natura e per l'uomo».

TAB. II. DISTRIBUZIONE DEI PENSIONATI SECONDO L'ENTITÀ DELLA PENSIONE

(Assicurazione generale obbligatoria, INPS, lavoratori dipendenti; situazione al 1° dicembre 1977)

Classi di pensioni	N° dei soggetti che ne fruiscono
Inferiori a L. 102.500	929.880
L. 102.500	5.276.888
Da L. 102.500 a L. 150.000	1.369.309
Da L. 150.000 a L. 200.000	384.365
Superiori a L. 200.000	248.235
Totale	8.208.677

Bibliografia

- Antonini F. M., Fumagalli C., *Gerontologia e geriatria*, I, 1973, Wassermann, Milano.
Colombo U., *Gli anziani. Rapporti sociali, lavoro, pensioni*, 1975, Giuffrè, Milano.
De Beauvoir S., *La terza età*, 1971, Einaudi, Milano.
De Nicola P., *Geriatrica pratica*, 1974, Minerva Medica, Torino.
OMS, *Planification et organisation des services de gériatrie*, 1974, Genève.

VITTORIO LUMIA

GERONTOXON

F. *gerontoxon*; arc *senil*. - I. *gerontoxon*; arcus *senilis*. - T. *Gerontoxon*; Arcus *senilis*. - S. *gerontoxon*; arco *senil*.

Col termine *gerontoxon* s'intende un'opacità anulare periferica della cornea, di colore grigiastro, che spesso appare negli individui al disopra dell'età media. Quest'alterazione è bilaterale e simmetrica e si distingue dall'*embriotoxon*, che è un'affezione congenita, per la presenza di un anello di tessuto corneale trasparente in sede limbare.

Si tratta di un'infiltrazione lipoidosica degli strati corneali con una parziale e progressiva obliterazione dei capillari della regione limbare. Secondo Coppo e coll. il g. è sintomo di una vasculopatia arteriosclerotica generalizzata.

V, anche: CORNEA (IV, 1108).

GIUSEPPE CRISTINI

GESSE

Sin.: apparecchi gessati. - F. *plâtres*. - I. *gypsum*; *plaster*. - T. *Gipse*; *Verband*. - S. *yesos*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 133). - Generalità. Materiali e strumentario (col. 133). - Indicazioni (col. 136). - Tecnica generale (col. 137). - Inconvenienti e danni (col. 139). - Tecnica in particolare (col. 139): Apparecchi gessati per la colonna vertebrale. - Apparecchi gessati per il bacino e gli arti inferiori. - Apparecchi gessati per gli arti superiori.

Cenni storici

Il primo che, per immobilizzare un arto a scopo terapeutico, propose e usò una benda di cotone su cui era distribuito uno strato uniforme di polvere di gesso, fu, nel 1852, Antonius Mathijssen, chirurgo militare olandese. La benda, una volta imbevuta d'acqua, veniva applicata all'arto lesionato e la reazione chimica che ne seguiva provocava l'indurimento della benda stessa ottenendo così un apparecchio immobilizzante di lunga durata e di facile applicazione. Già però negli scritti del «Corpus Hippocraticum» (400 a. C.) venivano descritte tecniche per il trattamento delle fratture e lussazioni con fasciature particolari. Nei libri di Celso, Galeno e Avicenna compare per la prima volta il concetto di materiali plasmabili (fascie con miscela di farina e cera). Nel sec. XVIII e nei primi anni dell'800, per l'immobilizzazione di arti venivano usati bendaggi imbevuti di farina e albume d'uovo (Cheselden, 1688-1752), canapa grezza e albume d'uovo (Moscato, 1739-1824), gesso colato in cassettoni bivalve (Münzer, Keyl e Dieffenbach), bendaggi imbevuti d'amido (Seutin, 1836).

Generalità. Materiali e strumentario

La tecnica più comune consiste nel bendaggio circolare con fasce gessate, oppure nell'applicazione di stecche o lenzuolini gessati. L'esecuzione corretta di un apparecchio gessato richiede i seguenti materiali: maglia tubulare; cotone di Germania; fascia o stecca o lenzuolino gessato; fascia amidata pesante per rifinitura (fig. 1).

Maglia tubulare: composta di cotone tipo jersey o di tessuto sintetico (mussola di poliuretano), è confezionata in tubi di diametro variabile da 3 cm (per piede di bam-

bino) a 36 cm (per tronco di adulto). Il suo compito è di evitare il contatto della pelle con il cotone, molto spesso causa di irritazione. In alcuni casi, però, per la confezione degli apparecchi gessati si applica il cotone o addirittura le bende gessate direttamente sulla cute.

Cotone di Germania: è un'ovatta in lamine sottili, compresse, con superfici ricoperte da un leggero strato di sostanza albuminoide. Viene preparata in rotoli di altezza variabile da 5 a 20 cm. In qualche caso il cotone può essere sostituito da lamine di feltro. In questi ultimi anni il cotone è stato sostituito da materiale sintetico (cellulosa), appositamente confezionato in rotoli delle stesse dimensioni del cotone di Germania. Questo materiale presenta il vantaggio di una più facile adattabilità alla superficie del segmento da immobilizzare, è inalterabile e può essere sopportato anche da quei pazienti che



Fig. 1. A) Maglia tubulare di cotone, in rotoli di varie altezze. B) Cotone di Germania in rotoli di varie altezze. C) Bende gessate di varie altezze in confezione ermetica per la lunga conservazione; in basso le stesse senza involucro. D) Benda Cellona di 20 cm di altezza. E) Rotolo di garza amidata per rifinitura di 15 cm di altezza. F) Rotoli di garza comune per rifinitura di varie altezze.

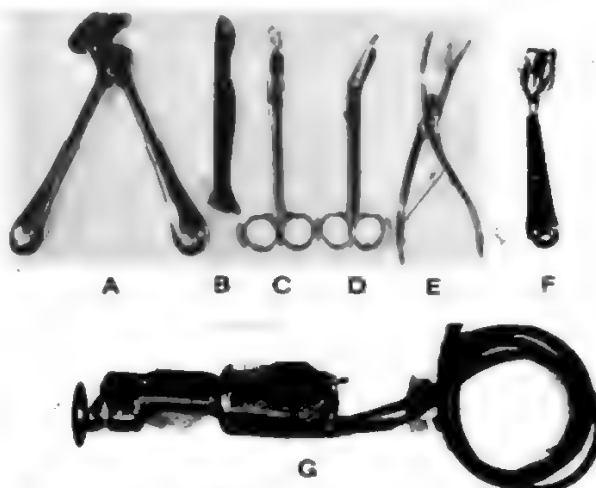


Fig. 2. A) Forbice di Stille per l'apertura degli apparecchi gessati. B) Bisturi da gessi. C) Forbice per la rifinitura degli apparecchi gessati. D) Forbice a branca angolata e bottonuta per tagliare la maglia ed il cotone. E) Pinza per apertura o slabbatura degli apparecchi gessati. F) Divaricatore da gessi. G) Sega a lama circolare oscillante per l'apertura o fenestrazione degli apparecchi gessati.

presentano reazioni allergiche al cotone. Sono pure in commercio rotoli di cotone paraffinato idrorepellente per la preparazione di gessi speciali.

Fascia gessata: è costituita da garza a trama larga (quadrati di 1 mm di lato), imbevuta di modica quantità di amido (che ne rallenta la presa e ne permette la modellatura finale) e cosparsa di polvere di gesso (solfato di calcio semi-idrato: $2 \text{ Ca SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). La presa del gesso può essere influenzata da sostanze varie che ne accelerano o ne rallentano il processo chimico. Fra le prime ricordiamo l'allume di rocca e il sale da cucina; fra le seconde la glicerina, l'amido, il fosfato sodico. La preparazione delle fasce gessate, fino a qualche tempo fa, veniva effettuata cospargendo la polvere di gesso sulla garza amidata a mano o con macchine speciali. Oggi vi sono ditte che le forniscono in confezioni di lunga durata sia in rotoli di varia altezza che sotto forma di stecche o lenzuolini. Vi sono pure in commercio fasce gessate speciali (Cellona) che sono ottenute facendo aderire la polvere di gesso alle

numerosi modelli all'uopo costruiti ricordiamo l'apparecchio a sospensione di Delitala, il letto di Schede, cui sono state apportate modifiche da vari AA. (Putti, Delitala, Scaglietti, Casuccio e Agostini), il letto di Risser, etc. (fig. 3).

Indicazioni

Il riposo della parte lesa, principio terapeutico generale, trova il massimo della sua applicazione nelle affezioni degli organi di movimento. È questa l'indicazione del bendaggio gessato: insostituibile per la cura dei traumi e delle fratture (v.); utile e necessario nelle flogosi acute e croniche, specifiche e non specifiche, delle ossa e delle articolazioni, per sedare il dolore e favorire i processi riparativi. Altra indicazione del bendaggio gessato è costituita dal mantenimento della correzione cruenta o incruenta di deformità congenite o acquisite e dall'immobilizzazione di segmenti di arto dopo interventi sul sistema nervoso periferico. Oggi l'apparecchio gessato è meno usato che

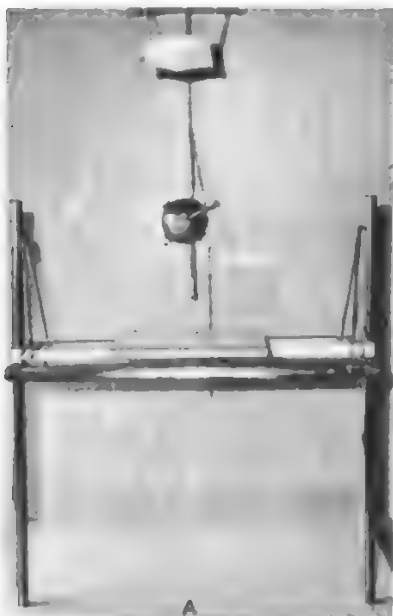
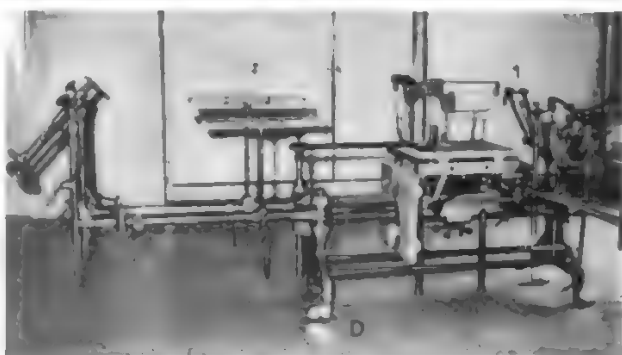
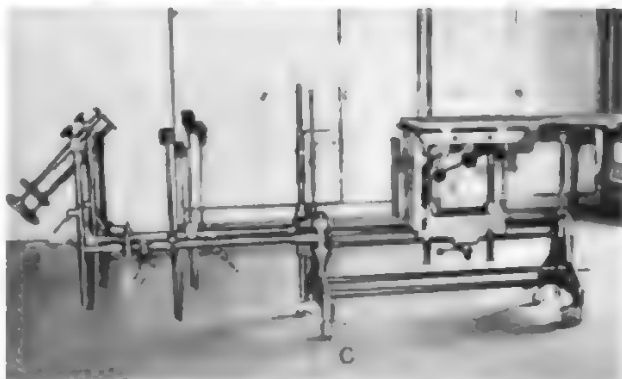
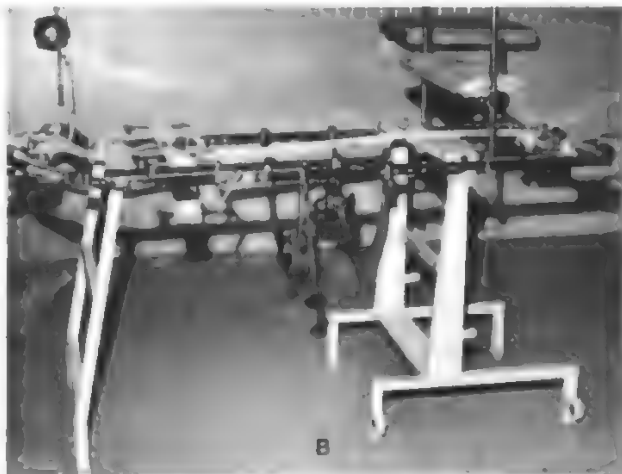


Fig. 3. A) Apparecchio di sospensione di Delitala per la confezione di minerve, busti, cinture pelviche e apparecchi toracobrachiali. B) Letto di Risser per la confezione di busti correttivi per scoliosi e dorso curvo. C) Letto di Schede modificato disposto per la confezione di apparecchi per gli arti inferiori. D) Lo stesso predisposto per la confezione di busti gessati.



fibre tessili mediante un processo chimico-fisico e che vengono usate quando si rendono necessarie una presa più rapida e una maggior leggerezza dell'apparecchio gessato. In quei particolari casi in cui si prevede che l'apparecchio gessato possa venire a contatto con liquidi organici o immerso nell'acqua, viene usata la benda Cellamin nella quale il gesso viene fissato alla benda mediante l'aggiunta di una resina sintetica e di un catalizzatore. Altri tipi di materiale sintetico vengono ora proposti per la confezione di apparecchi contentivi; ma riteniamo che tali materiali non possano rientrare in questa sede.

Garza amidata per rifinitura: è una garza imbevuta di amido in strato pesante, che viene usata per fissare la maglia tubulare.

Strumentario: la confezione di un apparecchio gessato richiede uno strumentario particolare consistente in: catini a grande diametro e profondità dove immergere nell'acqua le fasce gessate; forbici e bisturi di particolare foggia e robustezza per la rifinitura dell'apparecchio gessato, l'apertura e la rimozione del quale sono facilitate dall'uso della sega elettrica a lama oscillante (fig. 2).

Quasi sempre è necessario disporre di particolari apparecchi su cui adagiare o sospendere il paziente. Tra i

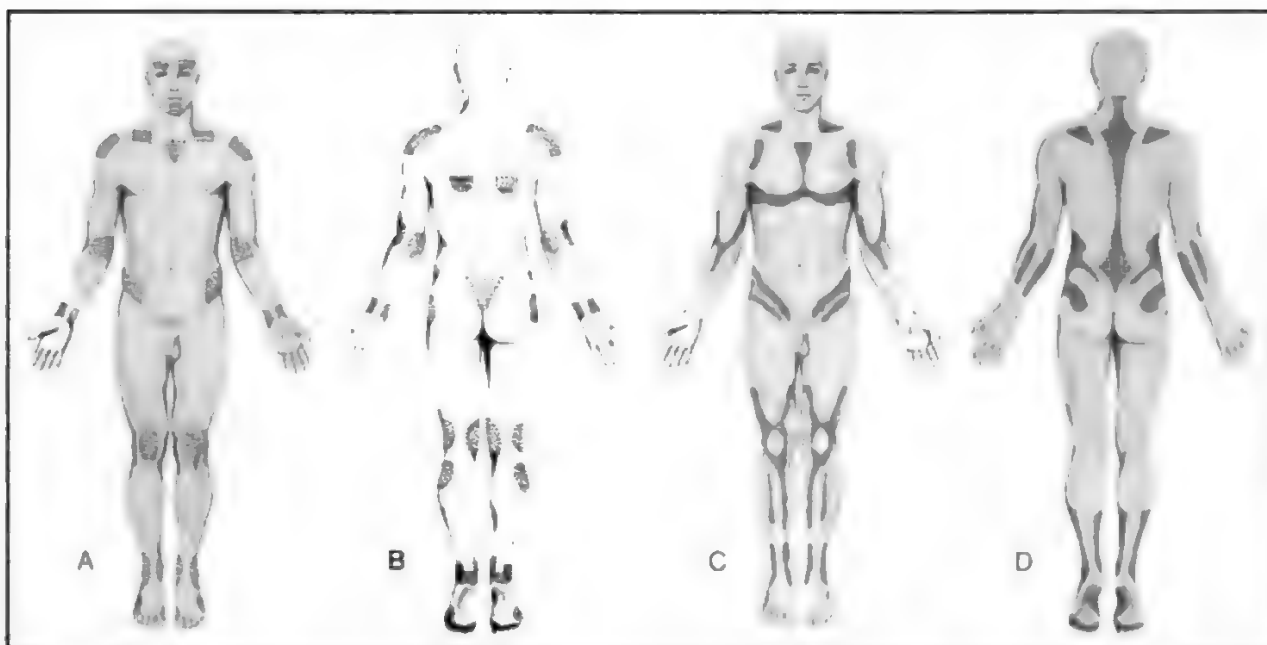


Fig. 4. In A) e B) sono indicate le zone che devono essere particolarmente protette ed imbottite perché sedi più frequenti di decubiti. In C) e D) sono indicate le zone che devono essere modellate per ottenere una più perfetta immobilizzazione.

in passato grazie ai progressi fatti in campo farmacologico e in quello chirurgico. Gli antibiotici e i farmaci antinfiammatori hanno infatti ridotto di molto il tempo di guarigione di molte malattie infiammatorie croniche; i nuovi tipi di artroprotesi e di mezzi di sintesi metallici (placche, viti, chiodi endomidollari, etc.) risolvono molti casi di artrosi e di lesioni traumatiche senza che sia necessaria l'applicazione di apparecchio gessato.

Tecnica generale

Quando è possibile è bene far precedere alla confezione dell'apparecchio gessato un bagno di pulizia e l'aspirazione della parte da immobilizzare con polveri eudermiche. Si applica quindi la maglia tubulare di diametro opportuno e di lunghezza tale da superare la parte da immobilizzare. Dopo aver applicato la maglia si dispone il paziente sull'apparecchio a sospensione verticale, se si deve confezionare un busto gessato o una minerva gessata o un apparecchio toracobrachiale, sul tavolo a trazione orizzontale per la confezione di apparecchi per arti inferiori, o sul letto di Risser per apparecchi gessati correttivi della scoliosi o dorso curvo. Si avvolge quindi circolarmente il cotone a giri embricati più abbondanti in corrispondenza delle sporgenze ossee (fig. 4). S'immergono nell'acqua tiepida le fasce gessate in numero e altezza proporzionali alla parte da immobilizzare. La fascia gessata immersa in acqua va abbandonata a sé stessa ed è pronta per l'uso quando non vi è più la comparsa di bollicine gassose sulla superficie liquida. Appena la fascia è pronta la si sprema leggermente e la si gira intorno alla parte da immobilizzare impugnandola a piena mano e impastandola man mano che si avvolge con il palmo (fig. 5). Dopo aver terminato di avvolgere le fasce gessate, si gira una fascia di garza asciutta, che serve ad espellere l'acqua superflua e a modellare l'apparecchio.

La modellatura è un tempo importante poiché consente di adattare in modo perfetto l'apparecchio alla parte, seguendone le sporgenze e le rientranze e rendendo quindi



Fig. 5. In alto: modo corretto di girare la fascia gessata: va guidata dal palmo della mano, mentre il pollice esercita una pressione uniforme per tutta l'altezza della fascia. In basso: modo scorretto di girare la fascia gessata: il pollice esercita una pressione maggiore su di un punto della fascia, per cui si creano strozzamenti, «stringhe», che possono causare disturbi di circolo o decubiti.

più rigorosa l'immobilizzazione (fig. 4); deve essere iniziata quando comincia la presa del gesso e continuata sino a presa ultimata. A modellatura finita segue la *refinitura* che consiste nel recentare con bisturi o forbici le parti eccedenti dell'apparecchio gessato e nel ribattere lungo i bordi di questo la maglia tubulare che viene poi fissata al gesso con un giro di benda amidata.

La *rimozione* dell'apparecchio gessato si esegue mediante uno o più tagli longitudinali praticati con una sega a lama circolare oscillante. In mancanza di questa o in casi particolari, per la rimozione del g. viene usata la forbice di Stille.

Apparecchi gessati a valve: si tratta di apparecchi che possono venire rimossi e indossati con tutta facilità consentendo al paziente di liberarsi dell'apparecchio in determinate occasioni. La tecnica consiste nel praticare due tagli sui lati dell'apparecchio in modo da formare due valve, che vengono rifinite con la maglia e il cotone, fissate con la garza amidata e quindi fornite di cinghie e fibbie che ne facilitano l'applicazione e la rimozione. A volte è sufficiente l'applicazione di una sola valva.

Inconvenienti e danni

Quando si prepara un apparecchio gessato si deve sempre ricordare che la sua applicazione può essere causa di danni più o meno gravi: di qui la necessità che la tecnica sia scrupolosamente corretta e che il paziente sia seguito attentamente nelle prime ore dopo la confezione dell'apparecchio. In modo particolare si deve porre attenzione alla diminuzione della temperatura e alle modificazioni del colore della cute nella parte distale dell'arto non coperta dall'apparecchio, all'eventuale presenza di edema, all'insorgenza del dolore e di disturbi della sensibilità. L'instaurarsi di un disturbo di circolo può essere evitato aprendo longitudinalmente l'apparecchio per tutta la lunghezza e per tutto il suo spessore inclusi cotone e maglia.

I danni provocati dall'apparecchio possono essere generici, quali l'atrofia muscolare e la rigidità articolare, e intrinseci, quali le piaghe da decubito, la gangrena, la paralisi ischemica di Volkmann, la paralisi dei nervi periferici. I primi sono in parte da imputare al g. e in parte a spine irritative legate al processo morboso per il quale il paziente è stato immobilizzato; ciò è stato dimostrato da Scaglietti e Casuccio in uno studio sperimentale condotto su articolazioni normali. Gli altri danni invece sono dovuti ad errori di tecnica nella confezione e applicazione dell'apparecchio gessato. Si deve ancora ricordare che i grandi apparecchi pelvi-podieni e i corsetti gessati possono determinare paresi intestinali o gravi dilatazioni acute di stomaco.

Tecnica in particolare

Per l'immobilizzazione delle diverse regioni del corpo sono richieste apparecchiature e particolarità tecniche speciali, alle quali viene fatto cenno nei capitoli che seguono.

Apparecchi gessati per la colonna vertebrale

Gli apparecchi gessati destinati ad immobilizzare segmenti della colonna vertebrale prendono il nome di *corsetti* o *busti*; i tipi più comuni sono quelli per: a) il rachide cervicale e cervicodorsale; b) il rachide dorsale e dorsolombare; c) il rachide lombare e lombosacrale.

1. *Rachide cervicale e cervicodorsale*. - Per immobilizzare questo tratto di colonna vertebrale l'apparecchio dovrà interessare il capo, il collo e il torace. Tale

tipo di apparecchio prende il nome di *gorgera* o *minerva gessata*. Lo scopo della gorgera è quello di immobilizzare le vertebre cervicali e le prime dorsali per mezzo di un doppio punto di appoggio: la base del cranio in alto e il cingolo scapolare in basso.

Per la confezione della minerva gessata ci si serve dell'apparecchio di sospensione murale (figg. 3, A e 6). All'ammalato, seduto sull'apposito sostegno, o in piedi, viene fatta indossare la maglia tubulare: un tratto, di diametro maggiore, destinato a proteggere il torace, e un tratto di diametro inferiore, per la protezione del collo e della testa. Si procede quindi alla sospensione dell'ammalato alla crociera di trazione con due strisce di garza robusta, lunghe 70-80 cm e larghe 7-8, spalmate di vaselina e applicate l'una in corrispondenza del mento e l'altra alla nuca del paziente, in modo che le estremità di ciascun cappio, incrociandosi con quelle dell'altro, possano essere annodate sulla branca della crociera dal lato opposto (fig. 6, B). Orientando opportunamente la crociera è possibile modificare l'atteggiamento della testa del paziente. I punti di appoggio della minerva gessata che richiedono particolare imbottitura sono: le clavicole, la regione acromio-claveare, il mento, l'angolo della mandibola, la mastoide, l'occipite. Dopo aver applicato il cotone di Germania con particolare accuratezza nei punti sporgenti, si girano le fasce gessate (alcune dovranno essere alte pochi cm per il collo e la testa) curando di rinforzare particolarmente il mento, la nuca e la zona di passaggio cervico-toracica, che costituiscono i punti deboli. La modellatura dovrà essere particolarmente accurata al mento, al margine inferiore e all'angolo della mandibola, alle mastoidi, alla nuca, alle clavicole, alle scapole, al solco vertebrale cervico-dorsale (fig. 6, C e D).

2. *Rachide dorsale e dorsolombare*. - Il corsetto deve interessare tutto il tronco comprese le spalle e il bacino. Il suo scopo è quello di immobilizzare il rachide dorsale e lombare facendo presa sulle spalle, sul tronco, sul bacino. A seconda che l'ammalato possa mantenere o meno la stazione eretta, per il tempo occorrente alla confezione dell'apparecchio gessato, ci si serve, come apparecchio di sostegno, della sospensione a muro di Delitala (fig. 3, A), ovvero di un letto di trazione orizzontale (fig. 6, E). I punti di appoggio che richiedono cura particolare sono: le spine e le creste iliache, le costole, il sacro, le regioni acromion-clavicolari. Nel caso di sospensione verticale, l'operatore dovrà, con i primi giri di fascia gessata, ancorare saldamente il bacino alla sbarra orizzontale, ribattendovi intorno la fascia. Nella trazione orizzontale si avrà cura di rinforzare la regione in cui passa la cinghia reggischiene. La modellatura deve interessare particolarmente le creste iliache, la regione vertebrale, le scapole, le clavicole, il torace.

3. *Rachide lombare e lombosacrale*. - Il corsetto deve comprendere il tronco, dal bacino alle ascelle, spalle escluse; in alcuni casi (ad es. lomboartrite) sarà sufficiente una *cintura pelvica*. Lo scopo è quello di immobilizzare il rachide lombare facendo presa al bacino e al torace. Per la confezione ci si serve dell'apparecchio a sospensione di Delitala; l'ammalato viene disposto come per il corsetto gessato con spalle, e la tecnica di confezione è la medesima. Mancando la presa alle spalle, la modellatura dovrà essere particolarmente accurata ai fianchi, al torace, alla regione vertebrale, alle scapole.

4) Un cenno particolare meritano i busti gessati per la correzione delle deformità del rachide. Nella fig. 7 è rappresentato il letto di Risser, con il quale si possono confezionare busti per la cura della scoliosi e del dorso

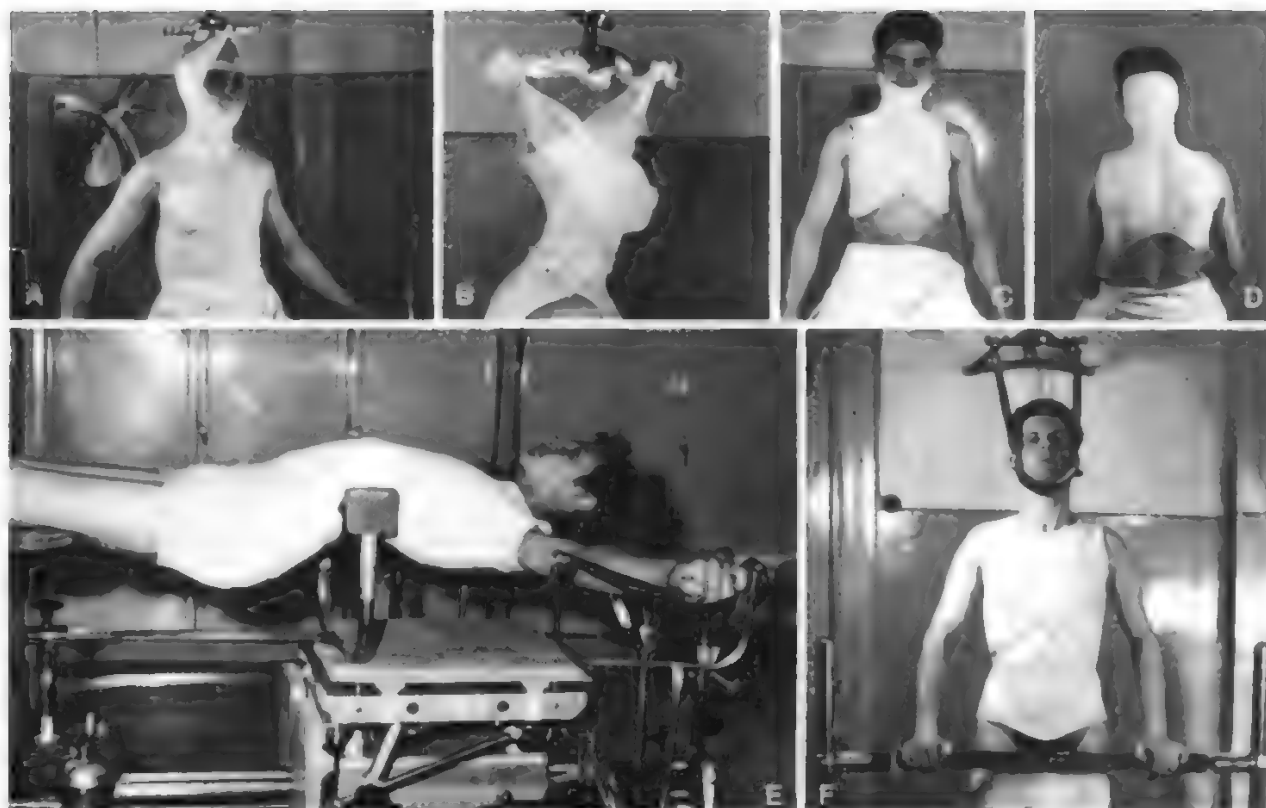


Fig. 6. Apparecchi gessati per la colonna vertebrale: *A e B*) applicazione della maglia tubulare per la confezione della minerva gessata; particolare della fissazione del capo alla sospensione di Delitala; *C e D*) la minerva gessata a confezione ultimata vista dal davanti; vista da dietro; *E*) paziente posto sul letto di Schede durante la confezione di busto gessato; *F*) paziente sulla sospensione di Delitala con busto gessato a confezione ultimata.

curvo giovanile. Nel primo caso il paziente viene disteso supino sul piano del letto costituito da una lunga striscia di robusta tela larga 12 cm, sulla quale appoggia la regione vertebrale dalla Cvii al sacro. Il capo viene sostenuto in trazione da un'apposita fionda. In un primo tempo si confeziona la parte di apparecchio che comprende il bacino e la parte bassa del rachide lombare; in un

secondo tempo, dopo aver corretto la posizione del rachide con i tiranti che fanno presa sul gesso del bacino e con i cuscinetti di feltro che comprimono in corrispondenza dei gibbi costali, si applica la parte di apparecchio corrispondente al tronco e, nel caso di presenza di curve scoliotiche interessanti il tratto dorsale alto e cervicale, anche al collo e alle regioni occipitali e mandibolari.

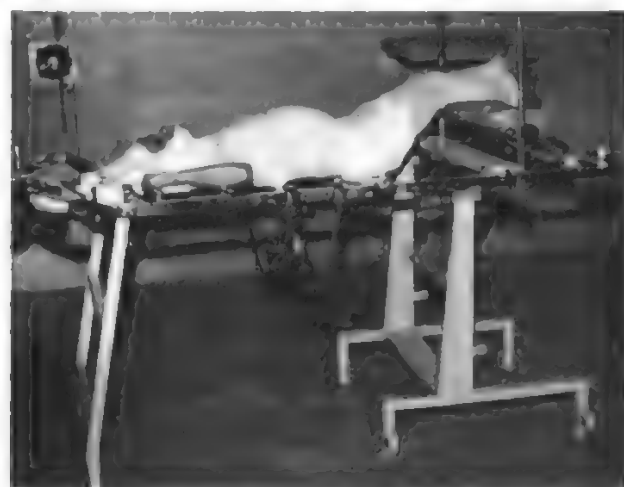


Fig. 7. Apparecchi gessati per scoliosi e dorso curvo. *Sopra*: apparecchio gessato confezionato su letto di Risser. *A destra*: lo stesso a confezione ultimata.



Nei casi di dorso curvo il busto gessato, che si può confezionare sullo stesso tipo di letto, è detto, per la sua particolare forma e funzione, «antigravity» in quanto obbliga il paziente a sostenersi in posizione eretta agendo sui muscoli erettori del tronco, provocando così una correzione sia attiva che passiva. Anche questo apparecchio gessato si confeziona in due tempi: dapprima la parte che avvolge il bacino e in seguito, dopo aver posto il paziente in modo tale da annullare la lordosi lombare e iperesteso il tratto dorsale, si applica la parte di apparecchio che circonda il torace.

5. I lettini gessati sono apparecchi atti ad immobilizzare il tronco e a correggere deformità del rachide nei bambini durante il periodo in cui rimangono distesi. Il lettino, infatti, consiste in una valva gessata posteriore, anteriore o laterale secondo l'indicazione, realizzata con bende e lenzuolini gessati applicati sul paziente tenuto in posizione corretta. L'apparecchio viene poi essiccato, rifilato, imbottito e quindi montato su una tavola di legno per mezzo di supporti.

Apparecchi gessati per il bacino e gli arti inferiori

Per immobilizzare il bacino occorre comprendere nell'apparecchio gessato la base del torace e l'arto inferiore fino al ginocchio. Per l'immobilizzazione dell'anca e del femore l'apparecchio gessato dovrà interessare il tronco fino all'arcata costale e tutto l'arto inferiore, piede in-

cluso (apparecchio pelvi-podieno), ovvero sino ai malleoli (grande apparecchio d'anca), o sino al ginocchio escluso (apparecchio d'anca senza ginocchio). Per la confezione di apparecchi gessati di bacino e di arti inferiori ci si serve dell'apposito letto da g., tipo Schede. L'ammalato sarà posto su tale letto con il sacro appoggiato sul reggibacino e l'arto inferiore, eventualmente in trazione per mezzo di «zampale», appoggiato sul regginocchio, ovvero sostenuto da un assistente. Le regioni da proteggere maggiormente col cotone sono: il sacro, l'ischio, le spine iliache, il ginocchio, i malleoli, il calcagno. Tra dito e dito è opportuno interporre un po' di ovatta. Nel caso che l'arto sia sostenuto dal regginocchio, sulla cinghia di quest'ultimo, previa vaselinatura, dovranno essere state poste alcune falde di cotone. Quale che sia l'estensione dell'apparecchio gessato (comprendente o meno tutto l'arto inferiore), la tecnica di confezione è la medesima. La maglia tubulare è divisa in due tratti: uno di diametro maggiore per il tronco e l'altro di diametro minore per l'arto. I punti richiedenti particolare imbottitura sono le spine e le creste iliache, il ginocchio, la testa del perone, i malleoli, il calcagno. Le fasce gessate dovranno essere srotolate verso il lato opposto a quello dell'arto interessato badando di fare alcuni giri ad «8» in corrispondenza dell'anca (bacino, femore), del ginocchio e del piede. Dovrà essere posta molta attenzione a ricoprire completamente l'ischio e a rinforzare

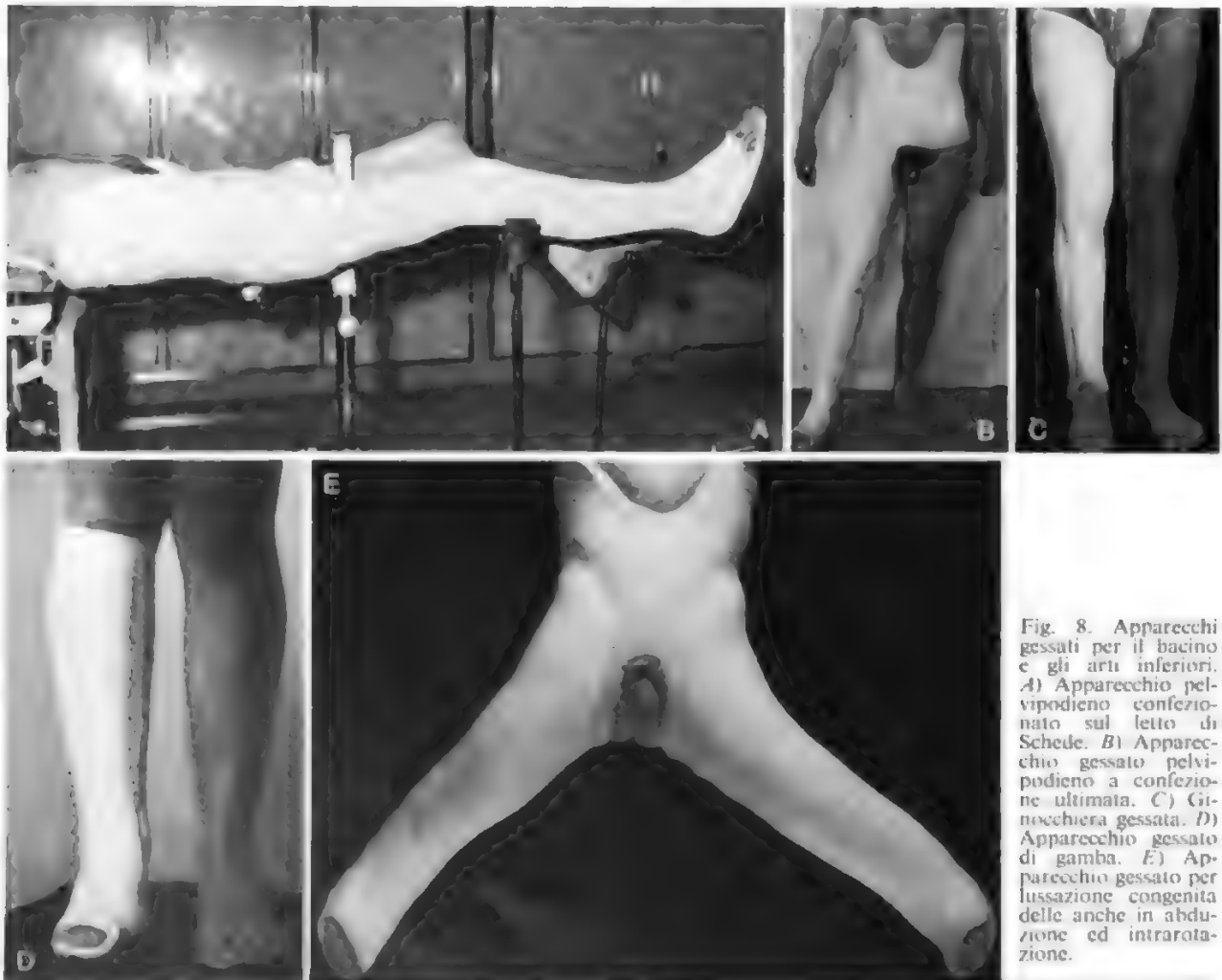


Fig. 8. Apparecchi gessati per il bacino e gli arti inferiori. A) Apparecchio pelvi-podieno confezionato sul letto di Schede. B) Apparecchio gessato pelvi-podieno a confezione ultimata. C) Ginocchiera gessata. D) Apparecchio gessato di gamba. E) Apparecchio gessato per lussazione congenita delle anche in abduzione ed intrarotazione.

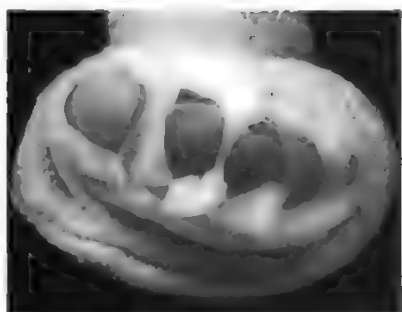


Fig. 9. Prima di immobilizzare il piede con apparecchio gessato si deve porre una falda di cotone di Germania tra le dita e quindi l'avampiede viene avvolto da una striscia di cotone. Successivamente viene svolta la maglia tubulare dall'alto al basso.

i punti deboli, che sono: la regione inguinale, il ginocchio, il collo del piede. La modellatura dovrà essere particolarmente accurata all'ischio, al gran trocantere, ai condili femorali, alla rotula, alla cresta tibiale e ai malleoli (fig. 8, A e B).

Per l'immobilizzazione del *ginocchio* si confeziona un apparecchio gessato che prende il nome di ginocchiera, dalla plica inguinale ai malleoli; a volte per un'immobilizzazione più rigorosa s'incluse anche il piede. L'ammalato viene posto anche in questo caso sul letto da g.; il piede è sorretto da un assistente ovvero assicurato al sistema di trazione. La maglia tubulare, durante la confezione dell'apparecchio, dovrà essere tenuta ben distesa e stirata, sia verso l'alto che verso il basso, per mezzo di qualche fettuccia di garza tenuta dall'ammalato o da un infermiere. Nello svolgere le fasce gessate si dovrà avere cura di stringere bene i giri alla radice della coscia, eventualmente passando un giro di fasce intorno al bacino per ancoraggio. Per evitare che l'apparecchio sia troppo largo alla radice della coscia, si dovrà avere cura che l'arto sia mantenuto in estensione della coscia rispetto al bacino e in leggera abduzione. La modellatura riguarderà la radice dell'arto, i condili femorali, la rotula, i malleoli, la cresta tibiale (fig. 8, C).

Per le affezioni delle ossa della gamba si confezionano apparecchi gessati estesi dal terzo medio della coscia a tutto il piede. Questi possono essere confezionati anche senza l'ausilio del letto di Schede, al quale si dovrà ricorrere, invece, in quei casi in cui l'arto dovrà essere traziionato nel corso della confezione dell'apparecchio. L'ammalato, al solito, è posto sul reggibacino, mentre il regginocchio sostiene l'arto leso in corrispondenza del terzo inferiore della coscia (il ginocchio dovrà essere in flessione di ca. 30-40°). Per la trazione lo «zampale», che intralcierebbe la confezione, può essere vantaggiosamente sostituito dalla cravatta di Delitala.

La modellatura deve essere accurata particolarmente alla regione sovracondiloidea, alla rotula, alla cresta tibiale e ai malleoli.

Per l'immobilizzazione dell'*articolazione tibiotarsica* e del *piede* è sufficiente un apparecchio gessato comprendente la gamba e il piede, chiamato anche stivaletto o gambaletto (fig. 8, D).

Gli apparecchi per la cura della *lussazione congenita dell'anca* (v.) devono comprendere il tronco dalla base del torace e tutto l'arto dal lato dell'anca lussata. Quello in prima posizione di Paci-Lorenz (abduzione di 90°, massima extrarotazione esterna, gamba flessa sulla coscia di 90°) deve essere confezionato sul piccolo paziente posto sul reggibacino del letto di Schede a cui viene fissato con due strisce di garza dopo che, in narcosi, è stata ottenuta la riduzione della lussazione. L'apparecchio gessato in seconda posizione di Paci-Lorenz mantiene l'anca estesa e abdotta di 50°, il ginocchio lievemente flessa e tutto l'arto intraruotato di 30°. Accurata deve

essere la modellatura in corrispondenza delle creste iliache e degli ischi (fig. 8, E).

Gli apparecchi per la correzione del *piede torto congenito*, nel periodo in cui è possibile eseguirla incruentamente, si prefiggono di mantenere la correzione ottenuta manualmente, e si estendono dal ginocchio all'estremità delle dita (fig. 9 e 10). Allo scopo di assicurare una maggiore fissità all'apparecchio gessato, la maglia tubulare può essere fatta aderire alla cute mediante una sostanza adesiva (adesol). L'imbottitura dell'apparecchio gessato dovrà essere costituita da uno strato molto sottile di ovatta e da qualche batuffolo di cotone posto fra dito e dito.

Apparecchi gessati per gli arti superiori

1. *Cingolo scapolomeroale e omero*. - L'apparecchio gessato comprende il torace e tutto l'arto superiore con esclusione della mano. Per la confezione di questo tipo di apparecchio denominato *toraco-brachiale*, ci si può servire dell'apparecchio a sospensione di Delitala oppure del letto di Schede su cui è stato montato il dispositivo reggischiena e reggitesta (fig. 11, A). La maglia tubulare sarà anche qui costituita da due segmenti, uno per il torace e l'altro, di diametro minore, per l'arto superiore. L'imbottitura con ovatta dovrà essere particolarmente curata in corrispondenza della clavicola, dell'olecrano, delle apofisi stiloidi, dell'ulna e del radio.

2. *Gomito*. - Per immobilizzare il gomito, ove non esistano indicazioni speciali che impongano la confezione di un apparecchio toraco-brachiale, è sufficiente un apparecchio che si estenda dalla radice dell'arto al polso, denominato *apparecchio gessato di braccio* (fig. 11, B). Se si vuole bloccare la pronosupinazione dell'avambraccio, l'apparecchio dovrà estendersi sino alle metacarpo-falangee. L'imbottitura dovrà essere particolarmente curata al gomito e al polso; la modellatura, in corrispondenza dell'olecrano, dell'epicondilo ed epitroclea e lungo le diafisi delle due ossa dell'avambraccio.

3. *Avambraccio e polso*. - La loro immobilizzazione richiede apparecchi che si estendano dal terzo distale del braccio o dalla piega del gomito alle metacarpo-falangee (fig. 11, C); la modellatura dovrà essere particolarmente curata al polso e lungo le diafisi ulnare e radiale.

4. *Mano e dita*. Per immobilizzare i metacarpali si

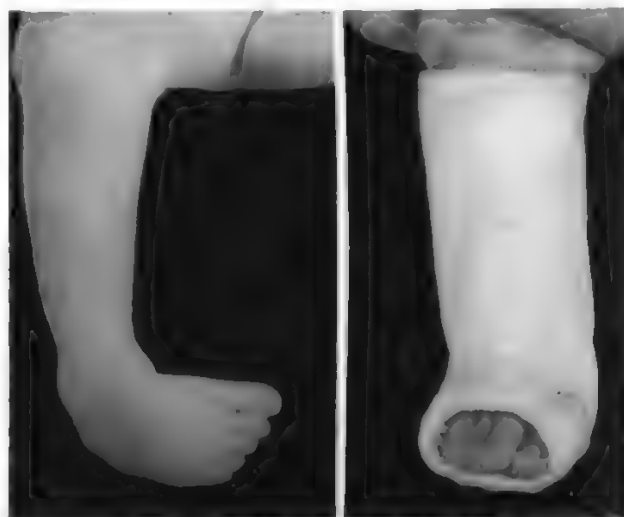


Fig. 10. A sinistra: piede equino varo supinato congenito. A destra: lo stesso dopo correzione manuale ed immobilizzazione con apparecchio gessato.



Fig. 11. Apparecchi gessati per gli arti superiori. A) Apparecchio gessato toracobrachiale confezionato su letto di Schede. B) Apparecchio gessato di braccio. C) Apparecchio gessato di polso.

dovranno eseguire piccoli apparecchi gessati che comprendano il polso, il palmo della mano e il dito corrispondente al metacarpale malato. Per immobilizzare le falangi basterà che l'apparecchio comprenda il palmo della mano e il dito corrispondente alla falange malata.

Bibliografia

- Alexandre J. et al., *Confection, entretien et surveillance des appareils plâtrés*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale - Kinésithérapie. Rééducation fonctionnelle*, 26160 A10, 1970, Ed. Techniques, Paris.
- Charnley J., *The Closed Treatment of Common Fractures*, 1950, Livingstone, Edinburgh.
- Geckler E. O., *Plaster of Paris Techniques*, 1948, Baillière, Tindall & Cox, London.
- Les appareils plâtrés en chirurgie et en orthopédie*, 1961, Laboratoires Fisch, Paris.
- Mathijssen A., *Nieuwe Wijze van Aanwending van het Gipsverband bij Beenbreuken*, 1852, van Loghem, Haarlem.
- Mollica A., Bonfiglio G., *Atlante di tecnica degli apparecchi gessati*, 1977, Verducci, Roma.
- Morandi G., *Tecnica degli apparecchi gessati*, 1948, Ed. Sci. Ist. Rizzoli, Bologna.
- Putti V., *Chir. Organi Mov.*, 1938, 24.
- Rinonapoli G., *Arch. Med. Chir.*, 1937, 6.
- Scaglietti O., Casuccio C., *Chir. Organi Mov.*, 1936, 21.
- Seutin L., *Du bandage amidonné, ou recueil de toutes les pièces composées sur ce bandage depuis son invention jusqu'à ce jour*, 1840, Tircher, Bruxelles.
- Valentin B., *Z. Orthop.*, 1956, 87.
- Zucchi N., *La inmovilización enyesada*, 1945, El Ateneo, Buenos Aires.

CALOGERO CASUCCIO E GIORGIO GRAZIATI

GESTALTTHEORIE (TEORIA DELLA FORMA)

Sin.: psicologia della forma; gestaltismo; configurazionismo. - F. *théorie de la forme; psychologie de la forme; gestaltisme*. - I. *gestalt theory; gestalt psychology; gestaltism*. - T. *Gestalttheorie; Gestaltpsychologie*. - S. *teoría de la forma; psicología de la forma; gestaltismo*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 147). - Movimento stroboscopico (col. 149). - Leggi della segmentazione del campo visivo (col. 150). - Fenomeni di costanza percettiva (col. 154). - Applicazioni cliniche della Gestalttheorie (col. 155).

Cenni storici

Nel secolo scorso, con la nascita della psicologia scientifica, ricercatori quali Wundt, Fechner, Müller, Titchener,

affrontarono lo studio della percezione (come pure delle altre funzioni psichiche) con la stessa impostazione metodologica associazionistica e meccanicistica che si era rivelata tanto fertile nel campo delle altre scienze naturali. Il loro proposito era infatti quello di cogliere, attraverso il minuto frazionamento dell'oggetto di studio, i cosiddetti «elementi fondamentali» o, nel caso specifico della percezione, le «sensazioni elementari». Questa idea, d'altra parte, sembrava giustificata dal fatto che l'immagine di un oggetto posto di fronte a noi stimola un certo numero di coni e di bastoncelli, e l'unità di quello verrebbe quindi a frammentarsi in un insieme di piccole aree retiniche adiacenti tra loro, di «atomi» sensoriali che sarebbero la base della percezione di quell'oggetto. Ancora, un oggetto di dimensioni limitate stimola un numero relativamente piccolo di coni e bastoncelli; se l'oggetto è più grande si sommerebbero molti altri di questi punti, portando quindi ad un processo puramente spaziale, additivo. *Le impressioni percettive*, così si pensava, *provengono quindi dalla somma delle stimolazioni dei singoli elementi sensoriali*.

È ovvio che, partendo da un'impostazione di questo tipo, si riteneva che per giungere ad una conoscenza del fenomeno percettivo bisognasse prima conoscere le proprietà degli stimoli e delle sensazioni provocate da questi. Ecco allora la nascita della *psicofisica* (nascita che può essere identificata con la pubblicazione dell'opera «*Elemente der Psychophysik*» di Fechner, 1860) la quale voleva giungere a spiegare con metodi rigorosamente scientifici come avviene che uno stimolo (fenomeno fisico) si traduce in sensazione (fenomeno soggettivo, psichico).

A parte l'enorme importanza dei risultati di questi studi (non si può condurre un'indagine approfondita e scientificamente valida dei fenomeni della percezione senza ricorrere ai metodi psicofisici), bisogna notare che il tipo di analisi visto sopra frantumava l'oggetto di studio nel momento stesso in cui pensava di averlo compreso. Per usare un'analogia, si dovette ammettere che l'uso sistematico della lente d'ingrandimento può avere una funzione metodologica utilissima, ma non esauriente. C'è, infatti, il rischio di vedere la parte avulsa dal tutto: e il dato percettivo viene a perdere la sua unitarietà e unicità apparendo come una somma pura e semplice di sensazioni, mentre è chiaro (anche da un'analisi superficiale di certi fenomeni percettivi) che quando percepiamo degli oggetti *abbiamo «che fare sostanzialmente con unità strutturate»*.

La necessità d'impostare lo studio della percezione in modo

diverso, e tenendo conto di quanto affermato ora, è stata sentita fin dagli ultimi anni del secolo scorso, facendosi poi sempre più viva negli anni successivi (Ehrenfels, Meinong, Benussi, Rubin, Katz). Spetta tuttavia alla scuola della *Gestalt* il merito di avere portato il contributo più interessante e fecondo.

Movimento stroboscopico

Il suo inizio può farsi risalire agli esperimenti sul movimento stroboscopico, o fenomeno ϕ , eseguiti da Max Wertheimer (1912). Questo fenomeno insorge quando si presentano alternativamente due linee (a e a') in modo che la scomparsa di una preceda il comparire dell'altra (fig. 1). Si ha l'impressione corrispondente all'oggettivo susseguirsi delle due immagini («prima a e poi a' ») quando l'intervallo che le separa è di ca. $1/5$ di sec (0,20 sec); per un intervallo di $1/50$ di sec (0,02 sec) le linee appaiono contemporaneamente sotto forma di angolo retto (impressione simultanea). Ma se l'intervallo si aggira sul $1/16$ di sec (0,06) si vede uno spostamento alternato da a ad a' e viceversa come se si trattasse di un solo oggetto in movimento invece che di due fermi in

Fig. 1. Movimento stroboscopico. Per spiegazioni v. testo.



Fig. 2. Organizzazione del campo percettivo secondo la vicinanza.



diversa posizione. Non di rado si percepisce anche la gradualità con la quale lo spazio compreso tra posizione di partenza e posizione di arrivo viene percorso dal movimento (*riempimento del campo*).

Il movimento apparente, pur essendo storicamente all'origine della teoria della Gestalt, non era una nuova scoperta, ma dagli studi che essa vi dedicò si formò il concetto che i singoli contenuti percettivi, presentatisi con modalità particolari, non siano mai singolarmente indipendenti, «giustapposti a mosaico» o «uniti semplicemente in aggregati», ma che siano invece

continuamente soggetti ad una spontanea influenza reciproca, ad un fatto cioè di organizzazione. Nella sua conferenza «Über Gestalttheorie» (1925) Wertheimer ridusse l'essenza della teoria alla formula «che esistono insiemi unitari nei quali ciò che avviene a livello globale non è deducibile dalle proprietà dei singoli elementi né dal modo come questi reciprocamente si rapportano, ma che, al contrario, sono le leggi strutturali dell'unità globale quelle che determinano la fenomenologia delle singole parti».

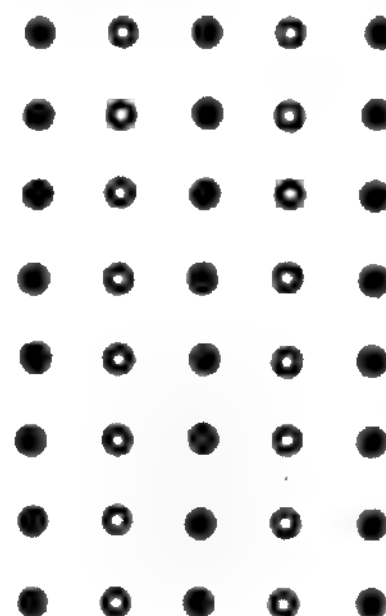
Leggi della segmentazione del campo visivo

Secondo Wertheimer i principali fattori di unificazione o di organizzazione in unità del campo percettivo sono: la vicinanza, la somiglianza, la chiusura, la continuità di direzione, la buona forma, l'esperienza passata.

1) *Vicinanza*: a parità di condizioni le parti più vicine di un insieme percettivo si organizzano nella formazione di un margine dando luogo a delle unità figurali. In fig. 2 vengono raccolte in unità le linee separate da tratti spaziali più piccoli: si formano cioè delle «strisce».

2) *Somiglianza*: quando la situazione stimolante è costituita da un insieme di elementi fra loro diversi, si manifesta, a parità di altre condizioni, la tendenza al costituirsi di unità percettive fra elementi che siano simili in qualche loro aspetto. Nella fig. 3 i cerchi vuoti e i cerchi pieni tendono a costituirsi in unità percettive fra loro distinte. Nel caso esaminato, più che di somiglianza si tratta di uguaglianza cromatica, ma il medesimo effetto hanno le affinità di forma, di grandezza e di altri attributi. Un caso particolare di unificazione per somiglianza è quello determinato dal «destino comune» o più semplicemente dalla somiglianza del comportamento. Questo fattore è stato analizzato da Musatti, che ha sottolineato la forza organizzatrice del movimento. Si costituiscono in unità quelle parti del campo che si muovono insieme o in modo simile o che comunque si muovono rispetto ad altre parti che restano immobili: accade infatti che riusciamo a riconoscere certi oggetti, anche a grande

Fig. 3. Organizzazione del campo percettivo secondo la somiglianza.



distanza, come oggetti diversi solo quando si muovono relativamente agli altri.

3) *Chiusura*: le regioni che sono delimitate da margini chiusi tendono ad essere percepite come figure più facilmente di quelle con contorni aperti o incompleti. Questo fattore è ben illustrato nella fig. 4: in (a) s'impone la segmentazione a «colonnine» formata dalle coppie di segmenti vicini; in (b) di tali unità figurali non rimane traccia: al loro posto c'è lo «spazio vuoto» tra le nuove «figure» rappresentate dai rettangoli cioè dalle zone «chiuse».

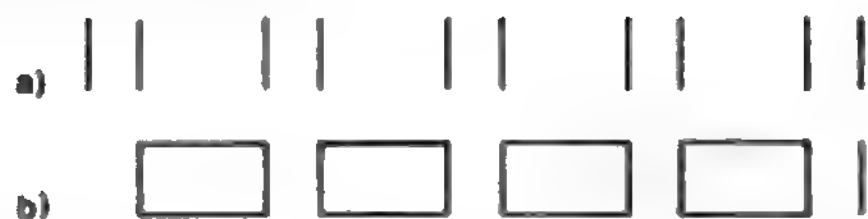


Fig. 4. a) Gli elementi percettivi si organizzano in coppia a causa della vicinanza. b) Si vedono invece gli effetti del fattore « chiusura ».



Fig. 5. a) Vediamo come il fattore « chiusura » sia vinto dal fattore « continuità di direzione ». Solo in b) percepiamo tre distinte unità percettive.

4) *Continuità di direzione*: a parità di altre condizioni s'impone quella unità percettiva il cui margine offre il minor numero di cambiamenti o interruzioni. È questo uno dei fattori più importanti delle organizzazioni percettive.

Nella situazione rappresentata dalla fig. 5, a noi percepiamo una linea curva che si sovrappone ad una greca e non 3 distinte unità percettive come nella fig. 5, b: è evidente che il fattore forma chiusa è vinto dal fattore continuità di direzione.

5) *Buona forma*: è quel fattore per cui il campo percettivo si segmenta in modo che ne risultino unità e oggetti percettivi per quanto possibile equilibrati, armonici, costituiti secondo un medesimo principio in tutte le loro parti, che « si appartengono », che « si richiedono » reciprocamente, che stanno bene insieme.

In fig. 6 le parti (a) e (b) sono, soprattutto in virtù del fattore della chiusura, due figure distinte, ciascuna delle quali possiede una sua definita forma. Ma se queste due figure si fanno avvicinare nel modo indicato in (c), al momento del contatto esse si trasformano di colpo in due altre figure (un cerchio e un esagono) ed è quasi impossibile vedere le due configurazioni di partenza. Nel nuovo insieme ogni linea va a far parte del tutto che le è strutturalmente più congeniale: l'arco di cerchio si congiunge con l'altro arco per formare un cerchio e i segmenti rettilinei si uniscono fra loro per formare un esagono regolare.

La tendenza alla *regolarità*, alla *simmetria*, alla *continuità di direzione* collabora in questo caso a dare al

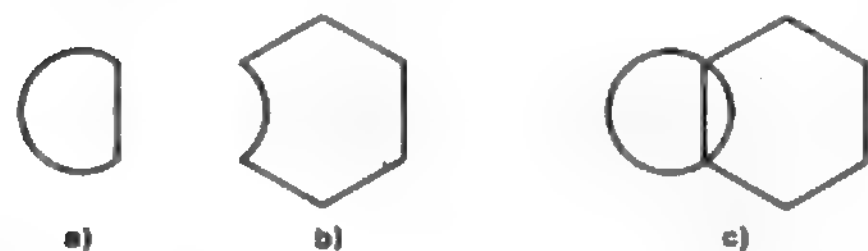


Fig. 6. Effetti della « buona forma » sul campo percettivo. (Per spiegazioni v. testo).

campo percettivo una particolare articolazione al posto delle molte altre « teoricamente » possibili. Una di queste ultime potrebbe essere, ad es., quella della fig. 7, costituita cioè da una « cornice » esterna e da un « nucleo » centrale: una segmentazione che è ben raro che si realizzi spontaneamente.

6) *Esperienza passata*: ai fattori prima esaminati e che devono essere considerati come fattori autonomi, non appresi, espressione di principi strutturali inerenti al sistema percettivo, Wertheimer ha aggiunto anche un *fattore empirico*. La segmentazione del campo percettivo avviene, a parità di altre condizioni, anche in funzione delle nostre esperienze passate in modo che sarebbe favorita la costituzione di oggetti con i quali abbiamo familiarità, che abbiamo già visto, piuttosto che di forme sconosciute o poco familiari. Ad una prima ispezione la fig. 8 appare in genere costituita da un certo numero di linee spezzate, tra loro indipendenti. Se si fa ruotare il foglio di 90° in senso antiorario, si vedrà che gli elementi staccati si unificano improvvisamente in alcune figure, nelle lettere della parola EFFE in rilievo e illuminate da sinistra in alto. Poiché è poco probabile che per chi non conosce le lettere dell'alfabeto si attui la medesima unificazione che per noi, si deve supporre che in questo caso

Fig. 7. Esempio della difficoltà di articolare la fig. 6, c secondo un altro schema percettivo.

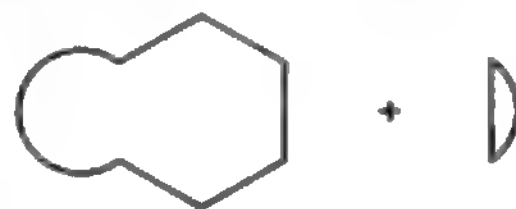


Fig. 8. La rotazione della figura di 90° in senso antiorario dimostra il peso del fattore « esperienza passata » nell'organizzazione del campo percettivo.



Fig. 9. Esempio dell'importanza non determinante del fattore « esperienza passata ». (Per spiegazioni v. testo).

operi come agente di unificazione un fattore « empirico », la ripetuta esperienza passata con le lettere maiuscole dell'alfabeto.

Che l'azione di tale fattore non sia particolarmente intensa è che comunque essa possa farsi sentire soltanto quando non entri in concorrenza con altri fattori autoctoni è dimostrato dal rendimento percettivo della fig. 9, tratta dal Kanizsa.

In essa ognuno vede forme geometriche più o meno note; se però si copre la metà superiore del disegno ci si accorge che si tratta in realtà di lettere maiuscole disposte in coppie simmetriche rispetto a una linea orizzontale.

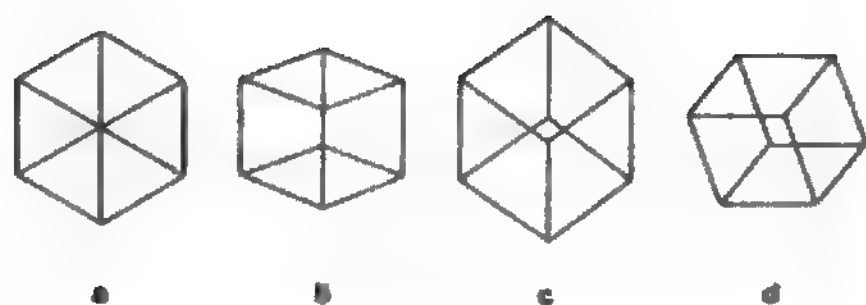


Fig. 10. Procedendo da *a*) a *d*) si ha un'impressione sempre più forte di tridimensionalità delle figure.

Eppure tali lettere, per quanto ben conosciute, «spariscono» nuovamente non appena si rimuova il foglio con il quale è stata coperta la metà superiore. Esse vengono riassorbite nell'organizzazione a cerchi, triangoli, croci, losanghe, che s'impone in modo talmente coercitivo che il mascheramento delle lettere avviene allo «scoperto», cioè senza che esse vengano minimamente intersecate da altre linee. In questo caso dunque il fattore empirico viene facilmente eliminato dai ben più potenti fattori della chiusura, della continuità di direzione, della simmetria e della regolarità.

Le leggi di organizzazione ci permettono di spiegare condizioni stimolanti non solo a carattere bidimensionale. È noto dagli studi della Kopfermann che differenti proiezioni di una stessa figura solida, e quindi differenti immagini retiniche di questa, possono dare luogo a differenti interpretazioni. Se si considera, ad es., la situazione «*a*» della fig. 10, si coglie immediatamente l'aspetto bidimensionale: essa appare come un esagono con le diagonali, o come una figura a tipo di stella o di croce con dei segmenti che ne congiungono le estremità. La situazione «*d*», invece, è vissuta come modello solido, si vede cioè un cubo con un determinato orientamento nello spazio. Le proiezioni intermedie «*b*» e «*c*» possono essere viste sia piane che a tre dimensioni; procedendo da «*a*» verso «*d*», comunque, la bidimensionalità diminuisce per dare luogo ad una sempre più forte impressione di tridimensionalità.

Perché queste proiezioni danno risultati percettivi così diversi? Koffka riferisce che ciò è dovuto ai fattori dell'organizzazione figurale: per il fattore della buona forma

e della continuità di direzione, «*a*» è una figura piana del tutto semplice e simmetrica mentre, se fosse vista come cubo, si dovrebbe avere una frattura, una discontinuità nelle sue linee interne. Il contrario si può dire per «*d*», che come figura piana è assai irregolare e, quindi, difficile da percepire. In «*b*» e «*c*» le forze sono meglio bilanciate, e si possono quindi notare sia gli aspetti bidimensionali che quelli tridimensionali. Musatti (1931), considerando tutte queste esperienze, aveva ridotto tutte le leggi dell'organizzazione della Gestalttheorie ad un unico principio, quello della *omogeneità*: «i raggruppamenti formali si costituiscono secondo un principio della minima eterogeneità o della minima differenza tra i vari elementi che si raggruppano». Hochberg (1968), che ha ripreso più recentemente questo problema, riassume: «il nostro sistema nervoso organizza il mondo percepito in modo tale da mantenere i mutamenti e le differenze ad un *minimo*». Il *principio del minimo* o *della semplicità*, secondo questo A., è in grado di riassumere tutti gli altri principi, o fattori, dell'organizzazione figurale.

Fenomeni di costanza percettiva

Le leggi dell'organizzazione percettiva che abbiamo esaminato ci spiegano le cause per cui possono esistere situazioni in cui le caratteristiche dello stimolo (dimensione, forma, colore, etc.) non corrispondono a quanto viene percettivamente vissuto dal soggetto (Canestrari, Farné).

Gli esempi più vistosi di queste situazioni sono le cosiddette illusioni ottiche, in cui le osservazioni condotte con l'aiuto di strumenti fisici ci fanno pervenire a risultati diversi da quelli vissuti percettivamente: ad es., nell'illusione di Müller-Lyer due linee obiettivamente uguali sono percepite diverse (fig. 11, *a*).

Esistono, di contro, altri fenomeni che ci mostrano come l'identità, la grandezza, la forma e il colore di un oggetto possono rimanere percettivamente invariati anche se la proiezione retinica di quello stesso oggetto varia di grandezza, forma e colore col variare dei rapporti spaziali (avvicinamento-allontanamento, visione di lato, visione di fronte, etc.) fra oggetto fisico e osservatore.

In questa categoria figurano i *fenomeni di costanza percettiva* che ci assicurano un alto grado di costanza per tutte le caratteristiche degli oggetti del mondo in cui viviamo. Un nostro amico è sempre percepito lo stesso con le sue caratteristiche proporzioni corporee sia che noi lo vediamo in piedi di fronte a noi, sia che lo

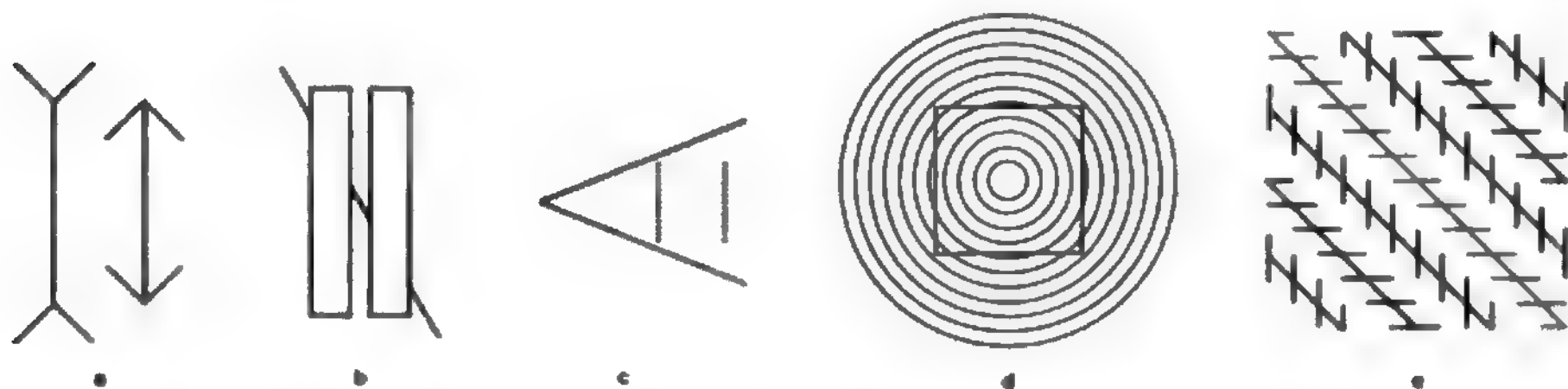


Fig. 11. In questa illustrazione abbiamo alcune delle illusioni ottiche più famose. *a*) Illusione di Müller-Lyer: le due linee verticali parallele sono della stessa lunghezza, mentre quella a sinistra sembra più lunga. *b*) Illusione di Poggendorff: i tre segmenti obliqui si trovano su una stessa retta, ma appaiono come su tre «gradini» distinti. *c*) Illusione di Ponzo: le due linee verticali parallele sono formate dallo stesso numero di puntini, ma si ha l'impressione che a sinistra ce ne siano di più e che la linea sia più lunga. *d*) Illusione di Orbison: i lati del quadrato sono dritti e non incurvati verso il centro della figura, come può sembrare. *e*) Illusione di Zollner: le linee oblique, pure essendo tutte parallele, sembrano convergere o divergere verso una direzione.

vediamo sdraiato, a pochi passi di distanza o a 20-30 metri. Fenomeni di questo tipo costituiscono la *costanza di grandezza*. Esistono altri fenomeni di costanza: il tavolo in cui stiamo scrivendo è percepito rettangolare sia quando lo guardiamo dall'alto (e si proietta sulla retina con un'immagine rettangolare) sia quando lo guardiamo di lato (e si proietta sulla retina con un'immagine trapezoidale più o meno schiacciata a seconda del nostro punto di vista); in questo caso parliamo di *costanza di forma*. Un foglio di carta bianca è percepito bianco quando è in piena luce, quando è in ombra (e allora è obiettivamente grigio) e quando è illuminato da una lampada rossa (e allora è obiettivamente rossastro). È questo un caso di *costanza di colore*. Il valore adattivo di questa costanza degli oggetti è ovvio. Mantenendo una percezione stabile e coerente degli oggetti nonostante le ampie variazioni delle condizioni nelle quali vengono a stimolarci, noi siamo in grado di affrontare in modo più adeguato il mondo che ci circonda.

I contributi di ricerca nati dalla Gestalttheorie non sono limitati al campo della percezione del movimento, alla percezione della forma, della tridimensionalità o al problema delle costanze percettive. Sono state individuate le condizioni stimolanti o strutture cinetiche che sottendono la percezione della causalità (Michotte, Kanizsa e Metelli), la percezione fisionomica (Michotte, Luchins, McLeod), la percezione delle emozioni e dei sentimenti (Michotte, Minguzzi, Kanizsa e Vicario); anche la psicologia dei processi della memoria ha trovato formulazioni e soluzioni originali soprattutto relativamente al problema dell'evoluzione e delle trasformazioni delle tracce mnestiche, al problema del riconoscimento e dell'evocazione, etc. (Wulf, Katona).

Lo stesso pensiero, nelle ricerche di Wertheimer e di Duncker, è stato indagato secondo i principi della Gestalttheorie: l'attività intellettuale appare da questi studi come una continua trasformazione strutturale del campo percettivo concreto e astratto; le soluzioni di una data situazione si presentano perciò alla mente in modo fulmineo: sono delle nuove strutture, delle nuove Gestalt (*insights*). Particolarmente interessanti sono in questo campo le indagini di Köhler sul comportamento intelligente degli scimpanzé.

Si deve notare infine che dalla scuola della Gestalttheorie derivano gli studi che hanno esteso l'indagine dalla sfera cognitiva a quella dell'azione: il comportamento si realizza sempre in un « campo » (« spazio vitale ») dove è condizionato da forze di attrazione e repulsione emananti dai dati personali o ambientali del campo stesso: questi ultimi possiedono « valenze » positive e negative, hanno un *carattere d'invito*; ogni azione può essere descritta in uno schema unitario, strutturale, topologico (Lewin).

Applicazioni cliniche della Gestalttheorie

Le leggi dei processi percettivi, mnestici e cognitivi, scoperti dagli psicologi della Gestalt, non potevano non avere applicazioni nel campo della patologia psichica: i contributi più rilevanti appartengono alla neurologia e alla psicopatologia. Nel campo neurologico i lavori di Gelb e Goldstein hanno completamente rivoluzionato il capitolo delle agnosie e delle afasie, sia nel campo semeiologico, sia nel campo dell'interpretazione del sintomo: questo non è considerato un semplice difetto di una singola funzione psichica (agnosia visiva, uditiva, etc.) ma piuttosto un'espressione di un comportamento globale che si organizza, per effetto della lesione cerebrale, ad un livello di strutturazione più elementare: e ciò si verifica, come lo studio del malato dimostra, in prestazioni che interessano non solo l'area percettiva ma anche quella psicomotoria e concettuale (Critchley, Denny Brown). Nel campo psicopatologico, fondamentale risulta l'opera di Matussek e di Conrad. Questi AA. accettano la

distinzione di Metzger per cui si colgono nell'oggetto, in modo immediato e spontaneo, qualità globali di tipo strutturale (che, come si è visto, fanno sì che l'oggetto ci appaia rotondo, aperto, simmetrico, rettilineo, in quiete o in movimento, etc.) o di tipo espressivo o fisionomico (per cui l'oggetto ci appare solenne, superbo, tetro, pacifico, maschile, femminile, strepitoso, brusco, ostile, allegro, etc.). Sono proprio queste qualità espressive che risultano primariamente modificate nella percezione dell'esordio schizofrenico: esse acquistano una preminenza assoluta e al tempo stesso perdono il loro naturale legame con le altre qualità dell'oggetto. Il mondo percettivo dello schizofrenico risulta pertanto sconnesso e organizzato in modo che dal prevalere di una proprietà essenziale, staccata e isolata dal contesto, un significato differenziato viene abnormemente colto come unico contenuto (*abnorme percezione di significato*). Con l'applicazione dei principi della Gestalttheorie il disturbo fondamentale della schizofrenia iniziale viene ricondotto alla patologia dell'attività percettiva considerata alterata nella sua globalità: entra così nella psicopatologia il termine di « percezione delirante » in contrapposizione all'espressione « interpretazione delirante » della psichiatria francese, fondata sulla patologia del pensiero e del ragionamento, in quanto ancorata ad un'impostazione cartesiana e razionalistica dei problemi psicopatologici.

Bibliografia

- Allport F. H., *Theories of Perception and the Concept of Structure*, 1955, Wiley, New York.
 Barison F., *G. Psichiatr. Neuropatol.*, 1946, 1.
 Boring E. G., *Sensation and Perception in the History of Experimental Psychology*, 1942, Appleton-Century-Crofts, New York.
 Canestrari R., *Riv. Psicol.*, 1955.
 Canestrari R., *Percezione*, in *Enciclopedia Filosofica Italiana*, 1962, Ist. per la Collaborazione Culturale, Venezia-Roma.
 Canestrari R., *Percezione*, in *Questioni di Psicologia*, 1962, La Scuola, Brescia.
 Canestrari R., *Espressione ed espressività*, in *Psicopatologia della espressione*, 1966, Galeati, Imola.
 Canestrari R., Farné M., *Percept. Mot. Skills*, 1969, 29, 508.
 Musatti C., *Condizioni dell'esperienza e fondazione della psicologia*, 1964, Universitaria, Firenze.
 Conrad K., *Die beginnende Schizophrenia. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns*, 1958, Thieme, Stuttgart.
 Critchley M., *The Parietal Lobes*, 1953, Arnold, London.
 Duncker K., *La psicologia del pensiero produttivo*, 1965, Giunti-Barbera, Firenze.
 Denny Brown D., *Parietal Lobe Apraxia*, III, 1953, V Congr. Neurol., Lisbona.
 Ellis W. D., *A Source Book of Gestalt Psychology*, 1938, Hawcourt, New York.
 Farné M., *La percezione nello spazio visivo*, 1972, Cappelli, Bologna.
 Gibson J. J., *The Perception of the Visual World*, 1950, Houghton Mifflin, Boston.
 Goldstein K., *The Organism*, 1939, American Book, New York.
 Guillaume P., *La psychologie de la forme*, 1937, Flammarion, Paris.
 Hochberg J., *Percezione*, 1967, Martello, Milano.
 Köffka K., *Psicologia della forma*, 1970, Boringhieri, Torino.
 Kanizsa G., Metelli F., *J. Psychol. Norm. Pathol.*, 1961, 4.
 Kanizsa G., Minguzzi G. F., Vicario G., *Ricerche sperimentali sulla percezione*, 1968, Ist. di Psicologia, Univ., Trieste.
 Katona G., *Organizing and Memorizing*, 1940, Columbia Univ. Press, New York.
 Katz D., *La psicologia della forma*, 1950, Einaudi, Torino.
 Köhler W., *L'intelligenza nelle scimmie antropoidi*, 1960, Universitaria, Firenze.
 Köhler W., *La psicologia della Gestalt*, 1962, Feltrinelli, Milano.
 Lewin K., *Principi dinamici in psicologia*, 1966, Giunti-Barbera, Firenze.
 Luchins A. S., *Psychol. Rev.*, 1950, 57.
 MacLeod R. B., *Psychol. Rev.*, 1947, 54.
 Matussek P., *Arch. Psychiatr., Neurol.*, 1952, 189.
 Matussek P., *Schweiz. Arch. Psychiatr. Neurol.*, 1953, 71.
 Meinong A., *Z. Psychol.*, 1891, 2.
 Metzger W., *Gesetze des Sehens*, 1953, Kramer, Frankfurt.

- Metzger W., *I fondamenti della psicologia della Gestalt*, 1971, Giunti-Barbera, Firenze.
 Michotte A., *La percezione della causalità*, 1972, Giunti-Barbera, Firenze.
 Musatti C., *Arch. Ital. Psicol.*, 1924, 3.
 Titchener E. B., *A Textbook of Psychology*, 1910, McMillan, New York.
 Ueber Gestaltheorie, 1925b, Symposium 1, Erlangen, Philosophische Akademie.
 Wertheimer M., *Z. Psychol.*, 1912a, 61.
 Wulf E., *Psychol. Fortschr.*, 1922, 1.

RENZO CANESTRARI

GESTAZIONE: V. GRAVIDANZA.

GHEDINI-WEINBERG, REAZIONE DI: V. ECHINOCOCCI (V, 736); COMPLEMENTO (IV, 819).

GESTOSI

F. gestoses. - 1. *toxemias of pregnancy* (limitatamente alla gestosi del terzo trimestre). - *T. Gestosen.* - 3. *gestosis.*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 157). - **Gestosi del primo trimestre** (col. 158): *Iperemesi gravidica.* - *Ptialismo.* - **Gestosi del terzo trimestre (gestosi EPH)** (col. 160): *Premessa.* - *Frequenza.* - *Etiopatogenesi e fisiopatologia.* - *Diagnosi.* - *Complicazioni.* - *Eclampsia* (col. 165). - *Distacco prematuro della placenta* (col. 167). - *Coagulazione intravascolare disseminata* (col. 167). - *Terapia della gestosi del terzo trimestre e della eclampsia* (col. 167).

Definizione e generalità

Sotto il termine gestosi vengono raggruppate alcune sindromi, di varia gravità e con caratteristiche cliniche diverse, che hanno come tratto comune quello di essere legate patogeneticamente alla gravidanza (v.), di essere da questa influenzate e di scomparire con la cessazione, per parto o per aborto, dello stato gravidico. Non vanno quindi considerate g. le malattie, o le complicanze di malattie, preesistenti allo stato gravidico. L'aggravamento di epatopatie o nefropatie preesistenti nel corso della gravidanza, pur dando luogo a quadri clinici del tutto simili a quelli osservati nelle g., non costituirà una vera g., perché dalla definizione sopraddeita risulta che le g. richiedono, come condizione indispensabile, di essere determinate dalla gravidanza; perciò, sebbene le cause per le quali ha luogo l'aggravamento della malattia preesistente corrispondano a quelle per le quali ha luogo la comparsa di una g. legata ad insufficienza congenita, anziché acquisita, dell'organismo materno, allo scopo di poter distinguere queste forme dalle vere e proprie g. è bene comprenderle sotto la denominazione di *pseudo-gestosi*.

La classificazione delle g. vere è molto diversa nelle varie scuole: generalmente gli AA. di lingua inglese considerano g. in senso stretto (*toxemias of pregnancy*) le sole sindromi che compaiono dopo il VI mese, con caratteristiche cliniche di una certa gravità. Nella trattatistica europea, privilegiando il nesso patogenetico gravidanza-gestosi, si tende a includere nella g. anche le sindromi che compaiono nel I trimestre (iperemesi gravidica, ptialismo), che hanno un decorso più favorevole e che generalmente scompaiono nel II trimestre.

È infatti logico distinguere le g. del I trimestre da quelle del III trimestre della gravidanza, non soltanto perché nel II trimestre esiste (salvo casi eccezionali: gravidanza gemellare, mola vescicolare e perfino corionepitelioma) un maggior grado di compenso e le vere g. sono rare;

ma anche perché, per il differente stato di squilibrio materno-fetale, è nell'ultimo periodo della gravidanza che insorgono modificazioni del metabolismo tali da determinare alterazioni umorali materne capaci di manifestarsi con quelle sindromi che tendono inesorabilmente, qualora non vengano trattate in modo adeguato, a sfociare nell'eclampsia, la quale non è una g. in senso stretto, bensì un tipo di esito, una complicanza, sia delle g. che delle pseudogestosi.

Per differenziare meglio dalle g. con componente tossiemica le sindromi più lievi che si osservano nel corso del I trimestre, queste verranno, nella presente voce, anche chiamate «neurovegetosi del primo trimestre». Con tale termine si intende chiarire meglio le caratteristiche patogenetiche di queste sindromi precoci, caratterizzate clinicamente dalla presenza di segni e sintomi di alterata regolazione neurovegetativa e dalla presenza di una chiara componente psicosomatica.

Gestosi del primo trimestre

Le g. del I trimestre, chiamate anche «malattia gravidica precoce» o «neurovegetosi del primo trimestre», sono caratterizzate clinicamente da vomito, ptialismo e talora edemi.

Si tratta di sindromi di gravità variabile, molto frequenti nelle forme lievi, tanto da colpire quasi i tre quarti delle gravide; due terzi delle donne colpite sono primipare.

Iperemesi gravidica

L'epoca di comparsa è dopo il I mese e di regola scompare dopo la 15ª settimana. La persistenza di vomito dopo questa data dovrà far sospettare una causa organica extragravidica.

Alcuni AA. differenziano clinicamente le *iperemesi semplici* o *lievi* che costituiscono oltre il 90% della casistica, che si presentano generalmente senza rapporti col pasto, che sono spesso risvegliate da odori, e che tendono ad essere «facili»: in genere la gestante vomita piccole quantità di alimenti, ma, data anche la mancanza di rapporto tra vomito e assunzione di cibo, nel complesso le condizioni di nutrizione permangono buone, ed il sintomo è relativamente ben tollerato.

Le *iperemesi gravidiche gravi*, oggi assai rare, sono talora un'evoluzione delle iperemesi semplici: sono caratterizzate da nausea continua e da vomito incoercibile, mucoso o alimentare.

Lo stato di nutrizione decade e si può avere un grave dimagrimento o disidratazione. Generalmente è presente oliguria ad alto peso specifico con acetonuria e tracce di albuminuria.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE GESTOSI

Neurovegetosi del I trimestre	<div> <div>iperemesi</div> <div>ptialismo</div> </div>	<div> <div>semplici</div> <div>gravi</div> </div>
Gestosi del III trimestre	gestosi EPH	<div> <div>primaria</div> <div>recidivante</div> </div>
Complicanze delle gestosi del III trimestre	<p>preeclampsia e eclampsia</p> <p>distacco prematuro della placenta</p> <p>coagulazione intravascolare disseminata</p>	

Sono presenti emoconcentrazione, leucocitosi, ipoproteïnemia, disturbi dell'equilibrio acido-base. Possono essere presenti iperazotemia e iperpotassiemia. La prognosi di queste forme, se lasciate a sé stesse, è grave. Talora compaiono complicanze neurologiche con torpore progressivo, e polinevriti diffuse. Tali complicanze spesso si presentano assieme alla diminuzione o scomparsa dell'iperemesi.

L'etiologia dell'iperemesi è molto discussa. Di notevole importanza appare la componente psicogena, come è indicato dall'alta incidenza di iperemesi gravidica nelle donne psichicamente instabili, che hanno anamnesi positiva per una somatizzazione a livello gastroenterico. Spesso si osservano notevole insicurezza e conflitti insoliti che portano al simbolico rifiuto della gravidanza attraverso il sintomo. Molto frequenti i timori di perdere l'indipendenza personale, l'attrattiva fisica; quasi costante è un senso di inadeguatezza rispetto a un compito, quello della gravidanza spesso molto desiderata, ma la cui difficoltà viene ipertrofizzata dalla paziente.

Indirettamente l'importanza della componente psicogena è dimostrata anche dalla bassa frequenza di iperemesi nelle donne con problemi obiettivi e reali nella gravidanza: ragazze madri, gravide degli strati più poveri della società.

Oltre alla componente psicogena sono state avanzate altre teorie per spiegare la patogenesi dell'iperemesi: si è ipotizzata la presenza di fattori allergici o tossici di natura ovulare (mai dimostrati), deficienze nutritive di vitamine o carenze di alcuni aminoacidi, alterazioni metaboliche diverse (impoverimento del glicogeno epatico, etc.), alterazioni ormoniche (ipergonadotropinemia, diminuzione della funzionalità corticosurrenale).

Certamente tali fattori, o alcuni di questi, pur non rivestendo valore etiologico, intervengono pesantemente nella patogenesi delle sindromi iperemesiche gravi: al momento psicogeno, che concreta nel vomito il rifiuto per la gravidanza, può seguire il momento metabolico: al vomito ripetuto seguono così ipocloremia, disidratazione, turbe dell'equilibrio acido-basico, ipopotassiemia, chetosi; una fase metabolica successiva è quella del danno epatico e renale, con iperbilirubinemia, albuminuria, iperazotemia. Se lo squilibrio metabolico e del ricambio elettrolitico permane, si arriva alla fase tossica.

Prognosi. - La prognosi è favorevole nei vomiti lievi. Attualmente anche i casi di iperemesi grave, se ben curati, guariscono. Elementi prognostici che debbono mettere il medico in allarme sono: la perdita di più di un terzo del peso, la presenza di oliguria o ittero, le turbe elettrolitiche e acido-basiche, la retinite emorragica.

Terapia. - Dovrà basarsi su un attento bilancio di interventi farmacologici, di igiene generale e soprattutto psicoterapeutici.

È sempre utile spiegare alla paziente la natura dei suoi disturbi e rassicurarla non tanto nei confronti della malattia quanto della gravidanza in generale; il medico dovrà cercare di ottenere la fiducia della paziente seguendola molto da vicino, spiegandole i dubbi e rassicurandola. Nei casi più gravi potrà essere indicata la psicoterapia. Andrà prescritta una dieta appetibile e varia, frazionata in pasti piccoli e frequenti. Nella costituzione della dieta sarà opportuno aumentare la frazione calorica glicidica a scapito di quella lipidica.

La terapia farmacologica andrà fatta solo se effettivamente necessaria e per il periodo più breve possibile. I farmaci più impiegati sono le benzodiazepine, i tiazinici e i barbiturici. Tutti questi farmaci vanno usati con estrema cautela, dato il dimostrato passaggio transplacentare.

Di qualche utilità può essere la somministrazione di piridossina.

La terapia dell'iperemesi grave dovrà ovviamente tendere alla correzione degli squilibri metabolici e idroelettrolitici. Andrà fatta in ambiente ospedaliero, con la paziente a riposo assoluto. Si prescriveranno soluzioni nutritive ed elettrolitiche per fleboclisi; eventualmente si potrà ricorrere alla somministrazione di diete liquide per sonda nasogastrica.

Quando poi gli esami oftalmoscopici (che sono imperativi) dimostrano la presenza di retinite emorragica, s'impone l'interruzione immediata della gravidanza.

Ptialismo

Tale neurovegetosi si accompagna spesso all'iperemesi; è caratterizzata clinicamente dalla produzione di quantità notevoli di saliva (1500 ml o oltre). Tale scialorrea può persistere anche a lungo e creare notevoli difficoltà nella vita di relazione della gravida. Una volta escluse le possibili cause di una scialorrea secondaria (intossicazioni da metalli pesanti, paralisi del VII, patologia odontostomatologica), l'intervento del medico dovrà consistere nella rassicurazione della paziente, somministrandole eventualmente anticolinergici.

Gestosi del terzo trimestre (gestosi EPH)

Premessa

La g. EPH è una sindrome che insorge nella seconda metà della gravidanza ed è caratterizzata da tre sintomi fonda-

TAB. II.

SINTOMI E GRAVITÀ	EDEMI	<ul style="list-style-type: none"> E₁ localizzati agli arti inferiori E₂ generalizzati
	IPERTENSIONE	<ul style="list-style-type: none"> H₁ 140-159 mmHg 90-99 H₂ 160-179 mmHg 100-109 H₃ ≥ 180 mmHg ≥ 110
	PROTEINURIA	<ul style="list-style-type: none"> P₁ 0,3-0,5 g‰ P₂ 0,6-2,0 g‰ P₃ 2,1 o più g‰
COMPARSA	<ul style="list-style-type: none"> EPH GESTOSI PRIMARIA EPH GESTOSI RECIDIVANTE EPH GESTOSI SECONDARIA (a ipertensione essenziale, a nefropatie: <i>pseudogestosi</i>) 	
AGGRAVAMENTO	SINTOMI SOGGETTIVI	<ul style="list-style-type: none"> cefalea disturbi visivi dolore addominale a barra
	MINACCIA DI ECLAMPSIA (PREECLAMPSIA)	
	SINTOMI OGGETTIVI	<ul style="list-style-type: none"> iperreflessia eccitazione motoria alterazione della coscienza
	ECLAMPSIA	convulsioni

mentali: edemi (E), proteinuria (P) e ipertensione (H). Questi tre sintomi non sono tuttavia necessariamente associati, e la loro comparsa in gravidanza ha una successione variabile da caso a caso, probabilmente perché ognuno di essi è legato a differenti momenti patogenetici della malattia. Tali differenti momenti non sono a tutt'oggi conosciuti con precisione, e a questa insufficiente conoscenza di base è conseguita una varietà di nomenclatura che spesso rende difficile la comparazione dei dati della letteratura e delle differenti casistiche. La stessa dizione «gestosi», diffusa soprattutto dalla letteratura tedesca, non è universalmente accettata: gli AA. anglosassoni preferiscono usare il termine «tossimia» o «pre-eclampsia».

Il preciso riferimento alla triade E. P. H ci sembra offrire attualmente le migliori possibilità di inquadramento nosografico della malattia: a fini classificativi si devono considerare i livelli di gravità dei 3 sintomi, le caratteristiche di comparsa della malattia in rapporto ad eventuali precedenti patologici ostetrici o medici, i possibili segni di aggravamento (tab. II).

Frequenza

Le g. sono, con le emorragie genitali, fra le più frequenti complicazioni della gravidanza (v.). La loro frequenza è valutata dai diversi AA. fra il 5% e il 10%: da un punto di vista epidemiologico, notevoli difficoltà insorgono a causa della nomenclatura e dei criteri classificativi non uniformi.

TAB. III.

Primiparità	Grave isoimmunizzazione Rh con idrope fetale
Gemellarità	Ipertensione essenziale
Mola vescicolare	Malattie metaboliche con vasculopatia
Polidramnio	

In passato sono stati presi in considerazione fattori costituzionali, razziali, geografici e climatici che condizionerebbero una maggior predisposizione alla g.: il peso effettivo di questi fattori è discutibile, mentre non vi è dubbio che la frequenza della malattia è strettamente legata allo standard di vita e alla validità del controllo medico della gravidanza. In generale, in tutti i paesi in cui negli ultimi anni è stato possibile migliorare lo standard di vita e la qualità della sorveglianza ostetrica, si è osservata una parallela riduzione della frequenza delle g. e soprattutto dell'eclampsia, che va ritenuta un grave episodio terminale di una malattia trascurata.

Fattori ostetrici e medici che comunque condizionano una maggiore frequenza di g., forse a causa di una relativa ischemia utero-placentare (v. sotto), sono elencati nella tab. III.

Etiopatogenesi e fisiopatologia

A questo proposito la vastità dei dati sperimentali e clinici riportati in letteratura, spesso molto discutibili sotto un profilo metodologico e interpretativo, ha valso alla g. la definizione di «malattia delle teorie».

Le principali di queste teorie saranno brevemente elencate e commentate: alcune di esse oggi non sono più sostenibili, mentre la validità di altre può essere sostenuta solo parzialmente.

1. *La gestosi come malattia autoimmune.* - È stato sostenuto che al passaggio nel circolo materno di cellule del trofoblasto conseguirebbe la produzione di anticorpi, che attaccherebbero il tessuto placentare e per una reazione crociata, anche quello renale. A questo meccanismo immunologico sarebbero dovute la patologia placentare e renale, tipiche della malattia. Tuttavia questa teoria è, almeno per ora, difficilmente sostenibile se si considera che:

non sono aumentate le immunoglobuline ematiche materne e non si osserva una notevole riduzione del complemento; la malattia è più frequente nelle primipare; i corticosteroidi non hanno alcuna efficacia terapeutica.

2. *La gestosi come malattia da iponutrizione.* - Uno dei pochi metodi sperimentali di indurre la g. nell'animale gravido (pecora, bovini) è l'iponutrizione accentuata: l'insorgenza spontanea della g. è infatti un fenomeno tipico della razza umana, non rilevabile in altre specie animali. È stato sostenuto che anche nell'uomo il principale fattore patogenetico fosse rappresentato da una dieta carente, soprattutto ipoproteica. Tuttavia studi epidemiologici condotti retrospettivamente per il periodo relativo alla II guerra mondiale, e in zone a caratteristiche alimentari profondamente diverse, hanno confutato definitivamente anche questa ipotesi. Alla luce delle attuali conoscenze si può concludere che la dieta ipoproteica non agisce come fattore primario, ma è associata agli standard di vita della popolazione, e alla validità del controllo medico, dai quali dipende, come già osservato in precedenza, una maggiore o minore frequenza della g.

3. *Sostanze vasoattive.* - Molte sostanze sono state chiamate in causa per spiegare l'aumento della pressione arteriosa che si osserva nel corso della malattia. Tuttavia le più recenti ricerche hanno dimostrato che nessuna di esse può essere considerata il *primum movens* patogenetico. La citazione di sostanze quali istamina e istertonina (polipeptide di supposta origine placentare) ha soltanto valore storico. I livelli plasmatici di adrenalina, noradrenalina e serotonina non sono significativamente aumentati nel plasma di pazienti gestosiche, e nel feocromocitoma in gravidanza alla elevata produzione di catecolamine non corrisponde sempre un quadro gestosico. La concentrazione di renina, angiotensina I e angiotensina II è addirittura inferiore nelle gravide gestosiche rispetto alle gravide normali. Va invece rilevato il fatto che nella g., rispetto alla gravidanza normale, è aumentata la sensibilità ad adrenalina, noradrenalina e angiotensina II: per quanto riguarda l'angiotensina II, questa maggiore sensibilità (e cioè un più accentuato aumento pressorio conseguente all'infusione endovenosa) è rilevabile fin dalla XX-XXII settimana di gestazione, prima che insorga la classica sintomatologia gestosica. L'infusione endovenosa di angiotensina II è stata pertanto proposta come test prognostico da effettuare al II trimestre di gravidanza.

4. *Riflesso utero-renale.* - È stato osservato che molte delle situazioni cliniche che più frequentemente si accompagnano a g. (ad es., mola vescicolare, gemellarità, polidramnio) comportano una sovraddistensione dell'utero: si è inoltre sostenuto che tale sovraddistensione indurrebbe per via nervosa riflessa un'ischemia della corticale renale, con diversione del sangue dai glomeruli alla midollare. A questa ischemia corticale renale conseguirebbe iperproduzione di renina con ipertensione e proteinuria per danno glomerulare. Il riflesso utero-renale è stato chiaramente evidenziato nell'animale da esperimento, ma non può certamente spiegare i quadri clinici umani, anche in considerazione del fatto che nella g.:

non vi è sempre sovraddistensione uterina; non sempre il filtrato glomerulare è ridotto; la produzione di renina non è aumentata ma, al contrario, ridotta;

il blocco farmacologico del riflesso nervoso non ha efficacia terapeutica.

5. *Ischemia utero-placentare.* - Oltre all'iponutrizione (v. sopra) l'unica possibilità di riprodurre un quadro similgestosico nell'animale da esperimento è quella di ridurre il flusso uterino mediante riduzione del calibro delle arterie, oppure di ridurre la irrorazione ematica placentare applicando dei punti a Z nel contesto del tessuto placentare. In campo umano un'ischemia utero-placentare relativa è presente in tutte le

situazioni cliniche che si accompagnano più frequentemente a g. (v. tab. III): inoltre, nella g. è frequente un iposviluppo fetale che può essere imputabile ad un insufficiente apporto ematico utero-placentare. All'ischemia utero-placentare conseguirebbero:

produzione renale o extrarenale di renina o di sostanze reninosimili (ma ancora una volta va ricordato che il tasso ematico di renina nella g. è ridotto!), ipertensione, proteinuria;

lesioni necrotiche placentari con immissione in circolo di sostanze tromboplastiniche, coagulazione intravascolare e deposizione glomerulare di fibrina, compromissione renale, ipertensione e proteinuria.

6. *Effetto della postura.* - Come già rilevato in precedenza, la g. è una malattia tipica della specie umana. Anche la situazione eretta è tipica della specie umana: questo tipo di postura induce una sequela di eventi caratterizzata in primo luogo da un sequestro di sangue negli arti inferiori e quindi da un'ipovolemia relativa, particolarmente accentuata in gravidanza a causa della presenza dell'utero gravido e della compressione che tale organo esercita sui vasi femorali. A ciò segue una stimolazione del sistema nervoso simpatico con aumento delle resistenze vascolari periferiche, redistribuzione della gettata cardiaca, diminuzione del flusso renale plasmatico e della filtrazione glomerulare, e successivamente un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con ritenzione idrosalina e aumento del peso corporeo. Si ricade cioè in una situazione fisiopatologica tipica della malattia gestosica: la malattia avrebbe origine appunto da ripetuti stimoli posturali, forse abbinati ad una risposta nervosa umorale e/o ad una reattività vascolare anormale. A riprova della validità, almeno parziale, di questa teoria, sta l'osservazione che:

la riduzione della diuresi e dell'escrezione sodica conseguente all'attività fisica è maggiore nella gravida gestosica che in quella normale;

l'incremento dell'attività reninica plasmatica per il passaggio dalla situazione supina a quella eretta è pure maggiore nella gravida gestosica che in quella normale;

la permanenza a letto in stazione supina ha molto spesso azione terapeutica.

Il fatto stesso che siano state prospettate tutte queste teorie indica l'attuale impossibilità di ricondurre la sindrome gestosica ad una patogenesi unica. È dunque probabile che l'insorgenza dei fondamentali sintomi E, P, H possa essere causata da situazioni patologiche diverse. Ad es., un'ischemia utero-placentare può essere più facilmente ipotizzata nei casi con ipertensione, grave proteinuria, assenza di edemi e ritardato accrescimento placentare e fetale; al contrario con l'effetto negativo della postura meglio si spiegano i casi con ipertensione, edemi imponenti, placenta e feto di peso elevato.

Diagnosi

La diagnosi della malattia materna non presenta particolari difficoltà.

La sintomatologia subiettiva è caratterizzata da cefalea, malessere, astenia grave, vertigini, nausea. Sono spesso presenti scotomi, spesso legati a emorragie o distacchi retinici. La sintomatologia obiettiva che permette facilmente di porre la diagnosi, è caratterizzata da edema, ipertensione e proteinuria.

L'edema può essere accertato sia visivamente che palpatariamente: l'entità della ritenzione idrosalina può essere meglio quantificata valutando la diuresi e il peso della paziente, e soprattutto facendo riferimento, quando possibile, all'incremento ponderale nelle fasi precedenti l'insorgenza della malattia: nella gravida normale infatti l'incremento ponderale procede linearmente dalla 20ª alla 40ª settimana di gestazione.

La proteinuria deve essere calcolata sulle urine delle 24 h, con metodi colorimetrici (biureto), turbidimetrici (ac. sulfosalicilico) o più semplicemente con cartine indi-

catrici. Il reattivo di Esbach, molto usato nella routine clinica, dà risultati non attendibili. La proteinuria è per lo più di tipo glomerulare: nelle urine pertanto si riscontrano proteine a p. m. relativamente basso e cioè albumina, transferrina e IgG globuline: in casi più gravi, tuttavia, l'intera gamma delle proteine plasmatiche può comparire nelle urine.

La pressione arteriosa andrebbe misurata, con i comuni sfigmomanometri, almeno 2 volte al giorno, in posizione clinostatica e ortostatica. Essendo l'ipertensione espressione di uno spasmo arteriolare generalizzato, sono i valori diastolici ad assumere la maggior importanza clinica.

Sicuramente opportuna, oltre agli esami routinari, è una ripetuta valutazione della funzione cardiaca, epatica, coagulatoria e del *fundus* oculare.

La funzione renale non presenta alterazioni nelle forme lievi, mentre nelle forme più gravi, con elevata pressione arteriosa e proteinuria, è frequente osservare una riduzione della filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale, cui possono accompagnarsi un aumento dell'azotemia e una contrazione della diuresi.

Per quanto riguarda il feto, il suo stato di salute deve essere attentamente valutato, poiché alla g. si associano frequentemente un'insufficienza placentare e un'alterazione dello sviluppo endouterino.

Attualmente le metodiche disponibili sono le seguenti:

- determinazione di estrogeni nelle urine materne;
- determinazione di estrogeni, gonadotropinacoronica (HCG), lattogeno placentare (HPL) nel plasma materno;
- test da stimolazione ossitocica;
- determinazione delle dimensioni fetali con ultrasuoni;
- amnioscopia.

La determinazione seriata degli estrogeni e in particolare dell'estriolo nelle urine materne delle 24 h è la metodica più conosciuta e diffusa. Una progressiva diminuzione o una persistenza dei valori di estriolo al di sotto dei limiti di normalità è frequente nella g. grave, ed è spesso associata a iposviluppo fetale e/o a imminente morte endouterina: tuttavia valori normali di estriolo sono stati riscontrati in presenza di iposviluppo fetale e/o morte endouterina nel 40-50% dei casi di g. Le condizioni e la prognosi fetale possono essere valutate con maggior precisione mediante la determinazione dell'estriolo plasmatico, ma anche questa metodica non può essere ritenuta costantemente valida. I valori ottenuti nei casi di g. media e grave cadono entro la doppia deviazione standard dalla media dei casi normali, e non è stata riscontrata una correlazione fra valori di estriolo plasmatico e peso alla nascita; valori normali possono essere presenti in casi di morte endouterina e/o iposviluppo fetale.

Il valore prognostico del dosaggio dell'HCG e soprattutto dell'HPL è stato sottolineato da diversi AA. L'HPL sembra essere un indice di elevata attendibilità, per il quale tuttavia valgono le limitazioni enumerate per l'estriolo plasmatico.

I dati relativi ai vari indici endocrini indicano quindi che ognuno di essi, considerato isolatamente, lascia un margine di incertezza più o meno ampio. Al contrario il loro insieme consente, a nostro avviso, nella grande maggioranza dei casi, di diagnosticare con sufficiente precocità una sofferenza fetale (v. anche: GRAVIDANZA).

Un ulteriore elemento di valutazione dello stato fetale è rappresentato dal test da stimolazione ossitocica, consistente nell'induzione di contrazioni uterine mediante somministrazione endovenosa di ossitocina e nell'analisi del comportamento della frequenza cardiaca fetale: la comparsa di decelerazioni tardive (test positivo) indicherebbe che le contrazioni inducono un'eccessiva riduzione

di apporto di ossigeno al feto, ed evidenzerebbe quindi la presenza di un'insufficienza placentare.

La determinazione delle dimensioni fetali con ultrasuoni è stata recentemente proposta come metodica valida a indicare il grado di sviluppo fetale: il diametro sul quale in generale è stata accentrata l'attenzione è quello biparietale della testa fetale. Nella g. il peso stimato sulla base del diametro biparietale tende ad essere maggiore del peso effettivo. Ciò non sorprende, se si considera che l'ipossia cronica a cui va incontro il feto di madre gestosica comporta una ridistribuzione della gettata cardiaca fetale e un apporto ematico preferenziale per il territorio cerebrale: la riduzione dello sviluppo sarà quindi minore per l'estremità cefalica che per gli altri distretti meno irrorati. Pur considerando questa limitazione, la determinazione del diametro biparietale è a nostro avviso utile quando è effettuata seriamente: un progressivo aumento indica, indipendentemente dai valori assoluti, la persistenza della crescita dell'estremità cefalica.

Va infine ricordato un procedimento diagnostico ormai entrato nella routine clinica per la semplicità della sua esecuzione, e cioè l'amnioscopia. Il controllo amnioscopico, da ripetere ogni 48 h, può essere iniziato diverse settimane prima del termine della gravidanza: poiché comporta il pericolo della rottura delle membrane, esso va riservato ai casi in cui si ritenga che il feto abbia raggiunto una maturazione sufficiente per essere partorito. È stata da più A.A. riferita una significativa riduzione della mortalità perinatale nelle g. a seguito dell'adozione della pratica amnioscopica.

In tutti i casi in cui si preveda l'eventualità di un'induzione del parto per deterioramento dell'ambiente endouterino, sarebbe necessario conoscere il grado di maturazione anatomica e funzionale dei vari sistemi e organi fetali, per poter prevedere la possibilità di un favorevole adattamento postnatale.

Da un punto di vista clinico, poiché i disturbi postnatali più frequenti nel nato pretermine sono quelli respiratori, la maturazione del polmone fetale va considerata come la più importante. Essa è valutabile mediante la determinazione del rapporto lecitine/sfingomieline (L/S) nel liquido amniotico: tale rapporto indica il grado di produzione del « surfattante » alveolare, essenziale per una normale espansività polmonare subito dopo la nascita.

Con ogni probabilità la maturazione del polmone fetale è accelerata nella gravidanza complicata da g.

Da un punto di vista clinico, il frequente riscontro di un'avvenuta maturazione polmonare in epoche assai precoci della gravidanza (28^a-34^a settimana) indica che, qualora venga diagnosticata una sofferenza endouterina, l'anticipazione anche notevole del parto va presa in considerazione, data la elevata probabilità di un favorevole adattamento respiratorio postnatale.

Complicazioni

Le più frequenti complicazioni della g. sono: l'eclampsia, il distacco prematuro della placenta, la coagulazione intravascolare disseminata.

Eclampsia

La frequenza dell'eclampsia nelle casistiche di questi ultimi anni varia nelle gravidanze complicate da g. dall'1 al 4%. La comparsa di attacchi eclamptici (v. sotto per la loro descrizione clinica) è comunque da riferire nella quasi totalità dei casi ad un insufficiente controllo medico della gravida, e al fatto che sono stati trascurati i sintomi classici della g. In Cecoslovacchia, ad es., a seguito di una valida organizzazione ambulatoriale e clinica di base,

l'eclampsia è praticamente scomparsa, mentre in Italia, soprattutto nel meridione, essa rappresenta ancora una complicazione relativamente frequente della g.

La patogenesi dell'attacco eclamptico non è a tutt'oggi completamente chiarita. È probabile che, per alterazioni metaboliche e circolatorie legate alla malattia gestosica, si generi uno stato di edema cerebrale, documentabile anche dai reperti elettroencefalografici, ma non sempre evidenziabile istologicamente. L'attacco vero e proprio sarebbe poi scatenato da stimoli esogeni di diversa natura, o da una improvvisa crisi di vasospasmo cerebrale.

Le alterazioni anatomopatologiche nelle gravide colpite da attacco eclamptico sono tipiche soprattutto a livello renale. Tali alterazioni, dimostrate al tavolo autoptico o con biopsia renale, investono soprattutto il glomerulo renale, che presenta restringimento dei lumi capillari, rigonfiamento e vacuolizzazione del citoplasma delle cellule endoteliali, ispessimento della membrana basale, accumulo di fibrina e di sostanze fibrinoidi. Necrosi tubulari sono riscontrabili solamente nel 5% dei casi di eclampsia.

Il fegato, l'encefalo e le ghiandole surrenali presentano molto spesso focolai emorragici più o meno estesi e talora anche necrosi cellulari: queste alterazioni sarebbero tuttavia conseguenti all'ipossia generalizzata che s'instaura nell'eclampsia, e non primitive. Le alterazioni placentari sono, in generale, analoghe a quelle presenti in casi di grave g., e consistono in aumento del numero e del volume dei « nodi sinciziali », aumento del numero e dell'estensione di aree infartuate, proliferazione citotrofoblastica con ispessimento della membrana basale, necrosi dei villi, presenza di ematomi retroplacentari.

Per quanto riguarda gli aspetti clinici dell'attacco eclamptico, esso è caratterizzato da contrazioni tonico-cloniche, alla cui persistenza segue coma superficiale e profondo. Nella grande maggioranza dei casi l'attacco segue ad una fase prodromica con iperreflessia, cefalea, dolore addominale a barra, disturbi visivi, aumento della pressione arteriosa e oliguria. È presumibile che l'attacco insorga per un edema cerebrale e/o per una vasocostrizione e conseguente ipossia cerebrale. In ordine di frequenza, l'eclampsia può comparire durante il decorso della gravidanza, durante il travaglio e il parto, nei primi giorni *post partum*. Pochi secondi prima del vero attacco eclamptico tonico-clonico sono osservabili contrazioni fibrillari della muscolatura facciale; poco dopo s'instaura una contrazione muscolare generalizzata. Questa fase della contrazione tonica persiste, in genere, per ca. 15-20 secondi. Il capo è volto rigidamente da un lato; gli occhi sono sbarrati, con pupille dilatate; spesso si ha protrusione del bulbo oculare. A causa della contrazione della muscolatura delle estremità, le braccia sono in genere flesse e addotte, mentre le gambe sono estese e ruotate verso l'interno. La respirazione, durante questa fase, è interrotta. Segue poi il periodo clonico: tutta la muscolatura corporea si contrae e si rilascia a brevi intervalli.

Per l'azione clonica della muscolatura della mascella, se non si è provveduto a un'adeguata protezione, la paziente può mordersi violentemente la lingua.

Dalla bocca esce schiuma mista a sangue. Si hanno solo pochi movimenti respiratori, cosicché la cianosi aumenta sempre più.

Questa seconda fase clonica dura in genere 1-2 min. Con il cedere delle contrazioni cloniche l'attività respiratoria riprende e la cianosi incomincia a regredire.

Il numero degli attacchi può variare. Mentre spesso vengono osservati solo 1-2 attacchi, questi possono ripetersi, nei casi gravi, fino a 100 e più, a brevi intervalli. In certi casi possono susseguirsi così rapidamente da far sembrare che la paziente sia sottoposta ad un attacco

prolungato e ininterrotto. Un tale decorso è però oggi molto raro, poiché la fase accessuale può essere per lo più interrotta con appropriate misure terapeutiche (v. sotto).

Alla mancata interruzione dello stato eclampico conseguono frequentemente ulteriori gravissime complicazioni quali edema polmonare con insufficienza cardiaca e respiratoria, insufficienza renale con anuria, emorragia cerebrale, distacco di placenta, morte fetale.

Distacco prematuro della placenta

La presenza di una g. gravidica rende da 5 a 10 volte più frequente un *distacco placentare*: come è noto, quando il distacco è particolarmente esteso o trascurato, l'infiltrazione ematica si può estendere a gran parte del miometrio e al tessuto cellulare nel legamento largo (apoplessia utero-placentare o *utero di Couvelaire*).

La brusca e intensa riduzione degli scambi materno-fetali pone per lo più in serio pericolo la vita stessa del feto. Il distacco di placenta indica quindi la necessità di un pronto e drastico intervento terapeutico (v. PLACENTA).

Coagulazione intravascolare disseminata

Infine, in alcuni casi di g. grave, a seguito dell'immissione in circolo di sostanze tromboplastiniche, si può instaurare una *coagulazione intravascolare disseminata*, con progressiva diminuzione del fibrinogeno e delle piastrine (coagulopatia da consumo) e aumento dei prodotti di degradazione della fibrina ematici e urinari, e con formazione di microtrombi che possono indurre gravi alterazioni patologiche in organi particolarmente vascularizzati, quali ad es. il rene (oliguria, anuria). V. COAGULOPATIE DA CONSUMO (IV, 269); DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA (IV, 2026).

Terapia della gestosi del terzo trimestre e della eclampsia

Non essendo conosciuta con esattezza la patogenesi delle g. tardive, la terapia è forzosamente sintomatica. La terapia dello stato preeclampico verrà trattata separatamente da quella dello stato eclampico: quest'ultima terapia, generalmente, va associata alla terapia di base delle g.

Lo scopo della terapia nelle g. è quello di permettere lo svolgersi della gravidanza fino a un periodo di sicura vitalità del feto e di prevenire le complicanze della g. A tal fine ci serviremo di misure generali di igiene e di terapie specifiche.

Alla luce delle conoscenze attuali, sembra opportuno iniziare una terapia farmacologica solo dopo un periodo preliminare di riposo a letto, a meno che le condizioni della paziente non siano particolarmente gravi. Il semplice riposo a letto ha infatti spesso una notevole efficacia terapeutica: a seguito del riposo è stata notata una riduzione dei valori pressori, una riduzione del peso e degli eventuali edemi, un aumento dell'escrezione urinaria del sodio e dell'estriolo e un incremento del flusso ematico utero-placentare.

Sarà opportuno controllare attentamente il peso e il bilancio idrico della paziente: nei casi in cui è effettivamente presente una ritenzione idrosalina, la cui manifestazione clinica è l'edema, potrà essere indicata la somministrazione di diuretici. È stato ampiamente dimostrato però che l'uso « profilattico » e prolungato dei diuretici fin dalle fasi precoci della gravidanza non contribuisce affatto a ridurre la frequenza della successiva comparsa di patologia gestosica, e si accompagna anzi ad alterazioni dello sviluppo fetale.

Non va dimenticato che i diuretici passano facilmente il filtro placentare e agiscono quindi anche nel comparti-

mento fetale: per quanto riguarda i diuretici tiazidici, sono stati segnalati casi di diatesi emorragica, di trombocitopenie e squilibri elettrolitici neonatali.

I diuretici che potranno usarsi sono soprattutto la furosemide e l'ac. etacrinico. Il pericolo di ipopotassiemia andrà ridotto somministrando alimenti ricchi di potassio (banane, arance, etc.) o, dopo controllo della sodiemia e potassiemia, di cloruro di potassio.

Per combattere l'ipertensione è stata usata una vasta gamma di farmaci: alcaloidi del veratro e guanetidina non sono più molto usati, mentre trovano attualmente largo impiego reserpina, diidralazina, metildopa, clonidina e, per le fasi più acute, diazossido.

Una riduzione degli elevati valori pressori, soprattutto di quelli diastolici, è sicuramente da considerare positivamente, e riduce la probabilità di ulteriori complicazioni, ad es. cerebrali. Tuttavia anche in questo caso non va dimenticato il feto: un'eccessiva riduzione pressoria può comportare diminuzione del flusso utero-placentare con ipossia fetale, e per alcuni antipertensivi sono stati segnalati effetti collaterali sfavorevoli: ad es. a seguito di somministrazione prolungata ad alte dosi di reserpina è frequente nel neonato una patologia delle vie aeree superiori (*sindrome di Moro*) e può comparire un'insufficienza surrenale da eccessiva deplezione catecolaminica.

In ogni caso, alla luce delle attuali conoscenze, il trattamento definitivo della g. gravidica è rappresentato dall'interruzione della gravidanza. Ovviamente, questo procedimento va soprattutto preso in considerazione quando il feto abbia raggiunto uno sviluppo tale da consentire un buon adattamento alla vita extrauterina (34^a-35^a settimana): in caso contrario, l'interruzione va considerata solamente in situazioni di particolare gravità, quando si sia constatata l'inefficacia dei trattamenti medici conservativi disponibili, e si osservi addirittura un progressivo aggravamento della sintomatologia che faccia ritenere imminenti ulteriori complicazioni.

In caso di comparsa di attacco eclampico, oltre alle misure terapeutiche descritte in precedenza, che prevedono l'impiego di diuretici ed antipertensivi, si debbono porre immediatamente in atto provvedimenti farmacologici che consentano l'interruzione delle convulsioni. Ciò può essere ottenuto con la somministrazione endovenosa e/o intramuscolo di solfato di magnesio, di barbiturici, o di diazepam.

La paziente andrà ospedalizzata in un ambiente in cui siano possibili il monitoraggio e la terapia intensiva; si dovranno controllare continuamente pressione arteriosa, polso, diuresi e ricambio idroelettrolitico.

In linea di massima, la comparsa di un'eclampsia indica l'interruzione della gravidanza per gli elevati rischi materni sempre presenti: solo in casi particolarmente favorevoli (pronta remissione dell'attacco e ripresa della paziente, rapido miglioramento della sintomatologia, gravidanza in fase precoce) si può considerare l'eventualità di una condotta di attesa mantenendo la paziente sotto osservazione intensiva.

Si tenga presente, comunque, che grande attenzione deve essere posta nell'espletamento del parto, sia che questo avvenga per le vie naturali, sia che sia necessario procedere al parto cesareo.

Anche dopo il parto, la paziente deve essere accuratamente controllata: infatti, ben il 25% degli attacchi eclampici si verifica nel periodo *post partum*, entro i primi 4 giorni.

La paziente comunque deve essere mantenuta sotto controllo per ca. 2 mesi: durante tale periodo l'ipertensione arteriosa e gli eventuali segni di insufficienza renale

regrediscono. Qualora questo non avvenga, s'impone un approfondimento diagnostico delle cause dell'ipertensione arteriosa.

Bibliografia

- Andersen W. A., Harbert G. M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 260.
 Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, IV, 1970, Ist. Geografico De Agostini, Novara.
 Dieckmann W. I., *The Toxiemias of Pregnancy*, 1952, Mosby, St. Louis.
Eclampsia and Pre-eclampsia in Pregnancy, Proc. 7th Conf. of the I. S. of Geographical Pathology in London, 1961, Karger, Basel.
 Gant N. F., Jimenez J. M. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 369.
 Gordon Y. B., Ratky S. M. et al., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 83, 287.
 Miescher P. A., Müller-Eberhard H. J. eds., *Textbook of Immunopathology*, 1976, Grune & Stratton, New York.
 Scott J. S., Jenkins D. M., Need J. A., *Lancet*, 1978, 1, 704.
 Scott J. S., Jones W. R. eds., *Immunology of Human Reproduction*, 1976, London, New York.
 Sophian J., *Toxiemias of Pregnancy*, 1953, Butterworth, London.
Toxiemias of Pregnancy, Human and Veterinary, Ciba Found. Sympos., 1950, Blakiston, Philadelphia.

GIORGIO PARDI

GHIANDOLE

f. *glandes*; *glandules*. - t. *glands*; *glandulae*. - t. *Drüsen*. - s. *glandes*; *glándulas*.

SOMMARIO

Generalità (col. 169). - **Ghiandole esocrine** (col. 171): *Classificazione*. - *Ghiandole unicellulari*. - *Ghiandole pluricellulari*. - **Ghiandole endocrine** (col. 183): *Ghiandole unicellulari*. - *Ghiandole pluricellulari*.

Generalità

Le ghiandole sono organi specializzati ad elaborare e ad eliminare (v. SECREZIONE) sostanze specifiche, quali enzimi, proteine, mucopolisaccaridi, lipidi e ormoni.

In genere la funzione secernente è svolta da cellule epiteliali (v. EPITELIALE TESSUTO), sostenute da tessuto

connettivo in cui decorrono vasi e nervi. Ma va precisato che la secrezione non è una prerogativa esclusiva delle cellule epiteliali. Vi sono cellule connettivali, come quelle interstiziali del testicolo e le cellule della teca interna del follicolo ovarico, che producono ormoni. Anche alcune cellule nervose possono elaborare sostanze ormonali di natura peptidica (ad es. ossitocina, vasopressina, *releasing hormones*); tale fenomeno prende il nome di *neurosecrezione*.

Le g. originano dall'epitelio di rivestimento, per invaginazione o gemmazione di questo nel connettivo sottostante, n da un blastema derivato da uno dei 3 foglietti primitivi o da loro derivati. Molte di esse, nel corso dello sviluppo, conservano o acquistano secondariamente (come nel caso di alcune g. di origine blastemica, ad es.: il rene ed il fegato) una connessione con l'epitelio che riveste la superficie libera, sotto forma di uno o più condotti che portano all'esterno il prodotto della loro attività specifica. Altre g., invece, perdono la connessione originaria con la superficie libera o mantengono (se di origine blastemica, come la corteccia della surrenale) la primitiva indipendenza di rapporti dall'epitelio di rivestimento: in questo caso il secreto da esse formato (ormoni) viene immesso nella corrente sanguigna e a volte in quella linfatica. In relazione all'una o all'altra possibilità di sviluppo sopra considerate, variano grandemente la fisionomia morfologica e il meccanismo funzionale delle g.: è giustificata, quindi, la distinzione tra g. a secrezione esterna o *esocrine* e g. a secrezione interna o *endocrine*. Nelle prime le cellule presentano un'evidente polarità funzionale: attraverso la superficie basale esse assumono dai capillari sanguigni i materiali necessari per l'elaborazione di sostanze specifiche, e attraverso la superficie libera riversano nel lume della g. le sostanze elaborate. Una così ben definita polarità manca, invece, nelle cellule delle g. endocrine, le quali presentano, in confronto con le precedenti, rapporti molto più estesi con la rete capillare, da cui ricevono le sostanze nutritive e in cui riversano il secreto elaborato.

La struttura delle cellule ghiandolari presenta, a seconda della natura chimica del secreto, caratteristiche peculiari. Le cellule a secrezione proteica possiedono un ergastoplasma abbondante e un complesso di Golgi estremamente sviluppato (ad es. cellule acinose del pancreas, cellule

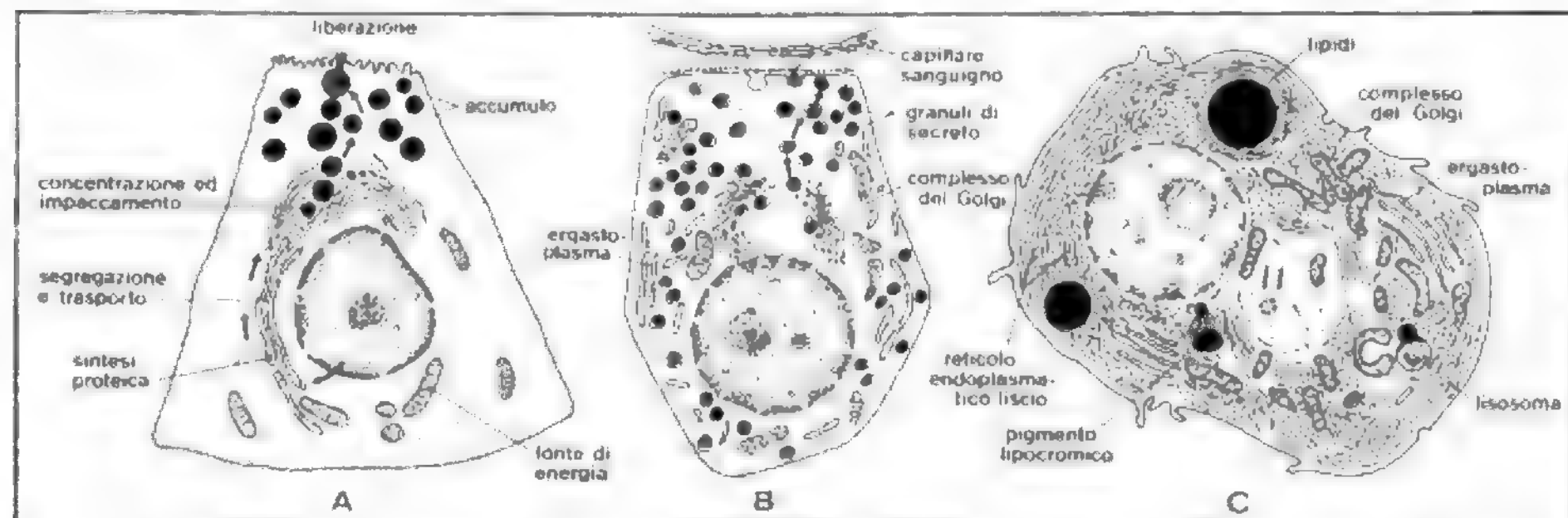


Fig. 1. A) Rappresentazione schematica del ruolo dei vari organelli endoplasmatici nel processo di secrezione. B) Meccanismo di liberazione delle proteine e degli ormoni peptidici prodotti nelle cellule endocrine. Le membrane che circondano i granuli si fondono con la membrana cellulare. Una volta all'esterno della cellula, i granuli si disgregano e l'ormone diffonde nel sangue attraverso l'endotelio fenestrato di un capillare adiacente o di un sinusoidale. C) Caratteristiche citologiche di una cellula che secerne steroidi. Da notare il complesso del Golgi e le membrane del reticolo endoplasmatico liscio particolarmente abbondanti.

dell'adenoipofisi). Nella secrezione proteica il materiale viene sintetizzato a livello del reticolo endoplasmatico rugoso, trasferito al complesso del Golgi dove, rivestito da una membrana (granulo di secrezione), è trasportato verso la superficie cellulare dove viene riversato mediante un processo di fusione della membrana del granulo con la membrana plasmatica (esocitosi) (fig. 1, A e B). Le cellule a secrezione steroidea (cellule della corticale del surrene, cellule interstiziali del testicolo, corpo luteo) hanno invece un reticolo endoplasmatico agranulare sviluppatissimo e mitocondri con una caratteristica organizzazione interna tubulare anziché lamellare (fig. 1, C).

Ghiandole esocrine

Come si è detto, riversano il prodotto della loro attività specifica sopra una superficie libera rivestita da epitelio.

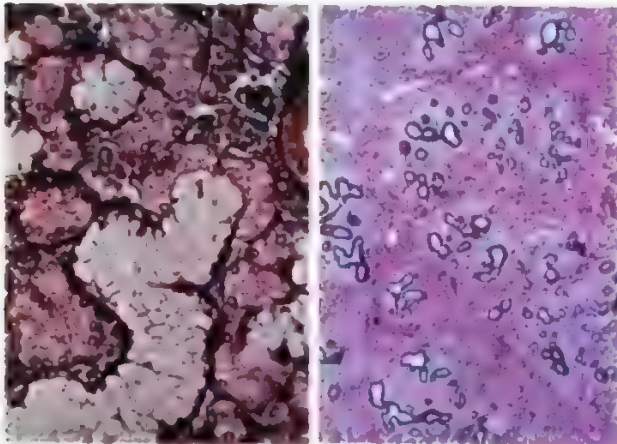


Fig. 2. A sinistra: sottomascellare di ratto (a secrezione mista prevalentemente sierosa). 1) Adenoma misto con lunula del Giannuzzi. A destra: prostata di ratto. Gli elementi secretori sono immersi in un abbondante stroma muscolare liscio. (Colorazione ematossilina-eosina). (Osservazione Renda).

Escluse le g. unicellulari e alcune piccole g. intraepiteliali (v. sotto), esse presentano una fisionomia comune. Vi si possono, più o meno nettamente, distinguere: una porzione distale, formata da cellule secernenti, o *adenomero*, e una prossimale, rappresentata dal *condotto escretore*, che porta il secreto alla superficie: questo è rivestito, in genere, da cellule che si continuano con quelle dell'epitelio di rivestimento. In alcune g. l'apparato di escrezione si prolunga, a livello dell'adenomero, in sottili canalicoli che, dalla cavità, s'insinuano negli intervalli tra le cellule secernenti. Per mezzo di questi *capillari di secrezione*, le cellule dell'adenomero, che non sono in diretto rapporto con il lume (cellule delomorfe delle g. gastriche; cellule delle lunule delle g. miste: fig. 2, a sinistra), possono far pervenire ugualmente in esso il loro secreto.

Nel fegato il sistema capillare di secrezione ha, come vedremo, uno sviluppo notevole. Mediante la reazione cromoargantica di Golgi si ottiene una dimostrativa immagine positiva dei capillari di secrezione. In voluminosi elementi ghiandolari, specie di Invertebrati, sono stati messi in evidenza finissimi capillari di secrezione intracellulari, di aspetto simile alle cosiddette trachee, a funzione respiratoria, reperibili in diverse cellule di insetti. Anche le cellule delomorfe delle g. gastriche possiedono un sistema canalicolare intracellulare a rete, in comunicazione con i capillari di secrezione intercellulari.

In alcune g. il deflusso del secreto dall'adenomero, che, normalmente, avviene per la *vis a tergo*, è favorito dall'attività di elementi contrattili, che esercitano un'opera di spremitura sul contenuto: così nelle g. prostatiche (fig. 2, a destra), che sono accolte in uno stroma ricco di cellule muscolari; così in quelle sudoripare e nella g. mammaria, in cui gli adenomeri presentano, tra epiteli e membrana basale, elementi muscolari lisci di origine ectodermica (*cellule mioepiteliali*), orientati nel senso della lunghezza del tubulo; così nelle g. salivari sierose e in quelle lacrimali, in cui si rinvenivano, pure tra epiteli e membrana basale, cellule a struttura fibrillare, appiattite e ramificate, che s'incontrano, e forse si confondono, con i loro prolungamenti (*cellule a canestro* di Boll), e che si ritiene siano contrattili.

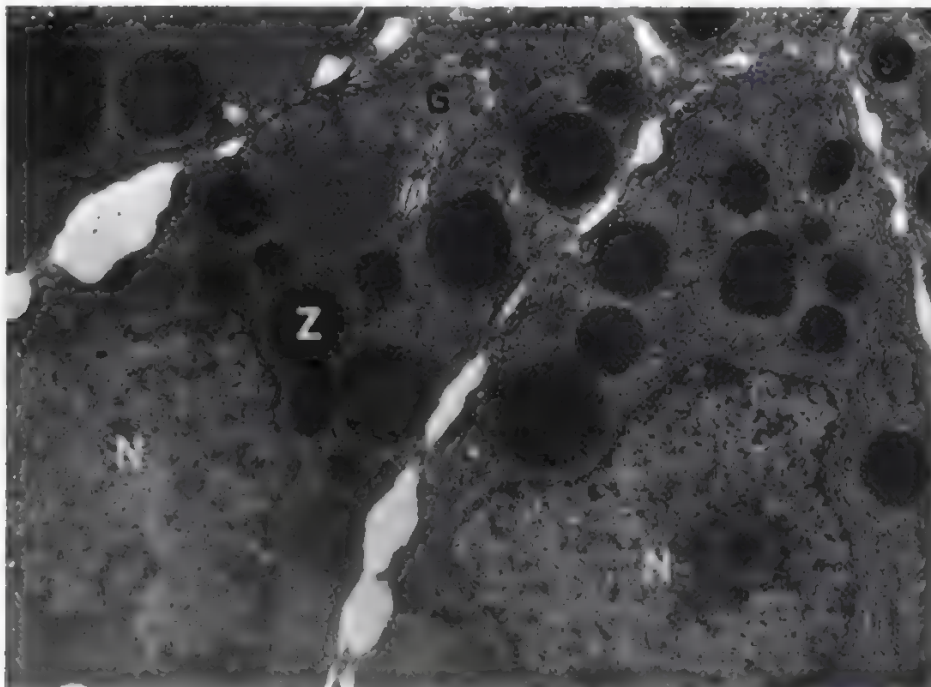
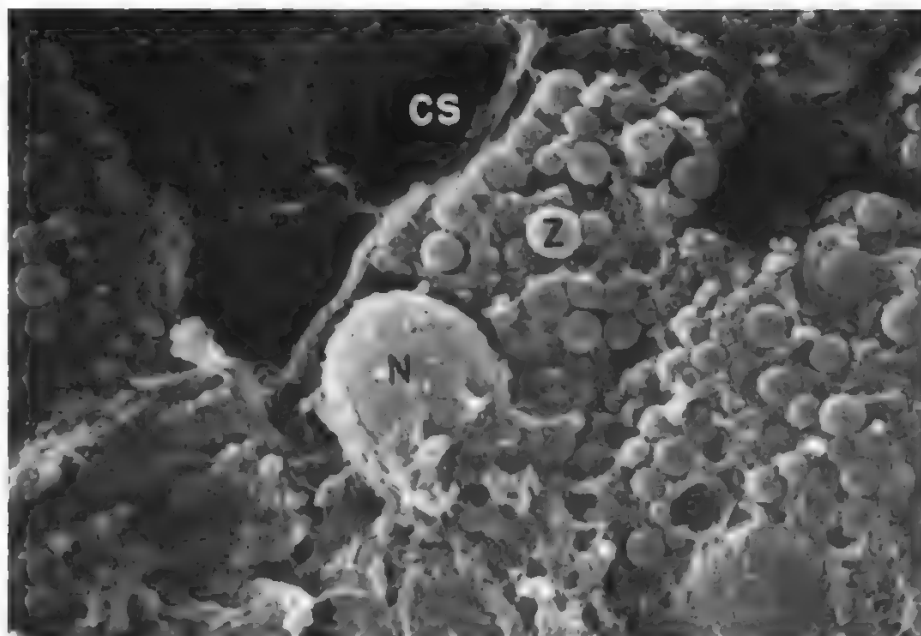


Fig. 3. Pancreas esocrino di ratto: nelle cellule secernenti dell'adenomero sono visibili numerosi granuli di secrezione. Z) Zimogeno; N) nuclei; G) complesso del Golgi. (16.000 \times). (Osservazione Motta).

Fig. 4. Cellule acinose di pancreas fratturate ed osservate al microscopio elettronico a scansione. N) Nucleo; Z) granuli di zimogeno; CS) condottino intralobulare di secrezione. (Scimmia Rhesus). (3500 \times). (Da P. Motta, P. M. Andrews, F. Caramia e S. Corti).



Classificazione

Le g. esocrine possono essere classificate secondo criteri differenti. Seguendo un criterio funzionale bisogna fare anzitutto distinzione tra g. *escrettrici* (rene, g. sudoripare eccrine) e g. *secretrici*. Le prime eliminano, in un veicolo acquoso, sostanze a basso peso molecolare (cristalloidi), rappresentate da cataboliti e sali, che vengono assunti selettivamente dal sangue, concentrati e riversati all'esterno, senza che lascino traccia evidente di sé nel loro rapido passaggio attraverso il corpo cellulare. Una funzione escrettrice è posseduta anche da epiteli di rivestimento, come quello dell'intestino crasso. L'escrezione è un processo che implica un intervento attivo da parte delle cellule, per quanto meno appariscente e di natura diversa da quello delle cellule secretrici, le quali elaborano, invece, per attività sintetica specifica, sostanze in genere

a elevato peso molecolare, per lo più di natura proteica (enzimi, mucina, etc.), chiaramente visibili, al microscopio elettronico, in seno al citoplasma, sotto forma di granuli (figg. 3 e 4).

Le g. secretrici, in relazione al tipo di secrezione, e particolarmente alla partecipazione più o meno cospicua del citoplasma a questo processo, si distinguono in *olocrine*, *apocrine* e *merocrine*. Nelle g. *olocrine*, i corpi cellulari vanno incontro a degenerazione lipidica e si disgregano completamente, costituendo parte integrante del secreto: essi vengono via via sostituiti da nuove cellule, che si formano per divisione mitotica degli elementi giovani periferici dell'adenomero. Nell'uomo l'unico esempio di questo tipo è rappresentato dalle g. sebacee (fig. 5).

Nelle g. *apocrine*, dette anche a *secrezione vescicolosa* (M. Clara), il secreto, generalmente di natura lipidica, ma contenente anche composti proteici, si raccoglie in forma di goccioline nella porzione distale del corpo cellulare, la quale sporge nel lume a guisa di papilla o di cupola, e viene infine eliminata con il secreto stesso: vi appartengono le g. mammarie (fig. 6) e le g. sudoripare apocrine; anche le cellule a pennacchio dell'epididimo presentano una secrezione vescicolosa (di natura proteica). Nelle g. *merocrine* il citoplasma non viene minimamente consumato nel processo di secrezione. Il prodotto di questa è rappresentato da composti di natura proteica, che si accumulano nel citoplasma in forma di granuli: si tratta, più propriamente, di granuli di presecreto che, fluidificandosi già nell'interno della cellula (qualche tipo di mucina) o all'atto dell'emissione (fermenti, alcune mucine), si trasformano nel secreto definitivo, il quale non contiene mai particelle formate; il secreto, o presecreto, può venire gradualmente eliminato e gradualmente riformarsi senza interruzione e in maniera non percepibile con l'osservazione istologica, oppure può accumularsi nella porzione distale del corpo cellulare (tra il nucleo e il lume) e quindi venire eliminato progressivamente dalla base verso l'apice, o anche massivamente, a intervalli più o meno lunghi: in questo caso è riconoscibile un vero ciclo secretorio, comprendente una fase di assunzione di materiali nutritivi dal sangue, una fase di elaborazione e accumulo e una di eliminazione (fig. 1, A).

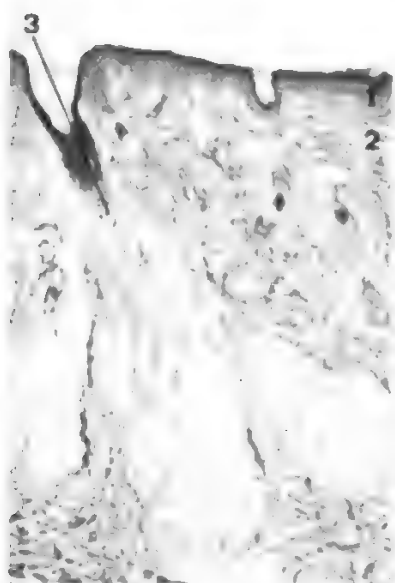


Fig. 5. Sezione di cute umana: 1) epidermide; 2) derma; 3) follicolo pilifero con g. sebacea. (Colorazione Mallory-Azan). (Osservazione Renda).

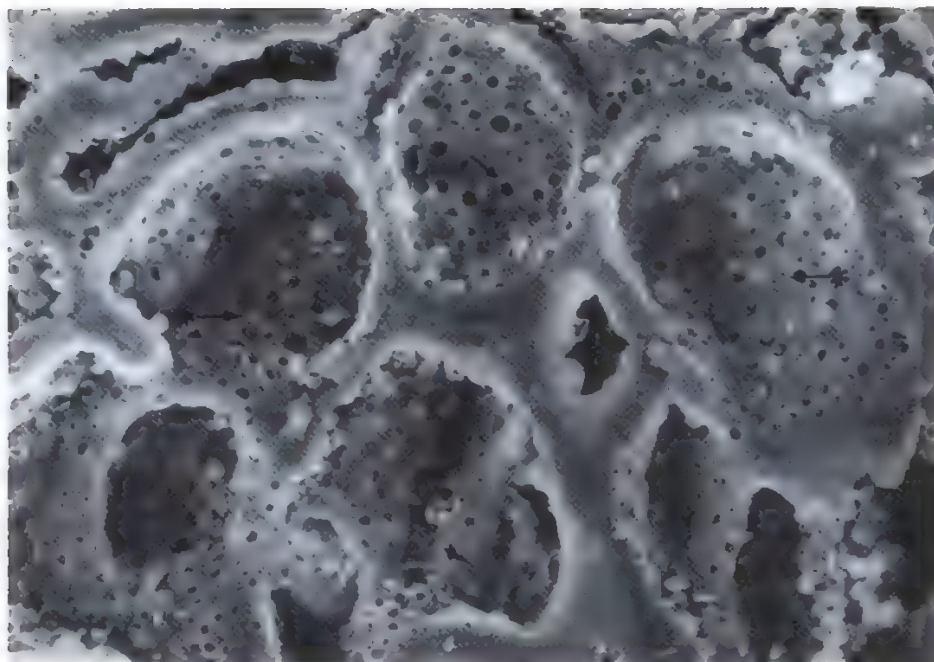


Fig. 6. Alveoli di g. mammaria fratturati ed osservati al microscopio elettronico a scansione; le superfici delle cellule epiteliali mostrano invaginazioni crateriformi (•) e piccole goccioline (•••). Questi aspetti sono espressione delle fasi di accumulo e di secrezione delle goccioline di latte (secrezione apocrina) (470 \times). (Per gentile concessione del dott. R. Pitelku).

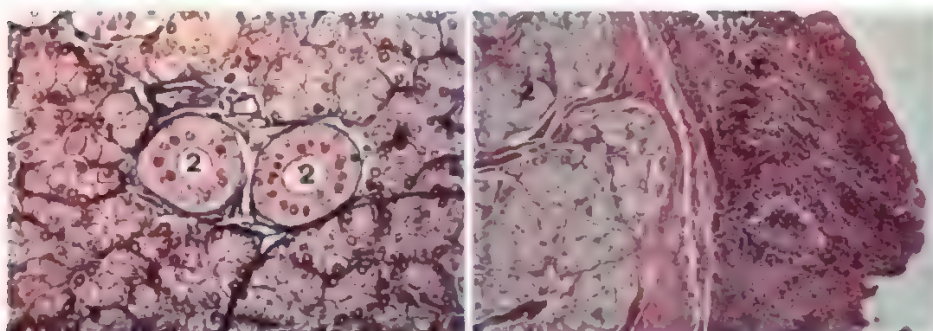


Fig. 7. A sinistra: g. parotide umana (a secrezione esclusivamente sierosa): 1) adenomeri sierosi; 2) dotti interlobulari o salivari. A destra: radice della lingua di gatto: 1) mucosa linguale contenente un ammasso linfocitario (tonsilla linguale); 2) g. mucosa. (Colorazione ematossilina-eosina). (Osservazione Rendu).

A seconda della natura chimica dei granuli e del meccanismo della loro formazione ed eliminazione, si distinguono 2 tipi di elementi secernenti merocriini: elementi *sierosi*, che elaborano un secreto acquoso, chiaro e molto fluido, contenente sostanze proteiche semplici (per lo più enzimi), ed elementi *mucosi*, che eliminano un secreto vischioso (muco), contenente mucine, cioè complessi proteina-polisaccaride. Si distinguono vari tipi di cellule mucipare, in relazione alle modalità del ciclo secretorio e alla qualità della mucina elaborata, denunciata, questa ultima, soprattutto, dalla diversa affinità tintoriale.

A seconda che siano costituiti da cellule sierose o da cellule mucose, si distinguono adenomeri rispettivamente sierosi e mucosi; e così pure si parla di g. *sierose* o *mucose*, a seconda che posseggano solo unità secernenti di tipo sieroso (fig. 7, *a sinistra*) o solo unità di tipo mucoso (fig. 7, *a destra*). Vi sono, inoltre, g. *a secrezione mista*, mucosa e sierosa, legata alla presenza dei due tipi di adenomeri, o alla metamorfosi mucosa di alcuni segmenti dell'apparato escretore in g. sierose (fig. 2, *a sinistra*).

Una classificazione molto in uso, benché non sempre valida, delle g. esocrine si basa su un criterio morfologico, cioè sulla situazione e disposizione degli elementi secernenti e sulla forma degli aggregati pluricellulari. Si distinguono anzitutto g. *unicellulari*, sparse tra le cellule epiteliali di rivestimento o formanti esse stesse una membrana continua (*superfici epiteliali secernenti*); e g. *pluricellulari*,

costituite da cellule secernenti raggruppate in uno spazio più o meno grande a formare organi ben delimitati: in questo caso si tratta, talora, di accumuli di poche cellule compresi nell'ambito dell'epitelio (g. *intraepiteliali*), più spesso, invece, di organi di maggior volume e complessità, situati a varia distanza dall'epitelio stesso e in connessione con questo (g. *esoepiteliali*). Queste ultime, a seconda della forma esterna degli adenomeri e delle cavità in essi contenute, si classificano in vari tipi morfologici (fig. 8, *A*): g. *tubulari*, quando l'adenomero ha l'aspetto di un condotto cilindrico con un lume che ne riproduce la forma; g. *alveolari*, quando esso ha forma esterna più o meno regolarmente sferoidale e cavità pure rotondeggiante; g. *acinose*, quando ad un aspetto esterno globoso della porzione secernente corrisponde un lume cilindrico più o meno angusto; g. *tubulo-alveolari*, quando l'adenomero è a foggia di tubulo che si espande a tratti in alveoli, lungo il suo decorso o all'estremità; g. *labirintiche*, in cui vi è una rete tridimensionale di cordoni cellulari, e le cavità sono ridotte a sottilissimi canalicoli capillari, compresi nello spessore di ogni travata e anastomizzati a rete.

Se il condotto escretore della g. è unico e ad esso fa capo un solo adenomero, si parla di g. *semplice*; di g. *ramificata*, invece, se in esso sboccano più adenomeri; se il condotto, infine, è ramificato, secondo il tipo monodico o dicotomico, e in ciascun ramo si aprono uno o più adenomeri, si parla di g. *composta* (fig. 8, *B*).

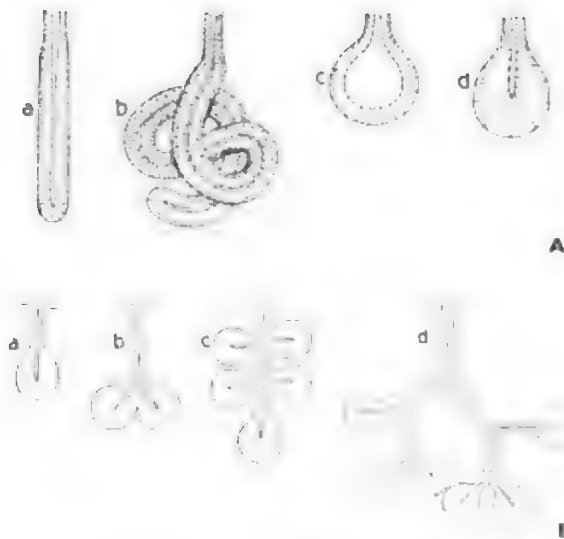


Fig. 8. A) Rappresentazione schematica dei vari tipi di adenomeri. Cellule del condotto escretore, in bianco; cellule secernenti, punteggiate. a) Tubulo; b) glomerulo; c) alveolo; d) acino. B) Rappresentazione schematica illustrante il comportamento del condotto escretore nei vari tipi di g. Condotti escretori, in bianco; adenomeri, punteggiati. a) Ghiandola semplice; b, c) g. ramificate, d) g. composta. (Da G. Attardi).

Il tessuto connettivo assume rapporti molto stretti con quello ghiandolare. Tutte le g., escluse quelle unicellulari e intraepiteliali, sono accolte in un ambiente di connettivo: questo, anzi, si condensa intorno alle più voluminose a formare una vera e propria capsula, da cui si dipartono setti che penetrano nella compagine del parenchima, risolvendosi, a loro volta, in setti via via più sottili; ne risulta una divisione più o meno completa della g. in segmenti minori detti *lobi*, e di questi in *lobuli*. Nell'interno di questi ultimi, in continuazione con i setti interlobulari, vi è una fine trama collagena, che s'insinua tra le singole unità ghiandolari (fig. 7), continuandosi nel connettivo reticolare delle membranelle basali degli adenomeri. In seno al tessuto connettivo, che compenetra il parenchima, sono accolte le ramificazioni interlobari, interlobulari e intralobulari dell'apparato escretore, dei vasi sanguigni e linfatici e i rami nervosi vasomotori e secretori.

Ghiandole unicellulari

Bisogna far distinzione tra le cellule ghiandolari disseminate in un epitelio di rivestimento e quelle che costituiscono le cosiddette *superfici epiteliali secernenti*. Le prime sono molto numerose e di vario tipo (per lo più mucose)

negli Invertebrati e nei Vertebrati inferiori, dove sono localizzate anche nell'epidermide. Nei Vertebrati superiori, e in particolare nei Mammiferi, sono rappresentate dalle *cellule calciformi*, cioè speciali cellule mucipare che debbono la loro denominazione alla forma che assumono, in una certa fase del ciclo secretorio, per l'accumulo nella loro porzione distale, dapprima di granuli di mucinogeno insolubili in acqua, e poi di goccioline di mucina matura, spesso confluenti in una massa, almeno apparentemente, omogenea. Queste cellule si riscontrano in seno all'epitelio del tubo digerente, dal piloro all'ano (fig. 9, a sinistra), a quello delle vie respiratorie (fig. 9, a destra), agli epitelii dei condotti escretori delle g. annesse all'apparato digerente, etc. Possono eccezionalmente derivare da proliferazione mitotica di cellule simili; di regola, invece, derivano da trasformazione di elementi indifferenti o anche differenziati (con placche striate); il ciclo secretorio si può ripetere più volte nella stessa cellula, e questa riacquista sempre, alla fine di ogni ciclo, i caratteri di un comune elemento cilindrico.

Superfici epiteliali secernenti sono quelle che tappezzano la mucosa gastrica, la mucosa del collo dell'utero e, transitoriamente, in relazione al ciclo mestruale, anche quella del corpo dell'utero e della tuba di Falloppio, i plessi corioidei, la vescichetta seminale e, probabilmente, pure l'amnio. L'epitelio gastrico è formato da cellule mucipare, in cui i granuli di premucina conservano la loro individualità finché permangono nel corpo cellulare, e si fluidificano, confluendo, solo all'atto dell'emissione.

Ghiandole pluricellulari

1. *Ghiandole endoepiteliali*. - Rappresentano una forma di passaggio tra le g. unicellulari e quelle pluricellulari esoepiteliali. Sono scarsamente rappresentate: talora si tratta di semplici accumuli solidi di poche cellule secernenti, come le gemme mucose dell'uretra cavernosa maschile; talora, invece, di vere e proprie vescicole endoepiteliali a secrezione mucosa, quali si osservano nella mucosa delle fosse nasali e delle regioni contigue, nei dotti efferenti dell'epididimo e nella caruncola lacrimale.

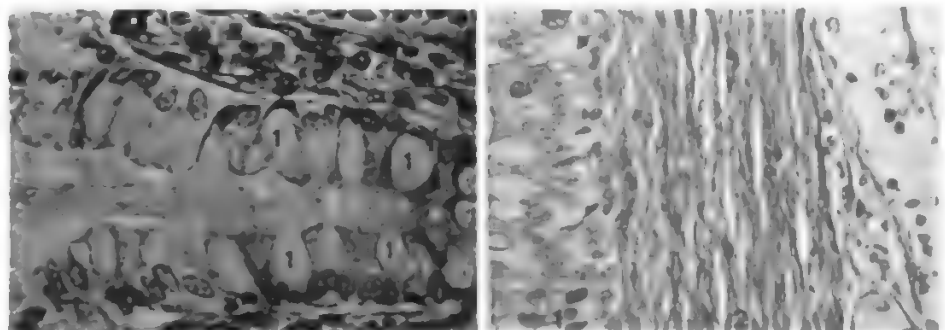
2. Ghiandole esoepiteliali.

a) Ghiandole tubulari.

Ghiandole tubulari semplici. Presentano un adenomero a forma di tubulo terminante a fondo cieco, spesso bifido all'estremità, ed un condotto escretore, che è bene evidente in alcune g. (sudoripare), appena accennato o assente in altre (gastriche proprie) (fig. 10). Il tubulo ghiandolare può avere un decorso rettilineo o leggermente ondulato, o può essere addirittura avvolto su sé stesso a gomitolo: in quest'ultimo caso si parla più propriamente di g. *glomerulari* (figg. 8, A e 11, A).

Sono ascritte al tipo delle g. tubulari semplici, oltre a quelle gastriche e sudoripare già ricordate, anche le *cripte di Galeazzi*

Fig. 9. A sinistra: mucosa intestinale di ratto. Si osservano le superfici adiacenti di due villi nel cui epitelio di rivestimento si trovano intercalate numerose cellule calciformi (1). A destra: sezione di mucosa laringea umana. 1) Epitelio di rivestimento con cellule calciformi; 2) tonaca propria con g. miste. (Colorazione Mallory-Azan). (Osservazione Renda).



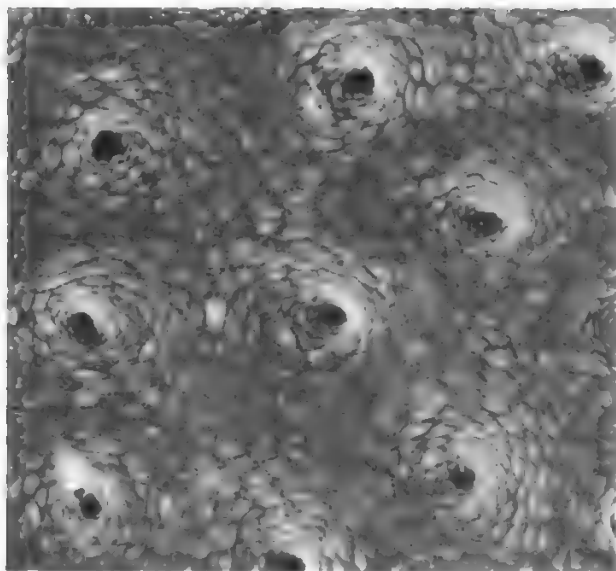


Fig. 10. Mucosa gastrica di scimmia osservata al microscopio elettronico a scansione. Gli orifici imbutoformi corrispondono allo sbocco delle g. gastriche. I contorni cellulari dell'epitelio di rivestimento sono ben evidenti. (360 \times). (Da P. Motta, P. M. Andrews e K. R. Porter).

o di Lieberkühn dell'intestino tenue e crasso (fig. 11, B) e le cripte del corpo dell'utero (fig. 11, C): si tratta di evaginazioni a forma tubulare dell'epitelio di rivestimento, tappezzate da un epitelio simile a questo, e che presiedono al rinnovamento di esso mediante la proliferazione di cellule indifferenziate; piuttosto che di vere e proprie g. si deve quindi parlare di dispositivi morfologici atti ad aumentare la superficie dell'epitelio di rivestimento: qualche obiezione si può sollevare solo per le cripte dell'intestino tenue, nel cui fondo sono localizzate cellule secernenti specifiche, le *cellule di Paneth*, caratterizzate dalla presenza di numerosi e grossi granuli acidofili, e che probabilmente presiedono alla secrezione di alcuni enzimi del succo enterico, e gli enteroendocrinociti, cellule a secrezione interna (v. DUODENO; INTESTINO TENUE E CRASSO).

Ghiandole tubulari ramificate. - Sono tali le g. *cardiali*, *piloriche* e *duodenali* (di Brunner) (fig. 11, B) in cui vi sono

cellule che secernono uno speciale tipo di mucina (cellule mucoidi di Schaffer) ed enzimi. Cripte ramificate rivestite da cellule mucose si ritrovano nel collo dell'utero.

Ghiandole tubulari composte. - Vi si ascrivono le g. salivari sierose di Ebner, annesse alle papille vallate e foliate della lingua, e soprattutto il *rene* (v. RENE E BACINETTO) di tutti i Vertebrati (fig. 11, D). In questo i tubuli uriniferi (*nefroni*) sono molto lunghi e presentano un decorso complicato (capsula glomerulare di Bowman, tubulo contorto di 1° ordine, bracci discendente e ascendente dell'ansa di Henle, tubulo contorto di 2° ordine, tratto intercalare).

Ghiandole tubulari reticolate. - Vi si ascrive il *fegato* (v. FEGATO E VIE BILIARI) dai Vertebrati inferiori ai Mammiferi, che è costituito, appunto, da tubuli anastomizzati tra loro, si da formare una rete tridimensionale. Nel fegato dei Mammiferi una simile struttura si osserva solo transitoriamente nella vita embrionale: successivamente, a causa del progressivo svilupparsi di rapporti sempre più estesi tra le cellule epatiche e i capillari sanguigni, scompare l'originaria fisionomia tubulare. I lobuli epatici dei Mammiferi adulti conservano una struttura reticolata, ma in essa i tubuli sono sostituiti da lamine cellulari solide (g. *labirintica*, Braus) e le primitive cavità tubulari da sottilissimi capillari di secrezione, compresi nello spessore delle lamine e, come queste, anastomizzati a rete (Elias) (fig. 11, E). Le maglie delimitate dalle travate epatiche raccolgono capillari sanguigni con il carattere di « sinusoidi » (v. sotto), i quali, ugualmente, costituiscono una rete tridimensionale, che si compenetra con quella cellulare (figg. 11, E e 12). Le cellule epatiche essendo in rapporto mediante più di una faccia con i capillari di secrezione (biliari), e mediante più di uno spigolo con i sinusoidi, non possiedono la polarità funzionale tipica delle cellule esocrine: dei prodotti da esse elaborati, una parte è riversata nel sangue, che dai sinusoidi affluisce nella *vena centrale* del lobulo, una parte invece (la bile), per mezzo dei capillari di escrezione, viene convogliata verso la periferia del lobulo, dove è raccolta dai condotti interlobulari, provvisti di pareti proprie.

b) **Ghiandole alveolari.** - Sono g. *semplici* di questo tipo le g. cutanee degli Anfibi; una g. alveolare *composta* a secrezione apocrina è la g. mammaria in periodo di allattamento (fig. 13, a sinistra).

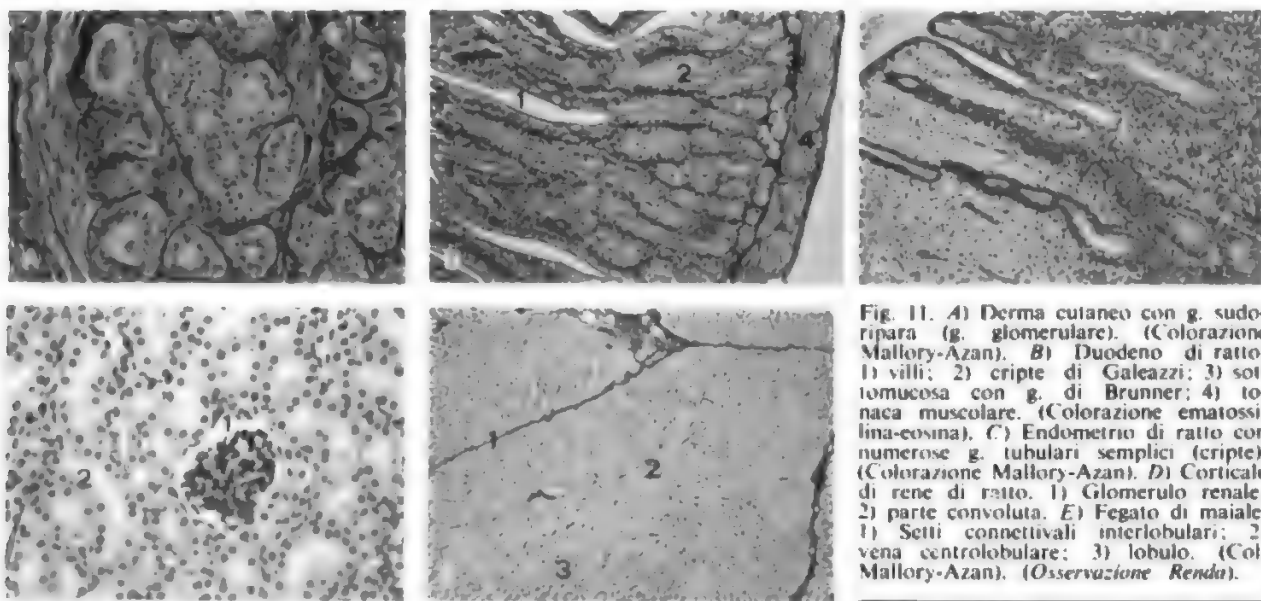


Fig. 11. A) Derma cutaneo con g. sudoripara (g. glomerulare). (Colorazione Mallory-Azan). B) Duodeno di ratto: 1) villi; 2) cripte di Brunner; 3) sottomucosa con g. di Brunner; 4) tonaca muscolare. (Colorazione ematossilina-eosina). C) Endometrio di ratto con numerose g. tubulari semplici (cripte). (Colorazione Mallory-Azan). D) Corticale di rene di ratto. 1) Glomerulo renale; 2) parte convoluta. E) Fegato di maiale. 1) Setti connettivali interlobulari; 2) vena centrolobulare; 3) lobulo. (Col. Mallory-Azan). (Osservazione Renda).

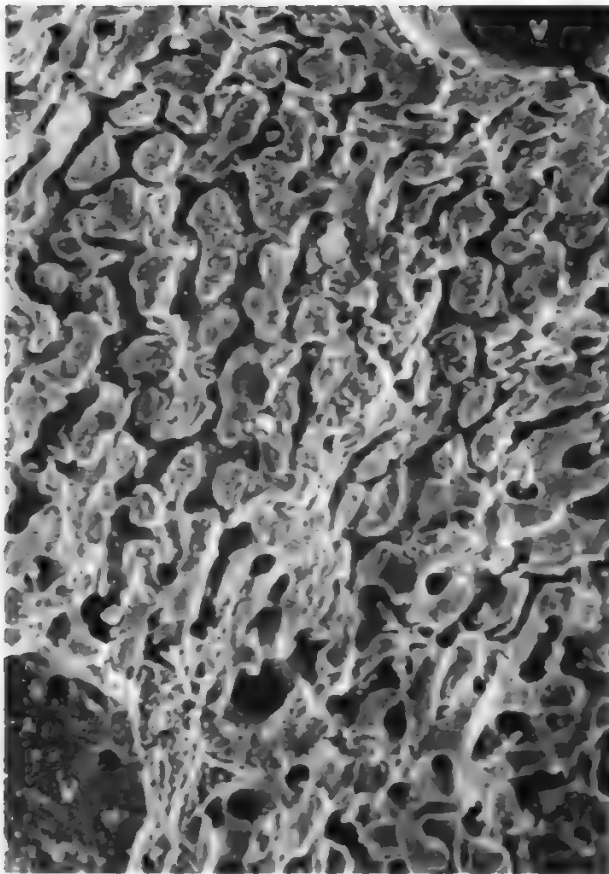


Fig. 12. Fegato umano osservato al microscopio elettronico a scansione. Il legato rappresenta una g. di tipo labirintico per essere costituito da una rete tridimensionale di lamine cellulari. L) Lamine epatiche; S) sinusoidi; V) grossi vasi. (Da P. Motta, M. Muto e T. Fujita).

c) *Ghiandole tubuloalveolari*. - Sono tubuloalveolari ramificate le g. di Littré dell'uretra maschile, mucose, e le g. di Bowman della mucosa olfattoria, sierose; tubuloalveolari composte di tipo sieroso sono le g. lacrimali e quelle prostatiche (fig. 2, a destra), di tipo mucoso particolare le g. bulbo-uretrali di Cowper e le vestibolari maggiori di Bartolini.

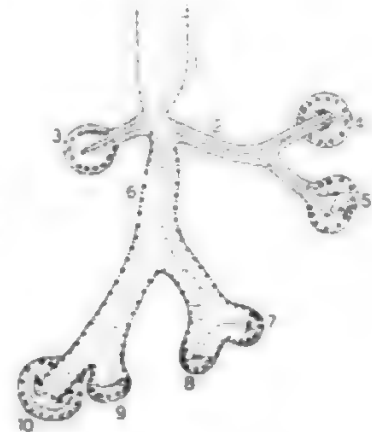
d) *Ghiandole acinose*. - Sono molto diffuse nei Mammiferi, e possono presentare una secrezione lipidica (nelle g. sebacee, non da tutti ammesse), sierosa, mucosa o mista. Molte di queste g., specie quelle con adenomeri mucosi, dovrebbero essere, in realtà, ascritte alle g. tubulari, in quanto le porzioni secernenti hanno piuttosto la

forma di tubuli che di acini ghiandolari: data, però, la loro somiglianza di architettura con le altre g. acinose e la presenza, in alcune di queste, di unità secernenti a forma tubulare accanto ad unità più propriamente acinose, e di forme di passaggio tra i due tipi, si preferisce farle rientrare in questo gruppo.

Ghiandole acinose semplici e ramificate. - Sono g. acinose, talora semplici, più frequentemente ramificate, le g. sebacee (fig. 5), a cui però, come si è già accennato, non da tutti è riconosciuto il significato di veri organi secernenti.

Acinose ramificate sono pure alcune g. salivari minori.

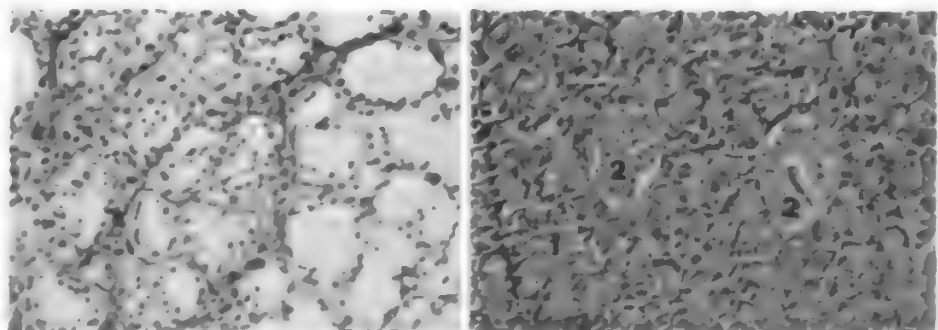
Fig. 14. Schema di g. acinosa composta (salivare) di tipo misto. 1) Condotto salivare (ad epitelio bacillare); 2) Condotto preterminale; 3) Acino sieroso; 4) Acino sieroso con condotto preterminale invaginato (cellule centro-acinose); 5) Acino sieroso con accenno a divisione iniziale; 6) Condotto preterminale tappezzato da cellule mucose; 7, 8 e 9) Adenomi sierosi a forma di lunula (semilune di Giannuzzi); 10) Lunula a ditale che circonda l'estremità del condotto preterminale mucoso (Da G. Attardi).



in parte mucose (palato duro, faccia inferiore del velo del palato e radice della lingua, fig. 7, a destra), in parte miste (g. labiali e delle guance); inoltre alcune g. mucose e miste dell'orofaringe e dell'esofago ed alcune g. sierose mucose e miste (fig. 9, a destra) annesse alle vie aerifere.

Ghiandole acinose composte. - Vi appartengono alcune g. salivari minori (g. linguali anteriori di Nuhn, miste; g. sottolinguali minori, prevalentemente mucose), alcune g. mucose dell'orofaringe e dell'esofago e, soprattutto, le g. salivari maggiori e il pancreas esocrino. Questi ultimi sono organi relativamente voluminosi (particolarmente notevole è il volume del pancreas), che si sono estrinsecati dalla parete dell'organo cavo dal cui epitelio di rivestimento derivano, acquistando una struttura molto complessa, che in forma semplificata si ritrova anche nelle g. minori dello stesso tipo. In essi il condotto escretore principale si suddivide molteplici volte, risolvendosi in un gran numero di ramificazioni di calibro decrescente, alle ultime delle quali sono appesi gruppi di acini nell'insieme

Fig. 13. A sinistra: g. mammaria di ratto. Si osservi il comportamento dei tralci connettivali (in blu) che suddividono in lobuli la g. (Colorazione Mallory-Azan). A destra: pancreas di ratto. 1) Porzione esocrina con adenomeri sierosi; 2) porzione endocrina (isole di Langerhans) (Colorazione ematossilina-eosina). (Osservazione Rendu).



l'architettura della g. ricorda quella del grappolo d'uva, con i chicchi pendenti dai rami del raspo. Il sistema escretore presenta notevoli differenze di struttura nelle porzioni prossimali, dov'è rivestito da un epitelio indifferente, e nelle porzioni distali, intralobulari, dove presenta un epitelio particolarmente differenziato per una funzione di assorbimento o di secrezione; inoltre i suoi rami non diminuiscono regolarmente di calibro procedendo verso gli acini, ma mostrano, di tratto in tratto, dilatazioni di varia forma e grandezza, separate da porzioni più o meno ristrette; hanno, in genere, un decorso sinuoso e presentano improvvise angolature. Il condotto escretore principale, che è rivestito da un epitelio cilindrico a due file di cellule, o semplice (nelle g. minori), si continua in un'arborizzazione di canali escretori di calibro decrescente, rivestiti da epitelio cilindrico sempre più basso. La struttura dei segmenti successivi dell'apparato escretore varia, a seconda che si tratti di una g. sierosa, mucosa o mista.

Nella *parotide umana* (di tipo sierosa) (fig. 7, ■ sinistra), i condotti escretori, che penetrano nell'interno dei lobuli (*condotti salivari*), presentano un epitelio cilindrico a struttura bacillare, simile a quello dei tubuli renali, e che ha uguale funzione assorbente nei riguardi del liquido secreto, il quale perciò viene ivi concentrato. Dopo essersi ripetutamente suddivisi, i condotti salivari, mediante un brusco restringimento, trapassano in canalicoli rivestiti da epitelio basso, i *condotti preterminali*: questi parimenti si ramificano, facendo capo agli acini sierosi. Alcuni di questi mostrano tendenza a suddividersi più o meno completamente in unità secondarie, a cui fan capo altrettante divisioni del lume, oppure a risalire con la loro parete attorno all'estremità del condotto preterminale, le cui cellule rimangono, quindi, invaginate nell'interno di essi (*cellule centroacinose*).

Il *pancreas* (fig. 13, a destra) è parimenti una g. sierosa, ma in esso non si riconoscono i condotti a struttura bacillare, e i canali escretori che, penetrando insieme ai lobuli, acquistano subito il carattere dei condotti preterminali; inoltre le estremità di questi sono più frequentemente invaginate negli acini sierosi.

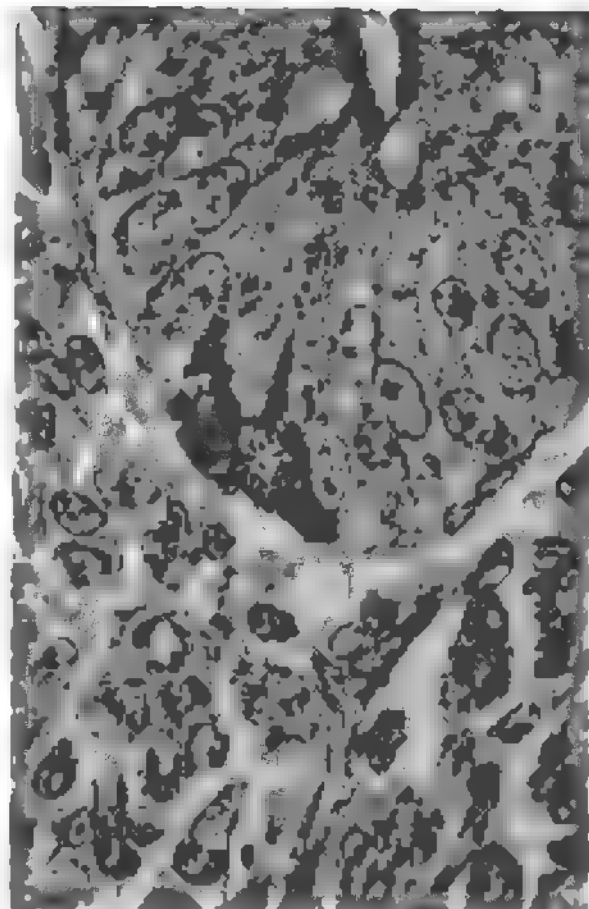
Nelle g. acinose composte di tipo mucoso, i condotti ad epitelio cilindrico si continuano in grossi tubuli più o meno ramificati, tappezzati da cellule voluminose a secrezione mucosa; queste posseggono un piccolo nucleo spostato e schiacciato alla base, e presentano quasi tutto il corpo cellulare ripieno di goccioline di mucina più o meno bene conservate.

Nelle g. acinose composte di tipo misto (fig. 14) le basse cellule dei condotti preterminali hanno subito, per tratti più o meno estesi di questi, a partire dalle estremità distali, una trasformazione in voluminosi elementi mucosi; ne è derivato un aumento dei diametri dei condotti stessi e correlativamente si è modificata la fisionomia degli acini sierosi: questi sono a forma di cupole, che chiudono a fondo cieco le estremità dei condotti, apparendo, in sezione, come semilune (*lunule o semilune di Giannuzzi*); possono anche risalire con la loro parete intorno alle estremità stesse, contornandole a scodella, donde la presenza di cellule centroacinose mucose. Nelle g. miste non mancano quasi mai, in numero maggiore o minore, anche acini sierosi con condotti preterminali indifferenti. Nell'uomo è acinosa composta di tipo misto, con prevalenza di acini sierosi, la g. *sottomascellare* (fig. 2, a sinistra); prevalentemente mista la g. *sottolinguale maggiore*.

Ghiandole endocrine

Come si è detto le g. endocrine sono caratterizzate dal fatto di essere prive di dotti escretori e quindi di riversare il loro prodotto (ormone) direttamente nella fitta rete di capillari sanguigni che sempre le avvolge. Mentre il secreto delle g. esocrine agisce localmente, gli ormoni trasportati dal sangue, influenzano organi spesso distanti. Gli ormoni possono essere di natura proteica (insulina, ormoni ipofisari, etc.) o steroide (ormoni corticosurrenali, ormoni sessuali maschili e femminili). Le cellule che producono questi ultimi presentano caratteri citologici che le distin-

Fig. 15. Particolare di una cripta di Galleazzi di duodeno di pollo dimostrante la presenza di due cellule argirofile della serie APUD. (Colorazione con il metodo di Grimelius). (Osservazione Renda).



guono da quelle esocrine ■ da quelle che secernono ormoni proteici. Il secreto non si accumula sotto forma di granuli visibili, ■ le numerose goccioline lipidiche e i granuli densi fosfolipidici riscontrabili nel loro citoplasma rappresentano il precursore dell'ormone. Inoltre, come si è detto, posseggono abbondante reticolo endoplasmatico agranulare e peculiari mitocondri con creste tubulari. I mitocondri ed il reticolo intervengono nella sintesi degli ormoni steroidei, ma non si conoscono ancora le modalità di estrusione di questo tipo di secreto. Le cellule endocrine che secernono ormoni proteici sono simili alle cellule esocrine a secrezione sierosa: l'ergastoplasma e il complesso

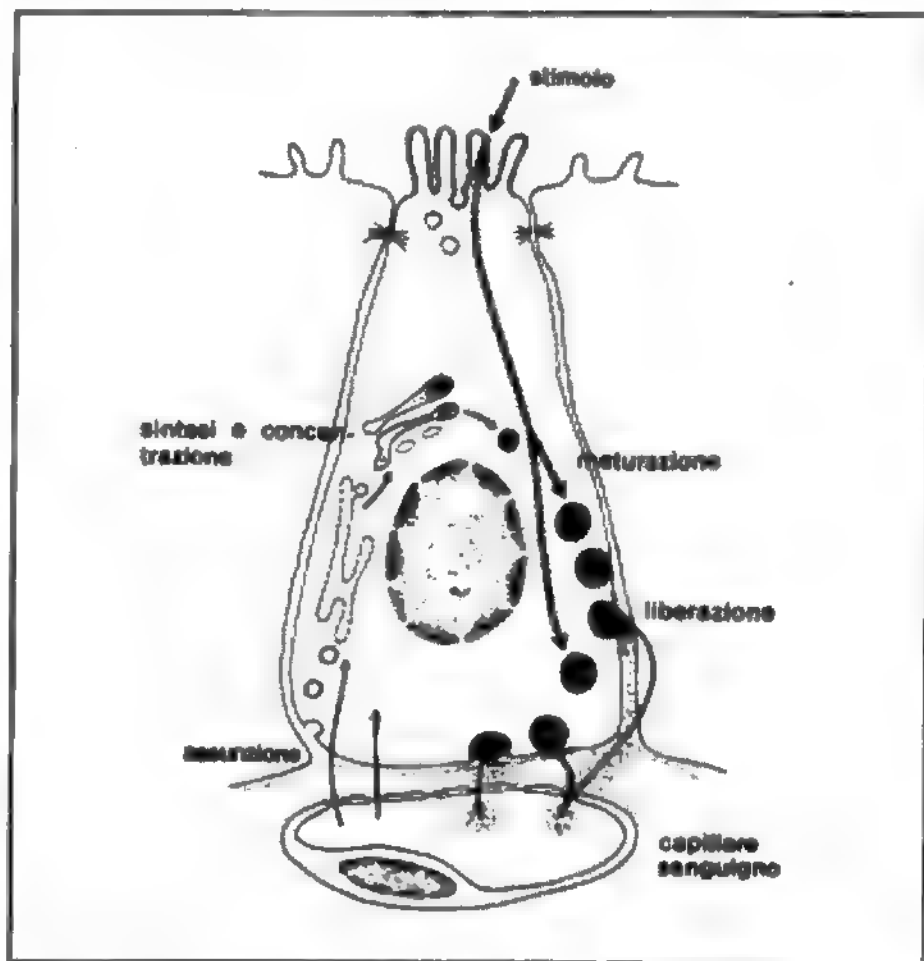


Fig. 16. Cellula endocrina del tratto gastroenterico. Viene raffigurato il probabile funzionamento in senso recettore-effettore endocrino di questo particolare tipo cellulare. (Da Fujita, modificata).

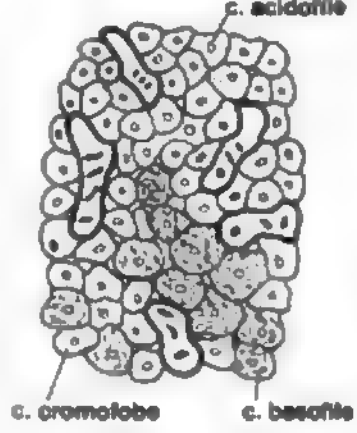
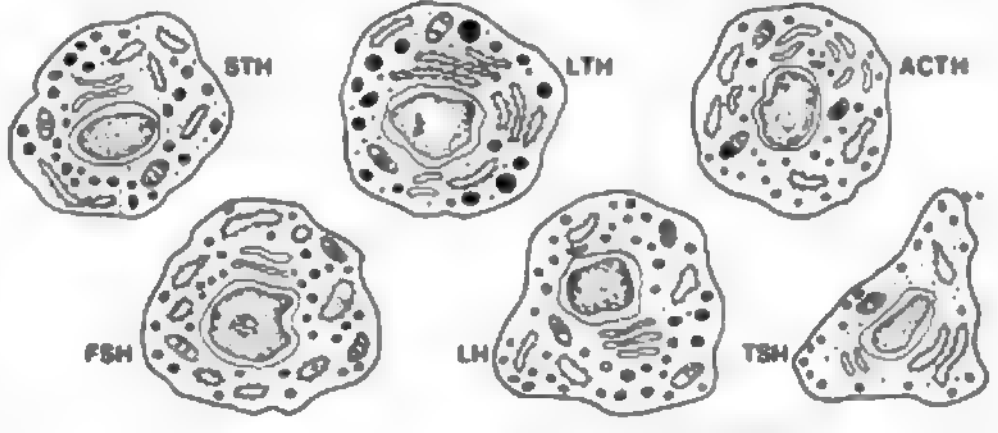

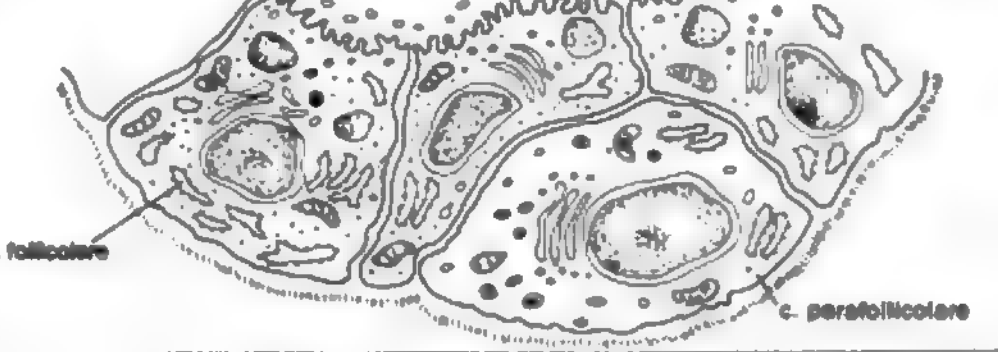
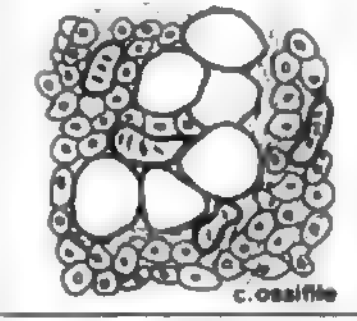
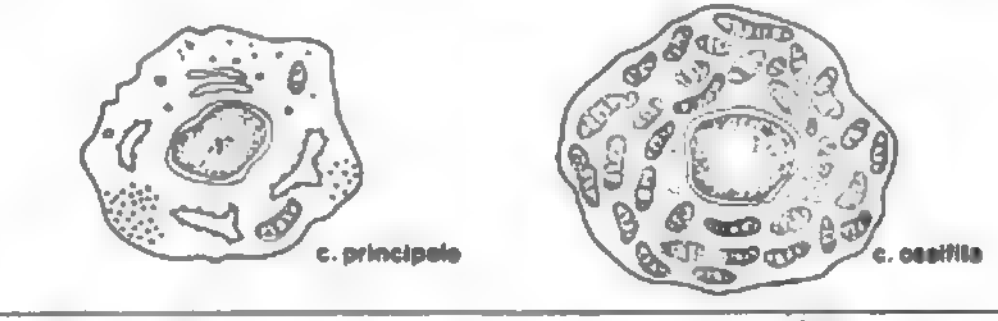
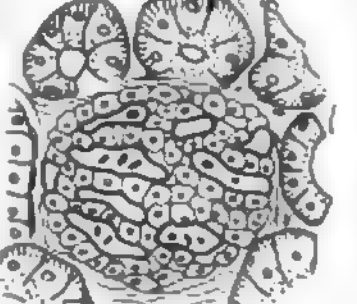
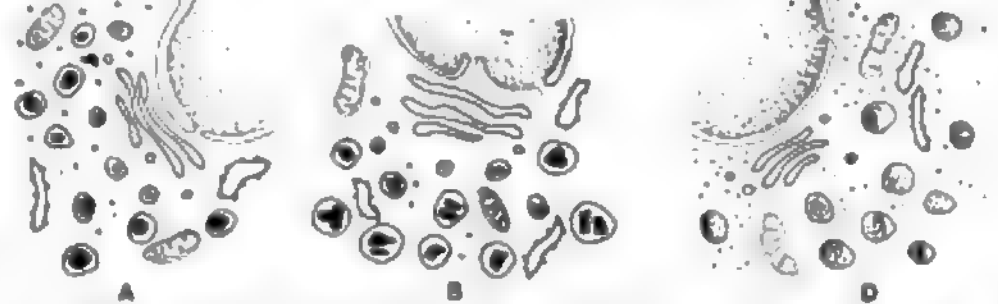
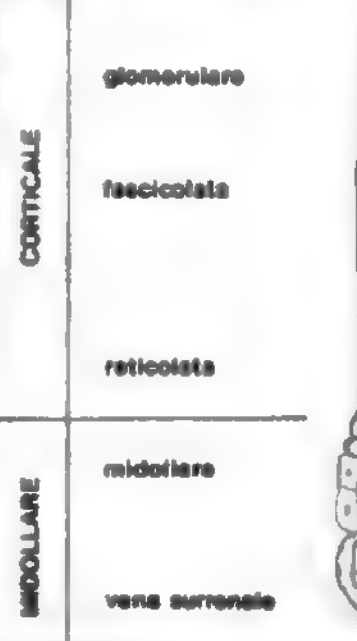
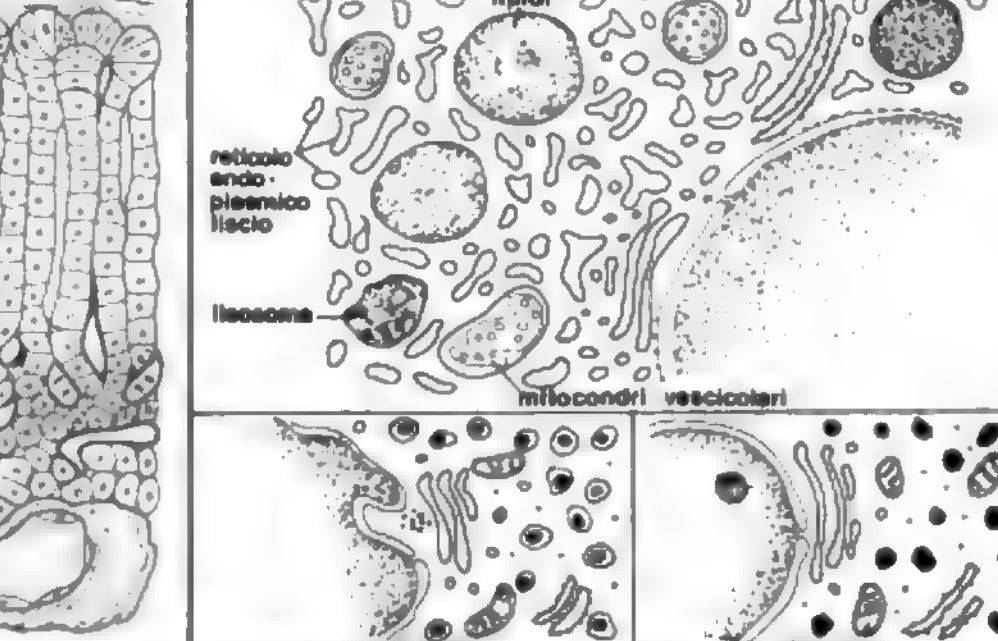
STRUTTURA		ULTRASTRUTTURA	ORMONI
ADENOIPOFISI			somatotropo luteotropo corticotropo follicolostimolante luteostimolante tireostimolante
			tiroxina o T_4 T_3 calcitonina
			paratormone
			A = glucagone B = insulina D = somatostatina
			mineralcorticoidi glicocorticoidi androgeni catecolamine

Fig. 17. Si riportano schematicamente le caratteristiche strutturali ed ultrastrutturali delle principali g. endocrine. (Da Balboni G. C. e Tedde G., ridisegnata).

del Golgi son ben sviluppati e il prodotto di secrezione è visibile nel citoplasma sotto forma di granuli che vengono espulsi dalla cellula mediante un processo di esocitosi (fig. 1, B).

Anche le g. endocrine hanno rapporti molto stretti con il tessuto connettivo, che le compenetra assicurando loro una ricca irrorazione e innervazione: esso, da un lato, determina la suddivisione del parenchima in lobuli e nidi di varie dimensioni, dall'altro forma lo stroma più fine, assumendo, intorno a gruppi di cellule e, talora, alle singole cellule, il carattere del connettivo reticolare. In molte g. endocrine, come l'adenoipofisi, le paratiroidi, il tessuto insulare del pancreas, le surrenali e il corpo luteo, i capillari hanno i caratteri dei *sinusoidi*, cioè una notevole ampiezza, ricchezza di anastomosi, e adattamento intimo della loro forma a quella del parenchima.

Anche le g. endocrine si possono classificare in *unicellulari* e *pluricellulari*.

Ghiandole unicellulari

Sono rappresentate da cellule isolate, sparse in genere nel contesto degli epiteli di rivestimento di mucose e delle g. esocrine ad esse annesse. Sono state dimostrate lungo tutto il tratto gastrointestinale, sia nell'epitelio dei villi, sia in quello delle g. gastriche e piloriche, delle cripte intestinali, delle g. duodenali (del Brunner), nell'epitelio del tratto tracheobronchiale, nell'uretra prostatica, etc.

Tali cellule, che producono in genere sostanze di natura peptidica (ad es. gastrina, secretina, etc.), sono caratterizzate dal fatto che i loro granuli di secreto si accumulano nella porzione basale, sottonucleare, della cellula (fig. 15). Nella maggior parte di esse, la parte apicale, ricca di microvilli, arriva ad affiorare sulla superficie libera della mucosa o della g., comportandosi come un vero apparato recettore sensibile alle variazioni fisicochimiche dell'ambiente, cui le cellule rispondono con l'immissione in circolo (attività endocrina) o nell'ambiente pericellulare (attività paracrina) di sostanze ormonali (fig. 16). I loro granuli di secreto contengono inoltre anche altre sostanze, tra cui le amine biogene (serotonina, dopamina, istamina).

Tutte queste cellule posseggono una serie di caratteristiche istologiche, istochimiche e ultrastrutturali presenti anche in altre cellule endocrine (quali le cellule C tiroidee, le cellule principali delle paratiroidi, le cellule della midollare del surrene, alcune cellule adenoipofisarie, quasi tutte quelle del pancreas endocrino, le cellule del tipo I del glomo carotideo, etc.). Basandosi su una di queste caratteristiche comuni, cioè la loro capacità di assumere i precursori delle amine e di decarbossilarle, trasformandole nell'amina corrispondente, che si deposita nei granuli di secreto, il Pearse propose la denominazione comune di *cellule APUD* (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*). Ricerche tuttora in corso sono intese a classificare tutti i vari tipi cellulari che si differenziano soprat-

tutto per le diversità morfologiche dei loro granuli e per il diverso peptide elaborato.

Sembra, infine, che queste cellule, o almeno una parte cospicua di esse, possano riconoscere una matrice embriologica comune nelle cellule migranti dalle creste neurali (Pearse, Le Douarin e altri) (v. SISTEMA APUD; INTESTINO TENUE E CRASSO).

Ghiandole pluricellulari

Dal punto di vista strettamente morfologico si possono distinguere in 3 tipi: *a vescicole chiuse o follicoli* (tiroide); *a nidi o cordoni solidi* (adenoipofisi, tessuto insulare del pancreas, surrenali, paratiroidi, corpo luteo, g. interstiziale ovarica di alcuni Mammiferi); *a cellule disseminate* a gruppi o isolatamente (cellule interstiziali dell'ovaio e del testicolo).

A parte vanno considerate la neuroipofisi (v. IPOFISI) e l'epifisi (v.) che non presentano i caratteri morfologici tipici delle g. endocrine. Derivate entrambe da un diverticolo del III ventricolo encefalico, contengono un corredo cellulare (pituiciti e pinealociti) di derivazione gliale. Nella neuroipofisi inoltre terminano gli assoni del fascio ipotalamo-ipofisario originato da neuroni secretori il cui pirenoforo è situato nell'ipotalamo.

La g. tiroide (v. TIROIDE) (figg. 17 e 18, *a sinistra*) offre un esempio tipico di g. a vescicole chiuse. Queste hanno una forma che varia da quella irregolarmente sferica a quella di tubi allungati chiusi alle estremità; sono rivestite da un epitelio per lo più cubico, talora cilindrico, oppure piatto, in relazione al grado di attività funzionale, e contengono la cosiddetta «colloide», sostanza omogenea, più o meno densa, molto rifrangente, acidofila, costituita essenzialmente da una proteina iodata: la tireoglobulina; questa contiene i costituenti iodati (soprattutto la tiroxina) cui è legata la funzione ormonica. L'ormone specifico viene in un primo tempo accumulato nei follicoli, e successivamente riassorbito e riversato nei capillari sanguigni e, pare, anche nei linfatici. Oltre alle cellule follicolari vere e proprie, nella parete del follicolo vi sono anche le cellule parafollicolari o cellule C. Queste però non delimitano il lume del follicolo e secernono la «calcitonina», antagonista dell'ormone delle paratiroidi (fig. 17).

Atteggiamenti follicolari più o meno frequenti possono osservarsi anche in altre g. quale l'ipofisi intermedia e le paratiroidi.

La maggior parte delle ghiandole endocrine presenta una struttura a cordoni o nidi solidi, circondati e compenetrati da connettivo e da capillari sanguigni. Talora i cordoni sono anastomizzati tra loro, si da formare una rete nelle cui maglie sono contenuti i sinusoidi, come nelle isole del Langerhans e nella midollare della surrenale. Nella corticale del surrene (v. SURRENALI GHIANDOLE; figg. 17 e 18, *a destra*) invece gli accumuli cellulari hanno una fisionomia particolare: procedendo dalla superficie

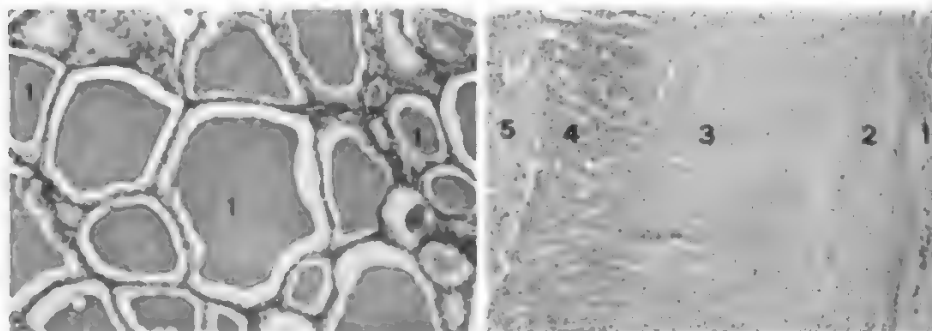


Fig. 18. *A sinistra*: tiroide di cane. 1) Follicoli tiroidei ripieni di colloide. (Colorazione Mallory-Azan). *A destra*: surrene di ratto. 1) Capsula connettivale; 2) zona glomerulare; 3) zona fascicolata; 4) zona reticolare; 5) midollare. (Colorazione ematossilina-eosina). (Osservazione Renda).

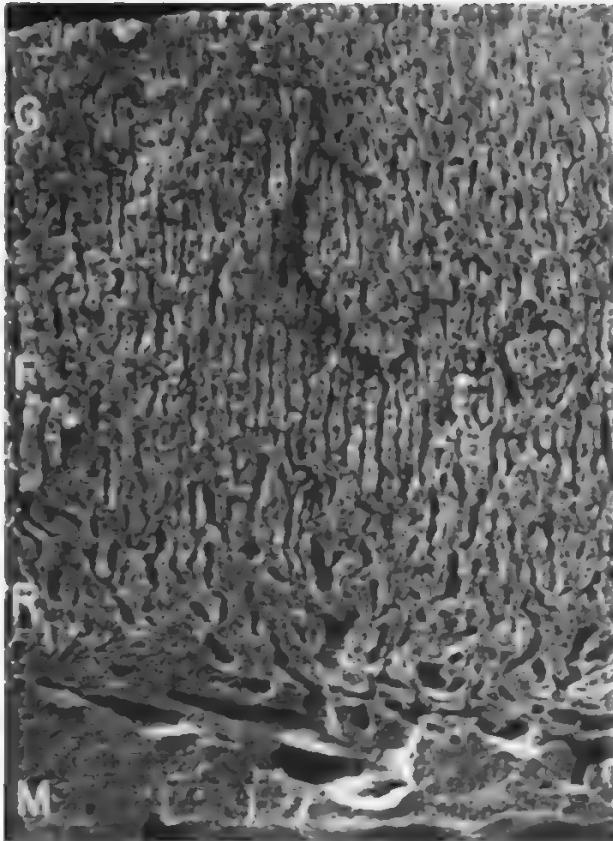


Fig. 19. G. surrenale osservata al microscopio elettronico a scansione. Sono evidenti la zona glomerulare (G), la zona fasciculata (F), la zona reticolare (R) e la midollare (M) contenente grossi vasi. (Da P. Motta, T. Fujita e M. Muto).

verso la zona midollare, le cellule, caratterizzate da un contenuto lipidico maggiore o minore a seconda del loro grado di attività funzionale (dove l'aspetto vacuolizzato del citoplasma nei preparati trattati con i solventi delle sostanze lipidiche), sono dapprima raggruppate in nidi sferoidali od ovoidali fra loro indipendenti (zona glomerulare), formano poi cordoni a decorso radiale (zona fasciculata) e sono disposti infine in trabecole tra loro anastomizzate (zona fasciculata) (fig. 19).

Nell'ipofisi anteriore o adenoipofisi (v. IPOFISI) (fig. 17) i nidi e i cordoni sono costituiti da due varietà fondamentali di cellule: le cromofobe e le cromofile, queste ultime distinte in acidofile e basofile, a seconda dell'affinità tintoriale delle rispettive granulazioni. Indagini condotte con metodi istochimici, di immunofluorescenza

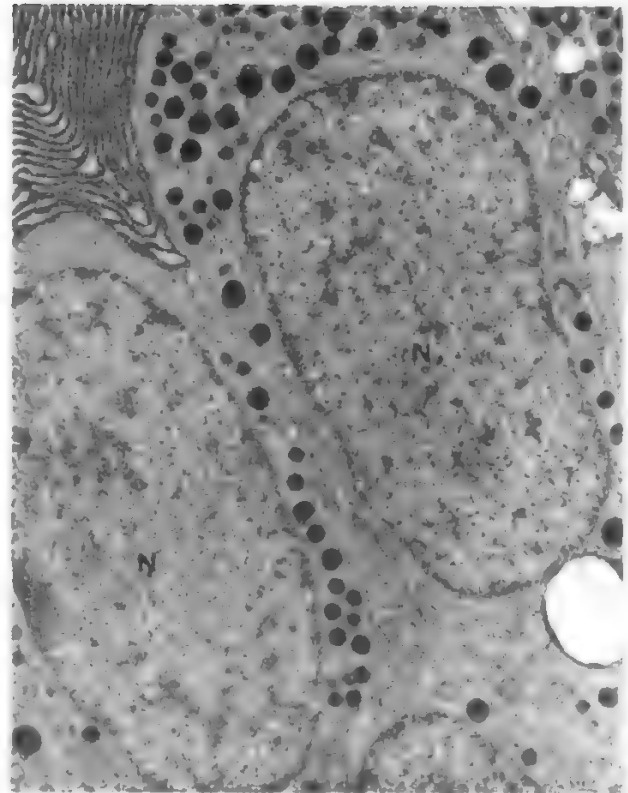


Fig. 20. Cellule A del pancreas endocrino. Il citoplasma contiene numerosi granuli di secrezione opachi al fascio elettronico. N) Nuclei. (8700 \times). (Per gentile concessione del Prof. F. Caramia).

e di microscopia elettronica hanno permesso di dimostrare nell'ambito di questi due gruppi fondamentali ulteriori sottotipi che corrispondono ad altrettanti stipiti cellulari, responsabili dell'elaborazione dei diversi ormoni preipofisari (fig. 17).

Le isole di Langerhans (v. PANCREAS; fig. 13, a destra) sono accumuli di tessuto endocrino disseminati in seno alla massa del pancreas esocrino, e che hanno con questo origine comune dall'epitelio intestinale.

Le cellule che vi sono contenute si possono differenziare soprattutto per il diverso comportamento morfologico, istochimico e immunofluorescente dei granuli di secreto in esse contenuti (fig. 20).

Accanto alle classiche due varietà, A e B, responsabili rispettivamente dell'elaborazione del glucagone e dell'insulina, sono stati descritti altri tipi cellulari quali le D (che elaborano la somatostatina), la D₁ (il VIP, Vaso-

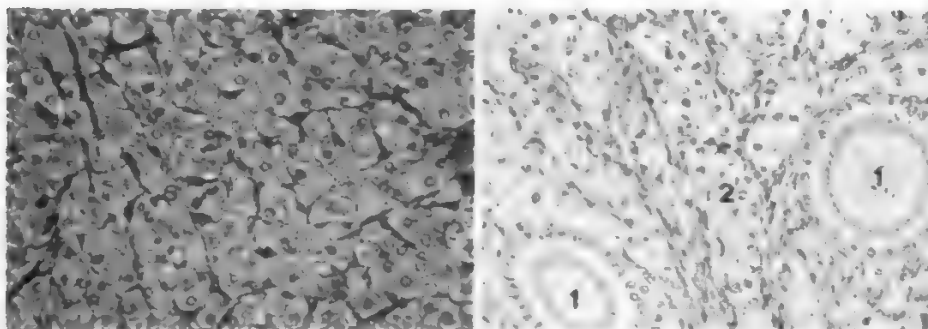


Fig. 21. A sinistra: corpo luteo di ratto. A destra: corticale dell'ovaio di ratto. 1) follicolo primario; 2) stroma con numerosi aggregati di cellule interstiziali. (Colorazione Mallory - Azan). (Osservazione Renda).



Fig. 22. Ovaio di ratto. Follicolo ooforo in fase vescicolare (F) circondato da uno strato di cellule interstiziali (CI) (g. interstiziale); TI) Teca interna. (Da P. Motta e J. Van Blerkom).

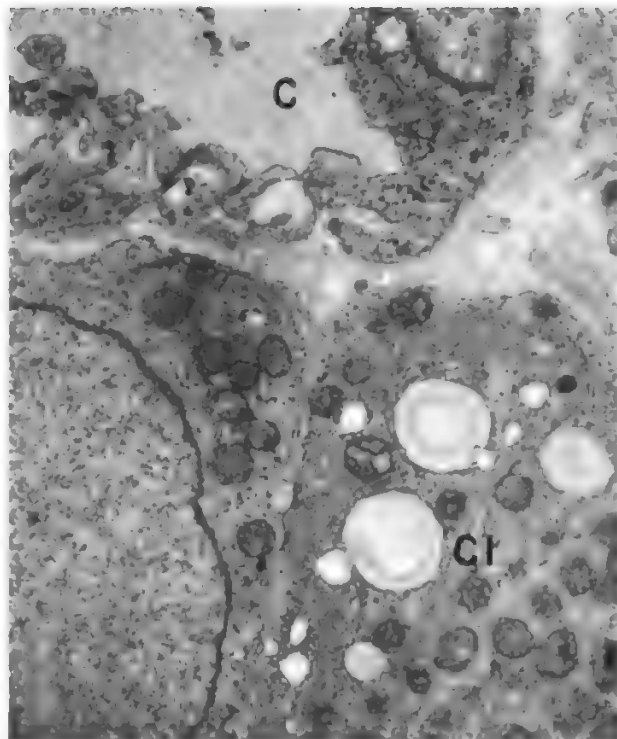


Fig. 23. Cellule interstiziali (CI) di ovaio di coniglio in rapporto con la parete di un capillare sanguifero (C). Il citoplasma delle cellule interstiziali contiene numerose membrane del reticolo endoplasmatico liscio, mitocondri con creste villiformi e goccioline lipidiche. La cellula a sinistra corrisponde ad un elemento interstiziale ancora indifferenziato. (Da P. Motta).

active-Intestinal-Peptide), le F o PP (il polipeptide pancreatico), le EC (la serotonina più un peptide non ancora ben riconosciuto, forse la motilina) e altre ancora sul cui significato si sta indagando.

Nelle paratiroidi (fig. 17) i nidi cellulari presentano due tipi di elementi: le cellule principali, piuttosto piccole, caratterizzate dalla presenza nel loro citoplasma di granuli di secrezione osmiofili (in cui si è dimostrata la presenza dell'ormone paratiroideo), e le cellule ossifili (che compaiono dopo i 10 anni), più voluminose, con citoplasma ricco di granuli acidofili che al microscopio elettronico si rivelano quali mitocondri.

Il corpo luteo (v. OVAIO) (fig. 21, a sinistra) risulta costituito da cordoni e nidi di grosse cellule che presentano le caratteristiche, già citate, tipiche delle cellule a secrezione steroide. Esse derivano dalla trasformazione dell'epitelio follicolare (granulosa) e, in piccola parte, anche dalle cellule connettivali della teca interna dei follicoli scoppiati.

La g. interstiziale ovarica (figg. 21, a destra, 22 e 23), che trae origine dalle cellule della teca interna dei follicoli atresici, ha uno sviluppo differente nei vari mammiferi; nella coniglia, nella lepore, nella gatta e nei chiroterteri essa occupa buona parte dell'ovaio, sotto forma di cordoni solidi separati da connettivo; in altri mammiferi e nella donna è rappresentata invece da cellule disseminate, a gruppi o isolatamente, nel contesto dello stroma della corticale ovarica. Gli elementi della g. interstiziale dell'ovaio, che presentano le stesse caratteristiche ultrastrutturali delle cellule luteiniche, contribuiscono alla secrezione degli estrogeni. Anche nel testicolo di tutti i vertebrati vi è

una g. interstiziale, costituita da elementi isolati o riuniti in gruppi nello stroma intertubulare (le cellule interstiziali di Leydig). Anche esse presentano le caratteristiche ultrastrutturali delle cellule a secrezione steroide e sono responsabili della elaborazione degli ormoni sessuali maschili.

Bibliografia

- Balboni G. C., Tedde G., *Anatomia microscopica*, 1977, Universo, Roma.
 Bloom W., Fawcett D. W., *A Textbook of Histology*, 1975, 10 ed., Saunders, Philadelphia.
 Bourne G. H., *Division of Labor in Cells*, 1970, 2 ed., Academic Press, New York.
 Ham A. W., *Istologia*, 1979, USES, Firenze.
 Kurosumi K., Fujita T., *An Atlas of Electron Micrographs - Functional Morphology of Endocrine Glands*, 1974, Igaku-Shoin, Tokyo.
 Le Douarin N., Le Lièvre C., *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1970, 270, 2857.
 Monesi V., *Istologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Motta P., *Anatomia microscopica*, 1977, Vallardi, Milano.
 Motta P., Andrews P. M., Porter K., *Microanatomy of Cells and Tissue Surfaces. An Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1977, Vallardi - Lea & Febiger, Milano - Philadelphia.
 Motta P., Muto M., Fujita T., *The Liver. An Atlas of Scanning Electron Microscopy*, 1977, Igaku-Shoin, Tokyo.
 Novikoff A. B., Holtzmann E., *Cells and Organelles*, 1970, Holt, Rinehart & Winston, New York.

GIUSEPPE ATTARDI E SILVIA CORRER

GIALAPPA

Sin.: scialappa. - F. *jalap.* - I. *jalap.* - T. *Jalapenwurzeln*; *Jalapenknollen.* - S. *jalapa.*

È una droga costituita dai tuberi di *Exogonium purga* Benth. e *Wender*, convulvacea che cresce spontanea nelle

Cordigliere del Messico ed è coltivata in Giamaica, nell'America del Sud e a Ceylon.

Dai tuberi si estrae una resina, che ne costituisce circa il 10% e si presenta con odore lieve, caratteristico, quasi di fumo, e sapore prima dolciastro, poi acre e persistente. La resina è composta per ca. il 90% dal glicoside *convolvulina* e da piccole quantità di un altro glicoside, la *gialappina*. L'idrolisi di questi glicosidi con idrossido di bario libera un acido resinoso glicosidico, rispettivamente l'ac. convolvulico e l'ac. gialappico. Una successiva idrolisi con acidi minerali libera un acido alcolico organico: l'ac. gialappinico (ac. (+)-11-idrossi-esadecanoico) e l'ac. convolvulinico (ac. idrossipentadecanoico).

La g. è un potente purgante drastico, appartenente al gruppo dei purganti glico-resinosi. Esercita la sua azione sia sul tenue che sul crasso, provocando rapidamente scariche liquide. L'effetto purgativo è legato ad una scissione dei glicosidi in ambiente alcalino in presenza di bile. La g. agirebbe anche da colecistocinetico incrementando l'immissione di bile nell'intestino. Gli acidi irritanti che si liberano congestionano la mucosa intestinale, aumentano la secrezione e stimolano la muscolatura. È probabile che intervenga una liberazione di istamina. All'azione lassativa si associano dolori colici, irritazione intestinale, congestione pelvica. Questo limita notevolmente l'impiego clinico della g. L'uso della g., in polvere o sotto forma di estratto fluido o di tintura, è stato praticamente abbandonato.

VINCENZO FLORIO

GIARDIA GENERE: v. GIARDIASI; FLAGELLATI (VI, 1700).

GIARDIASI

Sin.: lambliasi; flagellosi intestinale da *Lamblia* o da *Cercomonas intestinalis* (Lambl, 1859) o da *Giardia enterica* (Grassi 1882). - F. giardiasse; lamblia. - I. giardiasis; lamblia. - T. Lamblia. - S. giardiasis; lamblia.

SOMMARIO

Definizione (col. 193). - **Cenni storici** (col. 193). - **Etiologia** (col. 194). - **Epidemiologia** (col. 194). - **Patogenesi e anatomia patologica** (col. 195). - **Sintomatologia, diagnosi e prognosi** (col. 196). - **Terapia e profilassi** (col. 197).

Definizione

La giardiasi o lambliasi è un'infestazione intestinale prodotta dal protozoo *Giardia lamblia* e caratterizzata da disturbi dispeptici accompagnati da periodi diarroici con emissione di feci generalmente scolorate e mucose.

Cenni storici

La *Giardia lamblia* fu osservata per la prima volta da Leuwenhoeck nel 1681, ma fu descritta nel 1859 da Lambl che la denominò *Cercomonas intestinalis*. Grassi, nel 1881, la collocò nel genere *Megastoma* e la chiamò *Megastoma enterica*, ma Stiles, nel 1915, situò il parassita nel genere *Giardia* e lo denominò *Giardia lamblia*, nome che è quello attualmente accettato. Salomon, nel 1889, e altri AA. successivamente segnalavano numerosi casi di diarrea cronica sostenuti da *G. lamblia*; altri ancora, come Piras, descrissero perfino casi di dissenteria, che, secondo la loro opinione, erano sostenuti da *G. lamblia*. Deschiens, nel 1921, ottenne sperimentalmente dissenteria, con una mortalità del 73%, in topi infestati con *G. lamblia* isolata da feci umane. Molti AA. (Simon, Beeck e altri) negarono l'azione patogena della *G. lamblia*. Boyd, nel 1921, e McGill, Libert, Lavier, nel 1923, ritrovarono il parassita nel liquido estratto con sondaggio duodenale. Sempre nel 1923 Westphal e Georgi per primi segnarono la presenza di forme vegetative di *G. lamblia* in una cistifellea asportata chirurgicamente.

Etiologia

L'agente causale, *Giardia lamblia*, è un protozoo flagellato appartenente alla superclasse *Mastigophora*, classe *Zoomastigophorea* (Zooflagellati), ordine *Diplomonadida* (v. FLAGELLATI); è parassita dell'intestino tenue dell'uomo (con localizzazione nelle cripte ghiandolari della mucosa del duodeno-digiuno), ma spesso anche del colon e, a volte, delle vie biliari.

Questo parassita presenta una forma vegetativa (trofozoita) e una forma cistica. I dettagli morfologici sono meglio osservabili nei preparati sottoposti alle varie tecniche di colorazione (v. sotto). Nella forma vegetativa *G. lamblia* appare piriforme, con l'estremo anteriore ampio e arrotondato e l'estremità posteriore affinata a punta. La sua lunghezza varia da 10 a 21 μ e la larghezza da 5 a 15 μ ; in media le dimensioni sono 14 μ x 7 μ .

La faccia dorsale è convessa mentre quella ventrale presenta una concavità anteriore, il disco suitorio, che occupa quasi la metà della superficie ventrale; da qui partono sei flagelli simmetrici, tre da ciascuno dei lati, mentre dall'estremità posteriore fuoriescono altri due flagelli.

La faccia ventrale viene divisa in due da due segmenti, detti assonemi, simmetrici e paralleli, che si continuano in due dei flagelli laterali. Ai lati della linea mediana e vicino all'estremità anteriore vi sono due nuclei ovalari provvisti di cariosoma centrale; il citoplasma è ialino con numerose granulazioni. *G. lamblia* è mobilissima, specie se il materiale fecale in esame, o meglio ancora il fiocchetto di muco prelevato, è stato emesso di recente.

Le cisti hanno forma ovoidale, sono provviste di una membrana resistente non retrattile e con un doppio contorno; nella faccia ventrale si possono osservare due o quattro nuclei con un piccolo cariosoma centrale. Le dimensioni variano da 8 a 12 μ di lunghezza e 7-10 μ di larghezza.

Per la illustrazione del trofozoita e delle forme cistiche, si rinvia a FLAGELLATI (VI, 1705-1706, fig. 3, B).

G. lamblia si riproduce nell'intestino dell'uomo mediante un complicato processo di divisione binaria longitudinale.

Epidemiologia

G. lamblia è un parassita cosmopolita, riscontrato più frequentemente nelle regioni tropicali e subtropicali, ma reperibile anche in paesi come la Svezia e la Finlandia, e in Russia (nella regione di Leningrado, secondo Sterner e coll., il 40% dei bambini ne è infestato); l'infestazione è comune in Romania (Lucian) e in Australia (Alp). In Italia *G. lamblia* è diffusa: si riscontra tipicamente con incidenza maggiore nei bambini fra i 5 e i 10 anni; Soscia e altri hanno trovato un indice d'infestazione del 12,43% nella provincia di Salerno.

La trasmissione è legata all'ingestione di cibi e bevande contaminati da feci contenenti le cisti del parassita. La contaminazione può avvenire anche per mezzo delle mani di portatori asintomatici addetti alla manipolazione dei cibi, per mezzo dell'escremento delle mosche, nel cui intestino le cisti possono sopravvivere per 24 h (Wenyon e O'Connor). Root, nel 1921, dimostrò che le cisti di *G. lamblia* sono molto resistenti: durano ca. 4 giorni nell'acqua potabile e 2-3 giorni nell'acqua trattata con cloro al 0,5%. In Estremo Oriente l'uso di concimare i terreni con feci umane ha rappresentato da molto tempo un mezzo di diffusione della malattia.

Secondo alcuni AA., animali quali il cane, il gatto, il topo possono albergare il parassita, rappresentandone in tal modo il serbatoio. Le statistiche dimostrano inoltre che *G. lamblia* è il flagellato intestinale più comune, specialmente nei bambini al di sotto dei 10 anni d'età.

Le manifestazioni patologiche variano negli individui infestati, a seconda dell'intensità dell'infestazione, dell'età del paziente, delle condizioni generali di nutrizione e

dello stato dell'apparato digerente. Accanto a soggetti infestati e completamente asintomatici vi sono casi con manifestazioni patologiche evidenti.

Secondo quanto riferisce il « Tropical Diseases Bulletin », di un gruppo di 80 atleti americani in visita nell'U.R.S.S. nel 1970, 23, ossia il 28,7%, furono infestati con *G. lamblia* e di questi solamente 2 casi non presentarono sintomi morbosi, mentre tutti gli altri accusarono una sintomatologia caratterizzata da diarrea, dolori addominali, astenia, nausea, anoressia. Walzer *et al.*, nel 1971, descrissero 107 casi d'infestazione da *G. lamblia*, con diarrea, in un gruppo di 244 turisti americani in Russia, cioè ca. il 44%. Barb *et coll.*, in California, riscontrarono, su 4400 esami di feci, la presenza di *G. lamblia* nel 2% dei casi esaminati: di questi l'83% soffriva di diarrea persistente. Per quanto tali percentuali possano dare risultati superiori alla reale incidenza delle manifestazioni patologiche nel totale dei soggetti infestati da *G. lamblia*, purtuttavia è evidente che questo parassita è responsabile, in una notevole percentuale di casi, di sintomatologia morbosa negli individui che lo albergano.

Patogenesi e anatomia patologica

Alcuni AA. considerano *G. lamblia* di scarsa importanza patogena. Castellani lo denominò *parassita pilota*, per indicare che la sua presenza nelle feci, nella maggior parte dei casi, denuncia la coesistenza dell'*Entamoeba histolytica*. Secondo una statistica di Urso, su 20.000 esami di feci praticati tale associazione si osservò nel 10% dei casi.

G. lamblia, sotto forma cistica, passa attraverso lo stomaco, senza essere alterata, nell'intestino tenue dove si riproduce per scissione. Essa è responsabile di parecchi quadri clinici di enterite e si riscontra in gran numero, sotto forma sia vegetativa che cistica, all'esame microscopico delle feci di tali soggetti. Sono descritti casi di duodeniti, colecistiti, sindromi da malassorbimento, sindromi allergiche (Lucian).

G. lamblia non ha la capacità d'invadere i tessuti e non provoca, da sola, dissenteria. L'azione patogena si svolge principalmente nell'intestino tenue, ma il parassita può migrare anche al colon e all'appendice (Mastrandrea).

Come in altre parassitosi, la presenza di *G. lamblia* nell'intestino non produce a volte alcuna manifestazione patologica (portatori asintomatici). Nei casi che presentano sintomatologia morbosa il periodo che intercorre fra l'infestazione e la comparsa dei sintomi è di ca. 9 giorni (Bockus). *G. lamblia* aderisce alle cellule epiteliali degli organi infestati per mezzo del disco sutorio, esercitando così un'azione irritativa meccanica, con produzione di un eccesso di muco e interferenza sull'assorbimento di alcune sostanze, come la Vit. A (Pettersen *et al.*). I test del Lipidol[®] e del delta-xiloso denotano a volte un modico malassorbimento (Barbieri *et al.*). Non infrequenti le reazioni allergiche locali evidenziabili con lo studio citologico del liquido duodenale centrifugato, dopo estrazione con sondaggio (Cifarelli e Bianchini).

Lo studio citologico della mucosa duodenale e digiunale, effettuato con il microscopio normale e con quello elettronico (Barbieri), mette in evidenza un aumento della cappa mucosa sulle cellule epiteliali, ramificazioni e spazi vuoti (*gap*) nei microvilli, aumento dei corpi densi citoplasmatici, infiltrati di cellule infiammatorie ed eosinofili nella lamina propria.

Gli esami radiografici dimostrano, in alcuni casi, dilatazione ed edema dei tratti duodenale e digiunale e, a volte, aspetto pseudopolipoide della mucosa (Alp; Bockus). È interessante notare che tali alterazioni scompaiono dopo il trattamento specifico.

Alcuni AA. (Alp *et al.*) attribuiscono l'effetto patogeno

della *G. lamblia*, più che ad un'azione meccanica, alla produzione, da parte del parassita, di una tossina ad azione irritante per la parete intestinale.

Westphal e Georgi, in casi di g. biliare, hanno dimostrato un ispessimento dello strato muscolare con presenza di plasmacellule nella mucosa.

Sintomatologia, diagnosi e prognosi

Mentre in alcuni casi la sintomatologia della g. può essere del tutto assente, in altri i sintomi intestinali sono di gran lunga i più frequenti: dispepsia, meteorismo, diarrea con emissione di feci poltacee o cremose, a volte schiumose, spesso contenenti notevoli quantità di muco, di odore fetido. Questa varietà clinica della malattia, che è la più frequente, prende il nome di *enteritica*. In genere all'inizio della malattia si hanno una o più crisi diarroiche di breve durata, con 4-8 scariche al giorno (nei paesi tropicali il numero di scariche può essere molto maggiore) per 3-4 giorni, seguite dalla così detta « fase cronica » che perdura mesi e anni, con brevi periodi di diarrea alternati a periodi di stipsi.

Nella varietà *enteroepatica* si aggiungono i sintomi epatocolecistitici a quelli intestinali già indicati; si accentua la dispepsia, con anoressia marcata e nausea, frequente il dolore all'ipocondrio destro che non assume mai la caratteristica di « colica epatica », a volte modico subittero con emissione di feci scolorate.

La varietà *duodenitica* è caratterizzata da pirosi, acidità, dolori epigastrici. Il quadro radiografico metterà in evidenza dilatazione duodenale, edema della mucosa con aspetto, a volte, pseudopolipoide.

La varietà *pseudospruetica* si accompagna a sintomi di malassorbimento, emissione di feci scolorate e in notevole quantità, meteorismo, astenia, anemia, deperimento. Solo in questa varietà le condizioni generali sono scadute, mentre nelle altre forme il paziente non dimostra deperimento e anemia.

Morenas ha descritto una sindrome polineuritica da g., Mastrandrea *et al.* vari casi di appendicopatia, Lucian una sindrome allergica generalizzata.

La *diagnosi* clinica di g. potrà essere sospettata nelle malattie diarroiche con o senza segni di malassorbimento o di colecistopatia. La diagnosi di certezza è basata sull'esame microscopico delle feci che permetterà di osservare i trofozoiti o le forme cistiche di *G. lamblia*. Mentre i trofozoiti, o forme vegetative, sono osservabili nelle feci diarroiche e nei fiocchi di muco fecale, le cisti sono più frequenti nelle feci formate. Nelle « fasi negative », cioè nei periodi di assenza dei parassiti dalle feci, è opportuno ripetere l'esame per più giorni di seguito ed eventualmente somministrare un purgante salino. Utili i metodi di arricchimento come quello della centrifugazione frazionata di Basnuevo e Figares. Le forme vegetative si possono osservare all'esame microscopico del succo duodenale prelevato mediante sondaggio; all'esame a fresco le forme vegetative saranno riconosciute per la loro vivace motilità e le cisti per la loro rifrangenza e il doppio contorno.

I vari metodi di colorazione mettono in evidenza le caratteristiche morfologiche del parassita. Possono essere adoperati come coloranti: l'ematossilina (dopo fissaggio con liquido di Schaudinn), il lugol, la soluzione di D'Antoni, l'acriflavina (Urso) e il colorante MIF (mertiolato-iodio-formalina).

Nella forma *enteritica* la diagnosi differenziale va posta principalmente con le diarree parassitarie di altra natura (da *E. histolytica*, da *Balantidium coli*, da *Schistosoma mansoni*, etc.) e con le diarree batteriche; nella forma

duodenitica e nella *enteroepatica* con l'ulcera duodenale e con le varie affezioni delle vie biliari; nella varietà *pseudospruetica* deve essere distinta dalla *sprue* e dalle sindromi di malassorbimento di altra origine (*steatorrea idiopatica*, da glutine, morbo di Whipple, etc.).

La *prognosi* della *g.* è buona nella generalità dei casi: è necessario però istituire un trattamento precoce onde evitare la diffusione del parassita, specialmente nelle vie biliari; esistono casi resistenti agli agenti terapeutici, ma una terapia ripetuta e il trattamento di affezioni collaterali debilitanti possono avere ragione anche di questi.

Terapia e profilassi

Abbiamo oggi a disposizione farmaci che sono considerati specifici nella terapia della *g.*: i derivati acridinici e il metronidazolo. Galli-Valerio introdusse con successo, nel 1937, l'uso della chinacrina (N.R.: Atebrina) alla dose di 3 compresse da 0,10 g ciascuna al giorno, per 5 giorni, negli adulti, con dosi proporzionalmente ridotte nei bambini. La chinacrina è curativa nel 90% dei casi ed ha scarsi effetti collaterali: a volte provoca nausea e vomito; ha l'inconveniente di produrre una colorazione giallastra della cute.

Molto utile e privo di effetti tossici è un altro derivato acridinico: l'Acranil® (clorometossi-acridilamino-dietilamino-propanolo). L'Acranil® si somministra alle dosi seguenti: 1 confetto da 0,50 g tre volte al giorno per 5 giorni per gli adulti e per ragazzi dagli 8 anni in su; 1 confetto due volte al giorno ai bambini dai 4 agli 8 anni; 1 confetto al giorno, sempre per 5 giorni, nei bambini al di sotto dei 4 anni. In caso di difficoltà da parte dei bambini a deglutire i confetti, questi possono essere polverizzati finemente e mescolati con miele o marmellata. È buona regola ripetere il trattamento a distanza di tempo eseguendo non solamente i dovuti controlli delle feci, ma anche quelli del contenuto duodenale estratto con sondaggio e dopo centrifugazione del materiale ottenuto.

Anche la cloroquina, medicamento antimalarico appartenente al gruppo delle aminochinoline, è efficace, alle stesse dosi impiegate nella terapia della malaria, contro la *g.*

In questi ultimi anni è stato usato con notevole successo ed è entrato nella pratica corrente della terapia della *g.* il metronidazolo (v.). Le percentuali di guarigione variano dall'85% ca. (Huggins *et al.*) al 93% (Palomino). Il medicamento non ha particolari effetti tossici. Le dosi variano dai 500 agli 800 mg al giorno, per 5-7 giorni, negli adulti e nei ragazzi al di sopra degli otto anni, ai 60 mg al giorno per 5 giorni nei bambini al di sotto degli otto anni (Huggins e Correia).

Palomino e coll., in uno studio comparativo sull'azione terapeutica di vari medicamenti sulla *g.*, osservarono che il metronidazolo, come la chinacrina, aveva una percentuale del 93% di risultati favorevoli, senza però presentare gli effetti collaterali (vomito, epigastralgia) di quest'ultima; fra gli altri medicamenti il furazolidone (N.R.: Furoxone) era efficace nell'85% dei casi; la paromomicina (v.) nel 55% e la idrossichinolina nel 25%. A simili risultati è giunto Bassily studiando l'effetto di vari medicamenti su pazienti egiziani affetti da *g.*

Il metronidazolo, per la sua provata azione amebicida, è inoltre efficace nelle sindromi morbose provocate dall'associazione di *G. lamblia* con *E. histolytica*.

Riguardo alla *profilassi*, poiché la *g.* colpisce prevalentemente i bambini, essa si deve basare anzitutto sull'educazione igienica delle madri e dei loro figliolotti. Inoltre si deve tendere a identificare e curare i portatori di *G.*

lamblia, soprattutto quelli addetti alla manipolazione degli alimenti: cuochi, camerieri, persone addette alla vendita di alimentari.

È bene evitare di bere acqua sospetta d'inquinamento, e nel dubbio, è preferibile bollirla; bisogna inoltre provvedere alla disinfezione dei gabinetti, etc., lavare bene le verdure che devono essere consumate crude, o cuocerle, proteggere dalle mosche gli alimenti e le suppellettili per evitare che possano essere contaminati con i parassiti e soprattutto curare la demuscazione durante l'anno.

Bibliografia

- Alp M. H., Hislop I. G., *Aust. Ann. Med.*, 1969, 18, 232.
 Barb R. R., Peck O. C., Vescia F. G., *J.A.M.A.*, 1971, 217, 1359.
 Barbieri D., *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45, 466.
 Bassily S., Farid Z. *et al.*, *J. Trop. Med. Hyg.*, 1970, 73, 15.
 Bianchini C., Cifarelli F., Sanguigni S., *Rass. Ital. Gastroenterol.*, 1966, 8, 419.
 Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1974, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
 Cifarelli F., Bianchini C., *Rass. Ital. Gastroenterol.*, 1967, 5-6, 179.
 Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
 Huggins D., Correia U., *Ann. Esc. Nac. Sau. Pub. Med. Trop.*, 1969, 3, 103.
 Lucian O., *Lambliaza*, 1971, Ed. Academici Republicii Socialiste Romania, Bucuresti.
 Palomino H., *Bol. Chilo Parasitol.*, 1971, 25, 52.
 Petterson T., Selroos O., *Nord. Med.*, 1971, 85, 78.
 Soscia M., Gregorio P., Boccia A., *Ig. Mod.*, 1969, 62, 802.
 Sterner G., Lantorp K., Ldman K., *Nord. Med.*, 1971, 86, 46.
 Urso B., Bianchini C., *Lambliasi*, in Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna - Malattie infettive e parassitarie*, II, 1972, 2 ed., USES, Firenze, p. 1396.
 Walzer P. D., Wolfe M. S., Schulz M. C., *J. Infect. Dis.*, 1971, 124, 235.

CORRADO BIANCHINI

GIBBERELLINE: v. FITORMONI (V, 1696).

VON GIERKE, MORBO DI: v. GLICOGENOSI.

GIGANTISMO

P. gigantisme. - *I. giantism; gigantism.* - *T. Gigantismus.* - *S. gigantismo.*

SOMMARIO

Definizione (col. 198). - Cenni storici (col. 199). - Etiopatogenesi (col. 199). - Sintomatologia (col. 200). - Forme cliniche (col. 200). - Terapia (col. 201).

Definizione

S'intende per *gigantismo* un'anomalia della crescita in lunghezza dello scheletro, che comporta una statura di molto superiore alle dimensioni medie della razza.

La crescita può essere ben proporzionata, per un contemporaneo armonico sviluppo dello scheletro in larghezza e proporzionale sviluppo dei visceri (*g. armonico*); oppure, come si vedrà, può associarsi a particolari anomalie morfologiche, strutturali e funzionali (*g. disarmonico*).

Si fa diagnosi di *g.* quando la statura supera del 15-20% almeno i valori medi normali per la stessa età, razza e sesso. In genere, e anche per i paesi latini, vengono considerati giganti i soggetti che in età adulta siano alti più di 198 cm se di sesso maschile, e di 186-188 cm se di sesso femminile. Tali valori però per alcune razze sono da ritenere normali (Watussi; razza Dalica o Ialica delle isole Canarie, etc.). Si tratta di criteri arbitrari, per cui vi è chi distingue un « piccolo *g.* » per stature tra 180 e 200 cm, e un « grande *g.* » per stature superiori a 200

GIGANTISMO

cm. Alcuni identificano il piccolo g. con la macrosomia, termine quest'ultimo che altri riservano ai soggetti in cui l'aumento della statura si accompagna all'aumento della massa. Il piccolo g. è senz'altro più frequente del g. vero o grande g.

Cenni storici

Il primo caso di g. pubblicato è del 1567 (Wiems) e riguarda una donna. Nel 1889 sono state rilevate le analogie cliniche tra g. e acromegalia (Virchow) e nel 1892 (Massalonga) è stato dimostrato che il tumore ipofisario aveva struttura cellulare simile a quella del tumore responsabile dell'acromegalia, rilievo questo che portò alla conclusione (Tamburini, 1894) che il g. era etiopatogeneticamente simile all'acromegalia, dalla quale assumeva aspetti clinici differenti per il suo insorgere durante il periodo dello sviluppo, in età infantile o peripuberale.

Sono stati descritti giganti con stature eccezionali, fino a 281,9 cm, misura quest'ultima non da tutti accettata, ritenendosi che la statura più alta raggiunta sia di 270 cm.

Etiopatogenesi

Responsabile del g. è un eccesso di «effetto somatotropinico».

Nella grande maggioranza dei casi la sindrome, piuttosto rara, colpisce il sesso maschile e s'inizia nel periodo della vita che precede l'età pubere, quando cioè le cartilagini metafisarie ■ di accrescimento non si sono ancora saldate.

Le forme più comuni sono quelle costituzionali o familiari, verosimilmente su base genetica, e in cui la patogenesi va ricercata in una costituzionale iperincrezione di ormone somatotropo o, molto più probabilmente, in un'aumentata sensibilità dei tessuti periferici all'azione somatotropinica (come starebbero anche a dimostrare le forme di g. parziale o segmentale), o nei due fattori insieme: è per tali motivi che noi, piuttosto che di ipersomatotropinismo, preferiamo parlare genericamente di «eccesso di effetto somatotropinico».

Più raramente, la sindrome è legata ad alterazioni anatomiche ipofisarie ■ diencefaloipofisarie, del tutto analoghe a quelle che danno l'acromegalia, alla quale essa si può associare. Responsabile ne è un'aumentata increzione di ormone somatotropo da parte di un adenoma eosinofilo o cromofobo (adenoma cromofobo preeosinofilo) o misto cromofobo ed eosinofilo dell'ipofisi. Altre volte si tratta di iperplasia eosinofila semplice della ghiandola, con o senza degenerazione microadenomatosa, per effetto di un'eccessiva stimolazione da parte del diencefalo per aumento del *Releasing Factor* o per diminuzione dell'*Inhibiting Factor* specifici per l'ormone somatotropo (STH-RF, STH-IF [v. SOMATOTROPO ORMONE]), ad opera di cause non sempre identificabili (flogosi locali o generali, azione prolungata e reiterata di fattori alterativi fisici, psichici, etc.).

Come si è detto, il g. riconosce la sua causa in un eccesso di effetto somatotropinico che si verifica prima della saldatura delle cartilagini metafisarie o di accrescimento, e pertanto si manifesta prima dei 14-15 anni di età. Nel caso dell'ipogonadismo (v. IPERGONADISMO E IPOGONADISMO), per il ritardo temporale della saldatura delle cartilagini, legato alla carenza degli steroidi sessuali, e in presenza di una normale o anche eccessiva increzione di ormone somatotropo, la condizione di g. può aversi in un'età più avanzata in quanto l'individuo cresce di soli 3-5 cm per anno, ma per un numero maggiore di anni, anche fino a 20-25 anni e più di età (g. *eunucoide*). C'è da rilevare infine che anche in età infantile il g. può accompagnarsi a note di acromegalia, per eccesso di effetto somatotropinico (nel senso già definito: aumentata secrezione di STH e/o aumentata sensibilità dell'effettore) oltre che

sulle cartilagini metafisarie, anche sull'osteogenesi periostale ■ sulle cartilagini d'incrostazione, nonché sui mesenchimi in genere (g. *acromegaloide*).

Sintomatologia

Il sintomo fondamentale è la elevata statura rispetto ai soggetti della stessa età, sesso e razza. La crescita in eccesso si inizia, come si è detto, in età prepuberale; come vedremo meglio in seguito, alcune forme cliniche di g. infantile o anche prepuberale possono essere transitorie, non sempre si concretano cioè in un g. definitivo nell'età adulta, in quanto se la malattia di base che ha dato l'avvio all'eccesso di crescita comporta insieme una precoce saldatura delle cartilagini di coniugazione, la statura definitiva potrà essere normale, o addirittura al disotto o ai limiti bassi della norma (v. sotto, *forme cliniche*).

Il g., se non è espressione di particolari forme patologiche, se è cioè costituzionale ■ familiare, può non comportare alcuna turba fisica, psichica ■ metabolica. Altre volte si presentano turbe psichiche legate all'imbarazzo dell'alta statura (specie se donne), indolenza, apatia, astenia fisica e psichica.

Queste manifestazioni sono più evidenti nelle forme organiche, nel qual caso coesistono i segni della malattia fondamentale. Pertanto, se vi è adenoma ipofisario, saranno presenti slargamento della sella turcica, ed eventualmente cefalea, alterazioni visive, turbe metaboliche e talora ginecomastia con galattorrea. La chiusura delle cartilagini metafisarie è in genere ritardata, specie se compaiono i segni dell'ipogonadismo, tanto che vi sono dei casi in cui la crescita è continuata oltre i 18 anni, oltre cioè quello che è il periodo della crescita normale. Nelle fasi iniziali della malattia possono aversi segni di aumentata increzione delle altre tropine ipofisarie, segnatamente degli ormoni tireotropo e corticotropo. Successivamente, per l'invasione neoplastica della ghiandola, o per emorragie o necrosi nella stessa, compaiono con una certa frequenza manifestazioni d'insufficienza tropinica ipofisaria, tra cui spicca l'ipogonadismo, con relativa riduzione del volume dei genitali, rarefazione dei peli, etc. L'ipogonadismo, a sua volta, per la carenza di steroidi sessuali che comporta, indurrà un ulteriore ritardo della maturazione ossea, prolungando nel tempo la crescita in altezza, e quindi aggravando il g. Da segnalare inoltre la possibilità di segni di compromissione diencefalica (obesità; diabete insipido; turbe del ritmo del sonno, del senso della fame, della termoregolazione, etc.). Spiccata la suscettibilità alle infezioni batteriche, per cui in queste forme da neoplasia ipofisaria la prognosi è cattiva e la vita breve.

Frequenti ■ addirittura abituali, le deformazioni della colonna vertebrale e le lussazioni e sublussazioni delle articolazioni per ipertrofia dei capi ossei e per la lassità dei legamenti.

Per la diagnostica di laboratorio v. ACROMEGALIA; IPOFISI.

Forme cliniche

1. *Gigantismo costituzionale familiare*. - È la forma più frequente, di origine verosimilmente genetica. Si tratta di g. armonico, euritmico, puro, cioè senza segni di acromegalia o di ipogonadismo, in cui pertanto le proporzioni percentuali tra i vari segmenti scheletrici non differiscono dal normale. È in genere presente sin dalla nascita; vi è spesso una storia familiare di soggetti particolarmente alti. La maturazione somatica può essere anticipata. La sella turcica è normale.

2. *Gigantismo disarmonico di Brissaud o gigantismo*

acromegaloide. - È il g. da iperfunzione somatotropa ipofisaria vera, in genere da adenoma ipofisario, in cui possono associarsi (sia prima che dopo l'avvenuta saldatura delle cartilagini di accrescimento) manifestazioni somatiche e metaboliche di acromegalia, frequentemente con note di ipogonadismo. Si calcola che ca. il 40% di tutti i giganti abbia qualche nota di acromegalia e che ca. il 20% degli acromegalici abbia note di g. Salvo eccezioni, tali giganti sono sterili, non discendono cioè da giganti né li procreano. In questo gruppo si può fare rientrare la *sindrome di Berardinelli*, che è il g. acromegaloide dell'età infantile, a rapida evoluzione e a prognosi infausta.

3. **Gigantismo ipofisario idiopatico.** - Definiscono alcuni con questa terminologia un aggruppamento non omogeneo di forme piuttosto rare di grande e piccolo g., abitualmente disarmonico, che si differenzerebbe dalle precedenti per la mancanza della neoplasia ipofisaria (la sella turca è normale e in alcuni casi addirittura piccola) e del fattore costituzionale e familiare; raramente presenti segni di insufficienza gonadotropa, tireotropa e corticotropa, mentre più spesso l'attività tropica ipofisaria è normale.

4. **Gigantismo ipogonadico o giganto-infantilismo o gigantismo eunucoide.** - Carattere dominante sono le manifestazioni somatosessuali e ormonologiche di ipogonadismo il quale poi, come si è detto, è il responsabile della sindrome.

5. **Gigantismo transitorio.** - Bisogna distinguere le forme legate a diabete mellito, a ipertiroidismo, all'aracnodattilia o sindrome di Marfan (v. MARFAN, SINDROME DI), che possono esitare in una statura definitiva normale o alta; le forme legate a pubertà precoce (v. PUBERTÀ) di varia etiopatogenesi (surrenalica; ovarica; testicolare; neurogena; displasia fibrosa poliostotica o sindrome di Albright), che possono esitare in una statura definitiva bassa, e, infine, le forme legate a iperfunzione diencefalica funzionale per motivi non sempre chiari (stress, flogosi, etc.). In tutte codeste condizioni non vi è — o non è ben documentabile — ipersomatotropinismo.

6. **Gigantismo parziale o segmentario.** - Riguarda soggetti con statura normale o con modesto g. in cui si ha la crescita in eccesso di un segmento dell'organismo (arto, dito, organo), con interessamento di tutti i suoi componenti (cute, sottocute, muscolo, osso, etc.), o di alcuni di essi (g. angiomatico, linfangectasico, fibromatico, lipomatico, etc.), senza caratteri distintivi netti con le forme di acromegalia parziale. Come si è detto, la patogenesi viene attribuita ad una maggiore reattività distrettuale all'azione dell'STH.

Terapia

Nelle forme sintomatiche di adenoma ipofisario, la terapia è quella stessa dell'acromegalia (v.).

Il trattamento successivo sarà lo stesso di quello che si esegue nell'insufficienza ipofisaria da ipofisectomia chirurgica o attinica (v. IPOFISI).

Nelle forme non tumorali, problematico (per la possibilità dell'instaurarsi di una pseudopubertà iatrogena) e di non chiara utilità (tanto più quando lo sviluppo sessuale è avvenuto ed è normale) è l'impiego degli ormoni sessuali rispettivamente maschili e femminili a dosi elevate, con l'intento di accelerare la saldatura delle cartilagini di accrescimento e di inibire l'ipofisi. In effetti, codesta terapia viene in genere richiesta solo dalle donne: in tali casi, dopo aver stabilito con le tavole di Bayer e Bayley quale potrà essere presuntivamente la statura definitiva, si procederà alla somministrazione di estrogeni (diethylstilbestrolo, ad es., 1-2 mg/die) per 21 giorni, iniziando

il primo giorno di ogni mese e continuando fino a che radiograficamente sarà stata accertata la saldatura delle cartilagini epifisarie.

La terapia steroidea è invece di elezione nel giganto-infantilismo e nel g. in cui compaiono successivamente segni di ipogonadismo.

Le stesse precedenti considerazioni dubitative valgono anche per il trattamento proposto da alcuni con dosi elevate di cortisonici.

Bibliografia

- Antognetti L., *Trattato di endocrinologia*, 1968, Ambrosiana, Milano.
 Bayer L. M., Bayley N., *Growth Diagnosis*, 1959, Univ. Chicago Press, Chicago.
 Daughaday W. H., *La diagnosi di ipersomatotropinismo nell'uomo*, *Clin. Med. N. Amer.*, 1969, 1, 736, Piccin, Padova.
 Decourt J., De Gennes J. L., *Rev. Prat.*, 1966, 16, 1515.
 Gardner L. I., *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood*, 1969, Saunders, Philadelphia.
 Introzzi P., *Trattato italiano di medicina interna*, parte VIII, 1970, 2 ed., USES, Firenze.
 Lawrence J. H. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1970, 30, 180.
 Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1967, 2 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
 Soffer L. J., *Diseases of the Endocrine Glands*, 1956, Kimpton, London.
 Sotos J. F. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1964, 271, 109.
 Stormont A. M. jr., Escamilla R. F., *Ter. Mod.*, 1969, 25, 151.

ANTONINO NATOLI

GILBERT, MALATTIA DI: v. ITTERI FAMILIARI CRONICI ANEMOLITICI.

GILCHRISTIA GENERE

Denominazione generica non più accettata. Sin.: *Blastomyces*.

V. anche: BLASTOMYCES GENERE; BLASTOMICOSI; GILCHRIST, MALATTIA DI.

RED.

GILCHRIST, MALATTIA DI

La malattia di Gilchrist o blastomicosi nordamericana fa parte di un ristretto gruppo di malattie sostenute da blastomiceti (v. BLASTOMICOSI). L'agente causale è *Blastomyces dermatitidis* Gilchrist et Stokes, 1898.

Il primo caso fu osservato da Gilchrist nel 1894; un secondo caso fu studiato nel 1896 da Gilchrist e Stokes, i quali riuscirono a isolare e a coltivare il fungo patogeno responsabile. Lo studio di questo micete permise di distinguere la m. di G. dalla blastomicosi europea o malattia di Busse-Buschke (v. CRIPTOCOCCOSI) e dalla blastomicosi sudamericana o granuloma paracoccidioide (v. PARACOCCIDIOIDOMICOSI).

L'area geografica di distribuzione della m. di G. è limitata quasi esclusivamente ai territori degli U.S.A., con prevalenza negli stati centro-settentrionali e orientali, e in particolare nell'Illinois, onde anche il nome di malattia di Chicago.

Sembra che i casi di malattia riportati altrove riguardassero individui che avevano vissuto negli U.S.A.; ciò vale pure per i presunti casi canadesi e a maggior ragione per quelli europei supposti autoctoni, con o senza l'isolamento dell'agente patogeno.

In epoca relativamente recente, tuttavia, sono stati segnalati alcuni casi apparentemente autoctoni in Africa (Emmons et al., 1964).

Negli U.S.A. la malattia è stata trovata anche in cani, con esito spesso fatale e reperti polmonari predominanti. *Blastomyces dermatitidis* è stato considerato un deutero-

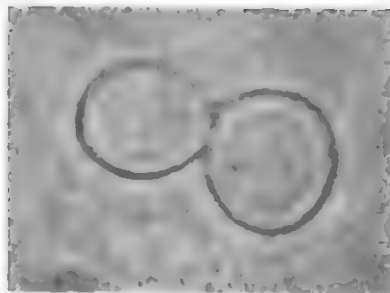


Fig. 1. *Blastomyces dermatitidis*. Elemento lieviforme in pus sottoposto a trattamento con idrato di potassio. Si notano la parete spessa, a doppio contorno, e l'ampia base della gemma. (500 ×). (Da Burrows).

micete (fungo imperfetto) fino a quando, in epoca relativamente recente, non ne è stata descritta la forma perfetta (*Ajellomyces dermatitidis*, famiglia *Gymnoascaceae*). È un fungo dimorfico, presentandosi nei tessuti solo in forma unicellulare e nelle colture con aspetto miceliale.

Nelle preparazioni ottenute dal pus o dall'espettorato mediante trattamento con idrato di potassio (fig. 1) gli elementi unicellulari appaiono lieviformi, rotondi o ovali, del diametro di 8-10 μ , a doppio contorno, con gemma unica ad ampia base.

L'aspetto unicellulare si osserva anche nelle colture su agar-sangue a 37 °C, che pure hanno aspetto lieviforme, con patina densa, rugosa, biancastra, friabile; in esse, tuttavia, si rivelano all'esame microscopico poche ife rudimentali.

In terreno solido di Sabouraud, incubato a 25 °C, si sviluppa la forma miceliale, più spiccata dopo uno o due passaggi; nelle colture di laboratorio, che subiscono frequenti passaggi, si ha una crescita bianca cotonosa, con abbondante micelio aereo; le forme unicellulari sono completamente scomparse e la crescita consiste di ife settate. I conidi si formano su conidiofori laterali. La forma miceliale si trasforma nel tipo unicellulare nelle infezioni sperimentali o se coltivata a 37 °C, praticamente in tutti i terreni di coltura.

La m. di G. colpisce di preferenza il sesso maschile, con incidenza maggiore nei gruppi di età compresi tra i 20 e i 50 anni.

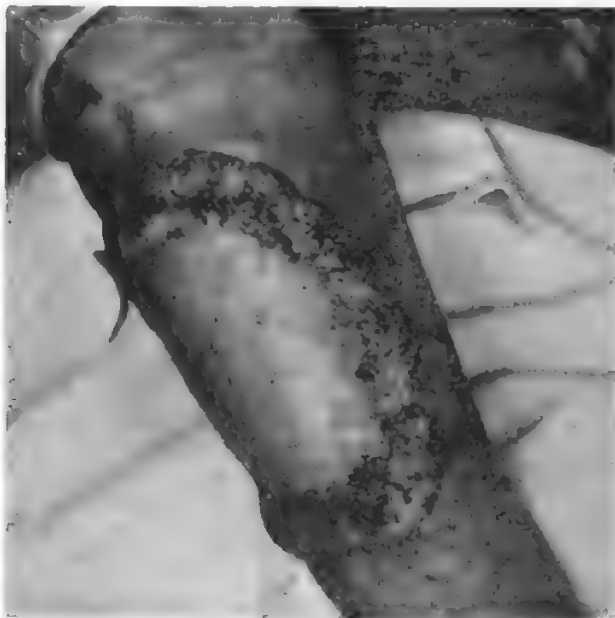


Fig. 2. Forma cutanea di m. di G. La parte periferica della lesione, localizzata al braccio, è rilevata e presenta numerosi ascessolini, mentre la parte centrale è in via di cicatrizzazione. (Da Moss e McQuown).

Si deve ritenere che le spore provengano dall'ambiente esterno; tuttavia non è ancora noto dove viva in natura questo microrganismo. I pochi dati riportati in letteratura, relativi al suo isolamento dal terreno, negli U.S.A., non sono dagli specialisti del campo giudicati sufficienti a convalidare l'ipotesi ch'esso sia un saprofito del terreno.

Le vie di penetrazione nell'organismo sono rappresentate dalla cute, attraverso abrasioni, e, in grande prevalenza, dai polmoni, mediante inalazione delle spore. L'incidenza maggiore si osserva in agricoltori, lavoratori in cave, etc.

Clinicamente la m. di G. si può presentare in due forme, in relazione alle due vie di penetrazione: cutanea e polmonare.

La forma cutanea (*granulomatosi cutanea di Gilchrist*) interessa le parti scoperte del corpo (mani, faccia, piedi, polsi, caviglie). S'inizia come una papula, attorno alla quale si formano noduli secondari, con tendenza ad accrescersi e confluire tra loro. In seguito i noduli si ulcerano, emettendo pus nel quale è possibile mettere in evidenza il fungo patogeno. La lesione si estende alla periferia, dando luogo alla formazione di vaste zone di tessuto rilevato, con molteplici orifizi che emettono pus; al centro, invece, essa tende a cicatrizzare (fig. 2).

Istologicamente si osservano: ipertrofia e iperplasia dell'epidermide di tipo pseudoepteliomatoso; microascessi nell'epidermide e nel derma, nei quali si possono osservare le forme unicellulari già descritte, circondate da polimorfonucleati neutrofili (fig. 3); attorno c'è una reazione infiammatoria di tipo granulomatoso, con cellule giganti, eventualmente contenenti il microrganismo patogeno.

La forma polmonare s'inizia come un'infezione respiratoria acuta, che in seguito si cronicizza, somigliando alla tubercolosi. È caratterizzata dalla presenza di ascessi miliari nel polmone, con reazione granulomatosa. A volte è interessata una sola regione polmonare e la lesione simula un'infiltrazione tumorale. Istologicamente si os-

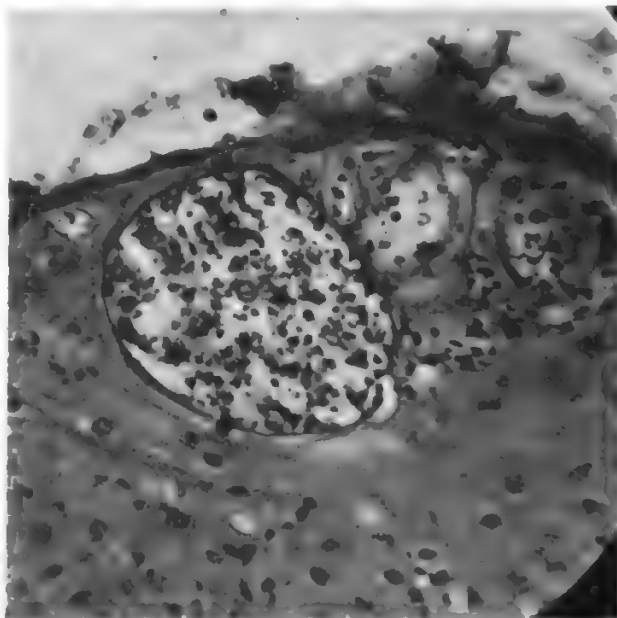


Fig. 3. Forma cutanea di m. di G. Microascesso dell'epidermide; al centro dell'essudato purulento è visibile un elemento unicellulare lieviforme. Ematossilina-cosina. (250 ×). (Da Moss e McQuown).

servano piccoli ascessi o granulomi similtubercolari, nei quali si possono dimostrare le tipiche forme unicellulari a doppio contorno.

Molto frequente è la diffusione ematogena che risulta in una forma generalizzata sistemica, con comparsa di piccoli ascessi multipli in ogni parte del corpo, tanto che molti AA. non distinguono la forma polmonare da quella sistemica, descrivendo, oltre alla forma cutanea, solo una forma sistemica (*granulomatosi generalizzata di Gilchrist*). Le sedi più colpite sono: tessuto sottocutaneo, visceri, muscoli, ossa (strato sottoperiostale), prostata, S.N.C., surreni. Raramente è interessato l'occhio. La forma cutanea da diffusione ematogena (o secondaria) si distingue dalla lesione cutanea primaria perché le lesioni interessano per lo più le parti coperte, non sono indurite e, aperte, evacuano una notevole quantità di pus.

La diagnosi clinica della forma cutanea deve prendere in considerazione molte forme cutanee di tipo granulomatoso e verrucoso, mentre la localizzazione polmonare richiede una diagnostica differenziale soprattutto con la tbc e il carcinoma polmonare. L'intradermoreazione e i test sierologici (fissazione del complemento, precipitazione) si sono sinora rivelati di scarso aiuto, sia per la elevata percentuale di casi negativi che per la presenza di reattività crociata con altri funghi (specie *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis*). La diagnosi di certezza è una diagnosi di laboratorio, basata sull'esame microscopico e sull'allestimento di colture. A seconda della sede interessata, si usano il pus prelevato dagli ascessi o dai margini della lesione cutanea, oppure quello aspirato da ascessi sottocutanei, l'espettorato o altri essudati. L'esame microscopico e quello culturale metteranno in evidenza gli aspetti caratteristici su descritti per questo microrganismo nei tessuti e nelle colture.

La m. di G. è una malattia grave, soprattutto nelle forme sistemiche; lasciata a sé porta a morte nel corso di 6 mesi-4 anni. Oggigiorno la prognosi è molto migliorata, in seguito all'introduzione nella terapia di due gruppi di farmaci, le diamidine (v.) e l'anfotericina B. Delle diamidine si usa la stilbamidina o la idrossistilbamidina isetionato, alle dosi di 2-3 mg per kg di peso al giorno, previa una prova di tolleranza, per 10-15 giorni, seguita da un egual periodo di sospensione, sino a 30-45 giorni in tutto. Il trattamento non è scevro da inconvenienti: la stilbamidina è fotosensibile e se durante la preparazione del medicamento non si opera al riparo dalla luce, dà origine ad una sostanza nociva al fegato e ai reni. Con tutto ciò possono sopravvenire, anche 1-5 mesi dopo la cura, nevriti che interessano il trigemino facciale e che persistono anche per due anni.

Nella forma polmonare-sistemica l'unica terapia promettente pare essere quella endovenosa con l'antibiotico anfotericina B (50-60 mg al giorno per alcune settimane; v. ANFOTERICINE).

Bibliografia

- Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1968, 19 ed., Saunders, Philadelphia.
Ciferri R., *Manuale di micologia medica*, 1958, Cortina, Pavia.
Ciferri R., *Introduzione alla micologia medica*, 1959, Cortina, Pavia.
Gilchrist T. C., Stokes W. R., *J. Exp. Med.*, 1898, 3, 53.
Moss S. E., McQuown A. L., *Atlas of Medical Mycology*, 1969, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Wolstenholme G. E. W., Porter R., *Systemic Mycoses*, 1968, Ciba Foundation, Churchill, London.

CESARE CAVALLERO

GINECOLOGICO ESAME: v. OSTETRICO-GINECOLOGICO ESAME.

GINECOMASTIA

F. *gynécomastie*. - I. *gynecomastia*. - T. *Gynākomastie*. - S. *ginecomastia*.

SOMMARIO

Definizione (col. 206). - **Anatomia patologica** (col. 206). - **Patogenesi** (col. 207). - **Sintomatologia** (col. 208). - **Forme cliniche** (col. 208): *Ginecomastia nelle condizioni fisiologiche che possono comportare squilibri ormonali*. - *Ginecomastia nel corso di malattie endocrine*. - *Ginecomastia nel corso di affezioni morbose extraendocrine che possono comportare squilibri ormonali*. - *Ginecomastie iatrogene*. - *Ginecomastia da altre cause*. - *Ginecomastia idiopatica e ginecomastia familiare*. - **Prognosi** (col. 212). - **Terapia** (col. 212).

Definizione

S'intende per *ginecomastia* l'aumento di volume, potenzialmente reversibile, di una o entrambe le mammelle nell'uomo, dovuto ad una iperplasia di varia entità dell'epitelio canalicolare della ghiandola mammaria, con più o meno evidente iperplasia anche dello stroma connettivale, cui può associarsi la formazione di veri e propri alveoli, talora funzionanti, istologicamente simili a quelli dell'organo femminile: è questa la *g. vera*. Per *g. falsa* o *pseudoginecomastia* viene invece indicato l'ingrossamento della regione mammaria sostenuto soltanto da accumulo di grasso o di altro tessuto. Il più delle volte una falsa *g.* si ha negli obesi. Solo di rado una pseudoginecomastia può essere sostenuta da una cisti, da un adenoma, da un lipoma, da un carcinoma o da una flogosi cronica.

La *g.* non è una malattia, ma solo un sintomo di condizioni, le più diverse, comprese alcune iatrogene. Come frequenza non è troppo rara. Una statistica eseguita tra le reclute della marina americana dà una cifra di 13 casi ogni 100.000 giovani, cui sono però da aggiungere tutte le forme che insorgono nelle altre età della vita. Forme lievi, in genere transitorie, si osservano in più del 60% dei ragazzi durante la pubertà.

La galattorrea si associa ca. nell'1,4% dei casi.

La *g.* può manifestarsi in qualsiasi età: dai primi giorni di vita (« mastite del neonato ») agli anni più tardi (come nel corso del climaterio maschile). Possibile l'ereditarietà e la familiarità dell'affezione. In un'elevata percentuale di casi (secondo alcune casistiche fino all'80-90%) è unilaterale; alle volte s'inizia da un lato, per poi regredire e manifestarsi all'altro lato.

Anatomia patologica

Il tessuto mammario è di consistenza duro-elastica o chiaramente dura, fibrosa. Non è aderente al capezzolo né ai tessuti circostanti. Il peso varia da pochi g fino a 400 g. Istologicamente si osserva un aumento concentrico del tessuto ghiandolare e stromale. Si notano una maggiore lunghezza e tortuosità dei dotti mammari, che appaiono anche aumentati di numero, e un'ipertrofia e iperplasia dell'epitelio che, specie nelle forme della pubertà e in quelle dovute a stimolazione estrogenica, possono dar luogo ad estroflessioni papillari che sporgono nel lume dei dotti. Si può avere anche la formazione di veri e propri alveoli ghiandolari, alle volte disposti in lobuli (è a questa forma soltanto che alcuni riservano la denominazione di *g. vera*). Coesiste una più o meno evidente iperplasia del tessuto connettivo reticolare pericanalicolare e interlobulare, alle volte lasso (come nelle forme della pubertà, in cui vi è anche aumento della vascolarizzazione), altre compatto, fibroso (come nelle epatopatie croniche o nei soggetti trattati per lungo

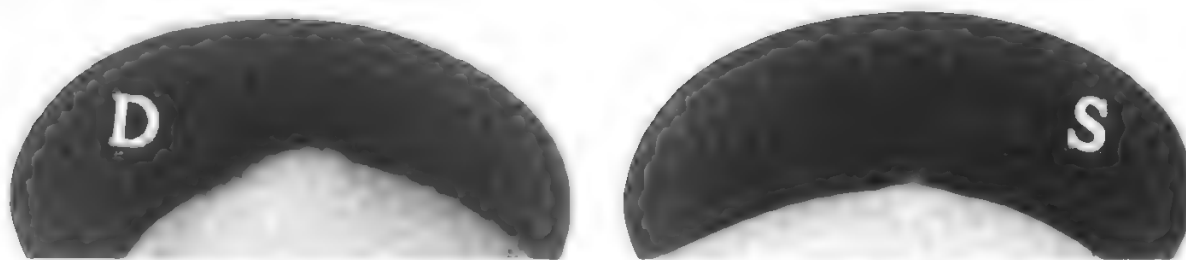


Fig. 1. Mammografia. *A sinistra*: aumento di dimensioni della mammella nel contesto della quale è riconoscibile una tipica struttura ghiandolare. *A destra*: pseudoginecomastia: aumento di dimensioni della mammella per abnorme sviluppo del tessuto adiposo perighiandolare. La ghiandola mammaria è rappresentata da strutture rudimentali. (Osservazione Falcetti e Natoli).

tempo con digitale), talora disseminato di cellule adipose, spesso raccolte in lobuli di grasso.

Una menzione a parte merita il peculiare quadro — definito di *displasia fibroepiteliale* — che si può osservare nel climaterio maschile o nelle condizioni che inducono una riduzione globale della funzione endocrina del testicolo (criptorchidismo, atrofia testicolare posttraumatica o postinfettiva), ma anche in soggetti con neoplasie a varia localizzazione: consiste in una spiccata iperplasia dello stroma, con fenomeni displastici a carico dell'apparato canalicolare, fino alla scomparsa delle cavità canalicolari, associati a fenomeni di iperplasia dell'epitelio di rivestimento. Questi ultimi risparmiano abitualmente il lume canalicolare e si estrinsecano invece eccentricamente verso l'esterno, con gemmazioni solide, che successivamente si scavano, dando luogo a nuove ramificazioni canalicolari che possono addirittura assumere aspetto similcistico.

Patogenesi

Possiamo senz'altro dire che a tutt'oggi non è completamente chiarita. Un fattore costituzionale di predisposizione locale nella genesi della g. appare fuori discussione. Lo dimostra il fatto che, tra i lavoratori di sesso maschile che lavorano in contatto, per motivi professionali, con estrogeni, solo alcuni presentano g. e che questa spesso è unilaterale anziché bilaterale, come dovrebbe essere se l'unica etiologia fosse quella ormonale. L'esistenza di casi di g. familiare lascia poi presumere che codesta predisposizione possa avere un'origine genica.

È altrettanto evidente che in alcune evenienze gli ormoni hanno una chiara responsabilità etiopatogenetica, gli estrogeni essendo quelli maggiormente incriminati. G. può comparire infatti in corso di tumori testicolari o surrenalici produttori un eccesso di estrogeni; in corso di terapia con estrogeni o con gonadotropine corioniche o con testosterone (che si trasforma nell'organismo in estrogeni), o con metiltestosterone (che non si trasforma in estrogeni). In altri casi si presume l'esistenza di uno squilibrio ormonale, che però non sempre è ben documentabile (g. della cirrosi epatica e della pubertà).

In tutte queste condizioni, l'azione ormonale può essere diretta sulla mammella, e/o mediata tramite il sistema diencefalo-ipofisario per la stimolazione dei fattori mammotropi, primo fra tutti la prolattina. Lo dimostrerebbero la comparsa di g. in corso di trattamenti con farmaci ad azione anche a livello ipotalamico (reserpina, promazini, etc.), che sono gli stessi che possono indurre la comparsa di galattorrea tramite l'inibizione della secrezione del fattore neuroormonale inibente la liberazione di prolattina da parte dell'ipofisi (LTH-IF o PIF) (galattorrea [v.]).

Sintomatologia

Lo sviluppo della g. può essere subdolo o accompagnarsi, in genere agli inizi e per breve tempo, a senso di fastidio o di dolenzia o di fitte in sede mammaria. Nelle fasi di esordio è l'areola mammaria che diventa prominente con tubercoli di Montgomery bene evidenti; la palpazione dimostra il bottone ghiandolare, di consistenza duroelastica; se sono in causa gli estrogeni, vi può essere pigmentazione. Altre volte la crescita è subdola. La tumefazione può apparire omogenea, a contorni regolari, oppure con irregolarità della superficie per la presenza di nodosità di vario volume; la pelle è normale, o tesa e lucente, alle volte con reticolo venoso evidente.

L'esame mammografico (fig. 1) risulta spesso di notevole utilità per la diagnosi.

La diagnosi differenziale della pseudoginecomastia da grasso è in genere agevole alla semplice palpazione, poiché la tumefazione, di consistenza dura o duroelastica, è ben definita e delimitata dai tessuti circostanti e sottostanti; nella pseudoginecomastia la consistenza è invece molle, la superficie finemente lobulata, i limiti indistinti.

Forme cliniche

Ginecomastia nelle condizioni fisiologiche che possono comportare squilibri ormonali

1. *Ginecomastia transitoria del lattante* («mastite del neonato»). Compare tra il 3° e il 10° giorno di vita, alle volte con modesta secrezione di tipo colostrale (cosiddetto «latte di strega»). Si ammette che derivi dagli estrogeni che arrivano al feto per via transplacentare. Regredisce rapidamente.

2. *Ginecomastia della pubertà*. Molto frequente, ma abitualmente di modica entità (in genere è un bottone mammario dietro al capezzolo). Può essere unilaterale (fig. 2) o bilaterale. Non si associa ad altra anomalia nello sviluppo fisico o genitale. Scompare abitualmente nel corso di qualche mese. È verosimilmente da attribuire ad un aumento della produzione di estrogeni da parte delle cellule di Leydig del testicolo (e forse anche da parte del corticosurrene), fortemente stimulate dall'ICSH che in questo periodo della vita viene attivamente elaborato dall'ipofisi. Ipotizzato l'intervento della prolattina.

3. *Ginecomastia del climaterio maschile*. Abbastanza frequente, troverebbe la sua genesi nel declino dell'attività funzionale del testicolo, con alterazione del normale equilibrio androgeni/estrogeni.

Ginecomastia nel corso di malattie endocrine

a) *Nei tumori del corticosurrene* (v. CUSHING, MORBO E SINDROME DI; SURRENALI GHIANDOLE), in genere maligni, più raramente benigni, si osserva talora — per l'abbondante



Fig. 2. G. unilaterale in ragazzo di 12 anni. (Osservazione Sposito).

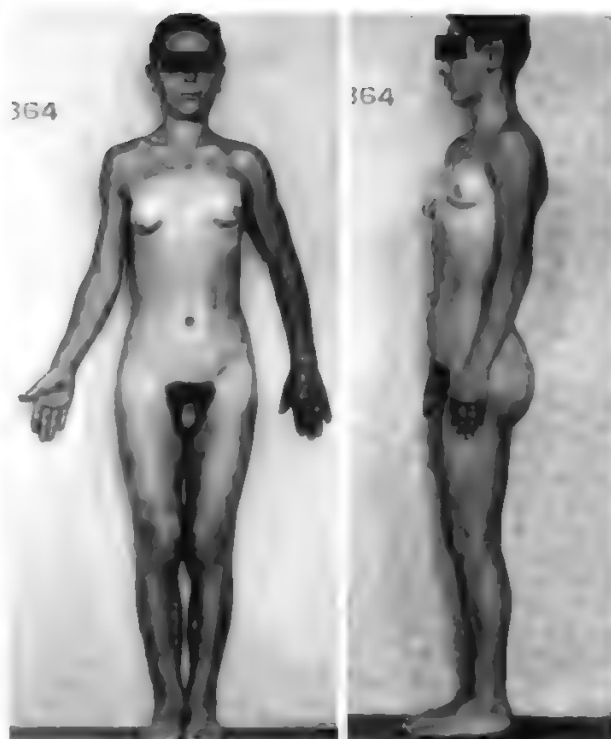


Fig. 3. G. bilaterale in uomo di 21 anni (sindrome di Klinefelter). (Osservazione Sposito).

incretione di estrogeni che in tali condizioni si realizza — una sindrome di femminilizzazione (*femminilismo surrenalico*), in cui, alla riduzione della libido, del volume dei testicoli e del pene e alla caduta dei peli può associarsi g. con o senza secrezione lattea.

b) Tutti i *tumori del testicolo*, benigni e maligni (teratomi, seminomi, carcinomi, corionepiteliomi, interstiziali o leydigiomi) possono dare g., purché producano o inducano la produzione di eccessive quantità di estrogeni: più frequentemente quindi i corionepiteliomi e i leydigiomi.

c) Tutti gli *ipogonadismi primitivi* di qualsiasi origine (ipogonadismi; v. IPERGONADISMO E IPOGONADISMO) possono accompagnarsi a g., la quale è di regola bilaterale e s'inizia in periodo prepuberale: aplasia testicolare congenita, criptorchidismo, atrofia testicolare postraumatica o postflogistica (da parotite, piogeni, lebbra, etc.), castrazione chirurgica o attinica, sindrome di Klinefelter (fig. 3) e altre sindromi affini di ipogonadismo congenito o genetico, compresa quella che si accompagna a distrofia miotonica, e tra cui sono da includere anche i quadri intersessuali (termafroditismo, pseudoermafroditismo, sindrome di femminilizzazione testicolare).

La patogenesi non è ben chiara. Nelle forme di ipogonadismo da aplasia congenita o da lesioni traumatiche, flogistiche o attiniche molta importanza ha la carenza di androgeni, analogamente a quanto si è detto per il climaterio maschile. Un meccanismo analogo s'invoca anche per la sindrome di Klinefelter e per le altre forme congenite o genetiche sopracitate: un aumento degli estrogeni circolanti è stato in effetti di recente documentato quale espressione o del fatto che le cellule di Leydig secernono più estrogeni che androgeni, o dell'esistenza di un anomalo metabolismo extragonadale di questi ormoni, o di entrambi i fattori. Non è inverosimile che una certa importanza abbia anche una particolare sensibilità agli stimoli ormonali della ghiandola mammaria.

Sia pure raramente, g. può comparire in soggetti con ipogonadismo apparentemente secondario.

d) G. è stata descritta:

nel corso di affezioni diencéfalo-ipofisarie, spesso associata a galattorrea (gigantismo e acromegalia: è stata documentata l'iperincretione prolattinica);

nelle neoplasie epifisarie (macrogenitosomia precoce o sindrome di Pellizzi: forse anche qui per interessamento ipotalamico);

nel morbo di Basedow (per disturbo funzionale ipotalamico, o per alterazione del metabolismo degli estrogeni quale conseguenza o della sofferenza epatica, per vari motivi frequente in tali pazienti, e/o di un effetto proprio dell'eccesso di ormone tiroideo, che sembra capace di aumentare la quota di estrogeni biologicamente attivi, riducendone la trasformazione in composti scarsamente attivi o inattivi);

eccezionalmente nel morbo di Addison e nell'ipotiroidismo.

Ginecomastia nel corso di affezioni morbose extraendocrine che possono comportare squilibri ormonali

a) La g. in corso di *cirrosi epatica* e altre epatopatie croniche è molto frequente (a seconda delle varie casistiche, dal 10 al 40% dei casi di cirrosi), è spesso unilaterale, prediligendo il lato destro, ed è caratterizzata istologicamente da una predominanza della proliferazione connettivale (« fibrosi mammaria »). Si associa in genere ad atrofia testicolare (sotto il nome di *sindrome di Silverstrini-Corda* viene appunto indicata la triade cirrosi epatica, atrofia testicolare, g.) e ad altri segni di demascolinizzazione, in rapporto al particolare quadro ormonologico che, per l'alterazione del metabolismo degli steroidi, può caratterizzare la malattia di base.

b) Insorgenza di g. è stata osservata in prigionieri di guerra sottoposti per lungo tempo a *dieta di fame*. Lo stesso può succedere per altre malattie debilitanti che comportano una *drastica riduzione dell'alimentazione* o una *grave distruzione proteica*. Spesso la g. compare allorché si riprende un regime alimentare normale (« ginecomastia da rialimentazione »).

Difficile ne è la spiegazione. Si sa che la carenza proteica e di alcune vitamine danneggia sia il fegato, sia la gonade, sia la produzione ipofisaria di gonadotropine; che la carenza di vitamine del complesso B disturba il sistema enzimatico che presiede alla metabolizzazione degli estrogeni. In tali condizioni di danno funzionale epatico e testicolare, la ripresa dell'alimentazione può indurre una maggiore sintesi ipofisaria di gonadotropine e gonadale di androgeni ed estrogeni, che il fegato non può adeguatamente metabolizzare. Quando la funzione epatica migliora, si ristabilisce l'equilibrio androgeni/estrogeni e la g. scompare.

c) *Ginecomastia paraneoplastica*. - Corionepiteliomi a sede extraghiandolare (in genere mediastinici, più raramente retroperitoneali o polmonari) si possono accompagnare a g. con ipergonadotropinuria. Si sa inoltre che carcinomi di organi diversi (rene, fegato, polmoni) possono ugualmente dare g. che, nel caso sia in causa il polmone (come è l'evenienza più frequente), spesso si associa all'osteopatia ipertrofica pneumica. Frequentemente la g. precede l'espressione clinica del tumore.

Ginecomastie iatrogene

a) *Ormoni e sostanze ormonosimili*. - Più frequentemente in causa sono gli estrogeni naturali o sintetici, somministrati per via parenterale (come nella terapia del carcinoma della prostata), o per via percutanea o con i quali l'organismo sia venuto accidentalmente a contatto (come negli addetti alla produzione sintetica o alla estrazione di tali steroidi).

Frequente è anche la g. in corso di trattamenti prolungati con testosterone o con gonadotropina corionica: si pensa che sia in causa un aumento del tasso di estrogeni o per una loro maggiore stimolazione da parte della gonadotropina o per una maggiore metabolizzazione in essi del testosterone (come ad es. nei cirrotici).

b) G. può comparire per trattamenti prolungati con *digitale*, *strofantina*, alte dosi di *Vit. D₂*, spironolattone. Sembra essere in rapporto con la particolare struttura chimica dei suddetti farmaci, molto vicina agli ormoni steroidei, sì che non è inverosimile che nel corso del loro metabolismo compaiano metaboliti — probabilmente estrogenosimili — dotati di potere mammotropo.

c) Per quanto riguarda i rimanenti farmaci, tutti ad azione sul sistema nervoso centrale e sul diencefalo, è da ritenere che essi agiscano modificando la secrezione dei neurormoni diencefalici (*Releasing-Factors* o RF e *Inhibiting-Factors* o IF).

Ginecomastia da altre cause

È questo un vasto gruppo di affezioni, in cui la g. compare con rarità, sì che la sua genesi rimane molto discutibile.

a) Mentre per le forme legate ad *affezioni midollari* si ammette l'intervento di una condizione neurodistrofica che può interessare sia il territorio d'innervazione della mammella sia lo stesso testicolo, per quelle che compaiono in corso di *affezioni del S.N.C.* si chiama in causa una disregolazione ipotalamica.

b) È possibile che il *trauma toracico* ripetuto e la *manipolazione* o *suzione* del capezzolo evocino meccanismi analoghi o anche modifichino la reattività tessutale.

c) Per tutte le altre condizioni non si sa quanto sia semplice coincidenza e quanto sia da riportare a fattori discrinici o dismetabolici in senso lato.

Ginecomastia idiopatica e ginecomastia familiare

a) *Ginecomastia idiopatica o criptogenetica*. - Spesso si ha l'insorgenza di g. in giovani e in uomini sani, non riferibile ad alcuna causa morbosa o ad alcuno squilibrio endocrino, almeno apparentemente. Nella maggior parte dei casi si tratta però di g. che persiste o si aggrava al di là del periodo puberale.

La percentuale di codeste forme idiopatiche, calcolate complessivamente intorno al 50%, di tutte le g., è destinata senz'altro a ridursi, qualora si consideri che le più moderne indagini hanno permesso di documentare, in alcuni casi, più o meno evidenti alterazioni dell'apparato tubulare del testicolo, con apparente normalità del tessuto leydigiano, oligoastenospemia, alterazione del rapporto androgeni/estrogeni a favore di questi ultimi, variazioni al di sopra o al di sotto della norma delle gonadotropine, aumento della prolattina.

b) *Ginecomastia familiare*. - G. può osservarsi in più membri di uno stesso aggruppamento familiare, senza che vi sia associata alcuna turba gonadica. Altre volte coesiste criptorchidismo o ipospadia familiare. Altre ancora segni non clinici ma istomurali di ipogonadismo.

Prognosi

La prognosi è legata all'identificazione della causa che ha determinato la g. e alla possibilità di eliminarla.

La forma della pubertà (la più comune e la più modesta) scompare spontaneamente in qualche mese. Le forme iatrogene, e specie quelle da ormoni e sostanze ormonosimili, regrediscono abitualmente con la sospensione della terapia. Ugualmente regrediscono quelle paraneoplastiche o da tumori femminilizzanti del testicolo e del corticosurrene, qualora si riesca ad ottenere un'ablazione definitiva della neoplasia. La stessa possibilità di regressione vi è per tutte quelle altre affezioni che hanno carattere di transitorietà.

Terapia

Quando non ricorrono le condizioni sopra accennate, quando la g. o non tende a ridursi entro breve tempo (2-3 mesi) o tende addirittura ad aumentare, due sono gli indirizzi.

a) La cura ormonica con testosterone a dosi modeste di 20-30 mg la settimana, per via intramuscolare e per cicli di trattamento di non più di 1-2 mesi, eventualmente ripetibili per più volte qualora vi sia la tendenza alla regressione, anche se questa non è rapida.

Codesto trattamento trova la sua indicazione elettiva nelle forme legate a ipogonadismo e in quelle in cui è documentabile o si presuma esista un iperesirogenismo a carattere funzionale. Non sempre si hanno buoni risultati. Specie per trattamenti prolungati e con dosi elevate può aversi un ulteriore aumento; una particolare cautela deve essere usata nelle forme in corso di cirrosi.

b) L'intervento chirurgico è l'unica soluzione per eliminare gli inconvenienti estetici e psicologici nelle forme non endocrine, in quelle che non cedono al trattamento medico e qualora l'ingrossamento mammario sia notevole. Vi è anche la possibilità, rara, di trasformazione maligna.

Bibliografia

Bannayan G. A., Hajdu S. I., *Am. J. Clin. Pathol.*, 1972, **57**, 431.
Becker K. L. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1968, **28**, 809.

- Campanacci L., *G. Clin. Med.*, 1959, 40, 354.
 Canfield C. J., Bates R. W., *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 897.
 Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
 Concolino G., Marocchi A., Sciarra F., *Folia Endocrinol. (Roma)*, 1969, 22, 179.
 Freeman R. M., Lawton R. L., Pearing H. O., *Ann. Intern. Med.*, 1968, 69, 67.
 Ginsburg J., *Practitioner*, 1969, 203, 166.
 Hubble D., *Paediatric Endocrinology*, 1969, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
 Linquette M., Gasmault J. P., *Rev. Prat.*, 1966, 16, 1561.
 Nicolis G. L., Modlinger R. S., Grabilove J. L., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 32, 173.
 Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
 Schwartz I. S., Wilens D. L., *Am. J. Pathol.*, 1963, 43, 797.
 Sulman F. G., *Ginecomastia*, in *Problems of Lactation*, 1970, Springer, chap. 28, p. 192.
 Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 5 ed., Saunders, Philadelphia.

MARIO SPOSITO E ANTONINO NATOLI

GINEPRO

F. genévrier. - *l. juniper*; *juniper berries*. - *T. Wacholder-beeren*. - *s. enebro*.

Droga costituita dai frutti del *Juniperus communis* L., arbusto cespuglioso della famiglia delle Conifere, molto diffuso nei boschi di tutta l'Europa, dell'Asia centrale e meridionale e dell'America del Nord. I frutti sono globosi, di 6-8 mm di diametro, grinzosi, di color rosso-porpora o violetto-rossastro. Hanno sapore dolce e aromatico; schiacciati emanano odore aromatico e resinoso. Contengono l'1-2,6% di olio essenziale, costituito in prevalenza da α -pinene e da cadinene, zuccheri, resina, olio grasso e acidi organici.

È stata attribuita al ginepro azione diuretica, balsamica, diaforetica ed eupeptica. Per questo ha trovato impiego, sotto forma di estratto fluido o di olio essenziale, nei casi di cistite cronica e nelle affezioni bronchiali come balsamico; esternamente come rubefacente nelle forme reumatiche. Oggi non è più usato.

RED.

GINESTRA

F. genêt à balais. - *l. broom tops*. - *T. Besenginster*. - *s. retama*.

È il *Sarothamnus scoparius* Koch (sin.: *Cytisus scoparius* L. Link; *Genista scoparia* Lamark; *Spartium scoparium* L.), leguminosa che cresce comunemente su terreni sabbiosi. È un arbusto molto ramoso, con rami a 5 angoli, con le foglie inferiori a 3 foglioline, con le superiori uniche, sessili, con fiori grandi, solitari, formati da calice campanulato e bilabiato e da corolla grande, gialla.

La droga è costituita dalle sommità fiorite. Il suo principale costituente è l'alcaloide *sparteina* (v.), 0,1-0,9%. Contiene, inoltre, altri alcaloidi, la genisteina e la sarotamnina, il glicoside scoparina, olio etero e grassi.

Le proprietà farmacologiche della ginestra sono legate al contenuto di sparteina (v.). È stata impiegata in terapia, sotto forma d'infuso o di estratto fluido, come cardiotonico e diuretico. Busquet e Vischniac dimostrarono la presenza nella g. di un composto ad azione adrenalinosimile, corrispondente alla diossi-fenil-etilamina; ma tale osservazione è rimasta priva di applicazioni pratiche.

Bibliografia

- Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, Vallardi, Milano.
 Busquet H., Vischniac Ch., *C.R.Soc.Biol.*, 1931, 108, 403.

RED.

GINNASTICA MEDICA

F. gymnastique médicale. - *l. remedial gymnastics; corrective exercises; therapeutic exercises*. - *T. Heilgymnastik*. - *s. ginnasia medica*.

SOMMARIO

Definizione (col. 214). - **Cenni storici** (col. 214). - **Metodiche** (col. 215). - **Indicazioni** (col. 215): *Ginnastica medica in ortopedia e traumatologia*. - *Ginnastica medica nelle miopatie*. - *Ginnastica medica in neurologia e in psichiatria*. - *Ginnastica medica per l'apparato cardiovascolare*. - *Ginnastica medica in ostetricia*. - *Ginnastica medica per l'apparato respiratorio*.

Definizione

La ginnastica medica è quel complesso di movimenti attivi segmentari, globali o complessi che si attuano per tre scopi: preventivo, rieducativo e correttivo.

La g. m. a scopo preventivo è rivolta a conservare l'equilibrio psicofisico dell'organismo, mantenendo una funzione efficace nei diversi segmenti corporei.

La g. m. a scopo rieducativo è rivolta invece a ristabilire un equilibrio psicofisico alterato per diverse cause, recuperando la funzione dei diversi segmenti corporei.

La g. m. a scopo correttivo è rivolta, infine, a correggere deviazioni del rachide, del cingolo scapolomeroale e del torace.

Cenni storici

Nell'antica Grecia e, più tardi, nell'antica Roma, si dava grande importanza all'esercizio fisico sia come metodo per migliorare lo stato fisico e la salute, sia come vero e proprio trattamento terapeutico; secondo Ippocrate, l'esercizio « globale » aveva il valore di rafforzare i muscoli ipostenici, di accelerare la convalescenza e di migliorare gli atteggiamenti mentali.

Con l'avvento del Cristianesimo, che predicava la rinuncia alle cose materiali, le idee sulla preservazione della forza e sulla bellezza del corpo furono totalmente abbandonate.

Nel medio evo furono gli Arabi, continuatori della dottrina greca, ad affermare l'importanza dell'esercizio fisico.

Fu nel XVI sec. che comparvero i primi testi sulla g. m.: il primo e il più importante di questi fu il « De Arte Gymnastica » di Mercuriale.

Nel XVIII sec. i medici cominciarono a liberarsi dagli antichi dogmi e cercarono nuovi sistemi per spiegare e curare le malattie. Si cominciò a dare sempre più importanza all'esercizio fisico: con Hoffmann si giunse ad affermare che « l'esercizio potenzia l'azione di molte terapie a tale segno che, senza di esso, non si può ottenere l'effetto desiderato ».

Nell'ultima metà del secolo si ebbero notevoli progressi, in questo campo, con Tissot: mentre venivano consigliati esercizi generici (ad es. cavalcare, passeggiare), più per sfruttare i loro effetti generali che per rafforzare muscoli indeboliti o per muovere articolazioni rigide, Tissot per primo affermò l'importanza della conoscenza dell'anatomia per la prescrizione di esercizi ortopedici specifici, analizzando i singoli movimenti implicati in varie attività.

Nel XIX sec., la g. m. ebbe un rapido sviluppo grazie al contributo di Ling: questi cominciò ad « organizzare » l'esercizio fisico (dosaggio, misurazione, istruzioni particolareggiate) e ideò i primi esercizi contro-resistenza impiegando dapprima assistenti, poi apparecchi con leve, ruote e pesi. Cominciarono così ad aprirsi le prime palestre terapeutiche; l'interesse fu soprattutto concentrato sul trattamento delle scoliosi. Si conobbe il termine « ginnastica ortopedica » per indicare l'insieme di esercizi speciali destinati a limitare l'effetto ad una singola articolazione o ad un solo movimento di essa.

Verso la fine del secolo, infine, anche i neurologi cominciarono ad interessarsi a questa branca medica prestando soprattutto attenzione al trattamento dell'emiplegia.

Nel XX sec., man mano, sempre nuovi rami della medicina

cominciarono ad applicare l'esercizio fisico come pratica associata alle normali terapie; in chirurgia e in ostetricia si riconobbe l'importanza della precoce mobilizzazione postoperatoria (peraltro già riconosciuta da Tissot); nel campo della chirurgia toracica si cominciarono ad eseguire esercizi respiratori prima e dopo l'intervento, etc.

Metodiche

La g. m. si avvale di movimenti segmentari, di movimenti globali e di movimenti coordinati o complessi.

1) Movimenti segmentari: possono essere attivi, attivi assistiti o con resistenza graduata (v. CINESITERAPIA).

2) Movimenti globali: con questo termine si indica l'associazione di più movimenti segmentari (ad es. la deambulazione, la prensione della mano, etc.).

3) Movimenti coordinati o complessi: si basano sull'ausilio di esercizi passivi e attivi, segmentari o globali che costituiscono il presupposto di tecniche speciali (Bobath, 1969).

La g. m. si basa su alcuni principi:

a) ripetizione: migliora notevolmente il flusso sanguigno nel muscolo, esercita la memoria fisiologica delle cellule nervose che comandano il movimento;

b) ritmo: il ritmo di contrazione non deve essere né troppo lento né troppo rapido; il movimento deve essere condotto lentamente e deve essere spinto a fondo;

c) localizzazione: bisogna evidenziare il muscolo o i gruppi di muscoli che si vogliono far lavorare (ginnastica analitica);

d) presa di coscienza delle proprie capacità fisiche e del modo più corretto di esecuzione dell'esercizio pre-scritto.

Indicazioni

La g.m. trova le sue indicazioni in numerose condizioni normali e patologiche di sistemi e apparati che, in ordine di frequenza, sono: 1) l'apparato locomotore; 2) il S.N.C. e il sistema nervoso periferico; 3) l'apparato cardiocircolatorio; 4) l'apparato urogenitale; 5) altri sistemi e apparati.

Ginnastica medica in ortopedia e traumatologia

In ortopedia, la g. m. coadiuva i trattamenti medici, fisici e chirurgici. Essa trova indicazione soprattutto nella prevenzione e nella correzione delle deviazioni della colonna vertebrale, da sola o associata al trattamento ortopedico (rieducazione posturale, mobilizzazione delle curve rigide, ginnastica di rinforzo per la muscolatura di sostegno).

Nella prevenzione degli atteggiamenti (deviazione del rachide sul piano frontale o sagittale, senza alterazioni strutturali e quindi totalmente riducibile) risultano particolarmente utili le diverse forme di ginnastica generale: questi esercizi consistono in contrazioni isometriche e in attività cinetiche più o meno intense, alternate a de-contrazione e rilasciamento muscolare; si associano ad esercizi di ginnastica respiratoria.

Negli atteggiamenti viziati del rachide, già instauratisi, la g. m. si basa prevalentemente sugli esercizi posturali che sono rivolti all'identificazione di uno schema corporeo esatto; a questi esercizi si associano movimenti segmentari e simmetrici attivi dei muscoli paravertebrali dorsali della colonna.

Nelle deviazioni vere (deformità sul piano frontale — scoliosi — o sul piano sagittale — cifosi —), la g. m. entra in gioco associata al trattamento ortopedico, che può essere inerte o cruento a seconda della gravità della malattia: questi esercizi consistono in attività cinetiche mobilizzanti, nel periodo di trattamento rivolto a

modificare le curve, e in attività cinetiche muscolanti, nel periodo successivo di stabilizzazione della correzione ottenuta.

È sempre utile associare la ginnastica respiratoria per migliorare la capacità vitale, l'uniformità della ventilazione alveolare e del rapporto \dot{V}_A/\dot{Q} .

In traumatologia, la g. m. ha lo scopo di correggere gli eventuali danni provocati dalla lesione e dal periodo di immobilità: a) atrofia da non uso, a carico sia dei muscoli che delle ossa e delle strutture articolari, perdita di massa e di consistenza muscolare; b) riduzione del circolo locale; c) accorciamento secondario dei muscoli interessati; d) contratture secondarie, deformanti, delle fasce o dei tendini; e) ma soprattutto limitazione della mobilità articolare.

Gli esercizi consistono nella mobilizzazione attiva segmentaria, inizialmente assistita, che si deve associare, a seconda del grado di ipotrofia muscolare, ad elettroterapia. Può essere effettuata una mobilizzazione passiva, ma con estrema cautela, per il pericolo di favorire le ossificazioni periarticolari.

Nella pratica moderna, qualora sia possibile trattare chirurgicamente la lesione mediante una sintesi valida che consenta di realizzare una stabilità interframmentaria sicura, la g. m. s'inizia a breve distanza dall'intervento; nei casi, invece, trattati inerte, la g. m. s'inizia dopo la guarigione della lesione.

Analizzeremo i movimenti più importanti, ai fini lavorativi, delle diverse articolazioni: nella spalla, occorre sollecitare i movimenti di abduzione e di extrarotazione; nel gomito, la flessoestensione intorno ai 90°; nell'avambraccio è importante riuscire a ripristinare il movimento di pronosupinazione (soprattutto quello di supinazione in quanto la pronazione può essere in parte compensata dall'abduzione e dall'intrarotazione del braccio). Per il polso e la mano si eseguono, all'inizio, esercizi di mobilizzazione attiva assistita segmentaria in flessoestensione, sollecitando, in un secondo tempo, le diverse forme di prensione della mano: sono particolarmente utili i movimenti in acqua e l'idropneumomassaggio. Nell'anca si devono stimolare soprattutto i muscoli abduttori della coscia e gli estensori del ginocchio, per passare, in una seconda fase, agli esercizi globali che interessano la deambulazione, la salita e la discesa delle scale. Per il ginocchio, la g.m. s'inizia con contrazioni isometriche del quadricipite e quindi continua con i movimenti attivi di flessoestensione. Per il collo del piede e per il piede si deve sollecitare soprattutto il movimento di estensione dorsale del piede.

Ginnastica medica nelle miopatie

In questo campo, la g. m. è importante per far utilizzare al massimo il capitale muscolare restante, conservare le funzioni articolari corrette, rinforzare i muscoli o le fibre muscolari sane, insegnare al malato a utilizzare tutte le sue possibilità.

La prevenzione delle deformazioni costituisce un elemento essenziale del trattamento ed è riconosciuta da tutti gli AA.: si deve praticare una mobilizzazione passiva di tutte le articolazioni per la loro ampiezza massima, una o più volte al giorno, insistendo sull'estensione dell'anca e del ginocchio e sulla flessione dorsale del piede. L'utilizzazione degli esercizi attivi è molto discussa: secondo alcuni AA. questi esercizi devono essere evitati, secondo altri devono essere praticati intensivamente; in un certo numero di casi, viene adottata una posizione intermedia: esercizi metodici senza resistenza importante; esercizi in sospensione eliminando l'effetto della gravità;

idrotermoterapia. In questo modo, si può migliorare la nutrizione muscolare, l'elasticità dei muscoli e delle articolazioni, rinforzare le fibre sane senza correre il rischio di aggravare le lesioni con la fatica.

Esiste nel miopatico una diminuzione dell'ampiezza respiratoria, causa di frequenti complicanze polmonari; occorre, quindi, praticare sistematicamente una ginnastica respiratoria sia selettiva, sia generica, come quella rappresentata semplicemente dall'esercizio di soffiare su di una candela.

Ginnastica medica in neurologia e in psichiatria

Nelle paraplegie e nelle emiplegie, la g. m. svolge un ruolo importante nella prevenzione delle complicazioni e nel miglioramento delle diverse funzioni.

Quando la lesione midollare si instaura rapidamente (ad es. trauma vertebrale), si stabilisce immediatamente una paralisi flaccida degli arti inferiori (paraplegia) o di tutti e quattro gli arti (tetraplegia) dovuta a fenomeni di diaschisi (questa condizione è stata definita impropriamente come «shock midollare»). Durante questo periodo il paziente può avere un ricambio azotato negativo e presentare una precoce atrofia muscolare; a questa si associa osteoporosi localizzata al di sotto del livello della lesione, per la diminuita sollecitazione dello scheletro e per la mancanza di contrazione muscolare. Vi è anche tendenza alla rapida formazione di ossificazioni nei tessuti molli, soprattutto intorno all'articolazione dell'anca.

In questo periodo è utile la g. m. sotto forma di esercizi attivi contro-resistenza di tutti i gruppi muscolari disponibili, mentre per gli arti inferiori si esegue una cauta mobilizzazione passiva di tutte le articolazioni (pericolo di precoci ossificazioni delle parti molli, di fratture, etc.).

Dopo settimane oppure mesi si verifica un graduale ritorno delle attività automatiche del midollo e la paralisi assume i caratteri di spasticità: la g. m. si attua sotto forma di movimenti segmentari passivi di allungamento, cioè per l'intera ampiezza del movimento.

In una terza fase si rieduca il paraplegico alla stazione eretta, inizialmente tra le parallele e poi con l'ausilio di tutori o di appoggi esterni.

Per un reinserimento sociale del paraplegico è basilare la rieducazione della funzione urinaria e di quella intestinale. Nello stadio di paralisi spastica, la vescica si svuota automaticamente quando è piena, oppure in seguito a stimolazione di particolari zone cutanee (riflesso di massa); il malato deve imparare a localizzare i punti riflessogeni per poter controllare lo svuotamento vescicale; in caso, invece, di paralisi flaccida, con vescica atonica, si possono attuare solo manovre di pressione addominale, da effettuare a vescica piena, per lo svuotamento di questa.

Nelle emiplegie occorre essenzialmente prevenire gli atteggiamenti viziosi: la g. m., eseguita sotto forma di movimenti passivi precoci, e il massaggio superficiale diminuiscono lo stato di spasticità ed eliminano le sincinesie nocive. La spasticità a carico dell'arto inferiore è soprattutto negli adduttori, per cui la deambulazione ne risulta ostacolata in maniera decisiva; a carico dell'arto superiore, invece, sono interessati gli adduttori della spalla e i flessori del gomito e delle dita e quindi il movimento risulta notevolmente limitato.

Per quanto riguarda le paralisi cerebrali, il successo della g. m. è subordinato a molti fattori: anche se la compromissione fisica può essere lieve, si possono associare ritardo mentale, disturbi della vista o dell'udito, difficoltà di concentrazione, distraibilità, problemi emo-

tivi, per cui il malato non riesce a collaborare con il medico e ad applicarsi dovutamente all'esercizio fisico.

Esistono vari metodi di trattamento:

metodo di Deaver: consiste nel limitare tutti i movimenti di un arto fuorché due, nell'esecuzione di un'attività funzionale; per fare questo si adoperano largamente i tutori;

metodo di Pohl: si basa sul rilassamento muscolare cosciente, sul controllo muscolare volontario e sulla preparazione di schemi di sviluppo;

metodo di Schwartz: si basa sulla teoria che le alterazioni mentali ed emozionali siano le cause più importanti del ritardo dello sviluppo fisico, per cui mira a far sì che il bambino riesca a controllare il suo stato emotivo e intellettuale per poi poter controllare il suo stato fisico;

metodo della facilitazione muscolare propriocettiva: si basa su vari principi: a) l'effetto terapeutico del movimento volontario è basato sulla ripetuta attivazione delle vie nervose, b) la ripetizione del movimento facilita l'esecuzione, c) l'entità dell'attività muscolare dipende dalla percentuale di unità motorie eccitate, d) la pratica di nuovi schemi dipende dalla formazione di nuove vie funzionali (Bobath, Kabat, Voyta).

Nelle lesioni dei nervi periferici, la g. m. si attua solo in forma di mobilizzazione passiva delle articolazioni interessate per prevenire le deformità; di idrocinesiterapia e di elettroterapia per mantenere attivi i muscoli interessati.

Anche nel campo della psichiatria, l'esercizio fisico può svolgere un ruolo importante: permettere l'adattamento comportamentale, contribuire all'adattamento attitudinale, oltre che, ovviamente, correggere le deficienze fisiche.

La ginnastica, e comunque l'esercizio fisico, vengono presentati ai pazienti sotto forma di gioco (marcia, gioco a palla, etc.).

Ginnastica medica per l'apparato cardiovascolare

La g. m. viene applicata nelle malattie occlusive delle arterie e nelle malattie coronariche.

Il miglioramento della circolazione nelle malattie arteriose dipende dal ripristino del flusso sanguigno attraverso i vasi collaterali. Già Bürger tentò di favorire la formazione di questi collaterali per mezzo di una serie di esercizi sebbene questi si siano dimostrati più utili per stimolare la reattività vascolare. Il mezzo più efficace per stimolare le condizioni circolatorie di un arto è l'esercizio attivo o contro-resistenza: il primo viene applicato al paziente che deambula e consiste nel camminare su un terreno pianeggiante, interrompendosi solo quando compare la *claudicatio*, per poi proseguire; il secondo viene praticato ai pazienti costretti a letto o su di una sedia.

Per la flebotrombosi, invece, l'esercizio fisico ha funzione preventiva; il paziente, costretto a letto, deve eseguire movimenti di flessoestensione del piede e del ginocchio e deve cambiare spesso posizione; nei malati gravi la mobilizzazione (passiva) degli arti inferiori deve essere assicurata da altra persona.

In questi ultimi anni si è data molta importanza alla g. m., sotto forma di esercizi segmentari o globali degli arti, nei soggetti che hanno avuto un episodio infartuale; il campo è però diviso tra i sostenitori dell'applicazione di esercizi, lenti e gradualmente, dopo 48 h dall'infarto (dopo la scomparsa dell'aritmia) e i sostenitori della loro applicazione dopo 4-6 settimane (cioè solo dopo che la lesione miocardica sia giunta a guarigione).

A guarigione avvenuta della lesione, il paziente viene consigliato a deambulare e, man mano, a fare passeggiate

sempre più lunghe; si previene così l'atrofia dei gruppi muscolari e, di conseguenza, si favorisce la loro funzione attiva nella dinamica circolatoria. È chiaro, comunque, che il tipo, la durata e l'intensità della g. m. in questi pazienti devono essere stabiliti individualmente, sia in base alle variazioni dell'ECG, sia in base agli effetti psicologici di questa attività sui pazienti: alcuni soggetti possono trovare stressanti determinate attività fisiche per le quali occorre un minimo di sforzo muscolare e invece sopportare bene e trarre giovamento da altre attività decisamente più faticose.

Ginnastica medica in ostetricia

In questo campo la g. m., sempre associata alla psicoterapia, consegue degli ottimi risultati sia per quanto riguarda l'espletamento del parto che nel puerperio. Viene iniziata dopo il III mese di gravidanza: in un primo tempo si eseguono esercizi respiratori (respirazione toracica, addominale, profonda completa, tecnica di respirazione per il periodo espulsivo); si aggiungono poi gli esercizi per aumentare la mobilità della colonna, rinforzare i muscoli addominali, correggere la postura.

Dopo il parto, gli esercizi servono per combattere la stasi venosa, ristabilire il tono muscolare degli addominali e del pavimento pelvico, mantenere la ventilazione polmonare completa, correggere la postura errata dovuta al modificato equilibrio corporeo; si prevengono così le algie vertebrali da insufficienza muscolare.

Ginnastica medica per l'apparato respiratorio

La g. m. svolge un ruolo importante nel migliorare la ventilazione, gli scambi alveolari e la distribuzione uniforme dell'aria nei polmoni. Ne deriva una sensazione di benessere, che precede il miglioramento oggettivo.

Le indicazioni, le tecniche e le metodiche sono riportate nella voce CINESITERAPIA RESPIRATORIA alla quale si rimanda il lettore.

V. anche: CINESITERAPIA (III, 2263); CINESITERAPIA RESPIRATORIA (III, 2268); MASSOTERAPIA; RIABILITAZIONE.

Bibliografia

- Bobath B., *Physiotherapy*, 1957, 43, 295.
 Di Leo P., *Cinesilogia correttiva e rieducativa*, 1977, Verducci, Roma.
Rééducation et réhabilitation - Encyclopédie médico-chirurgicale, 1976, Ed. Techniques, Paris.
 Farneti P., *Terapia fisica e riabilitazione*, 1966, Wassermann, Milano.
 Licht S., *Therapeutic Exercises*, 1965, 2 ed., Licht, New Haven.
 Pizzetti M. et al., *Medicina fisica e riabilitativa*, 1977, Leonardo, Roma.

PIETRO DI LEO

GINOCCHIO

F. genou. - I. knee. - T. Knie. - S. rodilla.

SOMMARIO

Premesse di morfologia e di biomeccanica (col. 220): *Estremità distale del femore. - Estremità prossimale della tibia. - Rotula o patella. - Menischi. - Apparato capsulolegamentoso. - Cenni di biomeccanica. - Anatomia clinica e cenni di semeiotica* (col. 225). - *Malformazioni congenite* (col. 226). - *Deviazioni anisiali* (col. 228): *Ginocchio valgo. - Ginocchio varo. - Ginocchio recurvato. - Lesioni traumatiche* (col. 231): *Fratture. - Lussazioni. - Lesioni dell'apparato capsulolegamentoso del ginocchio. - Lesioni dell'apparato capsulolegamentoso in senso stretto. - Lesioni meniscali. - Rottura del tendine del quadricipite e dell'apparato legamentoso rotuleo. - Iperplasia fibrosa del corpo adiposo retropatellare o malattia di Hoffa. - Apofisite tibiale o osteocondrosi della tuberosità tibiale o morbo di Osgood-Schlatter. - Processi infiammatori* (col. 247): *Artriti acute. -*

Artrite gonococcica. - Artrite tubercolare. - Artrite del ginocchio nel reumatismo articolare acuto. - Artrite del ginocchio nella gotta. - Artrite del ginocchio nell'artrite reumatoide. - Artrite del ginocchio nella spondilite anchilosante. - Artrite del ginocchio nella sindrome congiuntivo-uretro-sinoviale. - Idrartrite intermittente. - Borsiti del ginocchio. - Malattie displastiche e degenerative del ginocchio (col. 252): *Condromalacia della rotula (condropatia patellare). - Osteocondrosi dissecante. - Artrosi deformante. - Condrocalsinosi articolare diffusa; calcificazione dei menischi. - Artropatia emofilica. - Artropatia tabetica. - Rigidità e anchilosi. - Tumori* (col. 257). - *Cenni di chirurgia* (col. 261).

Premesse di morfologia e di biomeccanica

Il ginocchio è l'articolazione intermedia dell'arto inferiore. Esso mette in reciproco rapporto tre superfici articolari: l'estremità distale del femore, l'estremità prossimale della tibia e la faccia posteriore della rotula.

Estremità distale del femore

Presenta frontalmente una superficie articolare a forma di puleggia, la troclea femorale, formata da due faccette inclinate l'una verso l'altra a formare un solco a direzione anteroposteriore: gola della troclea. Sul piano inferiore le due faccette si separano e la gola della troclea viene sostituita da un'ampia incisura che divide l'estremità inferiore in due masse, l'una mediale e l'altra laterale: i condili femorali (fig. 1). I condili femorali formano due prominenze convesse in entrambi i piani con il diametro anteroposteriore maggiore di quello trasversale. Il condilo mediale è meno voluminoso del laterale, ma si spinge medialmente più di quanto il laterale non si proietti lateralmente. Inoltre il condilo mediale discende più in basso di quanto non faccia il laterale. Ne deriva che, poggiando su di un piano orizzontale la superficie convessa dei due condili, il femore viene ad assumere una direzione obliqua in alto e lateralmente.

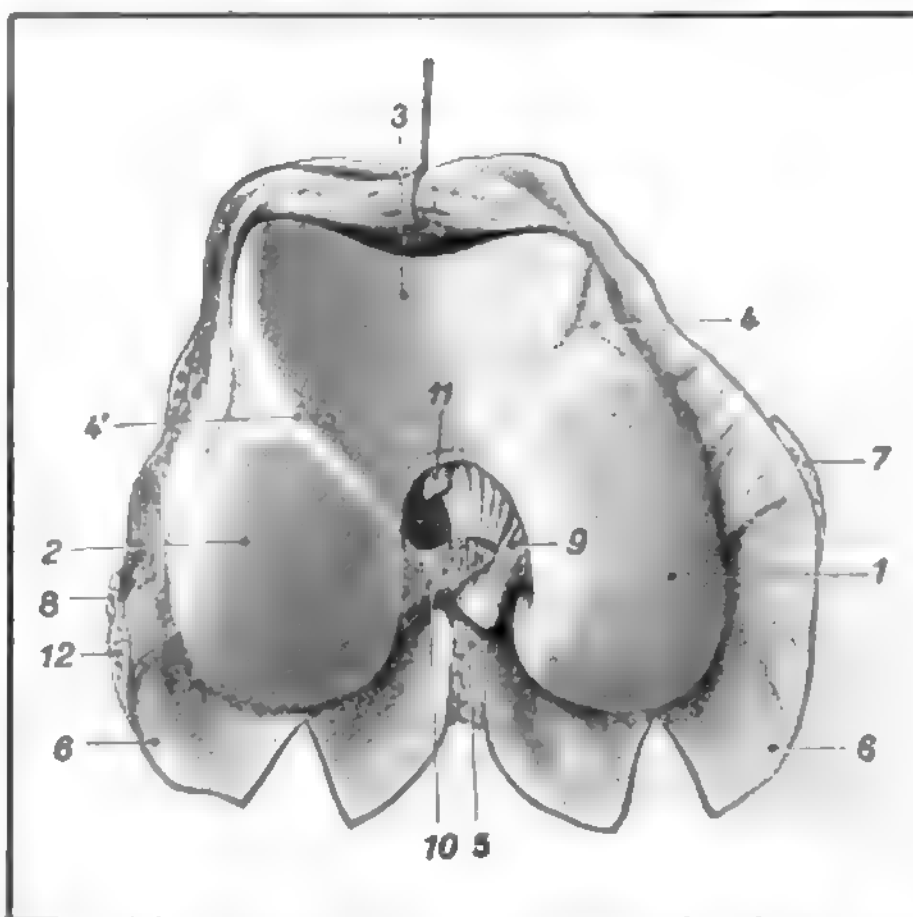


Fig. 1. Estremità inferiore del femore di destra con parte della capsula articolare. 1) Condilo mediale; 2) condilo laterale; 3) troclea; 4, 4') linee condilrotocleari, mediale e laterale; 5) incisura intercondiloidea; 6) capsula articolare; 7) legamento collaterale tibiale; 8) legamento collaterale fibulare; 9) legamento crociato posteriore; 10) legamento crociato anteriore; 11) legamento adiposo; 12) tendine del muscolo popliteo. (Da Testut e Latarjet).

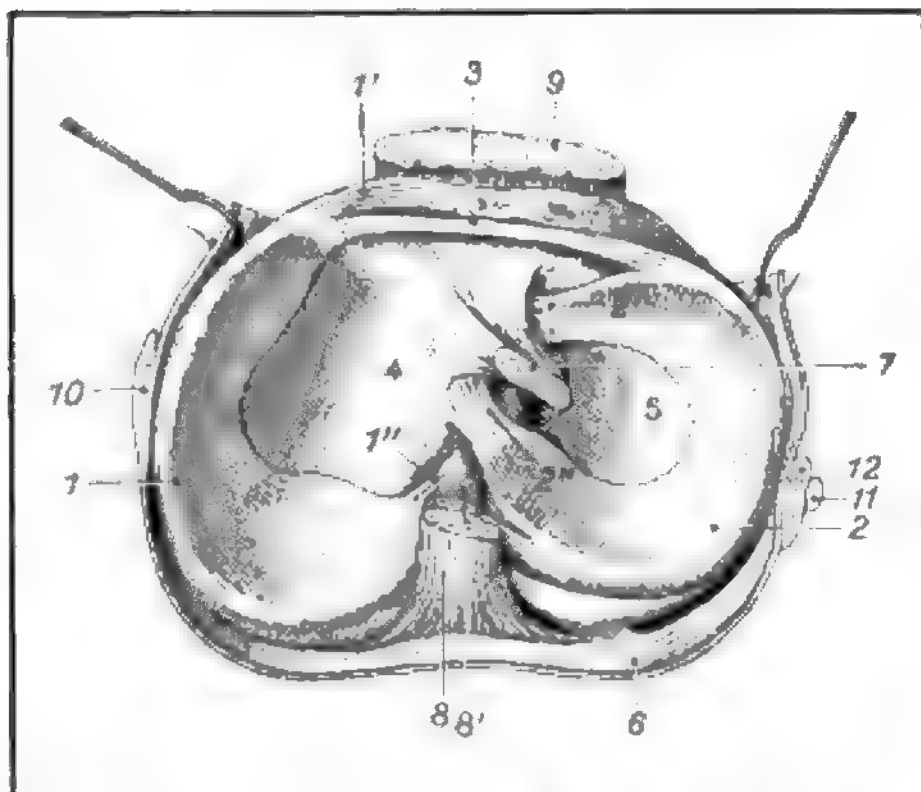


Fig. 2. Le due cavità glenoidee della tibia destra con i loro menischi, viste dall'alto. 1) Menisco mediale, con 1', suo legamento anteriore; 1'', suo legamento posteriore; 2) menisco laterale, con 2', legamento anteriore; 2'', legamento posteriore; 3) legamento trasverso; 4) cavità glenoidea mediale; 5) cavità glenoidea laterale; 6) capsula articolare; 7) legamento crociato anteriore; 8) legamento crociato posteriore, con 8', un fascio di rinforzo, che proviene dal corno posteriore del menisco laterale; 9) legamento della rotula; 10) legamento collaterale tibiale; 11) legamento collaterale fibulare; 12) tendine del muscolo popliteo. (Da Testut e Lutarjet).

Estremità prossimale della tibia

Presenta sulla faccia superiore due faccette articolari orizzontali, leggermente concave al centro: le cavità glenoidee. Tra le due cavità glenoidee si alza un'eminanza appuntita a decorso anteroposteriore che separa piuttosto nettamente le due cavità: la spina tibiale o eminenza intercondiloidea (fig. 2).

Essa consta di due tubercoli, uno mediale e l'altro laterale, separati da una depressione. Al davanti e al di dietro della spina si descrivono due fossette intercondiloidee, rispettivamente anteriore e posteriore.

Le due cavità glenoidee della tibia non sono uguali di forma. La cavità mediale è più concava e più estesa in senso anteroposteriore della laterale che viceversa è meno concava e più estesa in senso trasversale.

Solo la parte centrale delle cavità glenoidee sopporta direttamente la pressione dei condili femorali; la parte periferica è invece ricoperta dalle fibrocartilagini meniscali che compensano l'incongruenza delle superfici articolari e assicurano un migliore reciproco adattamento.

Rotula o patella

Tale osso è considerato un osso sesamoide sviluppatosi nello spessore del tendine del quadricipite femorale; è un osso corto appiattito dall'avanti all'indietro, più largo in alto che in basso; triangolare con base superiore. È costituito da una massa centrale di tessuto spugnoso circonscritta da una lamina di tessuto compatto. Presenta 2 facce (anteriore e posteriore), 2 margini (mediale e laterale), una base e un'apice.

La faccia anteriore convessa presenta nella sua parte media delle strie verticali e parallele e numerosi orifizi vascolari.

La faccia posteriore della rotula è divisa da una linea trasversale, quasi in corrispondenza dell'unione dei tre

quarti superiori con il quarto inferiore, in due porzioni: una inferiore, rugosa, in rapporto con il batuffolo adiposo, e una superiore, liscia, rivestita di cartilagine, in rapporto con i condili femorali. Quest'ultima è fornita d'una cresta verticale che si modella esattamente sulla gola della troclea e che separa due faccette concave, una mediale e una laterale, destinate alle corrispondenti faccette condiloidee femorali.

La base ha la forma di una piccola faccetta triangolare e dà inserzione nella sua parte media al tendine del quadricipite femorale.

L'apice diretto in basso dà inserzione al legamento rotuleo.

Menischi

I menischi hanno la funzione di stabilire una congruenza tra le superfici articolari tibiali essenzialmente piane e quelle femorali convesse. Hanno, pertanto, la forma di un anello e una sezione triangolare con tre superfici, una superiore concava a contatto con i condili femorali, una inferiore quasi piana che appoggia sul bordo dei condili tibiali, una periferica convessa aderente alla parete interna della capsula.

I due anelli meniscali sono incompleti in corrispondenza dell'eminanza intercondiloidea tibiale formando, pertanto, due semilune le cui estremità prendono il nome di corni, anteriore e posteriore (fig. 2).

Le estremità del menisco laterale si avvicinano una all'altra tanto che il menisco assume quasi la forma di un circolo; i corni del menisco mediale sono più distanti e il menisco ha la caratteristica forma semilunare a C. Il menisco laterale è più spesso e più largo del mediale.

I menischi presentano numerose connessioni. Entrambi sono con la superficie esterna intimamente aderenti alla faccia interna della capsula tranne in un tratto della circonferenza posteriore del menisco laterale ove questo è in rapporto con il muscolo popliteo.

Ciascun corno è ancorato al condilo tibiale rispettivamente nella fossetta intercondiloidea anteriore e posteriore. I due corni anteriori sono uniti da un tratto fibroso trasversale, il legamento trasverso anteriore del g. Il legamento collaterale mediale del g. è attaccato per mezzo delle sue fibre profonde al bordo del menisco mediale.

Apparato capsulolegamentoso

1. *Capsula articolare.* - La forma generale della capsula articolare può essere agevolmente paragonata ad un cilindro invaginato posteriormente. L'invaginazione posteriore è responsabile della formazione sul piano sagittale di una sorta di sepimento che divide tutta la cavità articolare in due semicavità, una mediale e una laterale. Sulla faccia anteriore del cilindro è presente un opercolo per l'alloggiamento della rotula, mentre le estremità superiore e inferiore sono rispettivamente attaccate al femore e alla tibia. Alla tibia la capsula si inserisce anteriormente, lateralmente e medialmente sulle corrispondenti facce dei condili tibiali. Posteriormente, a livello dell'incisura poplitea, la capsula s'infilette in avanti inserendosi sui bordi della fossa intercondiloidea posteriore, penetra successivamente nell'incisura intercondiloidea decorrendo tra i due tubercoli, incontra il legamento crociato anteriore e si avvolge attorno alla sua inserzione. Pertanto le inserzioni tibiali dei legamenti crociati anteriore e posteriore sono extracapsulari ed extrarticolari.

Al femore la capsula si attacca sui bordi della faccetta articolare rotulea formando in alto un profondo recesso, sacco o sfondato sottoquadricipitale e lateralmente e medialmente i recessi pararotulei (fig. 3). Posteriormente la

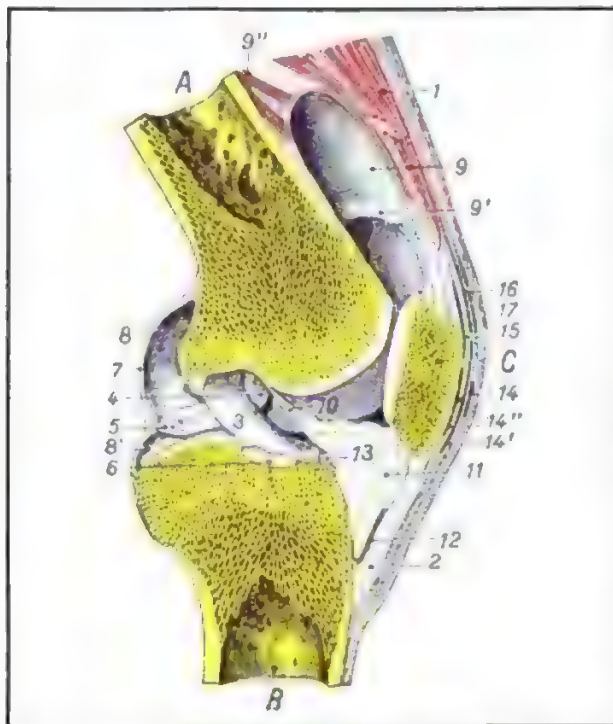


Fig. 3. Articolazione del g. (sezione sagittale, che passa per la parte mediale del condilo laterale; segmento mediale della sezione). La capsula è stata distesa da una precedente iniezione, poi liberata della massa iniettata. A) Femore; B) tibia; C) rotula. 1) Muscolo quadricipite femorale; 2) legamento della patella; 3, 4) legamenti crociati, anteriore e posteriore; 5) menisco laterale; 6) legamento anteriore di questo menisco; 7) capsula fibrosa che avvolge il condilo laterale; 8) porzione soprameniscale della sinoviale; 8') porzione posta sotto i menischi; 9) borsa o espansione sottoquadricipitale, con 9') setto trasversale, che segna il limite della borsa dalla sinoviale articolare; 9'') muscolo tensore della sinoviale; 10) legamento adiposo; 11) ammasso adiposo anteriore; 12) borsa sinoviale prepatellare; 13) legamento trasverso; 14, 14', 14'') borse sinoviali prepatellari; 15) espansione quadricipitale; 16) fascia superficiale; 17) cute. (Da Testut e Latarjet).

capsula è inserita intorno al bordo posteriore e superiore delle superfici articolari dei condili proprio al disotto delle origini dei muscoli gemelli; essa foderà la faccia profonda di questi muscoli separandoli dai condili. In questa area la capsula è ispessita a formare i gusci fibrosi laterale e mediale. Si inserisce poi nella gola intercondiloidea ai margini delle superfici articolari lasciando extrarticolari anche le inserzioni femorali dei legamenti crociati.

La faccia interna della capsula è tappezzata in tutta la sua estensione dalla sinoviale che si riflette sull'inserzione ossea della capsula stessa e termina sul bordo delle superfici articolari cartilaginee e alla base dei menischi, che non sono rivestiti di sinoviale.

2. *Legamenti collaterali.* La capsula articolare del g. è rinforzata da formazioni tendinee e legamentose. Anteriormente vi sono: in alto il tendine quadricipitale, in basso il legamento rotuleo; lateralmente i legamenti alari mediale e laterale che si portano dai margini della rotula verso i condili femorali. Queste strutture di rinforzo anteriori s'incentrano sulla rotula della quale assicurano la stabilità. Anteriormente tra la fossa intercondiloidea anteriore della tibia, il legamento rotuleo e la faccia inferiore della rotula si delimita uno spazio che è riempito da una massa di tessuto fibro-adiposo: il corpo adiposo retrorotuleo (fig. 3).

Tale corpo adiposo ha forma piramidale quadrangolare e costituisce con il suo bordo superiore la piega sinoviale infrapatellare e con i bordi laterali le pieghe alari.

Il *legamento collaterale tibiale* è formato da due piani fibrosi. Il piano profondo è costituito da un ispessimento della capsula che va dall'epicondilo femorale alla tibia contraendo stretta aderenza con il bordo del menisco. Il piano superficiale è una formazione fibrosa triangolare a base anteriore e apice posteriore. Nella parte anteriore si differenzia una banderella verticale della lunghezza di 10-12 cm che va dalla zona posterosuperiore del condilo femorale alla faccia mediale della tibia posteriormente alla zampa d'oca; tale formazione nel suo decorso passa a ponte sul condilo femorale, sul menisco e sulla parte superiore del condilo tibiale delimitando uno spazio libero nel quale decorrono l'arteria articolare inferomediale ed il nervo omonimo.

Il *legamento collaterale fibulare* decorre dalla faccia esterna del condilo laterale del femore alla testa del perone; ha forma di cordone leggermente appiattito. Lungo tutto il suo decorso il legamento è libero da rapporti capsulari. Sulla faccia posteriore la capsula è rinforzata dai gusci fibrosi condiloidei, dall'origine dei gemelli, dal legamento popliteo obliquo o tendine ricorrente del semimembranoso e dal legamento popliteo arcuato.

3. *Legamenti crociati.* Sono situati nella parte centrale dell'articolazione. Il legamento crociato anteriore origina dalla fossetta intercondiloidea anteriore della tibia e decorrendo verso l'alto, lateralmente e all'indietro, s'inserisce sulla faccia interna del condilo laterale del femore al disopra della superficie articolare.

Il legamento crociato posteriore origina dalla parte posteriore della fossetta intercondiloidea posteriore della tibia e decorrendo verso l'alto, medialmente e in avanti, s'inserisce nella fossa intercondiloidea del femore e sulla faccia laterale del condilo mediale del femore al disopra della superficie articolare.

Cenni di biomeccanica

L'articolazione del g. è formata da due distinte articolazioni: la femororotulea e la femorotibiale, strettamente legate nella loro funzione, ma dotate di caratteristiche meccaniche diverse. L'articolazione femorotibiale lavora secondo un meccanismo assai complicato. Nella flessione-estensione della gamba sulla coscia l'asse di movimento, pur passando sempre attraverso i due condili femorali, cambia continuamente di posizione, in modo tale da disegnare sul piano sagittale una linea detta, per il suo particolare andamento, «evoluta». Ciò avviene perché la superficie articolare dei condili femorali non ha uno, ma infiniti raggi di curvatura, che vanno dall'avanti all'indietro progressivamente accorciandosi, e ognuno di essi possiede un centro diverso dagli altri.

Nella flessione i condili femorali eseguono su quelli tibiali un duplice movimento: uno di rotolamento dall'avanti all'indietro ed uno di scorrimento in senso contrario, limitatamente ai primi 25° di flessione. L'inverso avviene nel movimento di estensione.

L'articolazione femorotibiale dispone ancora: di movimenti di inclinazione laterale d'importanza trascurabile e di movimenti rotatori (o di pronosupinazione) che si distinguono in combinati e indipendenti. I primi si accompagnano ai movimenti di flessione-estensione e più precisamente la flessione del g. nei primi 20° produce una rotazione interna della tibia di 10° ca., che si annulla con il movimento inverso (cioè riportando il g. in completa estensione). I secondi avvengono sotto la spinta di forze esterne o di particolari gruppi muscolari.

Molto meno complicato risulta il meccanismo funzionale dell'articolazione femororotulea. La faccia posteriore della rotula, foggata ad angolo diedro di ca. 130°, scorre sulla troclea del femore.

Le superfici articolari di rotula e femore sono giustapposte quando il g. è flesso di 45-50°, non così nelle altre posizioni; in particolare nella flessione esagerata gran parte della rotula perde contatto con la troclea femorale e viene sostituita dal tendine del quadricipite; lo stesso avviene nell'iperestensione, nella quale, però, è il legamento rotuleo ad impegnare la gola della troclea (Vigliani, Scapinelli, Graziati).

V. anche: ARTICOLAZIONI, *anatomia* (II, 1024), *biomeccanica* (II, 1043); *BIOMECCANICA* (II, 2339).

Anatomia clinica e cenni di semeiotica

Il g. rappresenta una delle articolazioni più superficiali e quindi maggiormente accessibili ai mezzi di indagine clinica.

Nella parte centrale della sua faccia anteriore trovasi il rilievo dato dalla rotula di forma grossolanamente piriforme a base superiore ed apice inferiore. Al disopra della rotula, a quadricipite rilasciato si nota una leggera depressione trasversale che corrisponde al tendine del quadricipite.

Quando il muscolo è contratto la depressione scompare ed è sostituita da una sporgenza longitudinale, inquadrata dal rilievo dovuto alla sporgenza del tendine quadricipitale in tensione. L'apice della rotula si continua con un rilievo dovuto al legamento rotuleo, che si prolunga in basso fino a livello di una sporgenza ossea mediana: la tuberosità tibiale. Ai due lati della sporgenza del tendine rotuleo si notano due depressioni: le fossette laterale e mediale del g.

I margini laterali della rotula sono sporgenti e limitano da ciascun lato una depressione longitudinale il cui fondo è costituito dalla faccia anteriore dei due condili femorali che si palpano superficialmente sulle due facce laterali del g.

Subito al disotto dei due condili femorali si delinea una sporgenza ossea circolare trasversale dovuta alla sporgenza della circonferenza della mensola tibiale. Posteriormente la regione del g. è occupata dalla losanga poplitea della quale sono, però, rilevabili soltanto i due pilastri superiori: quello mediale, costituito dai tendini della zampa d'oca, che si può seguire in basso fino al condilo mediale della tibia, e quello laterale, costituito dal tendine terminale del bicipite femorale, che si può seguire distalmente sino alla sporgenza ossea determinata dalla testa peroneale.

A g. esteso l'interlinea dell'articolazione corrisponde al livello dell'apice della rotula; facile a palpari anteriormente in qualsiasi posizione del g., è più difficile a palpari lateralmente se non si flette l'articolazione in modo che si rendano più evidenti i solchi trasversali da ciascun lato della rotula. La palpazione permette di esplorare a g. flesso gran parte della superficie dei condili femorali (della tibia soltanto il bordo della sua piattaforma e quasi tutta la circonferenza dell'interlinea articolare) e di rendersi conto delle variazioni di forma e di sensibilità di queste varie parti.

A g. esteso e quadricipite rilasciato si possono imprimere dei movimenti di lateralità alla rotula; però normalmente questi spostamenti non debbono superare i limiti laterali della troclea femorale. L'aumento di contenuto liquido endoarticolare si rende evidente con la scomparsa delle depressioni sovra- e pararotulee, corrispondenti ai recessi articolari, con la sensazione di fluttuazione a livello del cul di sacco sottoquadricipitale e, soprattutto, con il ben noto fenomeno del ballottamento della rotula.

Lungo l'interlinea articolare si possono apprezzare sporgenze anormali incastrate tra i bordi della rima (menischi, corpi liberi).

L'esplorazione funzionale del g. comporta l'esame della motilità in flessione-estensione, la cui ampiezza, a partire dall'estensione completa, è di ca. 135° per la flessione attiva, di ca. 150° per la flessione passiva. Tale movimento si accompagna a movimenti di rotazione (v. sopra). In posizione di flessione si possono imprimere movimenti di adduzione, di abduzione e di rotazione della gamba. A g. esteso non sono

possibili movimenti passivi nel piano frontale o in senso anteroposteriore.

La possibilità di imprimere passivamente movimenti abnormi indica condizioni patologiche dell'apparato legamentoso (v. sopra: *apparato capsulolegamentoso*).

Movimenti anormali possono però verificarsi indipendentemente da un'insufficienza legamentosa per semplice distrazione cronica capsulare come in seguito a prolungato e abbondante versamento endoarticolare o per una marcata ipotonia ed ipovalidità dell'apparato muscolare estensore, ad es. dopo lunga immobilizzazione.

L'esame radiografico mette in evidenza eventuali variazioni o alterazioni della forma, della struttura dei capi articolari e dei loro reciproci rapporti, l'aumento e la diminuzione dell'altezza della rima articolare, le calcificazioni od ossificazioni delle parti molli articolari, la presenza di corpi intrarticolari radiopachi. Un esame complementare, talora molto utile, è l'artrografia mediante introduzione di mezzi di contrasto.

Malformazioni congenite

Le malformazioni congenite sono rappresentate da anomalie o arresti di sviluppo dei vari componenti articolari.

1. *Assenza congenita della rotula*. - Isolata è la più infrequente delle malformazioni rotulee, talora ereditaria. La constatazione sicura dell'anomalia deve essere rimandata a una notevole distanza di anni dalla nascita, poiché l'osso può comparire anche tardivamente. Generalmente l'assenza congenita della rotula è associata ad altre malformazioni del g. (atrofia o inserzione anomala del quadricipite, displasia del g., rigidità congenita dell'articolazione, etc.). In questi casi l'aplasia rotulea rappresenta un elemento di secondaria importanza nel determinismo della sintomatologia, poiché, come malformazione isolata, è compatibile con una buona funzionalità dell'articolazione.

La diagnosi si basa sull'ispezione (appiattimento della regione anteriore del g.), sulla palpazione e sull'esame radiografico (assenza dell'immagine ossea della rotula). Quest'ultimo criterio diagnostico non ha valore assoluto che dopo il settimo anno di vita. La terapia, nei casi di aplasia isolata, potrà limitarsi ad un trattamento fisioterapico con lo scopo di favorire lo sviluppo del quadricipite, che può essere ipoplasico.

2. *Patella partita*. - Affezione congenita che predilige il sesso maschile ed è abitualmente bilaterale e simmetrica. Consiste nella presenza di una o più fissurazioni, che suddividono la rotula in due o più frammenti e che s'interpretano come il risultato di una mancata fusione di nuclei di ossificazione policentrica.

A seconda del numero e del decorso di tali fissurazioni si parlerà di rotula bipartita orizzontale, bipartita verticale, bipartita obliqua, tripartita, pluripartita. La varietà più comune è quella bipartita (fig. 4) o tripartita obliqua (angolo superoesterno della rotula). L'anomalia non provoca, di per sé, disturbi funzionali, però, talora, può dar luogo a accidenti dolorosi o ad idrartri intermittenti. Per lo più viene messa in evidenza dall'esame radiografico praticato per un trauma al g. La diagnosi differenziale con una possibile frattura della rotula si fonda sulla mancanza della notevole dolorabilità locale, propria delle fratture, e sulla presenza, quasi costante, di un'analogia anomalia al g. controlaterale.

3. *Distopia laterale della rotula. Lussazione congenita della rotula*. - È la più frequente delle malformazioni congenite della rotula, ha carattere familiare, predilige il sesso femminile.

Le basi anatomiche della distopia laterale della rotula sono: un'alterazione dei rapporti articolari per cui la



Fig. 4. Patella bipartita. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).

tibia presenta un'extrarotazione rispetto al femore, con conseguente lateralizzazione dell'apparato estensore, la cui contrazione attrae la rotula in fuori; l'ipoplasia del condilo femorale laterale con conseguente svasamento verso l'esterno della gola intercondiloidea; come fattori, almeno in parte, secondari, il valgismo del g. e la lassità capsulolegamentosa.

La rotula può essere definitivamente lussata lateralmente (*lussazione permanente*), oppure può lussarsi o sublussarsi, sempre lateralmente, nei movimenti di flessione del g. (*lussazione intermittente o abituale*). La lussazione permanente è sempre presente alla nascita; la lussazione intermittente compare più tardi, in genere tra l'infanzia e l'adolescenza, spesso in occasione di un evento traumatico, e può essere responsabile di un'instabilità del g. e di artrosinoviti recidivanti non sempre correttamente diagnosticate.

La terapia è unicamente chirurgica; i metodi operatori proposti e attuati sono numerosissimi.

4. *Ginocchio recurvato congenito. Displasia del ginocchio.* - Affezione abbastanza frequente. La varietà unilaterale e quella bilaterale, come frequenza, si bilanciano. L'aspetto della malformazione è caratteristico. La gamba si presenta in iperestensione, talora di notevolissimo grado, sulla coscia, l'apparato quadricipitale appare retratto. Mentre si può esagerare l'iperestensione, tanto da potere, in certi casi, portare quasi a contatto la faccia anteriore della gamba con la faccia anteriore della coscia, ogni movimento di flessione articolare risulta impossibile.

La lesione anatomica è costituita da retrazione o accorciamento congenito del quadricipite e da una sublussazione o lussazione anteriore della tibia. I condili femorali, a seconda del grado della dislocazione, fanno più o meno sporgenza nel cavo popliteo. L'esame radiografico di profilo (a una certa età) ci informerà sulla forma e sui rapporti dei capi articolari.

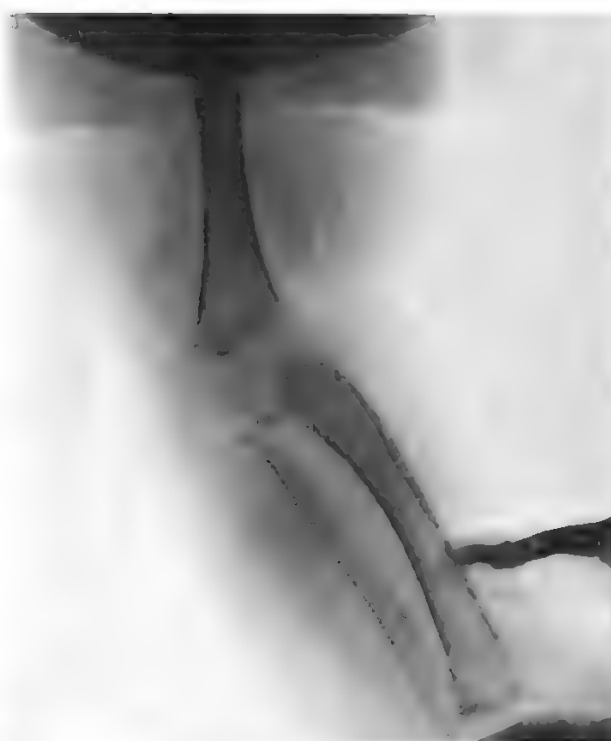


Fig. 5. G. recurvato congenito. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).

Generalmente quest'ultima non risulta alterata; ciò permette di far risalire la responsabilità della malformazione all'anomalia di sviluppo e di lunghezza del quadricipite femorale (fig. 5).

In gradi più avanzati della deformità compariranno deformazioni dei capi articolari conseguenti agli obbligati anomali reciproci rapporti, ed in particolare l'epifisi tibiale sarà spostata in avanti in posizione di sublussazione o di lussazione completa.

In tali casi la rotula può essere ipoplasica, aplasica o lussata lateralmente.

Recurvazione, sublussazione e lussazione sono considerati tre gradi o tre tappe evolutive della *displasia congenita del g.*

Il criterio diagnostico differenziale più importante tra le varietà congenite e acquisite di g. recurvato (quest'ultime secondarie a paralisi del quadricipite, a traumi, a lesioni capsulari e legamentose) è costituito dal dato anamnestico della comparsa della malformazione alla nascita o nei primi periodi di vita e dell'assenza di fattori etiologici acquisiti.

Il trattamento deve essere precoce. Incruento, mediante applicazione di apparecchi gessati in posizione corretta per la semplice recurvazione; potrà essere ancora incruento, ma spesso integrato dalla sezione di una briglia quadricipitale che impedisce la correzione, per la sublussazione; dovrà essere cruento per la lussazione, seguita dall'applicazione di un tutore ortopedico qualora il g. risultasse instabile.

Deviazioni assiali

Ginocchio valgo

Deformità caratterizzata dalla diminuzione dell'angolo aperto in fuori che, nel piano frontale, formano tra loro l'asse del femore e l'asse della tibia. Tale angolo normal-

mente è di ca. 170° (si dice anche che vi è un valgismo fisiologico di 10°). Nell'adulto è più accentuato nella femmina che nel maschio.

Le forme più frequenti di g. valgo sono le seguenti:

1. *Ginocchio valgo della prima infanzia (cosiddetto rachitico)*. - Un certo grado di valgismo (fino a 17°, il che equivale ad un angolo interdiafisario del g. di ca. 163°) deve essere considerato fisiologico fra i 3 e i 10 anni. Deviazioni di maggior grado possono manifestarsi dall'età di 2-4 anni e sono dovute a due fattori: l'incurvamento osseo e la lassità legamentosa. L'incurvamento osseo ha sede metafisaria: o prossimale della tibia, che è il caso più frequente, o distale del femore o, talora, in ambedue le ossa. Non vi sono deformità epifisarie. La lassità legamentosa agisce esagerando, sotto carico, la deviazione dovuta alla deformità scheletrica; quasi costantemente coesiste valgismo del piede. All'esame radiografico si possono apprezzare, ma non sempre molto evidenti, le caratteristiche alterazioni metafisarie rachitiche: irregolarità della cartilagine di coniugazione o svasamento della metafisi.

Nonostante tale deformità sia stata sempre definita una deformità «rachitica», non sempre il rachitismo interviene nella sua etiopatogenesi.

2. *Ginocchio valgo dell'adolescenza (cosiddetto essenziale)*. - La deformità compare fra i 13 e i 17 anni, è più frequente nei maschi, in individui spesso a costituzione longilinea con ipotonia muscolare e lassità legamentosa generalizzata e costretti dall'attività lavorativa esercitata (panettieri, camerieri, falegnami) alla stazione eretta prolungata. Non raramente si associano dorso curvo e piede piatto valgo.

La frequenza del g. valgo dell'adolescente parrebbe essere attualmente molto minore di quanto non fosse 30-40 anni fa, il che è probabilmente in rapporto con le mutate condizioni di vita.

La deformità è dovuta ad un'asimmetria di accrescimento tra la parte mediale e la parte laterale della cartilagine di accrescimento distale del femore, che porta ad un maggiore sviluppo in altezza del condilo mediale. Non si modificano però i diametri anteroposteriori dei condili, per cui in flessione il valgismo scompare.

L'estremo superiore della tibia può essere normale oppure partecipare alla produzione della deviazione con una deformazione analoga a quella dell'estremo inferiore del femore. La causa di questa alterazione dell'accrescimento metafisario non è totalmente nota, ma certo interviene nel suo determinismo l'influenza del carico asimmetrico sull'osso in accrescimento (legge di Delpech).

3. *Ginocchio valgo statico o di compenso*. - La deviazione s'instaura gradualmente, prima per lassità di legamenti sovraddistesi e poi per deformità da sovraccarico della parte esterna dei capi articolari del g., come conseguenza di deformità di segmenti adiacenti che modificano l'asse di carico: contrattura in adduzione dell'anca, piede supinato.

4. *Ginocchio valgo osteogenico*. - È conseguenza di una lesione traumatica o infettiva che, nel corso dell'accrescimento scheletrico, lede la parte esterna della cartilagine di accrescimento metafisaria limitandone o arrestandone l'accrescimento.

Con analogo meccanismo può instaurarsi un valgismo del g. quando delle esostosi osteogeniche siano unicamente o prevalentemente localizzate alla faccia laterale della metafisi distale del femore (legge di Bessel-Hagen).

Ginocchio varo

È la deformità inversa del g. valgo: l'angolo interdiafisario tra femore e tibia è aperto all'interno anziché all'e-

sterno e l'asse di carico dell'arto inferiore passa all'interno del g. È deformità più dannosa dal lato estetico che dal lato funzionale. La forma di gran lunga più frequente è quella che compare nella prima infanzia ed è quasi sempre di origine rachitica.

Più che di deviazione assiale articolare o iuxtarticolare, com'è nel valgismo, si tratta di un incurvamento che interessa tutta la diafisi femorale e tibiale, così che da molti si preferisce parlare di gambe a O.

È stato descritto (Blount, 1937), ma è di rara osservazione, un g. varo osteocondritico dovuto ad alterazioni della parte mediale della cartilagine di accrescimento prossimale della tibia.

Le deviazioni sia in valgo che in varo si possono osservare a qualsiasi età come conseguenza di fratture delle estremità inferiori del femore e/o superiori della tibia, consolidate in maniera viziosa.

Possono comparire anche per alterazioni localizzate o sistemiche dello scheletro che lo deformino (osteite deformante di Paget) o che lo rendano deformabile al carico (osteomalacia).

Deviazioni ingravescenti in valgismo o in varismo non sono rare, soprattutto nel sesso femminile, nell'età premenstruale, probabilmente sulla base di preesistenti modiche deviazioni che, ad un certo momento, per un complesso di fattori, quali l'ipotonia muscolare, l'aumento del peso corporeo, la diminuita resistenza al carico di uno scheletro osteoporotico, si scompensano, assumendo andamento progressivo e accompagnandosi a manifestazioni artrosiche appunto da sovraccarico asimmetrico.

Le deviazioni della prima infanzia sono generalmente destinate a correggersi spontaneamente con il trattamento antirachitico, quando questo sia indicato, e con l'accrescimento, in conseguenza del quale la sede della deviazione si allontana dalla zona iuxtarticolare e scompare, quindi, con il successivo rimaneggiamento.

Per il g. valgo è indicato l'impiego di supporti plantari a cuneo mediale che correggano l'atteggiamento viziato del piede e la conseguente alterazione del carico assiale sul g. Tanto per il valgismo che per il varismo, sempre della prima infanzia, possono essere indicati esercizi di correzione attiva della deviazione, più raramente l'uso di docce.

Per tutte le altre varietà la correzione non può essere che chirurgica (osteotomia).

Le deviazioni di compenso vanno corrette solo quando si sia corretta la deformità primitiva (adduzione dell'anca, supinazione del piede).

Per le deviazioni causate da lesioni asimmetriche della cartilagine di accrescimento metafisaria potrà essere presa in considerazione, a seconda dell'età, l'epifisiodesi definitiva (Phemister) oppure temporanea (Blount), interventi che si propongono di arrestare definitivamente oppure temporaneamente l'accrescimento della parte sana e fertile della cartilagine, correggendo lo squilibrio dell'accrescimento.

Ginocchio recurvato

Deformità caratterizzata da un'iperestensione del g., in genere tra i 15° e 40°, per cui la coscia e la gamba vengono a formare nel piano sagittale un angolo aperto in avanti mentre il g. sporge posteriormente. Come base patogenetica è sempre dovuto a un'alterazione dei reciproci rapporti topografici dei capi articolari (sublussazione e lussazione).

Nel determinismo di tale deformità soprattutto importanti sono le cause che provocano una distruzione o un notevole rilasciamento dell'apparato capsulolegamentoso

o una distruzione dei capi articolari secondo un piano obliquo dall'alto in basso e dall'avanti all'indietro. Le forme più comuni di g. recurvato sono:

1) da artropatia tabetica, per distruzione dei capi articolari e rilasciamento legamentoso;

2) la forma osteogenica, da lesioni traumatiche o infettive (tbc, osteomielite) dei capi articolari o, durante l'accrescimento, della parte anteriore delle cartilagini di coniugazione con conseguente accrescimento asimmetrico;

3) la forma paralitica, da paralisi di qualsiasi natura del quadricipite femorale o di tutta la muscolatura agente sul g.; un tempo frequente era l'etiologia poliomiolitica. In questa forma l'atteggiamento in recurvato può essere utile perché permette la statica passiva;

4) la forma di compenso statico a deformità di segmenti adiacenti; anchilosi dell'anca in abduzione, del piede in equinismo, accorciamento dell'arto controlaterale.

Il trattamento può essere ortopedico (riduzione della sublussazione e bendaggi gessati correttivi) quando si tratti di spostamenti dovuti ad interessamento di strutture capsulolegamentose; effettuato mediante trapianti muscolari e tendinei quando si tratti di forme paralitiche localizzate al quadricipite; comportante la ricostruzione dei legamenti crociati quando la loro lesione ne è la causa (molto rara).

Negli altri casi, quando esistano alterazioni dei capi articolari, l'intervento di scelta è ancora l'artrodesi in posizione corretta.

Lesioni traumatiche

Fratture

Comprendono le fratture dell'estremo distale del femore, quelle dell'estremo prossimale della tibia e quelle della rotula.

Pur ritenendo opportuno mantenere a scopo descrittivo l'abituale suddivisione di tali fratture in rapporto alla sede e al tipo anatomico, non si può omettere di notare che, nei tempi attuali, sempre più frequente è l'osservazione di fratture del g. dovute a violenza traumatica intensa e atipica (incidente stradale) che non rientrano in alcuno dei tipi previsti dalle classificazioni trattatistiche.

Si tratta di fratture che interessano contemporaneamente più componenti dell'articolazione del g. (femore, rotula e tibia), comminute o pluriframmentarie, con spostamenti primitivi atipici, spesso complicate da ampie esposizioni e dall'associazione di lesioni traumatiche di altri segmenti (piede-anca).

1. Fratture dell'estremità distale del femore.

a) *Fratture iuxtaarticolari o sopracondiloidee.* - Possono verificarsi per *meccanismo diretto* o *indiretto*. Il primo è rappresentato da un urto o da una pressione diretta sull'estremità dell'osso; il secondo da un movimento esagerato impresso a questa estremità: flessione e torsione.

Nel bambino queste fratture possono essere incomplete o sottoperioste, quindi senza spostamenti. Nell'adulto sono generalmente complete e accompagnate da spostamenti più o meno marcati dei frammenti.

Per l'azione muscolare, generalmente il moncone diafisario si sposta verso l'esterno, il moncone epifisario verso l'interno e non raramente questo subisce anche un movimento di rotazione all'indietro.

La linea di frattura può essere, secondo il meccanismo di frattura, trasversale, obliqua o a spirale.

Nelle fratture complete, se non vi è ingranamento dei monconi, si notano generalmente notevoli accavallamenti.

Le complicazioni, specialmente legate alle fratture oblique, consistono nell'apertura dell'articolazione e delle

parti molli sovrastanti e nelle lesioni vascolari e nervose (sciatico, sciatico popliteo esterno) (fig. 6).

b) *Fratture intrarticolari del femore.* - Interessano i due condili e possono essere *unicondiloidee* o *bicondiloidee*. Sono generalmente dovute alla trasmissione ai condili di un urto violento sul g. (caduta sul g. in flessione, caduta sui piedi dall'alto).

Le fratture *unicondiloidee* possono essere incomplete o complete; le prime rappresentate da fessure o da schiacciamenti e infossamenti del condilo; le seconde da distacchi del blocco osseo fratturato.

Queste possono essere *parziali*, quando soltanto una parte del condilo è distaccata, o, più frequentemente, *totali*, allorché tutta la massa del condilo è interessata.

Sovente il frammento staccato subisce pochi spostamenti; in qualche caso, però, può sdruciolare per un certo tratto lungo il condilo opposto o lungo la diafisi o ruotare verso il cavo popliteo.

Le fratture *bicondiloidee* possono presentare tre varietà anatomiche: frattura a T, frattura a V o ad Y, frattura comminuta.

La prima non è altro che l'associazione di una frattura sopracondiloidea con una frattura verticale intercondiloidea; nelle fratture a V o a Y si tratta di una frattura verticale intercondiloidea che subito, o ad una certa distanza dall'interlinea articolare, si biforca dirigendosi con le due branche verso l'esterno e verso l'interno della diafisi femorale. Nella frattura comminuta ci troviamo in presenza di diversi frammenti, variamente spostati a seconda dei casi.

La diafisi può penetrare profondamente fra i due condili, può sdruciolare in avanti o di lato, generalmente seguendo gli spostamenti segnalati per le fratture sopracondiloidee iuxtaepifisarie.



Fig. 6. Frattura sopracondiloidea del femore. Grave rotazione posteriore del moncone epifisario. La figura dimostra come possano essere seriamente minacciati gli elementi vascolari e nervosi al poplite. (Clin. Ortop., Univ. di Torino).

c) *Distacchi epifisari dell'estremità distale del femore.* — Sono possibili durante tutto il periodo dell'accrescimento e fino a quando persiste la cartilagine di coniugazione metafisaria.

La cartilagine metafisaria è extrarticolare, mentre l'apparato legamentoso si inserisce sull'epifisi, per cui il meccanismo di produzione è, di solito, per causa indiretta: l'esagerazione di certe sollecitazioni (torsione, iperestensione, abduzione, adduzione) mette in tensione i legamenti e provoca il distacco per strappamento.

Dato lo sviluppo in altezza dell'epifisi inferiore del femore, non può essere esclusa, per singoli casi, la produzione del distacco per trauma diretto sull'epifisi stessa.

Il distacco può essere completo o incompleto; talora accompagnato ad una frattura marginale della metafisi.

Gli spostamenti del moncone diafisario (quello epifisario rimane in sede fissato dai legamenti) sono condizionati dalla natura e dalla direzione della violenza traumatica, ma, in genere, si ha una dislocazione mediale e posteriore.

Una complicazione possibile e temibile è la compressione delle strutture vascolonervose del poplite. Quando il distacco è incompleto o senza spostamento la sintomatologia clinica è limitata al dolore localizzato; radiologicamente si osserva una irregolarità o asimmetria della cartilagine di coniugazione (*entorse épiphysaire*).

La riduzione, possibile quasi sempre incruentamente, deve essere molto accurata perché la zona lesa è la sede dell'accrescimento dell'osso; i disturbi dell'accrescimento come conseguenza di distacchi epifisari traumatici sono, però, molto meno frequenti di quanto non sia tradizionalmente paventato.

2. Fratture dell'estremità prossimale della tibia.

a) *Fratture iuxtaepifisarie della metafisi tibiale prossimale.* — Anche qui le cause possono essere di natura diretta (colpo violento, passaggio di una ruota sopra la gamba, etc.), o indiretta (caduta sui piedi dall'alto, movimento di iperflessione, torsione).

Anche qui la linea di frattura può essere *trasversale*, *obliqua* o *a spirale* (rarissima), *completa* o *incompleta* (sottoperiosteale nei bambini).

Nelle fratture trasversali, possiamo avere una penetrazione della diafisi nel tessuto spongioso dell'epifisi; nelle fratture oblique il frammento superiore si sposta generalmente in avanti per l'azione del quadricipite, e il frammento inferiore in dietro per l'azione del tricipite surale. A questo spostamento posteriore si associa sovente una rotazione diafisaria all'esterno o all'interno.

Talora lo spostamento, anziché dall'azione muscolare, può essere condizionato dalla direzione del trauma e dalla direzione della linea di frattura, potendosi avere uno spostamento inverso.

Il grado di questi spostamenti dipende dalla compartecipazione o meno del perone alla frattura. Se il perone non si frattura può comportarsi come una stecca di sostegno alla frattura tibiale evitando spostamenti notevoli.

b) *Fratture intrarticolari della tibia.* — Le fratture intrarticolari della tibia sono analoghe, etiologicamente e anatomicamente, alle fratture intrarticolari dell'estremità distale del femore. In queste fratture è, peraltro, più frequente il meccanismo di strappamento. Anche qui possono verificarsi fratture monocondiloidee e fratture bicondiloidee.

Le fratture monocondiloidee possono essere rappresentate: da una semplice fessura verticale od obliqua partente dalla superficie articolare dell'osso e approfondantesi nell'epifisi; da uno schiacciamento di uno dei condili tibiali, o da un netto distacco, parziale o totale, di un condilo dall'altro. Il condilo esterno è più frequentemente



Fig. 7. Frattura monocondiloidea completa del condilo del femore. Il condilo è ruotato e spostato medialmente e posteriormente. (Clin. Ortop., Univ. di Torino).

interessato del condilo interno. Nelle fratture complete lo spostamento del condilo esterno staccato avviene generalmente in alto, indietro e lateralmente. Il condilo interno si sposta più frequentemente in basso, indietro e medialmente. La rima articolare si presenta deformata a scalino (fig. 7).

Le fratture bicondiloidee si distinguono in: fratture a T, a Y e comminute; per esse vale quanto si è detto a proposito delle analoghe fratture endoarticolari del femore.

Anche all'estremo superiore della tibia si possono osservare durante l'accrescimento, *distacchi epifisari*. Essi sono molto più rari dei distacchi dell'estremo inferiore del femore, ai quali si possono per altro assimilare per quanto riguarda l'etiologia e l'anatomia patologica.

c) *Fratture della spina tibiale.* — Possono essere *totali* o *parziali*: totali, quando la spina è distaccata alla sua base; parziali, quando è staccato soltanto uno dei suoi due tubercoli. In tutti e due i casi il frammento osseo resta attaccato ad uno dei legamenti crociati. Si tratta sempre di fratture per meccanismo indiretto da *strappamento* tramite uno dei legamenti crociati. In genere è in causa un movimento esagerato di rotazione interna o di rotazione esterna. Nel primo caso è il legamento crociato anteriore, nel secondo caso è il legamento crociato posteriore che viene sottoposto ad una esagerata tensione, per cui esso si lacera o viene strappata la sua inserzione ossea tibiale. Emartro, movimenti passivi anormali, dolorabilità sono i sintomi immediati. Tardivamente si hanno i segni di lesione dei legamenti crociati (segno del cassetto) e i segni della presenza di un corpo libero endoarticolare (idrartri intermittenti, blocco, limitazioni dell'estensione). L'esame radiografico mostra il frammento osseo distaccato (fig. 8).

Benché in diversi casi la lesione possa guarire con la semplice immobilizzazione, dopo lo svuotamento dell'emartro, può presentarsi l'opportunità di un intervento cruento immediato (quando si tratti di un grosso frammento).

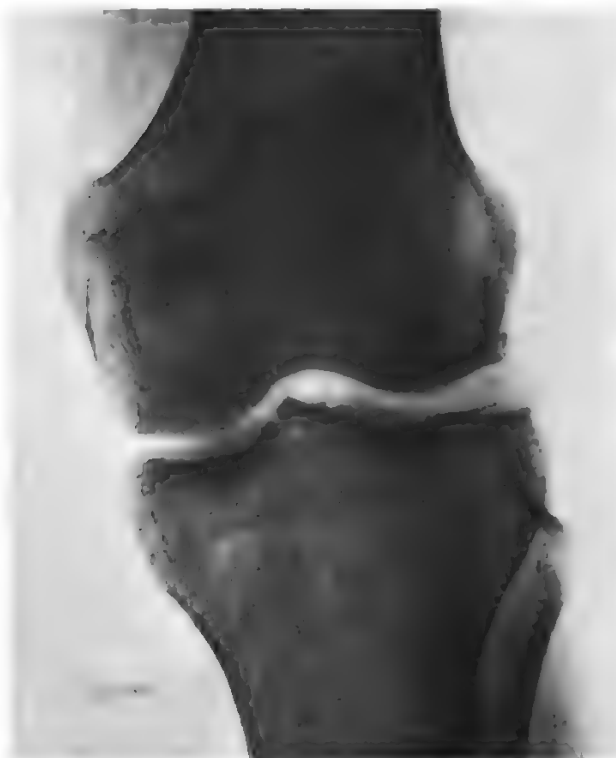


Fig. 8. Frattura della spina tibiale (da strappamento) alla sua base, senza spostamento. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).

L'intervento si propone la fissazione in sede del frammento ed è indicato anche tardivamente qualora il frammento dia luogo ad una sintomatologia clinica da corpo estraneo.

3. *Sintomatologia, prognosi e trattamento delle fratture dei capi articolari del femore e della tibia.* - La sintomatologia delle fratture complete dei capi articolari del femore e della tibia è analoga a quella di tutte le soluzioni di continuo scheletriche (dolore, impotenza funzionale, scroscio, deformità della parte, movimenti anormali, etc.) con alcune particolarità in rapporto alla topografia.

Sono sempre presenti l'emartro e un atteggiamento viziato del g. in valgismo, in varismo e in recurvato, secondo la sede della lesione e lo spostamento dei frammenti.

L'esame radiografico nelle proiezioni varie fornirà elementi decisivi sul tipo della frattura.

La prognosi delle fratture del g. deve essere riservata, in rapporto alla lenta riparazione, alle complicate articolari, alle possibili lesioni vascolari e nervose (non dimenticare mai in queste fratture di palpare la pedidia e di esplorare la motilità e la sensibilità nel territorio dello sciatico popliteo esterno) e, nei giovani, in rapporto all'accrescimento, per eventuali lesioni delle cartilagini di coniugazione.

Sono da aggiungere, poi, il genere di spostamento e la possibilità d'interposizione di parti molli, che possono rendere difficile una buona riduzione.

Il trattamento delle fratture dell'estremità distale del femore e superiore della tibia è, salvo eccezioni, incruento nel bambino, incruento o cruento nell'adulto.

L'attuale orientamento terapeutico verso la riduzione cruenta e l'osteosintesi stabile nel trattamento delle fratture degli arti in genere trova il più indiscusso campo di applicazione nel trattamento delle fratture articolari dove, anche agli effetti del risultato funzionale, più apprezzabili e richiesti sono i vantaggi della metodologia: ricostruzione anatomica della parte fratturata, nella fattispecie i capi articolari, e mobilizzazione precoce (fig. 9).

Tali interventi richiedono però tecniche precise, strumentario adeguato, asepsi rigorosa, e l'organizzazione di un ambiente specialistico.

4. *Fratture della rotula.* - La rotula può fratturarsi con due meccanismi: *diretto* e *indiretto*.

Nel primo caso si tratta di una violenza traumatica circoscritta applicata direttamente sulla rotula: calcio di cavallo, colpo di bastone e, più frequentemente, urto della rotula contro una sporgenza, come nella caduta a ginocchio flessa o nell'urto del g. contro il cruscotto di un'autovettura per un'istantanea decelerazione (scontro frontale).

Nel secondo caso, la frattura avviene per la brusca contrazione del quadricipite a g. flessa, ad es. per evitare una caduta. La posizione in flessione del g. è necessaria perché si abbia la frattura con meccanismo indiretto: alla sollecitazione in trazione si associa quella in flessione della rotula sui condili femorali.

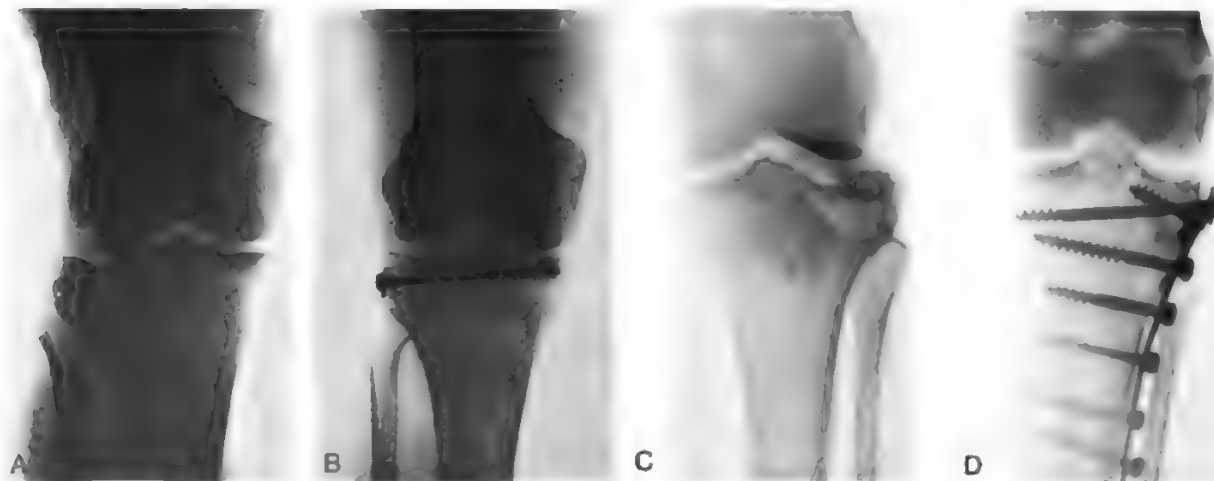


Fig. 9. A e B) Frattura del condilo laterale della tibia e risultato della osteosintesi con vite. C e D) Frattura del piatto tibiale esterno. Osteosintesi con placca e viti. (A e B: Ospedale Civile di Asti; C e D: Ospedale Civile di Novara).



Fig. 10. Frattura della rotula con notevole allontanamento dei frammenti. Lacerazione dei legamenti alari. (Clin. Ortop., Univ. di Torino).

Non raramente meccanismo diretto e indiretto si associano nella medesima evenienza traumatica.

La frattura può essere *trasversale*, *verticale*, *comminuta*.

Le più frequenti sono le fratture trasversali e le comminute.

I frammenti tendono ad allontanarsi l'uno dall'altro e a ruotare anteriormente. L'esistenza e l'entità di questi allontanamenti è in rapporto con lo stato del complesso legamentoso perirrotuleo, in particolare dei legamenti alari. Se questi legamenti sono intatti la diastasi è minima; se, invece, essi risultano lacerati, la diastasi può raggiungere 7-8 cm, generalmente 3-4 cm (fig. 10). Queste condizioni si verificano molto più frequentemente per le fratture da cause indirette che per quelle da cause dirette.

Nella rima della frattura possono facilmente introflettersi lembi di legamenti lacerati (causa di pseudartrosi).

Nelle *fratture verticali* quasi sempre conseguenti ad una causa diretta lo spostamento dei frammenti è minimo.

Nelle *fratture comminute*, sempre per causa diretta, i frammenti sono multipli e possono costituire, nell'insieme, un'immagine stellata. Anche qui lo spostamento dei frammenti è in genere poco marcato.

Oltre ai segni generici di frattura e alla costanza dell'emartro, è presente un'impotenza caratteristica: impossibilità, dalla posizione supina, di sollevare la gamba; impossibilità di condurla dalla flessione all'estensione; impossibilità di camminare. Però, in caso d'integrità dell'apparato legamentoso, questi segni possono anche mancare.

Quando non vi è diastasi dei frammenti la frattura guarisce con la semplice immobilizzazione per la formazione di callo osseo; se vi è diastasi, si verifica la formazione di callo fibroso. In caso di diastasi il trattamento di scelta è quello cruento (cerchiaggio o sutura del focolaio di frattura).

Nel caso di fratture fortemente comminute e scomposte,

può trovare indicazione l'intervento di patellectomia, totale o parziale, conservandosi in questo ultimo caso il frammento maggiore che, in genere, è quello prossimale.

Lussazioni

All'articolazione del g. per cause traumatiche, si può verificare sia la lussazione della tibia sul femore, entità alla quale ci si riferisce abitualmente quando si parla di lussazione di g., sia la lussazione della rotula.

1. *Lussazione della tibia.* Lesione rara (1-2% di tutte le lussazioni traumatiche). Si produce per traumi violenti ed è propria dell'età adulta; lo stesso meccanismo nel fanciullo produce il distacco epifisario.

La varietà della lussazione è condizionata dal grado e dalla qualità della lesione legamentosa.

Se tutti i legamenti risultano lacerati si ha la *lussazione folle*, nella quale i rapporti fra i capi articolari sono condizionati variabilmente dalla direzione del trauma e da movimenti passivi sopravvenuti; nelle lacerazioni legamentose, limitate a gruppi di legamenti, gli spostamenti avvengono secondo direzioni regolamentari e si distinguono in lussazioni *anteriori*, *posteriori* e *laterali*; queste ultime in lussazioni *laterali esterne* e *interne*.

Le lussazioni anteriori e posteriori sono subordinate ad una lesione completa dell'apparato legamentoso crociato e della parte anteriore o posteriore della capsula.

I legamenti laterali sono totalmente o parzialmente indenni.

Nelle lussazioni anteriori (fig. 11) la tibia si sposta anteriormente scavalcando i condili femorali; nelle posteriori (fig. 12) la tibia si sposta posteriormente. Dato il notevole spostamento, generalmente queste lussazioni sono complicate da gravi lesioni del fascio vascolonervoso del poplite e, talora, da lacerazione dei tegumenti.

Il meccanismo è generalmente costituito da un violento movimento di iperestensione.

Le lussazioni laterali richiedono, oltre che una lacerazione dei legamenti crociati, anche una lacerazione di uno degli apparati legamentosi laterali; quelle all'interno, la rottura del legamento laterale interno (la più frequente); quelle all'esterno, la rottura del legamento laterale esterno.

Il meccanismo prevalente è generalmente rappresentato da un violento movimento di abduzione o di adduzione.



Fig. 11. Lussazione anteriore completa del g. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).



Fig. 12. Lussazione posteriore incompleta del g. (Ist. Ortop. Rizzoli, Bologna).

Più che di lussazione completa si tratta di lussazione incompleta. Rarissime le complicazioni vascolonervose; in qualche caso (nelle lussazioni esterne) si può avere un risentimento dello sciatico popliteo esterno. L'impotenza funzionale è assoluta. Se l'emartro e il gonfiore non sono molto imponenti, la deviazione caratteristica a baionetta permette facilmente la diagnosi anche della varietà della lussazione.

Ad ogni modo, la deviazione dell'asse della gamba rispetto a quella del femore, lo spessore anormale di uno degli assi trasversali, la palpazione dei capi arrotondati fuori di sede e, soprattutto, l'esame radiografico permetteranno la diagnosi esatta. Trattandosi, però, di un'articolazione lassa per estesa rottura dei legamenti, la lussazione può, talora, essere facilmente ridotta e rientrare, ad un esame tardivo, fra le lesioni esclusivamente legamentose.

Il trattamento consiste nella riduzione immediata; eccezionalmente è necessario l'intervento cruento (lussazioni esterne irriducibili per l'impegno del condilo femorale mediale attraverso una breccia capsulare, i cui margini si retraggono nella gola intercondiloidea). La riduzione è sempre urgente, come in tutte le lussazioni, e in modo particolare nelle lussazioni anteriori, per la compressione che s'instaura sull'arteria poplitea. Il problema della riparazione delle strutture legamentose lacerate verrà trattato a proposito delle lesioni legamentose e capsulari.

2. *Lussazione di rotula.* — La forma di gran lunga più frequente è la lussazione esterna, che si verifica per urto diretto sul bordo mediale della rotula, per caduta sul g., o anche per meccanismo indiretto: contrazione brusca del quadricipite mentre la gamba è fissata in lieve abduzione e rotazione esterna.

Certe alterazioni anatomiche (lassità legamentosa, asimmetria dei condili femorali, valgismo del g.) possono favorire il verificarsi della lussazione e, soprattutto, le recidive.

La rotula lussata all'esterno può mantenere parzialmente i rapporti con la superficie articolare del femore o portarsi del tutto sulla faccia laterale del g., può mantenere il suo orientamento nel piano frontale, o ruotare di 90° disponendosi sagittalmente o addirittura, eccezionalmente, ruotare di 180° rivolgendo anteriormente sottocute la superficie articolare (inversione della rotula).

L'entità delle lesioni capsulolegamentose è legata all'entità e al tipo dello spostamento; generalmente è interessato il legamento alare mediale.

La diagnosi è facile, quando il traumatizzato sia esaminato con la rotula ancora fuori sede. L'osso viene agevolmente riscontrato nella sua sede anormale, e la troclea intercondiloidea si palpa disabitata. Sovente, però, la lussazione viene ridotta o dal paziente stesso o dai soccorritori. La riduzione è dunque facile; è sufficiente far rilasciare il quadricipite, flettendo la coscia sul bacino, estendere la gamba e spingere dolcemente la rotula in avanti e in dentro.

L'intervento chirurgico è indicato nei rari casi d'inversione dell'osso e nelle lussazioni recidivanti e abituali.

Le lussazioni orizzontali, molto rare, sono prodotte da traumatismi sulla faccia anteriore del g. La rotula si dispone orizzontalmente impegnandosi nello spazio articolare femorotibiale, a seconda della direzione e della sede di applicazione del trauma, o con la base, e allora avrà la faccia articolare volta in basso, o con l'apice, e avrà la faccia articolare volta in alto.

È evidente che tali spostamenti non possono avvenire senza concomitanti gravi lesioni del legamento rotuleo e dell'apparato capsulare, che dovranno essere riparate chirurgicamente.

Lesioni dell'apparato capsulolegamentoso del ginocchio

Le lesioni dell'apparato capsulolegamentoso del g. vengono variamente classificate. Molti AA., seguendo un criterio essenzialmente clinico, raccolgono in un unico capitolo le lesioni interne del g. (*internal derangement of the knee* degli AA. anglosassoni) e tutte le alterazioni traumatiche, posttraumatiche e metatraumatiche che interessano il complesso menisco-capsulo-legamentoso del g.

Un tale criterio appare ben giustificato se si tiene conto degli stretti legami che apparentano tali lesioni dal punto di vista etiologico e, soprattutto, delle manifestazioni sintomatologiche. In questa sede si è preferito seguire un criterio anatomopatologico, distinguendo tali lesioni in:

- lesioni dell'apparato capsulolegamentoso in senso stretto (capsula, legamenti collaterali e crociati);
- lesioni meniscali;
- lesioni dell'apparato estensore (tendine quadricipite e del legamento rotuleo).

Lesioni dell'apparato capsulolegamentoso in senso stretto

1. *Lesioni dei legamenti collaterali.* — Il meccanismo di produzione è, il più spesso, indiretto e complesso. Una sollecitazione in abduzione e rotazione esterna della gamba a g. semiflesso rappresenta il meccanismo caratteristico delle lesioni da football e da sci che interessano il collaterale mediale. Una sollecitazione in adduzione e rotazione esterna è il meccanismo delle più rare lesioni del collaterale esterno.

Più raramente la lesione si determina per un meccanismo diretto: urto sulla faccia laterale o mediale del g. esteso, come avviene per il calcio di un animale.

La lesione legamentosa può consistere, in ordine crescente di gravità, in una distrazione del legamento con lacerazione parcellare intramurale delle fibre (lesione ipotizzata, ma non dimostrata), in una lacerazione incompleta su più piani, in una rottura completa del legamento in genere a livello della rima articolare, nella disinserzione, con distacco di una lamella ossea; quest'ultima evenienza si verifica per il collaterale interno più facilmente a livello dell'inserzione superiore, per l'esterno più facilmente a livello dell'inserzione inferiore.

Spesso concomitano lesioni della sinoviale allo stesso livello della rottura legamentosa; a lesioni più gravi possono associarsi lesioni dei legamenti crociati, dei menischi, tendinee (disinserzione del bicipite femorale) e nervose (stiramento dello sciatico popliteo esterno).

La sintomatologia varia a seconda dell'entità della lesione.

Nelle lesioni di lieve entità (stiramento, lacerazione parziale) è caratteristico il fatto che la sintomatologia, immediatamente assai modesta, tanto da consentire spesso la continuazione dell'esercizio sportivo nel corso del quale la lesione si è prodotta, dopo qualche ora si accentua con esacerbazione del dolore, contrattura muscolare, limitazione anche cospicua della funzione articolare. Vi è dolore localizzato spontaneo e alla palpazione, che si accentua forzando il g. in abduzione o in adduzione in modo da mettere in tensione il legamento leso; non si apprezzano, però, segni di instabilità. Tardivamente può comparire un versamento articolare (idrartrite).

Nelle lesioni più gravi, con interruzione completa o disinserzione di un legamento, vi è impotenza funzionale, dolore vivissimo, cospicuo ematoma, instabilità del g. che presenta la possibilità di abnormi movimenti in abduzione o in adduzione.

Il rilievo di questa abnorme mobilità nel piano frontale va fatta previa anestesia locale (mediante iniezione intrarticolare di anestetico) o, meglio, in narcosi sia per evitare un'eccessiva sofferenza al paziente sia perché, soprattutto in individui atletici robusti, la contrazione muscolare può stabilizzare il g. mascherando le conseguenze dell'insufficienza legamentosa.

L'esame radiografico potrà mettere in evidenza il distacco dell'inserzione ossea di un legamento o, addirittura, una deviazione della gamba in abduzione o in adduzione.

2. Lesioni dei legamenti crociati. - Il meccanismo tipico ed elettivo di produzione delle lesioni dei legamenti crociati è, per definizione, lo spostamento reciproco dei capi articolari del g. nel piano sagittale. Per uno spostamento della tibia all'indietro, come per urto frontale sulla tibia a g. flesso, si ha la lesione del crociato anteriore; per uno spostamento inverso, come per una sollecitazione in iperestensione del g., la lesione del crociato posteriore.

Per il crociato anteriore si può avere o una disinserzione dell'estremità anteriore al davanti della spina tibiale o una rottura del corpo del legamento; per il crociato posteriore molto rara è la disinserzione anteriore, in genere si verifica la disinserzione dell'estremità posteriore extrarticolare, che può venire risucchiata in articolazione attraverso una breccia capsulare.

Il segno clinico classico della rottura dei crociati è il «segno del cassetto». Esso consiste nella possibilità di far compiere, a g. flesso ad angolo retto, anormali movimenti passivi in senso anteroposteriore alla tibia rispetto ai condili femorali.

Il cassetto anteriore (abnorme spostabilità in avanti della tibia) corrisponde ad un'insufficienza del crociato anteriore e viceversa.

In realtà, le lesioni isolate dei legamenti crociati sono eccezionali o molto rare e ad esse si associa, per lo meno, la lesione del collaterale mediale. Il più spesso la lesione dei crociati è, come dimostrano i reperti operatori, una frequente componente di gravi lesioni capsulolegamentose: in questi casi la sintomatologia loro propria si confonde nel quadro clinico complessivo.

Il trattamento delle lesioni capsulolegamentose di lieve entità, le cosiddette distorsioni, può consistere nel porre l'articolazione a riposo in apparecchio gessato, oppure nel trattamento della sintomatologia e della reazione infiammatoria posttraumatica con iniezioni intralegamentose di cortisonici e anestetici locali e mobilizzazione precoce.

Tale metodo evita l'ipotrofia muscolare da immobilizzazione, consente una rapida ripresa funzionale, anche se non sempre è scevro da inconvenienti.

Là dove vi è una vera interruzione anatomica delle strutture legamentose, il trattamento può essere ancora, a seconda dei casi, l'immobilizzazione gessata prolungata, che porta alla riparazione soddisfacente di lesioni anche gravi, o la riparazione chirurgica.

La scelta tra i due indirizzi dipende dall'età, dalle condizioni della muscolatura, dalle esigenze individuali del paziente e, in parte, dall'orientamento del chirurgo.

Devono ritenersi indicazioni precise all'esplorazione e riparazione chirurgica la presenza di una disinserzione con strappamento di un frammento osseo, di una grave instabilità del g., il sospetto di una lesione meniscale e, comunque, di una interposizione intrarticolare.

La reinserzione di un legamento è, in genere, di facile attuazione; invece la sutura di un legamento lacerato nella sua parte media, soprattutto del collaterale mediale, non sempre è agevole.

In caso d'instabilità residua, a rottura inveterata, si praticano interventi ricostruttivi o con lembi peduncolati di fascia lata o, meglio, mediante trasposizione di tendini.

Complicazioni tardive delle lesioni legamentose possono essere costituite: dall'*artrosi deformante*, conseguente all'incongruenza articolare, con tutte le caratteristiche anatomiche (distruzione della cartilagine, incrostazione, osteofitosi marginali, idrartrite) e cliniche (dolori, riduzione della mobilità, anchilosi); da un'anomalia del processo di ricostruzione del legamento: la sua ossificazione. Tale complicazione si verifica, generalmente, nei legamenti laterali le cui fibre, più o meno completamente, vengono sostituite da tessuto osseo metaplasico. Radiologicamente si osservano, allora, immagini allungate, paracondiloidee, in corrispondenza della sede del legamento. Talora queste immagini possono costituire un reperto radiografico casuale; altre volte tali calcificazioni possono essere causa di dolore e di limitazione dei movimenti dell'articolazione. Solo in questi casi ne è indicata l'asportazione.

Questa complicazione è stata elevata al rango di malattia e costituisce la cosiddetta *malattia di Pellegrini e Stieda*.

Lesioni meniscali

Il movimento di flessoestensione del g. comporta nel g. normale, oltre allo spostamento angolare tra femore e tibia, un complesso di movimenti complementari finemente coordinati. Nella flessione si verificano uno scivolamento in avanti dei condili femorali sul piatto tibiale e una rotazione interna della tibia rispetto al femore, l'inverso avviene nell'estensione. I menischi articolari, solidali con la tibia, cui si inseriscono le loro estremità anteriori e posteriori, solidali con la capsula e, attraverso questa, con il femore per le inserzioni periferiche, seguono, adattandosi con spostamenti e variazioni della loro forma, la complessa meccanica articolare.

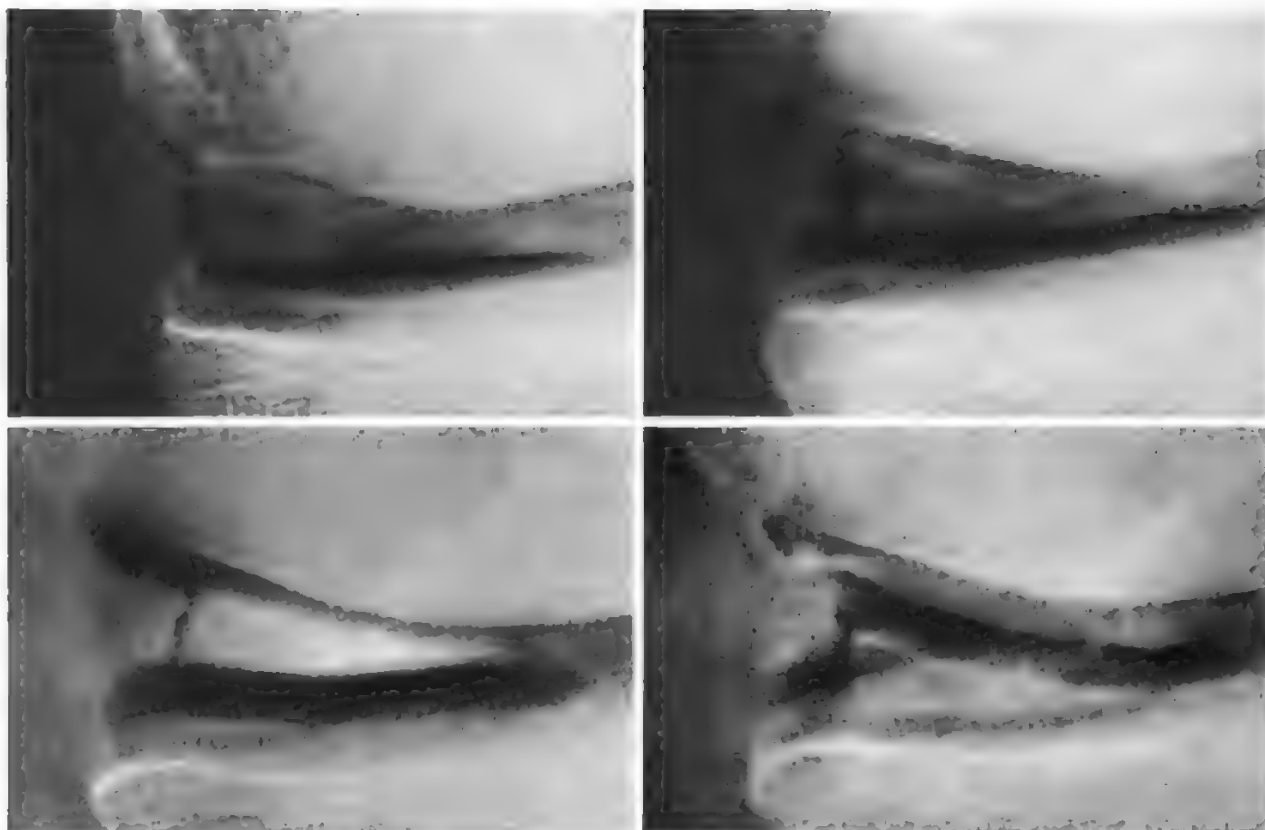


Fig. 13. Artrografia del g. con doppio mezzo di contrasto (liquido radiopaco più aria). Seriografia del menisco mediale. Tipica frattura a decorso longitudinale non scomposta interessante la fibrocartilagine in tutta la sua lunghezza. (Osservazione Catolla Cavalcanti).

Quando, per una violenza traumatica applicata dall'esterno, o, più frequentemente, per un brusco movimento in condizioni sfavorevoli, tale coordinazione tra flessione-estensione e rotazioni viene a mancare, i menischi vengono stirati da forze opposte e possono essere portati ad impegnarsi tra gli opposti capi articolari femorali e tibiali. Questo è il meccanismo di produzione delle lesioni meniscali tipiche. Il caso più frequente è quello della rotazione esterna forzata di un g. flesso o della estensione violenta del g. mentre il piede è fissato in rotazione interna (football).

Lo stesso meccanismo può portare a lesioni meniscali attraverso microtraumi ripetuti, come avviene per le lesioni meniscali dei minatori, dei pavimentatori, dei trapezisti, nei quali, durante i movimenti di flessione-estensione del g., l'impegno del piede contro il terreno o il trapezio impedisce le rotazioni della gamba.

La lesione anatomica più frequente è la fissurazione longitudinale, che può estendersi per quasi tutta la lunghezza del menisco, formando come un'asola, nella quale s'impegna il condilo femorale (rottura a manico di secchio), o complicarsi con una rottura trasversale della parte interna, dando origine ad un lembo peduncolato; rara è la rottura trasversale pura; si può avere la disinserzione periferica del menisco dalla capsula, la rottura del corno posteriore e, più raramente, di quello anteriore.

Sintomatologia. — Il sintomo cardinale della lesione meniscale è il blocco articolare. I caratteri del blocco meniscale sono i seguenti: insorgenza improvvisa, impossibilità dell'estensione completa sia attiva che passiva del g.; resistenza elastica al forzamento dell'estensione, possibilità

di regressione altrettanto rapida, attraverso movimenti o manovre che il paziente spesso impara ad eseguire da solo; costanza delle modalità di comparsa e di risoluzione.

Questi blocchi possono riprodursi più o meno frequentemente, essere di durata più o meno lunga e accompagnarsi a reazione articolare (idrartrite) più o meno intensa, a seconda della gravità della lesione.

Il fenomeno del blocco deve essere ricercato attentamente nell'anamnesi perché talvolta, se è stato poco doloroso e di rapida risoluzione, è sottaciuto dal paziente; talaltra, invece, il paziente denuncia come blocchi episodi dolorosi acuti senza effettivo impegno meccanico.

Altri segni meccanici della rottura meniscale possono essere dei bruschi cedimenti del g., delle sensazioni di scatto doloroso intrarticolare (qualcosa va fuori posto e immediatamente vi ritorna).

All'esame obiettivo molto raramente il g. si presenta in condizioni di blocco ed in tal caso avrà i caratteri sopra descritti, con la possibilità, talora, di apprezzare con la palpazione, su un punto della rima articolare, una salienza dolente che corrisponde al menisco impegnato.

All'infuori dei periodi di blocco, l'esame obiettivo metterà in evidenza, se la sintomatologia è di lunga durata, un'ipotrofia del quadricipite e i segni di un risentimento articolare cronico. Per la diagnosi è utile ricercare alcuni segni clinici, tra i quali:

a) il dolore all'iperestensione del g. riferito in sede della lesione meniscale;

b) il segno di Boehler, utile per distinguere fra una sofferenza legamentosa (del collaterale mediale) e una sofferenza meniscale del menisco mediale. Nel primo caso

è dolorosa a g. esteso l'abduzione forzata e non l'adduzione; accade l'inverso nel caso di una lesione meniscale;

c) il grido meniscale (Oudard e Jean). A g. flesso si pone il polpastrello di un dito in corrispondenza dell'emirima articolare e si estende il g. mantenendo la pressione del dito. Al momento in cui il menisco, portandosi in avanti, viene ad urtare il dito dell'esaminatore, il paziente avverte vivo dolore;

d) il segno di McMurray. L'esaminatore con una mano abbraccia il g. flesso, con l'altra afferra il piede e imprime alla tibia movimenti di torsione accompagnati a movimenti di lateralità; si può così produrre, in caso di rottura del corno posteriore, uno scatto intrarticolare palpabile e talora udibile.

Nessuno dei segni descritti è assolutamente patognomonico, sicché il dubbio diagnostico può permanere anche dopo un accurato esame clinico.

L'esame radiografico semplice serve soprattutto ad escludere la presenza di lesioni osteoarticolari che potrebbero simulare una sintomatologia meniscale (corpi liberi endoarticolari); reperti caratteristici si possono invece ottenere con l'artrografia con mezzo di contrasto: aria o liquido opaco o entrambi (fig. 13). L'esecuzione dell'esame e la lettura dei risultati richiedono una tecnica precisa e un occhio esercitato; con questi presupposti l'artrografia rappresenta un utilissimo ausilio, ma non sempre risolve totalmente il problema diagnostico.

Agli effetti della diagnosi differenziale si dovrà tener presente che cedimenti improvvisi del g. possono verificarsi nella sublussazione recidivante di rotula e che blocchi articolari del tutto simili a quelli meniscali, tranne che per la necessaria costante ripetizione delle modalità, possono essere provocati da corpi liberi intrarticolari.

Nel morbo del Hoffa propaggini ipertrofiche del corpo adiposo possono anch'esse dare una sintomatologia che richiama quella meniscale.

La condromalacia della rotula, da sola o associata ad una lesione meniscale, può dare, ma raramente, dei veri blocchi per distacco di lembi cartilaginei; più sovente causa dei cedimenti dolorosi.

Una distrazione recente del legamento collaterale mediale può, per la limitazione dolorosa dell'estensione e il dolore riferito all'emirima mediale, far pensare ad una lesione meniscale.

Le rotture inveterate dei legamenti crociati possono manifestarsi con cedimenti e, talora, con veri blocchi.

Il persistere di una sintomatologia articolare con il sospetto di una lesione meniscale può giustificare un'artrotomia esplorativa per accertare la diagnosi.

La terapia della lesione meniscale accertata è l'intervento chirurgico, cioè l'asportazione del menisco leso (meniscectomia).

Vengono qui di seguito descritte due affezioni meniscali nel cui determinismo l'eventuale momento traumatico si sovrappone ad una preesistente lesione degenerativa o malformativa.

V. anche: SPORT, MEDICINA DELLO.

Cisti meniscali. - Affezione che colpisce in modo predominante il menisco esterno (90% dei casi), prevalentemente nel maschio adulto.

La lesione anatomica consiste in una tumefazione localizzata, rotondeggiante, del menisco che, alla sezione, dimostra una struttura policistica con numerose concamerazioni contenenti un liquame gelatinoso e limpido. Clinicamente la tumefazione è bene apprezzabile alla palpazione, e anche all'ispezione del g. esteso; scompare, come risucchiata dentro l'articolazione, con la flessione del g.

Menisco discoide. - Malformazione congenita del menisco

laterale, eccezionalmente del menisco mediale. Il menisco, anziché avere la normale forma ad anello, ha la forma di un disco che ricopre tutta la faccetta articolare laterale della tibia interponendosi tra questa e il condilo laterale del femore. A questo livello vengono così a formarsi due cavità articolari, una craniale e una caudale, separate da un sepimento continuo, il menisco discoide. Questa situazione corrisponde alla conservazione di una situazione presente nell'uomo durante lo sviluppo embrionale e, a sviluppo ultimato, in diversi primati.

La presenza di questa anomalia morfologica altera la normale funzione articolare; in particolare nel movimento di flessione esso forma un ostacolo alla progressione del movimento, ostacolo che viene superato di un tratto con uno scatto palpabile e talora udibile (g. a scatto).

Il fenomeno dello scatto è caratteristico del menisco discoide, ma non è patognomonico. Un g. a scatto può essere anche la conseguenza di un corpo libero intrarticolare, ma, soprattutto, si dovrà porre attenzione, nella diagnosi differenziale, al g. a scatto extrarticolare, il quale è prodotto dal momentaneo impegno, nel movimento di flessione, di una tendine pararticolare su una salienza ossea.

Il menisco discoide, come è più di un menisco normale, può andare incontro a lesioni traumatiche con il sovrapporsi della corrispondente sintomatologia.

La terapia del menisco discoide è chirurgica e consiste nella meniscectomia, che dovrà essere però riservata ai casi in cui i disturbi persistano a lungo; è infatti frequente, nell'età infantile, la regressione spontanea della sintomatologia.

Rottura del tendine del quadricipite e dell'apparato legamentoso rotuleo

Generalmente queste lesioni riconoscono lo stesso meccanismo che può produrre lesioni meniscali: sforzo violento di estensione per evitare una caduta. In qualche caso, però, per quel che riguarda la rottura del tendine del quadricipite, il meccanismo può essere costituito da una violenta iperflessione del g. Qualche volta, può essere responsabile un urto violento diretto, circoscritto sulla parte.

La soluzione di continuità dell'apparato legamentoso rotuleo può verificarsi o in vicinanza della sua inserzione tibiale o in vicinanza della sua inserzione rotulea; molto più raramente nella sua parte media. La lacerazione del tendine del quadricipite si verifica subito al disopra della sua inserzione sulla rotula.

Queste lesioni sono proprie dell'età adulta; nel ragazzo e nel giovane con lo stesso meccanismo si verifica, piuttosto, uno strappamento dell'inserzione ossea tibiale del legamento rotuleo. Le rotture del legamento e del tendine sono per lo più accompagnate dalla lacerazione della sinoviale e quindi dall'emartro.

La sintomatologia funzionale è uguale a quella delle fratture della rotula: impossibilità dell'estensione attiva della gamba. Solo in caso di rottura limitata allo strato più superficiale del tendine quadricipitale (tendine del retto anteriore) questo sintomo può mancare.

Nella rottura completa del tendine del quadricipite si ha sempre un notevole divaricamento dei capi. Questo aumenta di ampiezza nelle contrazioni del quadricipite: il capo superiore risale e si manifesta come una sporgenza arrotondata ad una certa distanza al disopra della rotula.

La rotula è spostata in basso nella lesione quadricipitale, in alto in quella del legamento.

La diagnosi differenziale con la frattura della rotula si basa sulla constatata integrità palpatoria e radiologica di quest'osso e sulla sede della maggiore dolorabilità alla pressione.

Vengono a questo punto descritte tra le lesioni traumatiche due affezioni del g. nel cui determinismo interviene un momento traumatico, anche se su un terreno predisposto.

Iperplasia fibrosa del corpo adiposo retropatellare o malattia del Hoffa

Il corpo adiposo va incontro ad un ingrossamento e ad un ispessimento con presenza di formazioni fibrose dure e piccoli focolai emorragici. È affezione caratteristica dell'età adulta. Clinicamente si manifesta con una tumefazione ai lati del legamento rotuleo, dolenzia, limitazione dell'escursione articolare in estensione. Talora compaiono accenni a scatti intrarticolari che possono evocare il sospetto di una lesione meniscale cui, d'altra parte, la malattia del Hoffa spesso si associa. Utile per la diagnosi è l'esame radiografico diretto che mette in evidenza una massa opaca tra la rotula e le superfici articolari del g.; tale esame può essere completato dall'artrografia. La terapia è in principio conservativa: tacchi rialzati per evitare l'iperestensione del g., applicazioni locali di calore, bendaggi compressivi. Solo la persistenza dei sintomi indicherà l'intervento chirurgico di asportazione cui si dovrà associare l'esplorazione delle corna anteriori dei menischi.

Apofisite tibiale o osteocondrosi della tuberosità tibiale o morbo di Osgood-Schlatter

Consiste in un disturbo dell'ossificazione dell'apofisi tibiale anteriore. In soggetti di sesso maschile tra i 10 e i 16 anni, per lo più sportivi, compare, soprattutto in seguito a contrazione violenta o affaticamento della muscolatura estensoria (corsa, salto, salita di scale), dolore riferito alla tuberosità anteriore della tibia. Questa è ingrossata ed è vivamente dolente alla palpazione.

L'esame radiografico in proiezione laterale mostra un'alterazione della struttura del nucleo di ossificazione dell'apofisi, che si presenta frammentato con zone di aumentata opacità alternate a zone di rarefazione con l'aspetto tipico delle cosiddette osteocondrosi epifisarie.

L'affezione ha tendenza alla guarigione spontanea; la sintomatologia clinica regredisce in poche settimane indipendentemente dalla normalizzazione del reperto radiografico, che segue con il completarsi dell'ossificazione.

La terapia consiste nell'immobilizzazione in ginocchiera gessata che, sottraendo l'apofisi alla trazione del tendine rotuleo, fa regredire immediatamente la sintomatologia dolorosa. Nei rarissimi casi in cui la sintomatologia resiste al trattamento incruento, la guarigione sarà ottenuta con un lieve intervento chirurgico (perforazioni, asportazione dei frammenti ossei necrotici).

La lesione, un tempo assimilata alle osteocondriti od osteocondrosi, viene oggi dai più considerata una lesione da iperstimolazione meccanica (trazione del quadricipite attraverso il legamento rotuleo) su di un terreno costituzionalmente predisposto.

Processi infiammatori*Artriti acute*

Sono dovute alla localizzazione nella cavità articolare di agenti infettivi, pervenuti per via diretta, per contiguità (focolaio osseo iuxtaarticolare), o per via vasale: emboli settici provenienti da focolai infettivi variamente localizzati nell'organismo.

Molteplici sono i germi responsabili, ma quelli che ricorrono più frequentemente sono: lo stafilococco, lo streptococco, il pneumococco, il gonococco.

Esiste un certo rapporto tra l'età del paziente ed il tipo di microrganismo responsabile del processo flogistico articolare. Nel lattante il maggiore responsabile è lo streptococco; nel bambino e nell'adolescente lo stafilo-

cocco e il pneumococco; nell'adulto lo stafilococco e il gonococco.

La sintomatologia è quella classica di tutte le artriti (v.) acute infettive: febbre, polso frequente, dolore, vivissimo, gonfiore, edema, rossore. Ogni più piccolo movimento dell'articolazione è estremamente doloroso. Il versamento, in primo tempo sieroso, diventa rapidamente purulento. Dapprima endocapsulare (tale può mantenersi durante tutto il decorso dell'affezione), il processo infiammatorio può prendere un andamento flemmonoso (periartrite, cellulite flemmonosa). In seguito la cartilagine e l'osso partecipano al processo con ulcerazioni ed erosioni più o meno estese.

Le modalità del decorso e la prognosi sono in rapporto con la violenza dell'infezione e anche con l'età del paziente.

Nel lattante le artriti acute hanno un decorso relativamente benigno e una buona prognosi. Più gravi esse sono nel fanciullo e nell'adolescente, in quanto sovente rappresentano la complicazione di un processo osteomielitico; sono gravissime nella vecchiaia.

Il decorso, la prognosi e il trattamento sono stati enormemente modificati in senso favorevole dall'uso degli antibiotici. Però questo insostituibile sussidio terapeutico deve essere sempre associato all'intervento chirurgico, anche se modestissimo (artrocentesi, artrotomie limitate). L'antico aforisma *ubi pus ibi evacua* conserva ancora tutto il suo valore.

L'immobilizzazione assoluta dell'articolazione è necessaria durante tutto il decorso dell'infezione.

Artrite gonococcica

L'impiego e i risultati rapidissimamente brillanti degli antibiotici nell'infezione gonococcica hanno grandemente diminuito il numero delle complicazioni articolari della malattia, modificandone, inoltre, favorevolmente il decorso e la prognosi. Tuttavia, dato che la localizzazione primitiva dell'infezione può passare talora inosservata o essere trascurata e quindi non trattata, l'artrite gonococcica può manifestarsi ancora oggi in tutto il suo quadro clinico e anatomopatologico.

Si hanno quadri polimorfi che vanno dalla semplice artralgia e dal semplice idrartro all'artrite suppurata (empiema articolare), alla forma flemmonosa, all'artrite plastica anchilosante, alla forma complicata da setticemia.

Tra i segni clinici, che obiettivamente variano secondo le manifestazioni anatomiche, predomina il dolore, soprattutto nella forma monoarticolare flemmonosa.

L'esito in anchilosi dell'articolazione, un tempo molto frequente, può essere oggi quasi costantemente evitato da un'adatta e tempestiva terapia antibiotica.

Sono state descritte artriti del g. da *tifo*, *paratifo*, *brucellosi*, che in genere accompagnano l'affezione fondamentale sotto forma di complicanze, con un quadro anatomopatologico che varia da semplice versamento sieroso fino al piastro.

Artrite tubercolare

Il g. è una delle sedi di più frequente localizzazione osteoarticolare dell'infezione tubercolare. La gonilite tubercolare può svilupparsi come forma sinoviale primitiva o come artrite secondaria a localizzazione ossea epifisaria.

L'articolazione in un primo tempo reagisce con un essudato sieroso, destinato ad intorbidarsi dopo un certo tempo (forma sierosa); la sinoviale s'ispessisce e può essere tappezzata da un esuberante tessuto di granulazione, specialmente nei suoi punti di riflessione, assumendo l'aspetto vellutato caratteristico delle fungosità (forma fungosa); più tardi, per necrobiosi di questo tessuto di granulazione, la cavità articolare contiene un liquido purissimile (empiema dell'articolazione).

L'ascesso freddo tubercolare può erodere la capsula ed estrinsecarsi sotto e lungo i fasci muscolari, diventare superficiale, sottocutaneo, e infine aprirsi all'esterno dando luogo a tragitti fistolosi, comunicanti con l'articolazione.

Le forme cosiddette secche, caratterizzate cioè da atrofia e distruzione progressiva dei capi articolari con scarsissime reazioni sinoviali, sono molto rare nel g.

Sono sempre notevoli e precoci l'atrofia muscolare, soprattutto a carico del quadricipite, e le contratture muscolari, che stabiliscono posizioni viziate (soprattutto in flessione) a livello dell'articolazione. A questa causa attiva di atteggiamento viziato si aggiungono in seguito cause passive, dovute al rilasciamento capsulare, alla distruzione legamentosa, alla distruzione ossea delle superfici articolari, che, diventate incongruenti, si lasciano spostare sotto il carico per l'azione muscolare sino a raggiungere il grado di vera e propria sublussazione della tibia, soprattutto indietro e all'esterno.

All'esame radiografico si nota il restringimento della rima articolare. Le lesioni proprie dello scheletro si traducono in una rarefazione ossea, in un'irregolarità dei suoi margini, nella presenza di erosioni sui contorni dell'osso e di aree chiare nella sua compagine; talora in queste zone chiare si possono notare piccole immagini addensate (sequestri).

Generalmente queste alterazioni compaiono in epoche cronologicamente successive e nell'ordine in cui sono state elencate.

Il sesso maschile è più colpito del femminile; i bambini e i ragazzi molto più frequentemente degli adulti.

La sintomatologia clinica varia in rapporto al periodo di osservazione e al tipo e gravità delle lesioni anatomopatologiche. L'inizio della malattia è generalmente insidioso. Il sintomo iniziale, si può dire costante, è il dolore spontaneo, che aumenta con l'attività funzionale dell'articolazione e può presentare esacerbazioni notturne. In seguito a ciò compare presto una claudicazione dolorosa.

Obiettivamente il dolore viene destato o esacerbato con la pressione lungo la rima articolare a g. flesso; talora si può localizzare in modo particolare in qualche punto delle superfici ossee articolari. Il g. è tumefatto, sono presenti i segni fisici del versamento articolare in caso di essudazione sieroso-purulenta; nelle forme prevalentemente fungose, più dolorose alla pressione, mancano, o sono molto ridotti, i segni di versamento liquido. Alla palpazione la tumefazione presenta una consistenza pastosa, pseudofluttuante.

La cute è calda, talora solcata da un reticolo venoso. I movimenti attivi dell'articolazione si presentano limitati; i passivi, dapprima completi o quasi, si vanno riducendo a poco a poco, sia per le resistenze opposte dal paziente a causa del dolore, sia per un vero ostacolo endoarticolare.

Movimenti anormali, sia attivi che passivi, sono possibili in caso di distruzioni capsulolegamentose od ossee. È frequente l'ingrossamento delle linfoghiandole inguino-crurali.

Si è già accennato alle atrofie muscolari, alle posizioni viziate coatte e ai reperti radiografici. A questi segni regionali si aggiungono i sintomi generali della malattia: deperimento, febbre serotina, etc.

La diagnosi è particolarmente delicata agli inizi della malattia, quando, generalmente, si tratta ancora di una forma sierosa e le lesioni ossee non si sono instaurate o non sono ancora chiaramente rilevabili e apprezzabili. In tali casi la diagnosi implica una grave responsabilità.

I drartri cronici di altra natura possono presentare la stessa sintomatologia.

Nessuna ricerca di laboratorio deve essere trascurata, particolarmente la prova biologica in cavia; certe volte trova netta indicazione la biopsia della sinoviale e/o dei linfonodi infiltrati.

Indubbiamente l'esame radiologico costituisce il più prezioso sussidio diagnostico, soprattutto quando esistano focolai ossei epifisari o iuxtaepifisari, o alterazioni delle superfici articolari. Meno importanza ha la rarefazione ossea, così spesso denunciata, in quanto è possibile trovarla anche in altre forme non tubercolari.

Naturalmente la diagnosi clinica è più facile nelle forme fungose e negli empiemi dell'articolazione; ma si tratta di diagnosi tardive.

Affezioni da escludere nella ricerca diagnostica sono particolarmente le artriti croniche posttraumatiche, quelle essenziali degli adolescenti, quelle sifilitiche nelle varie manifestazioni anatomopatologiche, l'artrosi emofilica, l'artrite gonococcica cronica, certi tumori benigni e pseudo-tumori infiammatori della sinoviale e certe forme di artrosi cronica a reazione soprattutto sinoviale. Si deve sottolineare che la confusione della tbc con artriti di altra natura comporta il rischio di un aggravamento delle lesioni se si impiegano indiscriminatamente i cortisonici.

La prognosi dell'artrite tubercolare sierofibrinosa è relativamente buona per quanto riguarda il recupero funzionale. Rapidi miglioramenti si possono ottenere con il trattamento chemioterapico ed antibiotico, sia per via generale che locale, previo svuotamento del versamento. Anche nelle forme fungose, se limitate alle parti molli, la terapia locale può dare dei buoni risultati.

Oltre alla terapia suddescritta, il riposo, l'elioterapia, gli esercizi fisici e una dieta opportuna, sono i presupposti necessari per ottenere dalla terapia farmacologica risultati più favorevoli.

Non altrettanto favorevole è la prognosi dell'artrite secondaria del g. È infatti evidente che l'eventuale apertura di un focolaio osseo epifisario provoca un danno del rivestimento cartilagineo con distruzione della superficie articolare. In tali casi frequente è l'evoluzione verso l'artrosi deformante.

Si deve quindi ritenere che la guarigione di un'osteoartrite tubercolare di g., che abbia provocato distruzioni con alterazioni della forma dei capi articolari, si raggiunge solo con la formazione di un'anchilosi ossea.

V. anche: TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE.

Artrite del ginocchio nel reumatismo articolare acuto

Nel reumatismo articolare acuto il g. è quasi costantemente interessato (V. REUMATICA MALATTIA).

Artrite del ginocchio nella gotta

Accessi gottosi acuti possono interessare il g. con una marcata tumefazione a rapida insorgenza, con idrartro; l'arrossamento della cute è tipico ma può mancare, l'intensità del dolore è varia (V. GOTTA).

Artrite del ginocchio nell'artrite reumatoide

Le g. sono abitualmente interessate con le caratteristiche anatomopatologiche, sintomatologiche ed evolutive proprie dell'affezione.

Possono esservi forme, nelle quali l'interessamento del g. è almeno all'inizio prevalente e apparentemente unico; esse possono presentare difficoltà diagnostiche (V. ARTRITE REUMATOIDE).

Artrite del g. nella spondilite anchilosante

La compartecipazione del g. è frequente ed è sovente bilaterale, con versamento intrarticolare, recidivante.

Eccezionale è l'evoluzione in anchilosi ossea; può instaurarsi un'anchilosi fibrosa in flessione o in estensione.

Artrite del ginocchio nella sindrome congiuntivo-uretro-sinoviale

In questa sindrome, caratterizzata da manifestazioni oculari a tipo congiuntivite, urogenitali a tipo uretrite, e articolari, il g. è l'articolazione più frequentemente interessata.

La lesione articolare è di entità variabile tra la semplice artralgia con scarsi segni obiettivi e un grave stato infiammatorio con dolore violento, versamento abbondante non purulento.

Il decorso può essere prolungato, l'evoluzione è benigna (V. REITER, SINDROME DI).

Iidroartrosi intermittente

In questa affezione a causa ignota, non comune ma certo più frequente di quanto non risulti dalla letteratura, il g. è la sede praticamente costante.

Più frequente nel sesso femminile, l'idrartro intermittente s'inizia abitualmente tra i 10 e i 30 anni. Si tratta di un idrartro che s'instaura rapidamente senza o con minimi segni infiammatori locali e generali e regredisce in pochi giorni senza lasciare postumi. Caratteristica dell'affezione è la sua tendenza alle recidive periodiche, ad intervalli variabili da giorni a mesi, per la durata anche di anni.

L'etiologia ne è ignota; l'origine endocrina e quella allergica sono state ipotizzate senza poter essere comprovate; alcuni AA. tendono oggi a far rientrare questa forma nell'ambito del reumatismo cronico. Tuttavia prima di porre diagnosi di idrartrosi intermittente è necessario escludere tutte quelle affezioni (artrite reumatoide, artrosi, sinovite villonodulare pigmentosa [v. sotto], gotta) o lesioni interne del g. che possono provocare idrartri ripetuti con varia frequenza (v. anche: IDRARTRO INTERMITTENTE).

Borsiti del ginocchio

Tra le affezioni delle varie borse del g. meritano particolare menzione quelle che colpiscono la borsa prerotulea (*igroma prerotuleo*) e quelle del poplite (*cisti poplitee*).

La prima è particolarmente dovuta ad un'irritazione cronica, microtraumatica, per la prolungata posizione inginocchiata; essa è quindi legata a particolari attività (lavandaie, domestiche, religiose, etc.).

L'irritazione porta ad un ispessimento della parete della borsa, ad un versamento sieroso, sierofibrinoso (granuli orizoidei), sieroematico e, più tardivamente, a proliferazioni circoscritte villiformi (borsite proliferante).

Queste borsiti clinicamente si manifestano come una tumefazione tondeggiante, circoscritta, sporgente sulla faccia anteriore della rotula. La configurazione propria delle altre regioni del g. non è alterata e non si rileva presenza di versamento endoarticolare. I disturbi funzionali sono scarsi.

In caso di dolore accentuato sia spontaneo che provocato in posizione genuflessa, il trattamento di scelta consiste nell'asportazione della borsa.

L'infiammazione delle borse mucose del poplite dà origine alle cosiddette *cisti poplitee*. Il loro volume varia da quello di una mandorla a quello di una piccola arancia, sono di consistenza elastica, fluttuanti, e si rendono bene apprezzabili soltanto a g. esteso.

Talora queste cisti comunicano con la cavità articolare; in tal caso la tumefazione è riducibile provocando così i segni di un versamento endoarticolare; tale particolare è prezioso per la diagnosi differenziale con tumefazioni di altra natura del cavo popliteo (tumori, ascessi, aneurismi).

I disturbi soggettivi consistono in un senso di tensione, d'impedimento alla flessione; la dolorabilità è scarsa.

Per tali disturbi, che possono limitare l'attività del paziente, si rende necessaria l'asportazione di queste cisti (v. anche: BORSE MUCOSE).

V. anche: ARTICOLAZIONI, *infiammazioni* (II, 1071); ARTRITI (II, 1268); TUBERCOLOSI OSTEOARTICOLARE.

Malattie displasiche e degenerative del ginocchio*Condromalacia della rotula (condropatia patellare)*

Consiste anatomopatologicamente in alterazioni degenerative di un tratto più o meno esteso della cartilagine articolare della rotula, che diviene giallastra e opaca, si rammollisce e può sollevarsi in lembi, talora tanto voluminosi da causare blocchi articolari.

La causa è da ricercare nell'usura da carico; la lesione è considerata uno stadio iniziale dell'artrosi (lesione preartrosica). I sintomi che compaiono in età giovanile sono: soggettivamente, dolore spontaneo riferito retrorotuleo o femorale e che compare soprattutto per affaticamento dell'apparato estensore; obiettivamente, uno scroscio, un fruscio in corrispondenza della rotula nella flessoestensione e, più costante, un dolore vivo provocabile quando, a g. esteso, si preme la rotula contro la gola intercondiloidea durante la contrazione del quadricipite femorale. Radiograficamente si possono osservare in proiezione laterale dei processi degenerativi dell'osso sottocondrale; ma il reperto può essere negativo.

L'immobilizzazione del g. e la fisioterapia (termoterapia, roentgenterapia) possono portare ad una regressione della sintomatologia.

Qualora questa persista con marcata intensità, oltre che allo scopo di arrestare l'iniziale processo artrosico, può essere indicato, in casi ben valutati, l'intervento. L'asportazione del tratto cartilagineo alterato è seguita dalla formazione di un tessuto fibroso che si adatta morfologicamente alle esigenze funzionali cui viene sottoposto.

Ostecondrosi dissecante

Il g. è la sede più frequente dell'ostecondrosi dissecante. Come per le altre localizzazioni dell'affezione, diverse teorie patogenetiche sono state prospettate (traumatica, costituzionale, circolatoria, etc.). Compare in età giovanile in individui robusti, in g. molto sollecitate. La sede praticamente costante è, nel g., il versante laterale del condilo femorale mediale.

Anatomopatologicamente l'evoluzione tipica è la seguente: formazione di un focolaio di necrosi ossea sottocondrale, cui segue profondamente un processo di demarcazione con riassorbimento osseo, mentre la superficie cartilaginea corrispondente degenera. Il sequestro osteocartilagineo così delimitato può avere varie dimensioni; la lesione può evolvere verso la guarigione spontanea (riabilitazione del tratto osseo necrotico) o verso la discesa del sequestro, che cade libero in articolazione.

Quando il sequestro è ancora aderente al condilo, i segni clinici sono molto modesti; sono quelli di una semplice irritazione articolare (idrartri modesti, dolori intermittenti). Solo la radiografia può con una certa sicurezza svelarne la presenza mostrando una zona limitata più densa, separata dalla massa del condilo da un sottile strato trasparente (fig. 14). La pressione su questo punto del condilo può essere notevolmente dolorosa.

Quando il sequestro osteocartilagineo si rende libero, allora l'affezione è dominata dalla sintomatologia propria del corpo libero articolare. L'esame radiografico permette la diagnosi mostrando la presenza di un corpo libero osseo — le cui dimensioni sono sempre di molto inferiori a quelle reali del corpo libero, che è costituito per la maggior parte di cartilagine radiotrasparente — e, sul condilo mediale, l'intaccatura del profilo corrispondente al letto del sequestro staccato.

La terapia dipende dallo stadio della lesione, dalla sua sede e dalle sue dimensioni. In fase iniziale la terapia (riposo dell'articolazione) può essere conservativa e può

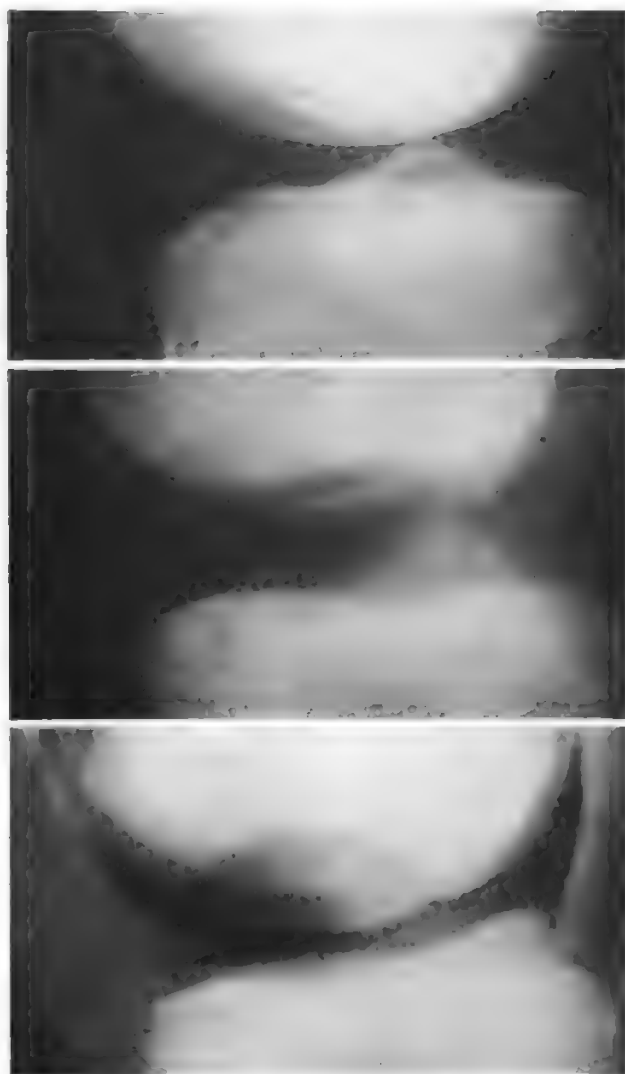


Fig. 14. Osteocondrite dissecante. *In alto*: radiografia standard; *al centro*: stratigrafia che mette in miglior evidenza il sequestro, limitatamente, però, alla sua parte ossea, radiopaca; *in basso*: artrostratigrafia che evidenzia per contrasto tutto il corpo osteocartilagineo. Da notare la differenza di dimensioni tra il corpo osteocartilagineo e la sua parte centrale ossea. (Osservazione Catolla Cavalcanti).

portare alla guarigione della lesione e alla regressione della sintomatologia.

Quando si sia formato un corpo libero articolare, così come quando il focolo è causa di disturbi continui, è necessario l'intervento di asportazione del corpo libero, rispettivamente di cruentazione del letto con asportazione o riposizione del frammento.

Artrosi deformante

Tra le artrosi deformanti del g. assume un particolare significato il gruppo delle artrosi statiche. Sono, queste ultime, quelle artrosi che si accompagnano ad una deviazione patologica dell'asse femoro-tibiale in varismo o in valgismo, e quelle, conseguenti anch'esse a squilibrio statico, derivate da displasie della rotula, da displasie e distorsioni a monte e a valle del g. (anca e piedi), etc.

Le alterazioni del carico articolare conseguenti a tale squilibrio statico sono in queste g. fattore talora determi-

nante l'insorgenza del processo artrosico, sempre condizionante l'evoluzione del processo e, entro certi limiti, le indicazioni terapeutiche. Gli ammalati di artrosi del g., i gonoartrosici, sono per lo più soggetti oltre il cinquantesimo anno di vita, con forte prevalenza del sesso femminile, individui di bassa statura, pieni, pletorici, obesi (*fat lady's knee*; *der Knieschmerz der schweren Frau*).

L'articolazione si presenta ingrossata per ispessimento della capsula, talora per versamento intrarticolare e per per la sporgenza dei corredi osteofitici; la rotula è immobile, il movimento di flessione-estensione si accompagna a fruscii e sorsei articolari, la sua ampiezza si va progressivamente riducendo.

Il dolore compare per affaticamento e si attenua con il riposo; con il procedere della malattia esso compare sempre più precocemente limitando in modo sensibile l'attività del soggetto. La sintomatologia va incontro ad esacerbazioni e remissioni spontanee, talora ad andamento stagionale.

Il quadro radiografico è caratterizzato dalla sporgenza dell'eminanza intercondiloidea, dalla comparsa di osteofiti ai margini delle superfici articolari, da sclerosi dell'osso subcondrale nelle zone maggiormente sottoposte al carico, da zone di rarefazione pseudocistiche (geodi) pararticolari, da deviazioni in valgismo o in varismo più evidenti nelle radiografie sotto carico (fig. 15).

Il trattamento incruento, che consiste in cure mediche generali e locali (iniezioni intrarticolari di cortisonici),



Fig. 15. Artrosi del g. Osteofitosi marginali alla tibia ed al femore. Pizzicamento ed irregolarità dell'interlinea articolare nella sua metà mediale. Linea articolare sottominata da zone di rarefazione ossea. (Clin. Ortop., Univ. di Torino).

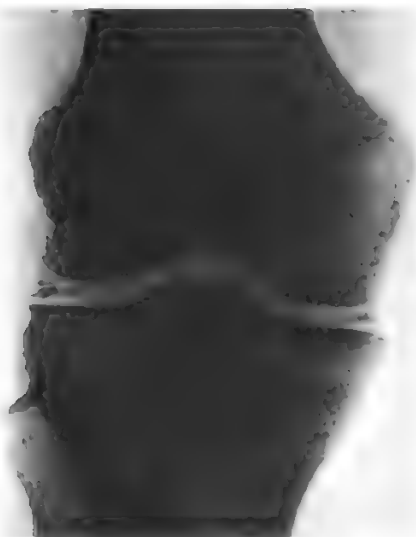


Fig. 16. Calcificazione dei menischi del g.

in cure fisioterapiche (cinesiterapia, massoterapia, termoterapia, elettroterapia, roentgenterapia), cure termali, riduzione del peso corporeo, riesce nella maggior parte dei casi a tenere sotto controllo le manifestazioni dolorose in modo tale da consentire una vita, compatibilmente con l'età del soggetto, quasi normale ed una funzione senza grandi limitazioni.

Per i casi più gravi molti tipi di intervento chirurgico sono stati ideati, hanno goduto il loro periodo di voga e hanno conservato validità per singoli casi ben vagliati: perforazioni, cheiloplastiche, patellectomie, etc.

Un'indicazione chirurgica precisa, nei casi di artrosi secondarie statiche (deviazione in valgismo o in varismo), pare, alla luce di recenti esperienze, avere l'osteotomia correttiva. Il ristabilimento di un corretto asse di carico riduce immediatamente i disturbi dolorosi e le limitazioni funzionali e nel contempo si oppone alla precisa tendenza di queste forme ad un progressivo peggioramento.

Sta uscendo dalla fase sperimentale l'artroprotesi di g., cioè la sostituzione chirurgica di tutta l'articolazione del g. con un'articolazione artificiale costruita con materiali estranei all'organismo: metalli, materiali sintetici (v. sotto, coll. 263-265).

Condrocalsinosi articolare diffusa; calcificazione dei menischi

Nell'ambito della condrocalsinosi articolare diffusa, il g. è frequentemente interessato con la calcificazione della cartilagine articolare di rivestimento e dei menischi. La calcificazione isolata dei menischi, che si può osservare non eccezionalmente, è considerata un aspetto della malattia. Il quadro radiografico è caratteristico e patognomonico (fig. 16). Il quadro clinico è caratterizzato da episodi ricorrenti di sofferenza articolare acuta con dolore, tumefazione per versamento, arrossamento, talora febbre.

Artropatia emofilica

Le emartrosi provocate da traumi diretti o indiretti, anche di minima e talora inavvertita entità, sono molto frequenti negli emofilici; di tutte le articolazioni quella del g. è di gran lunga la più frequentemente interessata.

L'emorragia articolare è nella maggior parte dei casi di origine sinoviale; può essere però anche sottocondrale, sottopetrosa, intraossea.

Il primo o i primi ematriti si riassorbono praticamente senza conseguenze; le quasi inevitabili recidive portano progressivamente ad un'irritazione cronica della sinoviale, che s'infiamma e va incontro ad iperplasia; successivamente la cartilagine articolare degenera per l'azione proteolitica degli enzimi ematici e per l'azione del panno sinoviale alla periferia, l'osso va incontro a porosi e a necrosi e, nei casi più gravi, a estese distruzioni.

Dal punto di vista diagnostico è importante tener presente la possibilità di un ematrito emofilico nel caso di una tumefazione acuta del g. che in un ragazzo compaia apparentemente senza causa o per un trauma minimo. In un emofilico, infatti, anche il più piccolo intervento e persino la semplice artrocentesi possono portare spiacevoli conseguenze. Indirizzeranno alla diagnosi o al sospetto i dati anamnestici e la constatazione di un prolungato tempo di coagulazione.

Il g. interessato dall'ematrito emofilico si presenta tumefatto, teso, caldo, semiflessso, modicamente dolente. Dopo la regressione del primo versamento l'articolazione riacquista aspetto normale; dopo ripetute recidive il g., anche nei periodi intervallari, è pastoso, caldo, limitato nei movimenti, con il progredire delle lesioni degenerative si può giungere alla contrattura in flessione dell'articolazione, talora con sublussazione posteriore della tibia, fino all'anchilosi.

Il primo segno radiografico di sofferenza articolare è l'assottigliamento della rima articolare da degenerazione della cartilagine d'incrostazione; seguono poi l'osteoporosi e, nei casi più gravi, modificazioni della forma delle epifisi. Per il g. è tipico l'ampliamento della fossa intercondiloidea del femore.

La terapia dell'ematrito consiste nell'immobilizzazione dell'articolazione, nell'astensione da qualsiasi aggressione articolare (solo in singoli casi si potrà praticare artrocentesi, con ago molto sottile) e nel trattamento della malattia emorragica (trasfusioni di sangue fresco, iniezioni di globuline antiemofiliche specifiche).

Nel caso di gravi deformità può, con estrema cautela, essere preso in considerazione l'intervento chirurgico sotto la protezione di un'intensa terapia dello stato emofilico, previo il parere e con la collaborazione dell'ematologo.

Recentemente, dalla constatazione che il punto di partenza dell'emorragia articolare è la sinoviale, è stata proposta e attuata la sinovietomia totale o subtotale del g., ottenendo risultati molto confortanti per la fortissima riduzione della frequenza degli ematriti e la prevenzione del conseguente danno intrarticolare (v. EMOFILIA; ARTICOLAZIONI, II, 1090).

Artropatia tabetica

Il g. è l'articolazione più frequentemente colpita dalle lesioni neurotrofiche nella tabe dorsale.

La lesione va naturalmente facendosi più rara con i progressi della terapia dell'infezione sifilitica, ma è ben lungi dallo scomparire, e i misconoscimenti diagnostici, soprattutto nelle fasi iniziali, non sono infrequenti. La lesione articolare, infatti, può comparire a tabe conclamata o essere anche uno dei primi segni di una tabe incipiente.

Le prime manifestazioni cliniche, talora ad inizio improvviso, sono costituite da una cospicua tumefazione per edema, senza dolore.

Queste manifestazioni possono, col riposo, regredire completamente o quasi, se le lesioni anatomiche sono di lieve entità; attraverso successive recidive, più o meno rapidamente, la lesione tende a un progressivo aggravamento.

Nella fase conclamata il g. tabetico è ingrossato e deforme per l'edema, il versamento articolare, l'ispessimento della sinoviale, la deformazione dei capi ossei articolari e presenta una abnorme mobilità per lassità articolare (articolazione ballante) con una marcata instabilità che si evidenzia sotto carico. Ai movimenti si apprezzano rudi secchi scrosci intrarticolari (sacco di noci).

Con questo reperto obiettivo, ricco di sintomi e talora impressionante, contrasta l'assenza di dolore.

Il quadro radiografico è in questo stadio caratterizzato dall'associazione di processi produttivi (ipertrofici) di tipo osteofitico ma eccezionalmente esuberanti, e da fatti distruttivi (atrofici) che portano alla scomparsa di parti dei capi artico-

lari; frequenti sono le fratture intrarticolari. La normale anatomia del g. ne è sconvolta (folia articolare).

L'esame neurologico mette in evidenza i segni caratteristici della tabe, talora nella loro completezza (Romberg, atassia, areflessia profonda, Argyll-Robertson, pallestesia, dolori folgoranti, sindrome liquorale), non raramente, e non solo nelle forme incipienti, solo una sintomatologia frusta limitata, ad es., all'areflessia profonda.

V. anche: ARTICOLAZIONI (II, 1085); TABE.

Rigidità ed anchilosi

Queste condizioni patologiche possono dipendere da ragioni extra- o intrarticolari.

Le prime sono secondarie, generalmente, a lunghi periodi d'immobilizzazione dell'articolazione o ad interventi chirurgici pararticolari con interessamento profondo delle masse muscolari, e particolarmente sono dovute a retrazione tendinea o muscolare o ad aderenze coi piani ossei sottostanti. Queste alterazioni interessano, si può dire esclusivamente, il quadricipite. Quelle di origine endoarticolare sono dovute alle più svariate cause e possono portare ad una vera anchilosi, sia fibrosa che ossea.

Tutti i processi flogistici acuti e cronici, certi gravi traumatismi endoarticolari scheletrici, possono avere questo esito. Nelle anchilosi fibrose può residuare una certa mobilità che, anche se ridotta, può essere utile per la funzione.

Ma il fattore più importante, dal lato funzionale, è che l'anchilosi, sia fibrosa che ossea, si sia stabilita in buona posizione dell'articolazione, e cioè ad arto esteso o in leggerissima flessione.

Quando esiste una rigidità da retrazione o da aderenze del quadricipite, l'operazione di scelta è la cosiddetta *artrolisi*, che consiste in un allungamento del muscolo fatto a spese del suo complesso tendineo.

L'intervento chirurgico, però, deve essere sempre preceduto da un prolungato periodo di ginnastica articolare, che, se ben condotta, nel maggior numero dei casi riesce ad avere ragione della rigidità.

Quando si tratta di un'anchilosi ossea o fibrosa si presentano due prospettive, l'una: lasciare il g. in anchilosi, correggendo le eventuali posizioni viziate con un'*osteotomia rettificatrice*; l'altra, più seducente ed ambiziosa: ridare al g. una buona mobilità. Tale scopo è stato dapprima perseguito con l'*artroplastica* (rimodellamento dei capi ossei e interposizione di fascia lata o di cute), intervento che, anche se praticato da mani esperte, ha avuto una notevole percentuale di insuccessi ed è praticamente abbandonato.

Recentemente, i confortanti risultati delle *artroprotesi* di anca hanno indotto alcuni chirurghi a introdurre tale tecnica anche al g. (v. sotto, col. 263).

Tumori

A carico del g. sono riscontrabili tutte le forme di tumori dell'osso, della cartilagine e dei tessuti molli. Ciascun istotipo neoplastico è trattato nella voce corrispondente ■ ancora nel capitolo *tumori* della voce ARTICOLAZIONI. In questa sede ricordiamo soltanto i tumori più frequentemente localizzati al g.

Fra i tumori delle parti molli i *fibromi* e i *lipomi* occasionalmente possono svilupparsi nel g. Gli uni e gli altri rimangono a lungo asintomatici, almeno fino a che non raggiungono dimensioni tali da interferire con la funzione articolare.

Possono però talvolta dare origine a manifestazioni cliniche acute dovute alla interposizione del tumore tra i capi articolari (soprattutto i fibromi), con quadri che possono

simulare la lesione meniscale o un corpo libero intra-articolare ovvero (soprattutto i lipomi) dovute alla torsione del peduncolo del tumore con conseguente dolore e tumefazione. La cura è l'asportazione chirurgica, cui non seguono recidive.

I rari *emangiomi* interessano soprattutto la capsula; guariscono con l'asportazione chirurgica.

Rari anche i *condromi centrali* di cui si deve temere la possibile trasformazione maligna in condrosarcomi; più frequente l'ostecondromatosi sinoviale, di cui si dirà più avanti.

L'*esostosi cartilaginea* o *ostecondroma* è il tumore benigno più frequente al g. che è la sede dove si localizza il 40% delle esostosi. Peduncolate o sessili, a lento accrescimento, più spesso localizzate all'estremo distale del femore che alla tibia, tali esostosi sono spesso ricoperte da una borsa sierosa che può andare incontro a processi infiammatori. Non danno disturbi fino a che, per la loro sede o per le dimensioni, non interferiscono con i movimenti articolari o con lo scorrimento di tendini.

L'asportazione chirurgica porta alla guarigione, essendo rara l'evoluzione a condrosarcoma.

Al g. sono localizzati il 50% di tutti i *tumori gigantomitocellulari dello scheletro*, con età caratteristica d'insorgenza tra i 20 e i 40 anni. Il quadro radiografico è abbastanza caratteristico per la marcata radiotrasparenza, l'espansione a « macchia d'olio », l'assottigliamento della corticale e il rigonfiamento dell'osso.

Esistono vari tipi di tumore gigantomitocellulare, che si graduano da una varietà « calma », attraverso una forma « attiva », fino ad una forma « aggressiva », che corrisponde al sarcoma a cellule giganti. A queste gradazioni corrispondono diversi quadri istologici e citologici, diversi quadri radiografici, diverso comportamento biologico, diversa prognosi e diversa indicazione terapeutica.

Il tumore gigantomitocellulare è un tumore infido e il suo decorso è spesso imprevedibile.

Un tumore gigantomitocellulare calmo e istologicamente tipico ha in media due probabilità su tre di guarire dopo un'escissione; invece il sarcoma, che si presenta sempre radiograficamente in forma aggressiva, richiede di regola l'amputazione e dà metastasi (preferibilmente polmonari) in più di tre casi su quattro.

Nelle forme tipiche e calme è quindi indicata l'escissione, che presenta recidive nel 30% dei casi; nelle forme più attive e meno tipiche si praticherà la resezione, che risulta efficace se completa e se non si tratta di un sarcoma.

L'amputazione sarà indicata in tutti i sarcomi, e anche in quei casi non francamente maligni, ma così espansi da rendere inattuabile una resezione tecnicamente valida.

La radioterapia va riservata ai casi inoperabili. Essa comporta il rischio della trasformazione maligna della neoplasia.

L'*osteosarcoma* si localizza con relativa frequenza al g.; la metafisi distale del femore è infatti la sede più colpita.

I maschi prevalgono sulle femmine (rapporto 2.1); l'età prediletta è il 2° decennio di vita.

L'aspetto radiografico è quello di un'alterazione osteolitica mista ad aspetti osteosclerotici, originata dall'interno dell'osso con successiva distruzione della spongiosa e della corticale e reazione periostale.

L'osso periostale neoformato dà origine ai quadri radiografici caratteristici « a barba di penna », a « sole radiante », a « brattee di cipolla ».

La biopsia deve ritenersi indispensabile alla diagnosi e nessun provvedimento terapeutico deve essere intrapreso prima della conferma diagnostica istologica.

Per quanto riguarda la condotta terapeutica vi sono attualmente due orientamenti:

1) radioterapia e poi, dopo intervallo di 2-4 mesi, se non sono dimostrabili metastasi, demolizione dell'arto;

2) intervento demolitore immediato seguito da chemioterapia.

L'intervento per localizzazione alla metafisi femorale sarà l'amputazione alta, ma meglio la disarticolazione; per localizzazione alla metafisi prossimale della tibia, potrà essere l'amputazione di coscia.

Per la chemioterapia da iniziarsi al più presto, s'impiega attualmente l'adriamicina alle dosi di 60 mg/m² a mese per 6-8 mesi.

La prognosi è gravissima. L'esito letale sopraggiunge in media entro 24 mesi; sopravvivenze oltre i cinque anni si hanno nel 20% dei casi.

Le metastasi compaiono d'abitudine tra il 5° e il 9° mese dall'intervento.

Il *condrosarcoma* può localizzarsi al g., e nella sua forma centrale, insorgente cioè all'interno dell'osso primitivamente o per degenerazione maligna di un *encondroma* o di una *amartia*, e nella sua forma periferica, originantesi cioè da una preesistente *esostosi*.

Esistono dal punto di vista istologico diverse graduazioni di atipia, cui corrispondono gradi diversi di malignità dal punto di vista biologico e clinico.

La diagnosi deve essere sempre fondata sull'esame microscopico di tessuto prelevato con una biopsia che presenta per altro non poche difficoltà di giudizio.

La terapia, sempre chirurgica, va dall'escissione per singoli casi periferici e di scarsa malignità istologica, alla resezione per *condrosarcomi* anche istologicamente atipici ma che siano perfettamente contenuti e che sicura-

mente non abbiano infiltrato la corticale, ad interventi demolitivi a distanza per quei sarcomi che abbiano distrutto e oltrepassato la corticale e invaso i tessuti extra-scheletrici.

Il decorso è in genere lento e in molti casi lentissimo, le recidive possono comparire anche a distanza di anni.

Le recidive potranno essere trattate con intervento conservativo solo se se ne sarà accertata la scarsa malignità istologica, altrimenti richiederanno l'amputazione.

La propagazione per via linfatica è rara; le metastasi avvengono per via ematica e talvolta per progressione diretta lungo l'albero venoso fino ai polmoni o più raramente in altri distretti.

Il *condrosarcoma* è tumore assai meno maligno dell'*osteosarcoma*.

Una terapia chirurgica razionale, applicata con scrupolo, è in grado di portare a guarigione definitiva molti pazienti affetti da *condrosarcoma*.

Tra i tumori maligni un posto particolare occupa il *sinovioma maligno* o *sarcoma sinoviale*; per le particolarità del quadro istologico e del decorso v. ARTICOLAZIONI (II, 1103).

I tumori epiteliali maligni metastatizzanti allo scheletro, più frequentemente quelli della mammella, prostata, tiroide, rene e vescica, possono localizzarsi, anche se raramente, ai componenti ossei dell'articolazione del g. (fig. 17).

Quando la negatività di un esame radiografico e scintigrafico rendesse ragionevolmente certi dell'unicità della lesione metastatica, dovrà essere presa in considerazione l'amputazione.

Vengono infine trattate abitualmente nel capitolo dei tumori del g. due lesioni della sinoviale, la cui natura

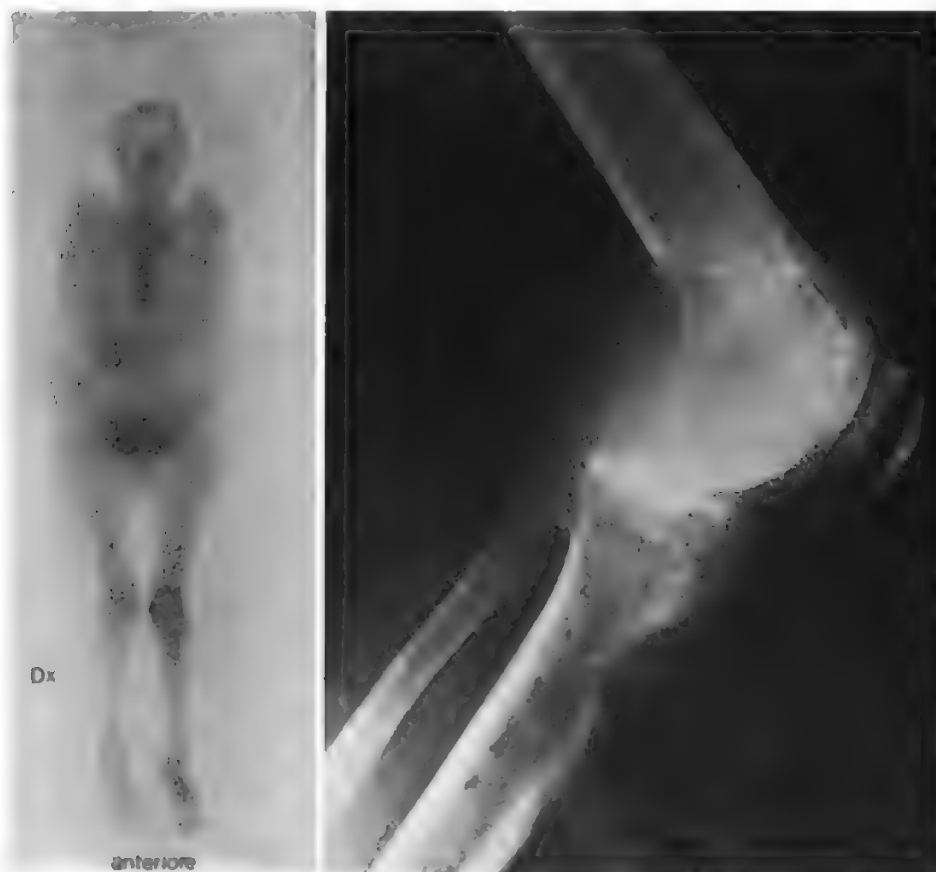


Fig. 17. Metastasi ai due capi articolari del g. di carcinoma vescicale. La scintigrafia con tecnecio pirofosfato mette in evidenza netto iperaccumulo a carico del g. sinistro, reperto abbastanza sospetto a carico dell'articolazione tibiotarsica sinistra; non altri reperti patologici. Amputazione.

neoplastica non è però da tutti ammessa. La prima è il *sinovioma benigno gigantomacellulare* (o a mieloplassi o granuloma gigantomacellulare o xantomacellulare a cellule giganti) da alcuni AA. (v. ARTICOLAZIONI) considerato separato dalla *sinovite villonodulare pigmentosa* (SVNP); altri AA. invece, come in questa sede, considerano le sopracitate forme in maniera unitaria, come sinonimi di uno stesso processo morboso.

Macroscopicamente se ne descrivono tre tipi: la forma solitaria nodulare, la forma multipla, la forma diffusa, che interessa tutta o gran parte della sinoviale, con aspetto prevalentemente villosa. Istologicamente la neoformazione è caratterizzata da uno stroma fibrocellulare e dalla presenza di cellule giganti polinucleate, di cellule di tipo xantomatoso da depositi di pigmento emosiderinico. Si tratta verosimilmente di una forma iperplastica reattiva piuttosto che di vera lesione neoplastica.

Clinicamente questa lesione si manifesta con episodi non gravi di dolore e tumefazione, con possibili episodi acuti di blocco doloroso, da schiacciamento di parti della neoformazione tra i capi articolari.

L'artrocentesi estrae liquido sieromorragico o brunoastro; il ripetersi di versamenti con questi caratteri deve far sospettare una sinovite villonodulare pigmentosa.

L'*osteocartilagineocondromatosis* del g. è una condizione morbosa nella quale si osserva la formazione in seno alla sinoviale di corpi cartilaginei rotondeggianti, la cui parte centrale può essere calcificata o ossificata.

Tali corpi cartilaginei, o osteocartilaginei, aumentano di dimensioni e possono raggiungere la grossezza di una nocca. Originatisi dalla sinoviale, si rendono sporgenti nell'articolazione e possono quindi rendersi indipendenti cadendo liberi nella cavità articolare.

Quando il corpo libero è unico, si può avere la caratteristica sintomatologia del « topo articolare »; quando i corpi sono numerosi, l'articolazione è distesa dalla presenza dei corpi stessi e dal versamento; vi può essere un cospicuo disturbo della funzione, ma il blocco è eccezionale.

Il quadro radiografico è caratteristico: accanto all'integrità dei capi articolari è evidente la presenza di numerose chiazze radiopache tutt'attorno ai capi articolari. Alcuni AA. interpretano questa affezione come una forma neoplastica benigna, ma la maggioranza degli studiosi la considera come una metaplasia della sinoviale reattiva a stimoli irritativi cronici.

L'asportazione dei corpi liberi elimina i disturbi meccanici dovuti alla loro presenza, ma non mette al riparo dalle recidive, cosicché è in genere preferibile la sinovietomia.

Cenni di chirurgia

La *paracentesi dell'articolazione*, esplorativa o curativa, si pratica generalmente a livello dello sfondato sovraquadricipitale nella sua parte più distale e d'abitudine dalla faccia laterale. Sono necessarie l'accurata disinfezione della cute e la sicura sterilità del campo e degli strumenti; è opportuna una buona anestesia locale.

L'ago sarà di buon calibro e a bisello corto. La mano che non impugna l'ago o la siringa abbraccia il g. dal davanti a livello della rotula ed esercitando una compressione raccoglie il liquido nello sfondato sovraquadricipitale. Non si dimentichi che a questo livello, talora per la presenza di sepiamenti, si possono verificare versamenti saccati.

Per l'*iniezione intrarticolare* di sostanze medicamentose è da preferire la via anteriore sottorotulea, attraverso il

legamento rotuleo a g. semiflesso. Valgono qui le stesse raccomandazioni di antisepsi e asepsi; l'ago essendo di piccolo calibro, l'anestesia è superflua.

Vie d'accesso. - Numerosissime sono le vie proposte per l'accesso chirurgico al g. Esse tradiscono tutte la preoccupazione di risparmiare il più possibile i vari complessi legamentosi dell'articolazione, la cui ricostruzione non sempre dà garanzie di validità e la cui riparazione richiede un periodo troppo lungo di immobilizzazione, fatto questo che compromette la ripresa funzionale dell'articolazione stessa.

L'interruzione dell'apparato legamentoso rotuleo è quella che maggiormente espone a questi inconvenienti.

Ed è per il risparmio di questa struttura che si sono proposte le varie vie d'accesso: laterali, trasversali e verticali prerotulee e transrotulee. Però queste vie permettono una visione incompleta di tutta la cavità articolare e quindi ostacolano l'esecuzione d'interventi estesi a tutto il complesso articolare.

In generale si può ritenere che le vie d'accesso laterali, con rispetto dell'apparecchio estensorio, debbono avere la preferenza quando si tratta d'interventi limitati (esplorazione, meniscectomia, asportazione di corpi liberi, etc.).

In questo caso, e quando l'intervento mira a conservare o a ridare una rapida mobilità al g. (lesione di legamenti crociati, delle spine tibiali, cheilotomia, fratture monocondiloidee, artroplastiche, etc.), queste artrotomie, sia trasversali che verticali, possono mantenersi molto limitate. In altri casi le incisioni verticali debbono essere molto estese in alto e in basso, in modo da permettere la lussazione temporanea all'esterno o all'interno di tutto il complesso estensorio (tendine del quadricipite, rotula, legamento rotuleo).

Le due artrotomie verticali, laterale o mediale, possono anche essere associate.

Le vie d'accesso trasversali con sezione dell'apparato estensorio, a qualunque livello essa avvenga (artrotomia a lembo trasversale, ad U), vengono attuate quando l'intervento si propone, o di necessità o di elezione, un'anchilosi dell'articolazione (artrodesi, resezione).

Interventi chirurgici. - Una descrizione analitica di tutte le tecniche chirurgiche utilizzate per la cura delle varie affezioni del g. non può trovar luogo in questa sede; ci limitiamo quindi a ricordare i concetti essenziali degli interventi di cui è stato fatto cenno in questo capitolo.

Le *deviazioni assiali* sono corrette con *osteotomia lineare* o ad incastro o con asportazione di cuneo osseo dal lato opposto alla deviazione. L'osteotomia è praticata il più possibile vicino alla sede della deviazione, generalmente alla metafisi distale del femore per il valgismo, alla metafisi prossimale della tibia per il varismo. All'osteotomia segue l'immobilizzazione in apparecchio gessato, quando essa è praticata nell'infanzia o nella prima adolescenza. Nell'età adulta trova precisa indicazione l'*osteosintesi* con viti e placca nel femore, con viti e placca e fissatori esterni alla tibia.

Nel *trattamento delle lesioni traumatiche* degli adulti, l'*osteosintesi* con placca e viti trova quasi costante indicazione all'estremo distale del femore; per le fratture dei piatti tibiali il trattamento incruento, con mobilizzazione precoce in trazione trascheletrica, rappresenta in molti casi una valida alternativa al trattamento chirurgico: osteosintesi con viti, preceduta o meno da sollevamento della superficie articolare infossata.

Il *trattamento chirurgico delle lesioni meniscali* è l'asportazione del menisco (meniscectomia).

Per quanto riguarda l'intervento di meniscectomia

mediale, il campo è diviso tra i chirurghi che ritengono la sezione temporanea del legamento collaterale mediale e la sua immediata sutura tempo indispensabile dell'intervento in difetto del quale è impossibile la sicura asportazione totale del corno posteriore del menisco senza portare danni alla cartilagine e alla capsula; e quelli che, convinti che la sezione del legamento, anche se seguita da immediata sutura, comprometta irreparabilmente l'integrità dell'articolazione, asportano il menisco attraverso incisioni limitate che consentono la rapida ripresa dei movimenti.

L'asportazione del menisco laterale è sempre possibile senza aggredire il legamento collaterale laterale.

Quando per una *lesione legamentosa recente* si pone l'indicazione al trattamento chirurgico, è essenziale che questo venga attuato il più precocemente possibile, non oltre il quarto, quinto giorno dalla lesione, quando cioè è ancora possibile individuare esattamente le strutture anatomiche lese.

L'intervento riparatore comporta sempre l'artrotomia e l'esplorazione dei menischi e dei legamenti crociati. La sutura delle strutture lacerate viene praticata con punti non riassorbibili, la reinserzione con viti per i legamenti collaterali e con punti transossei per i legamenti crociati.

In caso di *lesioni capsulolegamentose inveterate* l'indicazione all'intervento riparatore è da porre solo in caso d'instabilità dinamica con disturbi funzionali durante la deambulazione, che persista dopo una corretta rieducazione e un buon recupero del trofismo muscolare.

Le strutture legamentose lese vengono ricostruite utilizzando elementi tendinei o aponeurotici abbastanza vicini da poter essere usati come trapianti peduncolati.

Per il legamento collaterale esterno si utilizza il tendine del muscolo bicipite, per il legamento collaterale interno il tendine del muscolo semitendinoso, per il legamento crociato anteriore la fascia lata, ricostruendo in un unico tempo il legamento collaterale mediale e il legamento crociato anteriore con la tecnica di Hey Groves.

Per la ricostruzione del legamento crociato anteriore utile è il procedimento di Kenneth Jones, che utilizza un lembo peduncolato scolpito dal legamento rotuleo a base distale e passato quindi nella tibia e fissato infine al femore.

Sempre per il trattamento dell'instabilità anteroposteriore può essere attuato, come palliativo, l'intervento di Slochum cioè la trasposizione anteriore dei tendini della zampa d'oca.

L'intervento riparatore per la *lussazione recidivante o abituale di rotula* consta di tre momenti: 1) l'allungamento della parte laterale della capsula; 2) l'accorciamento della parte mediale; 3) la trasposizione mediale dell'inserzione del legamento rotuleo.

Sta uscendo dalla fase sperimentale, che d'altra parte ha dimostrato la limitatezza delle indicazioni, l'*artroprotesi* del g., la ricostruzione cioè dell'articolazione attraverso la sostituzione dei capi articolari con materiali alloplastici.

Di artroprotesi di g. sono stati sviluppati due tipi fondamentali ai quali si possono ricondurre tutti i modelli finora sperimentati: il tipo *a cerniera* (fig. 18), nel quale due protesi metalliche fissate, previa asportazione del capo articolare, l'una al femore e l'altra alla tibia, sono l'una sull'altra incernierate; e il tipo *per scivolamento* (fig. 18), nel quale il materiale protesico, metallo o materiale sintetico, riveste i due capi articolari e non esiste alcun collegamento meccanico tra i componenti femorale e tibiale.



Fig. 18. *In alto*: artroprotesi a cerniera. *In basso*: artroprotesi per scivolamento.

La protesi a cerniera (Walldius, 1951; Stanmore, 1952; Shiers, 1954; Mc Kee, 1965) trova indicazione di necessità quando si tratti di ricostruire un'articolazione completamente distrutta da un processo patologico, ad es., un'anchilosi; ha l'inconveniente di ridurre il complesso gioco articolare del g. ad un semplice movimento a cerniera attorno ad un asse orizzontale (schema a ginghio fisso); richiede l'asportazione di una cospicua porzione dello scheletro. In caso poi di complicazioni infettive e/o di mobilizzazione della protesi, la situazione diviene difficilmente riparabile: nella migliore delle ipotesi con un'artrodesi con forte accorciamento dell'arto; nella peggiore con l'amputazione.

La protesi per scivolamento (protesi policentrica: Gunston, 1971; *dyacondilar*: Walker, 1971) richiede l'integrità dell'apparato capsulolegamentoso al quale rimane affidata la stabilità del g.; trova indicazione nel trattamento delle alterazioni limitate alle superfici articolari; richiede l'asportazione di un limitato spessore di tessuto osseo, i suoi insuccessi lasciano condizioni sempre critiche ma meno catastrofiche che non il tipo a cerniera.

Analogo alle protesi per scivolamento è il cosiddetto «g. geometrico» particolarmente sperimentato negli Stati Uniti: esso consta di quattro elementi, due in metallo per i due condili femorali e due in polietilene per i due piatti tibiali; le componenti femorale e tibiale non sono articolate tra di loro. Le protesi parziali (Marmor) di questo tipo possono essere impiegate anche per la sostituzione di un solo capo articolare o meglio per la

sostituzione di un solo comparto articolare, ad es. condilo femorale - piatto tibiale mediali quando a queste strutture siano circoscritte le alterazioni patologiche, come ad es. accade in alcune artrosi statiche.

Del tutto recentemente si è ideata una protesi articolata con snodo articolare realizzato secondo lo schema del giunto a sfera, che permette un movimento triassiale (flessione laterale, rotazione laterale, rotazione assiale): cosiddetto *g. sferocentrico* (Sonstegard *et al.*, 1977; 1978).

Bibliografia

- AA. vari, *Le fratture articolari del ginocchio*, Relaz. LXII Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol., 1977, in *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, Suppl., 1977, II/2.
 Boni M., Ceciliani L. *et al.*, *Artropatia emofilica*, Relaz. LVII Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol., Bologna, ott. 1972.
 Caruso A. M., Dimiccoli A., *Arch. Putti Chir. Organi Mov.*, 1966, 21, 161.
 Crooks L. M., *J. Bone Joint Surg.*, 1967, 49B, 495.
 Debrunner H., *L'articolazione del ginocchio*, in Hohman G., Hackenbroch M., Lindemann K., *Trattato di ortopedia*, IV, 1966, Piccin, Padova, p. 67.
 Franz H., Grade W. *et al.*, *Therapiewoche*, 1970, 20/18, 755.
 Iannelli E., Monteleone V., *Le artroprotesi di ginocchio*, Relaz. LIX Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol., 1974.
 Langeskiöld A., Riska E. B., *J. Bone Joint Surg.*, 1964, 46A, 1405.
 Mancini F., Ottolenghi S., Tegaldo G., *Minerva Ortop.*, 1970, 21/11, 569.
 Mastromarino R., Peretti G. *et al.*, *Lesioni interne traumatiche del ginocchio*, Relaz. LVI Congr. Soc. Ital. Ortop. Traumatol., Roma, 1971.
 Melanotte P. L., Camera R., *Minerva Radiol.*, 1966, 11, 15.
 Müller M., Allgöwer M., Willenegger H., *Manuale delle osteosintesi*, 1966, Gaggi, Bologna.
 Smillie F., *Le lesioni del ginocchio*, 1976, Verducci, Roma.
 Sonstegard D. A., Kaufer H., Matthews L. S., *J. Bone Joint Surg.*, 1977, 59 A.
 Sonstegard D. A., Matthews L. S., Kaufer H., *Scienze*, 1978, 115, 30.
 Tos L., Salvi V., *La patologia non traumatica della rotula*, 1968, Minerva Medica, Torino.
 Vigliani F., Scapinelli R., Graziati G., *L'artrosi deformante del ginocchio ed il suo trattamento chirurgico*, 1968, Piccin, Padova.
 Willpula E., Vahranen V., *Acta Orthop. Scand.*, 1971, 42/6, 521.

UGO CAMERA E RUGGERO CAMERA

GIOCO

F. jeu. - I. play. - T. Spiel. - S. juego.

I bambini consacrano una gran parte del loro tempo al gioco e, progredendo lungo la scala animale, si assiste ad un proporzionale sviluppo delle condotte ludiche: i piccoli dei primati giocano più dei piccoli degli altri animali. Tuttavia, l'attività ludica del bambino è spesso disprezzata dall'adulto che la contrappone al suo lavoro quotidiano.

Si può cogliere l'autenticità della condotta di *g.*, se si riflette sui suoi aspetti rituali, anzi perfino religiosi o sacri. Baste qui ricordare i legami che uniscono la cerimonia religiosa alla tragedia greca e ai misteri del medioevo.

Significato sociale del gioco

Nell'opera «Homo ludens», J. Huizinga traccia un bilancio completo della funzione sociale del *g.* Egli confuta le teorie frammentarie nella loro intenzione semplificante: esse vedono il *g.* come eccesso di vitalità, imitazione, compenso, apprendistato. Per Huizinga il *g.* è un'espressione della cultura, caratteristica di ogni struttura sociale: è un'azione libera, un'evasione dalla vita di tutti i giorni, una distensione che dà a coloro che giocano la facoltà di essere diversi nel mistero, nel riso o nella mascherata. Da ciò la definizione: «atto libero, sentito come fittizio e posto al di fuori della vita corrente, capace però di assorbire totalmente colui che gioca: un atto liberato

da ogni interesse materiale, da ogni utilità, che si compie in un tempo e in uno spazio appositamente circoscritti, che si svolge con ordine seguendo regole date, suscitando nella vita relazioni di gruppo, circondandosi volentieri di misteri o facendo risaltare, con la finzione, la loro estraneità dal solito mondo».

Il *g.* non ha solamente una funzione creatrice, ma anche una funzione competitiva, quella del duello epico che può essere duello verbale, come nell'«Iliade», o può anche essere assalto di motti insultanti, come, per es., nelle civiltà mediterranee. Si può d'altronde dire che, fino ad un'epoca recente, la competizione ritualizzata è sempre stata più o meno ammessa in guerra: ne fanno in ogni caso fede i costumi della cavalleria.

Nella cultura contemporanea, lo sport che diventa un'attività professionale perde il suo contenuto ludico mentre si avvia un processo paradossale: è il serio che diventa *g.* (*g.* degli scacchi e del bridge, *g.* della televisione). Del resto J. Huizinga conclude in tono relativamente pessimista quando paragona l'attività ludica delle antiche civiltà alla puerilità dei *g.* dei nostri contemporanei. J. Chateau ha studiato la continuità del comportamento ludico del bambino, che si muove tra la pura finzione e la realtà del lavoro. Da questo punto di vista un momento fondamentale dall'evoluzione del bambino è il passaggio dall'attività funzionale al comportamento ludico, cosa che ha consentito a Claparède di scrivere: «l'infanzia serve a giocare e a imitare». È questa evoluzione che più di un A. descrive quando dall'attività funzionale il *g.* passa all'imitazione per raggiungere infine il *g.* retto da regole. Peraltro, fin verso i 6 anni, i bambini giocano insieme ma indipendentemente gli uni dagli altri.

Dai 6 ai 10 anni, i gruppi di *g.* sono spesso competitivi, ma hanno un carattere eterogeneo. È nella preadolescenza e adolescenza che i *g.* sono regolati da leggi e codici che fanno tutti parte della vita di gruppo. La disciplina s'introduce a poco a poco nell'attività ludica: è anzitutto rispetto dell'ordine esteriore, gusto dei ritmi, delle ripetizioni. A poco a poco, l'ordine, la regola, la disciplina permeano questi *g.*

Studio psicanalitico del gioco del bambino

«Giocando, il bambino si rivela in tutta la sua freschezza, in tutta la sua spontaneità. Giocando, non sa nascondere nulla dei sentimenti che lo animano» (Madeleine Lambert). L'osservazione del *g.* del bambino sembra agli psicanalisti essenziale per comprendere e ricostruire la sua evoluzione. Inoltre, l'attività ludica è utilizzata nella cura psicanalitica del bambino.

Lo stesso S. Freud si è interessato ai *g.* funzionali del bambino. In «Al di là del principio del piacere» studia un bambino di 18 mesi che gioca con un rocchetto che tiene in mano per mezzo di uno spago: lo fa sparire pronunciando il termine onomatopeico *fort* (là) e lo fa ritornare gridando *da* (qui). Freud fa di questo *g.* un prototipo di un'attività di controllo, simbolizzando la partenza e l'assenza, poi il ritorno. Lo studio di questa sequenza di *g.* è stato l'oggetto di numerose interpretazioni: essa testimonia in ogni caso chiaramente l'evoluzione della relazione del bambino con la madre. A partire dalla seconda metà del primo anno di vita, riconoscendo la madre come tale, il bambino ha nello stesso tempo paura della sua assenza o della presenza di visi estranei. In questo *g.* fa scomparire un oggetto, pur sapendo che può ritornare e testimonia anche della sua coscienza del permanere degli oggetti psicologici. Man mano che il *g.* s'inscrive nel quadro di un'attività simbolica, non c'è evidentemente più bisogno dell'adulto perché il bambino

ne tragga soddisfazione. Così, con i progressi della differenziazione degli oggetti psicologici, il g. diviene sempre di più un procedimento simbolico per controllare le relazioni angosciose con gli oggetti psicologici introiettati. Questo lo differenzia dalle attività puramente funzionali, preludiche, quando per es. un bambino molto piccolo sembra giocare a far passare le sue dita davanti agli occhi o arriva ad afferrarsi il pollice, per manifestare una contentezza che meraviglia l'osservatore. Nello stesso tempo, il g. può avere un significato aggressivo: «io posso giocare senza di te», ma la madre, offesa che suo figlio possa giocare senza di lei, può consolarsi pensando «il mio bambino è abbastanza grande da aver inventato un g.» (E. Erikson).

Per Winnicott, i g. che egli chiama transizionali e che utilizzano spesso degli animali di *peluche*, dei pezzi di stoffa, etc., appartengono ad una sfera intermedia tra il corpo della madre e quello del bambino. Giocano un ruolo organizzatore essenziale nello sviluppo della sfera culturale che costituisce l'intermediario naturale tra il soggetto e l'oggetto.

Da un punto di vista generale, questi g. funzionali e simbolici hanno un'attività strutturante, così come è descritta nella reazione circolare di Baldwin: un'attività dapprima realizzata per caso e ripetuta poi volontariamente diventa progresso psicologico: dapprima l'esultanza e il godimento sensoriale, poi il godimento per l'atto, caratterizzano in una certa misura il g. in questo periodo. Ma l'attività funzionale, per significativa che sia, non può chiamarsi g. che per l'intervento dell'altro. Il comportamento non diviene ludico se non perché esiste una relazione a due fra il bambino e la madre.

Così è accennato dagli psicanalisti uno schema di comprensione della funzione sociale del g. E. Erikson distingue tre fasi successive nell'evoluzione del g. del bambino.

1) Si svolge dapprima nell'*autosfera*: qui il bambino esplora le sensazioni estero- o interocettive relative al suo corpo o alle persone che si occupano della cura del suo corpo.

2) Quando gioca nella *microsfere* il bambino utilizza dei piccoli g. rappresentativi con i quali esteriorizza le sue fantasie.

3) Quando raggiunge la *macrosfera* il bambino utilizza le sue relazioni con gli adulti e affronta il processo di socializzazione.

Se il g. presuppone così una relazione a due, conduce a studiare le vicissitudini dell'identificazione per cui non può essere assimilato ad una semplice imitazione. Ora, l'adulto ritiene spesso che il bambino non svolga un'attività seria quando gioca: il g. è un'attività di non-lavoro, riservata ad un simile molto lontano da noi che non ha alcuna responsabilità. Così il bambino non ha il diritto di giocare che quando ha finito i suoi compiti scolastici.

Sarebbe tuttavia importante che i bambini potessero incorporare la realtà sociale attraverso il g., come è possibile in certe società primitive (E. Erikson): «il bambino che cresce deve fare le sue prove nella realtà partendo dall'acquisizione della consapevolezza del fatto che il suo modo individuale di dominare l'esperienza (il g.) è una variante accettabile di un tipo sociale ed è in accordo con il modello di vita di quel gruppo».

Il bambino si sente in difficoltà in queste identificazioni successive che organizzano l'io, a causa dell'atteggiamento facilmente sprezzante di coloro che lo circondano quando gioca. Ma lui stesso utilizza spesso i suoi g. contro l'adulto e il significato del g. del bambino, da questo punto di vista, è stato chiarito dai lavori di Melanie Klein sui

fantasmi. Con il suo g., il bambino sfugge in modo generale alla dipendenza dall'adulto che lo fa soffrire: da questo punto di vista si potrebbe descrivere il g. come un'attività difensiva (Anna Freud). Nei suoi g. violenti, il bambino s'identifica con l'aggressore e sfugge all'angoscia, la bambina che gioca con la bambola impara anche a dominare la sua paura e il senso di colpa davanti alla madre.

Così lo studio psicanalitico dell'evoluzione del g. del bambino mostra il suo ruolo nella strutturazione della vita psichica, ma indica anche che esso ha un'importanza diretta nell'organizzarla. Da lì la sua utilizzazione nella cura psicanalitica del bambino (Ida Hug von Hellmuth, M. Klein). Secondo la Klein il g. non è solamente appagamento dei desideri, ma anche trionfo e dominio sulla realtà dolorosa grazie allo *splitting* e alla proiezione sul mondo esterno dei pericoli interni, da cui l'aforisma «il g. trasforma l'angoscia del bambino normale in piacere», esso è allora rappresentazione diretta della lotta degli istinti, cioè dei buoni e cattivi oggetti internalizzati e costantemente proiettati. L'interpretazione di ciò in psicanalisi deve essere diretta e profonda ed ha un carattere di «urgenza» dal momento che solo l'interpretazione può alleviare l'ansia determinata dall'aggressività che si esprime nel g. stesso.

Melanie Klein ha descritto, attraverso il g. del bambino, dei fantasmi la cui comprensione ha rinnovato le nostre conoscenze sulle esperienze precoci del bambino con sua madre. Ma in psicanalisi, l'utilizzazione del g. presuppone la presenza di un osservatore, lo psicanalista, che rimane neutrale quanto più possibile ma la cui stessa presenza organizza il g. come un compromesso tra gli impulsi e i fantasmi da una parte e le difese prodotte dalla presenza dell'adulto sul quale i fantasmi sono proiettati e trasferiti dall'altra. Queste possibilità espressive e creative fanno perciò del g. lo strumento più importante per le applicazioni precoci della psicanalisi al bambino.

Gioco e comportamento patologico dell'adulto

L'analisi del comportamento isterico dal punto di vista del g. condurrebbe ad un avvicinamento troppo spesso realizzato tra isterismo e simulazione. Riflettendo sulla teatralità di questi soggetti, possiamo ricordare ciò che è stato detto sulla funzione sociale del g. e domandarci se l'isterico, con la sua condotta teatrale, non si difenda dalla derisione. Si potrebbe infatti paragonare il comportamento dell'isterico con le danze di possessione: qui l'autenticità della condotta, spesso notata dall'etnografo, testimonia l'importanza degli investimenti che sottende. Il g. non è derisorio perché è ispirato dall'ambiente culturale.

Anche il perverso e in particolare il perverso sessuale si abbandona ad un comportamento ritualizzato di cui, malgrado tutti gli eccessi che comporta, l'aspetto compulsivo e derisorio non sfugge all'osservatore attento. È ciò che si è visto in «Marat-Sade», dove i ruoli possono essere scambiati e dove tutte le parti sono recitate da alienati internati a Charenton.

Resterebbe da studiare il significato dei comportamenti patologici del giocatore. I circoli di g. sono spesso frequentati da soggetti che puntano in una notte tutta una fortuna o la perdono contraendo dei debiti che non impediscono loro di riprendere compulsivamente un'attività che li rovina rapidamente. Si è potuto paragonare in queste condizioni il g. ad una vera e propria tossicomania. Qui, il g. ha tutti i caratteri della coazione: bisogno irresistibile, lotta inutile contro questo bisogno, soddisfazione temporanea arrecata dalla realizzazione del desiderio,

poi ritorno inevitabile di un desiderio mai soddisfatto. Rischiando continuamente la sua fortuna, il giocatore mostra in ogni caso di dare un valore soprattutto erotico all'emozione preliminare: egli erotizza il pericolo di perdere tutto in un istante: il piacere non è quello di vincere ma quello dell'emozione intensa che precede e che può condurre a vincere o a perdere. C'è come uno spostamento dell'investimento della funzione del g., che mette bene in evidenza la ricerca masochistica di una soddisfazione deviata, nella quale intervengono dei profondi sentimenti di colpa.

Bibliografia

- Beauvoir S. de, *La force de l'âge*, 1960, Gallimard, Paris.
 Benassy M., *Rev. Fr. Psychanal.*, 1957, 3, 672.
 Caillouis R., *Les mythes et les jeux*, 1957, Gallimard, Paris.
 Chateau J., *Le jeu de l'enfant, sa nature, son rôle, sa discipline*, 1946, Vrin, Paris.
 Chateau J., *Le réel, l'imaginaire dans le jeu de l'enfant*, 1946, Vrin, Paris.
 Chateau J., *L'enfant et le jeu*, 1950, Ed. du Scarabée, Paris.
 Claparède E., *Le développement mental*, 1946, Delachaux et Niestlé, Neuchâtel.
 Diatkine R., *Rev. Fr. Psychanal.*, 1951, 3, 325.
 Erikson E. H., *Psychoanal. Q.*, 1937, VI, avril, 139.
 Erikson E. H., *Am. J. Orthopsychiatry*, 1951, 21, 667.
 Erikson E. H., *Sex Differences in the Play Configuration of American Adolescent*, in Mead Margaret, Wolfenstein Martha, *Childhood in Contemporary Cultures*, 1955, Univ. Chicago Press, Chicago, p. 324.
 Erikson E. H., *Clinical Studies in Childhood Play*, in Barker R. G., Kounin J. S., Wright H. F. eds., *Child Behaviour and Development*, 1943, McGraw-Hill, New York, p. 411.
 Erikson E. H., *Enfance et société*, 1959, Delachaux et Niestlé, Neuchâtel.
 Escalona S., *Play and Substitute Satisfaction*, in Barker R. G., Kounin J. S., Wright H. F. eds., *Child Behaviour and Development*, 1943, McGraw-Hill, New York, p. 411.
 Freud A., *Le Moi et les mécanismes de défense*, 1952, PUF, Paris.
 Freud A., *Le traitement psychanalytique des enfants*, 1951, PUF, Paris.
 Freud S., *Au-delà du principe du plaisir. Essais de psychanalyse*, 1948, Payot, Paris.
 Freud S., *Fétichisme*, in *Collected Paper*, V, 1948, Hogarth, London, p. 198.
 Guillaume P., *Manuel de psychologie de l'enfant*, 1947, PUF, Paris.
 Huizinga J., *Homo Ludens (Essai sur la fonction sociale du jeu)*, 1951, Gallimard, Paris.
 Israel P., Israel G., *Rev. Neuropsychiatr. Infant.*, 1961, 1-10.
 Klein M., *La psychanalyse des enfants*, 1959, PUF, Paris.
 Klein M., *Personification in the Play in Children*, in *Contribution to Psychoanalysis*, 1948, Hogarth, London, p. 215.
 Lagache D., *Rev. Fr. Psychanal.*, 1952, 16, 1; 5.
 Lebovici S., Diatkine R., *Rev. Fr. Psychanal.*, 1954, 1-2, 5.
 Lebovici S., Diatkine R., *Rev. Fr. Psychanal.*, 1, 108.
 Lebovici S., Diatkine R., *Rev. Fr. Psychanal.*, 1957, 3, 647.
 Lebovici S., Diatkine R., Kestenberg E., *Psychiatr. Infant.*, 1958, 1, 63.
 Lebovici S., *Psychiatr. Infant.*, 1961, 1.
 Levi-Strauss C., *Les structures élémentaires de la parenté*, 1949, PUF, Paris.
 Morgoulis Mme, *Ecole des Parents*, 1961, 3, 20.
 Rambert M., *La vie affective et morale de l'enfant*, 1945, Delachaux et Niestlé, Neuchâtel.
 Spitz R. A., *La première année de la vie de l'enfant*, 1958, PUF, Paris.
 Wallon H., *Evolution psychologique de l'enfant*, 1947, Colin, Paris.
 Winnicott D. W., *Int. J. Psychoanal.*, 1954, 2, 89.

SERGE LEOVICI

GIUSQUIAMO

Sin.: giusquiamo nero; iosciamo. - F. *jusquiame*. - I. *henbane*. - T. *Bilsenkrautblätter*; *Hühnertod*. - S. *hoja de beleño*; *beleño*.

S'impiegano soprattutto le foglie di *Hyoscyamus niger* L., pianta erbacea della famiglia delle Solanacee, comune in tutta Europa.

Le foglie inferiori sono picciolate, le medie sessili, le superiori amplessicauli, villose nella pagina inferiore, molli, viscide, sinuato-dentate, con nervatura mediana prominente e bianchiccia. Hanno odore sgradevole, sapore lievemente acre e amaro.

I componenti principali delle foglie sono gli alcaloidi (0,05-0,07%), che nella droga fresca sono costituiti specialmente da L-josciamina con piccole quantità di atropina e di scopolamina o joscina, mentre nella droga secca vi sono quantità maggiori e variabili di atropina, che si forma per racemizzazione della L-josciamina.

Il giusquiamo possiede fondamentalmente l'azione farmacologica della belladonna (v.), differendone per la minor tossicità, dovuta al minor contenuto di alcaloidi, e per un'azione sedativa centrale legata alla presenza di scopolamina.

Il g. è stato impiegato in terapia psichiatrica negli stati di eccitamento di varia origine, nell'asma, come spasmolitico in diverse affezioni dolorose. Oggi è praticamente abbandonato.

RED.

GLAUCOMA

[lat. scient., già rinascim., *glaucoma*, ripreso dal gr. dei medici gr. *glaukōma* 'glaucoma', der. di *glaukōs* 'glauco']. - F. *glaucome*. - I. *glaucoma*. - T. *grüner Star*; *Glaukom*. - S. *glaucoma*.

SOMMARIO

Definizione (col. 270). - **Forme cliniche** (col. 270): *Glaucoma primario*. - *Idroftalmo* (o *bustalmo*). - *Glaucoma secondario*. - *Glaucoma assoluto*. - **Terapia** (col. 282): *Terapia medica*. - *Terapia chirurgica*.

Definizione

Col nome di glaucoma si designa in oftalmologia una condizione caratterizzata da aumento della tensione oculare. La malattia deve il suo nome all'aspetto verdognolo che assume la pupilla dilatata in alcuni casi di malattia avanzata; tale aspetto è però tutt'altro che frequente e sarebbe un errore volersi basare su di esso per diagnosticare l'affezione.

Forme cliniche

Si conoscono varie forme di g. Esso suole essere diviso anzitutto in 3 grandi categorie: 1) g. primario; 2) g. su base congenita (idroftalmo o bustalmo); 3) g. secondario. Quando il g. ha condotto alla cecità, quale che sia la forma di partenza, si parla di 4) g. assoluto.

Glaucoma primario

Il g. primario viene a sua volta suddiviso in 2 forme: a) g. acuto (o congestizio non compensato, o irritativo, o infiammatorio); b) g. cronico, che, a sua volta, si divide in: 1) g. cronico semplice (non irritativo); 2) g. cronico congestizio (o irritativo, o infiammatorio).

Il g. primario è una forma abbastanza frequente di malattia oculare, e precisamente, secondo l'affermazione di Leydhecker e altri, esso colpirebbe in Europa il 3% della popolazione oltre i 40 anni; vi sono però differenze da un paese all'altro e anche da regione a regione. In Italia sembrano più colpite l'Emilia, la Romagna e la Toscana. Metà ca. delle forme sono di g. cronico semplice, 1/3 di g. irritativo cronico, e il 15-20% di g. irritativo acuto.

La malattia è di solito bilaterale, per quanto l'inizio nei due occhi avvenga generalmente in tempi diversi. La malattia colpisce persone anziane, con una certa

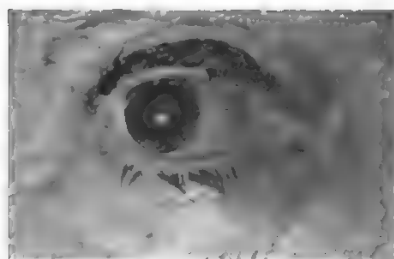


Fig. 1. G. acuto: si noti l'edema dell'epitelio corneale e la dilatazione della pupilla.

predilezione (soprattutto la forma congestizia) per i soggetti ipermetropi. Si conoscono forme giovanili e a carattere ereditario.

1. *Glaucoma acuto*. - La forma acuta si può presentare senz'altro come tale o può essere preceduta da uno stadio prodromico caratterizzato da una serie di piccoli accessi che hanno solo alcune delle caratteristiche, o le hanno in misura modesta, di quello che sarà il vero e proprio attacco di g. Durante questi accessi il paziente lamenta un senso di peso, o addirittura un dolore sordo, gravativo sull'occhio; osserva un annebbiamento temporaneo della visione e la comparsa, attorno alle sorgenti luminose, di cerchi iridescenti (colore rosso all'esterno, colore violetto all'interno); esaminando il paziente si constata un leggero edema dell'epitelio corneale, accompagnato da una modica congestione dei vasi periferici; si vede molto spesso che la camera anteriore è meno profonda, la pupilla è dilatata e risulta talora poco o nulla reagente. Il tono oculare (rilevabile digitalmente o mediante appositi apparecchi (tonometri)) è aumentato. Il fondo oculare, quando lo stato di trasparenza della cornea consente di osservarlo, ci mostra vasi venosi leggermente dilatati e tortuosi; la papilla è iperemica e, se la tensione oculare supera quella arteriosa diastolica retinica, vi è un polso spontaneo dell'arteria centrale della retina.

Cessato l'attacco, che può durare alcune ore e ripetersi in determinati periodi del giorno (alla sera, o al mattino al momento del risveglio), le condizioni funzionali e obiettive dell'occhio tornano normali; il paziente può però lamentare un allontanamento del punto prossimo, cioè un aumento della presbiopia.

Quando si ha un vero e proprio attacco glaucomatoso, cioè quando si è di fronte alla forma conclamata, il quadro è analogo a quello ora esposto per la forma prodromica, ma molto più accentuato: i dolori diventano violenti e possono essere accompagnati da vomito, brividi, bradicardia; anche le palpebre possono divenire leggermente edematose e può aversi lacrimazione; la congestione congiuntivale e sclerale, come pure l'intorbidamento della cornea, la dilatazione pupillare e l'appiattimento della camera anteriore sono assai più marcati che nelle fasi prodromiche (fig. 1). Anche la pressione oculare sale enormemente (sino a 100 e più mmHg), cosicché l'occhio diventa ligneo o lapideo. La visione è talmente ridotta che può essere addirittura assente. La sintomatologia dolorifica è in rapporto alla compressione dei nervi del plesso ciliare, e si irradia lungo il territorio della prima branca del trigemino.

Quando l'occhio ha subito un attacco glaucomatoso si può riprendere spontaneamente lasciando reliquati modesti (soprattutto zone di atrofia iridea, pupilla irregolarmente dilatata, rotazione della parte sfinterica iridea sull'asse pupillare). Il *visus* può essere più o meno completamente ripristinato. In genere, se vi sono attacchi successivi, esso diviene gradualmente più basso dopo ogni episodio. Ma vi sono anche casi in cui l'attacco

non si risolve, né spontaneamente, né con mezzi medicamentosi. In tali casi possono permanere per un certo tempo fenomeni irritativi e dolorifici, oppure questi, pur rimanendo la tensione elevata e il *visus* ridotto o abolito, possono spegnersi.

Il g. irritativo acuto è più frequente nel sesso femminile che in quello maschile (rapporto 6:4); può essere inoltre scatenato da cause occasionali di carattere emotivo (una cattiva notizia, accessi di dolore o di gioia, preoccupazioni di carattere economico, etc.). Sono noti casi di attacchi glaucomatosi intervenuti durante incursioni aeree, bombardamenti, e ogni oculista ha osservato un attacco di g. ad un occhio subito dopo l'intervento operatorio praticato sull'altro. A volte gli attacchi vengono scatenati da una condizione morbosa generale (ad es. influenza) e vi è una certa predilezione stagionale: sono, cioè, più frequenti nei mesi invernali. Anche l'instillazione inconsueta di atropina o di altri midriatici in occhi predisposti (*habitus glaucomatosus*) può condurre ad un accesso glaucomatoso (ad es. g. da atropina).

Questa forma di g. è stata definita in epoca recente anche come g. ad angolo stretto o da blocco dell'angolo camerulare.

L'essenza del fenomeno glaucomatoso è infatti dovuta al blocco delle vie di deflusso dell'umore acqueo all'angolo della camera anteriore, da parte della radice del tessuto irideo, che si addossa alla parete posteriore della cornea in corrispondenza dell'angolo.

È comprensibile come ciò avvenga quando la camera anteriore è poco profonda (come avviene negli ipermetropi e con l'accreascersi del volume del cristallino con l'età) e quando si verificano le condizioni sopra citate che conducono a dilatazione pupillare o a congestione del tessuto irideo.

Dal punto di vista istologico si confermano gli aspetti clinici su riportati a carico dell'epitelio corneale e dell'endotelio, sul quale si osservano depositi pigmentati (visibili peraltro *in vivo* pure col microscopio corneale e la lampada a fessura). L'umore acqueo può essere leggermente torbido e l'iride è portata in avanti, alla periferia della camera, a contatto della cornea, occludendo il libero passaggio alle vie di deflusso dell'umore acqueo. Il cristallino può presentare opacità capsulari o sottocapsulari in parte reversibili (cataratta glaucomatosa, più frequente in soggetti denutriti). L'uvea, attraverso il ricco, aumentato contenuto sanguigno, rivela fenomeni da stasi.

La diagnosi differenziale deve essere fatta soprattutto con l'irite acuta, o con altre forme di g. (g. irritativo cronico, g. secondario ad irite, g. consecutivo a trombosi della vena centrale retinica).

Nell'irite si tenga presente che la pupilla non è dilatata ma ristretta, e che il tono, a meno che non si abbiano fenomeni glaucomatosi secondari, è ridotto anziché aumentato. Delle altre forme di g. diremo più oltre. Utile può essere anche l'esame della curva tonometrica della tensione oculare che, nei glaucomatosi di questo tipo, subisce in genere oscillazioni considerevoli giornaliere (20-30 mmHg).

A questo proposito ricordiamo come, recentemente, considerevoli affinamenti di tecnica siano stati apportati ai problemi della misura del tono oculare. Si sono così rettificata le tabelle di conversione dei valori ottenuti col tonometro di Schiotz in mmHg (con valori oggi relativamente più bassi di quelli stabiliti in passato) e si è posta maggiore attenzione alla necessità di una tonometria con pesi diversi per rendersi conto del fattore rigidità sclerale; l'aumento di quest'ultimo conduce infatti a valori tonometrici in eccesso, la diminuzione (tipicamente nella

miopia elevata) a valori in difetto in rapporto alla tensione oculare reale. V. TONOMETRIA.

Questi errori possono essere superati ricorrendo al tonometro per applanazione di Goldmann, che costituisce una moderna versione (con applicazione sulla lampada a fessura) del principio che ha ispirato il tonometro per appiattimento di Maklakoff e quello elettronico di Makay-Marg.

Occorre anche tener presente che la comparsa di cerchi colorati non deve essere sempre attribuita al g.: può essere, infatti, provocata da fiocchi di cataratto congiuntivale, da lesioni corneali epiteliali e sottoepiteliali, e da incipienti alterazioni del cristallino. Per quanto, in realtà, queste *chromatopsie* siano d'aspetto diverso da quelle del g. congestizio, il paziente non è sempre in grado, naturalmente, di fornire elementi esatti che permettano di differenziarle. Occorre infine notare che il criterio del dolore, nella diagnosi di g., è valido quando sia accompagnato da altri segni, sia pure modesti. Vi sono infatti frequenti dolori oculari sopraorbitari di natura trigeminale (al pari di quelli glaucomatosi), che non sono però dovuti a fenomeni ipertensivi oculari, ma a fatti di neurite della I branca del trigemino, di diversa etiologia.

2. Glaucoma cronico.

a) *Glaucoma cronico semplice (non irritativo)*. - A differenza del g. acuto, la sintomatologia del g. cronico semplice non ha nulla di drammatico; non vi sono dolori, non vi sono fatti infiammatori e il paziente si lamenta soltanto (e molte volte solo quando la malattia è abbastanza avanzata) di una lenta diminuzione della vista. Talora i pazienti notano, invece, un allontanamento del punto prossimo, maggiore di quello che sarebbe compatibile con la loro età; nei casi più avanzati giungono talvolta ad accusare la comparsa di un'ombra nera periferica o paracentrale nel campo visivo. Vedremo più sotto l'esatto significato di questo segno.

L'esame obiettivo del segmento anteriore dell'occhio non rivela per lo più al medico nulla di particolare. Solo qualche volta, e in casi già abbastanza avanzati, si nota un tenue edema dell'epitelio, eccezionalmente una leggera riduzione di profondità della camera anteriore (che è per lo più di profondità normale) e una certa tendenza alla midriasi. L'angolo della camera anteriore è ampio, d'onde anche il nome di *g. ad angolo aperto*. Molto più importanti sono i dati che ci fornisce, invece, l'esame oftalmoscopico: qui si rivela la tipica *escavazione glaucomatosa della papilla ottica* (fig. 2). Quest'ultima appare, infatti, di colore grigio-biancastro, cioè atrofica, e infossata a forma di scodella. Sul fondo di questa si riconosce molte volte, nei casi abbastanza avanzati, il disegno della trama della lamina cribrosa. Caratteristico è anche il decorso dei vasi retinici, i quali, nel fuoriuscire dalla papilla scavata, mostrano ai bordi di questa un uncinamento, o un decorso a baionetta. Con accorgimenti opportuni, nell'oftalmoscopia indiretta o diretta (osser-

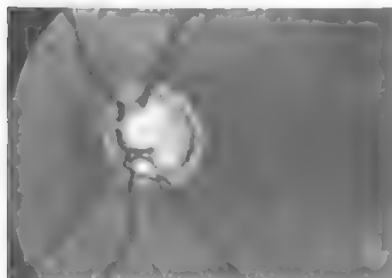


Fig. 2. Escavazione glaucomatosa della papilla ottica.

vazione stereoscopica, spostamento parallattico, o, rispettivamente, interposizione di lenti), si nota una decisa differenza di livello tra i bordi della papilla e il suo fondo: essa può essere di 1 mm (3 diottrie) e più. Altro segno caratteristico oftalmoscopico del g. cronico è una zona anulare di atrofia coroideale peripapillare, che va sotto il nome di *alone glaucomatoso*. Se la tensione oculare è abbastanza elevata può esservi un polso arterioso.

La tensione oculare è però, in genere, innalzata in grado minore che non nel g. irritativo (di solito tra i 30 e 50 mmHg) e soprattutto non subisce oscillazioni così marcate, per quanto tali oscillazioni esistano. Alcune volte, ad es., la pressione è normale o quasi durante il giorno, specialmente al pomeriggio (al disotto del 30 mmHg), e subisce innalzamento durante la notte o al mattino al momento del risveglio.

Si rende perciò necessario, nei casi iniziali o dubbi, ricorrere alla registrazione della *curva tonometrica* nelle diverse ore del giorno; l'esistenza di oscillazioni notevoli, anche al disotto della cifra indicata come normale, è espressione di un probabile fatto glaucomatoso. Tale sospetto può essere corroborato dal ricorso alle cosiddette prove di carico, delle quali diremo tra breve parlando della diagnosi.

Quanto ai disturbi funzionali, abbiamo già accennato alla loro iniziale modestia. Oltre che in una diminuzione dell'acutezza visiva centrale, che, come si disse, può essere anche tardiva e che non ha nulla di caratteristico, essi consistono nelle tipiche alterazioni del campo visivo e nei disturbi del senso luminoso. Il campo visivo viene inizialmente compromesso nella regione della macchia cieca, la quale si allarga dando poi luogo a scotomi paracentrali generalmente arciformi, che circondano, rispettandolo, il punto di fissazione (al disopra, o al disotto, o da entrambi i lati). Talvolta gli scotomi paracentrali possono essere staccati, ma sempre a breve distanza dalla macchia cieca. Gli scotomi arciformi avanzano verso il lato nasale, ma non oltrepassano, in virtù della disposizione delle fibre retiniche, il meridiano orizzontale. Possono però, avanzando dal basso e dall'alto, unirsi tra loro sul meridiano stesso, circoscrivendo anularmente la porzione centrale del campo visivo. L'estensione di questi scotomi arciformi (o scotomi di Bjerrum) verso il lato nasale si accompagna a restringimento del campo visivo nasalmente, restringimento che, se limitato solo alla porzione superiore o inferiore del campo visivo nasale, ingenera un particolare aspetto dei limiti perimetrici, che vanno sotto il nome di *gradino nasale di Rönne* (fig. 3).

L'estendersi di questo difetto porta ad un restringimento, spesso concentrico, del campo visivo, con aspetti talora molto diversi da caso a caso, che possono culminare in una scomparsa del campo visivo centrale con residuo di un'area temporale che cede in un secondo tempo, o viceversa. In quest'ultimo caso può, per un certo tempo, permanere un campo visivo cosiddetto *tubolare*: il paziente fruisce molte volte di un'acutezza visiva centrale ancora eccellente, ma è incapace di dirigersi per la limitazione a pochi gradi della porzione retinica funzionante. Naturalmente anche questo residuo centrale può venire col tempo eliminato e allora il paziente va incontro alla piena cecità (g. assoluto).

Quanto ai disturbi del senso luminoso essi consistono in un abbassamento della sensibilità luminosa retinica rilevabile soprattutto alle basse illuminazioni con l'uso degli apparecchi costruiti a questo scopo (fotometri, adattometri): il disturbo è dovuto agli effetti dell'ipertensione endoculare sull'irrorazione e nutrizione retinica (V. ADATTOMETRIA).

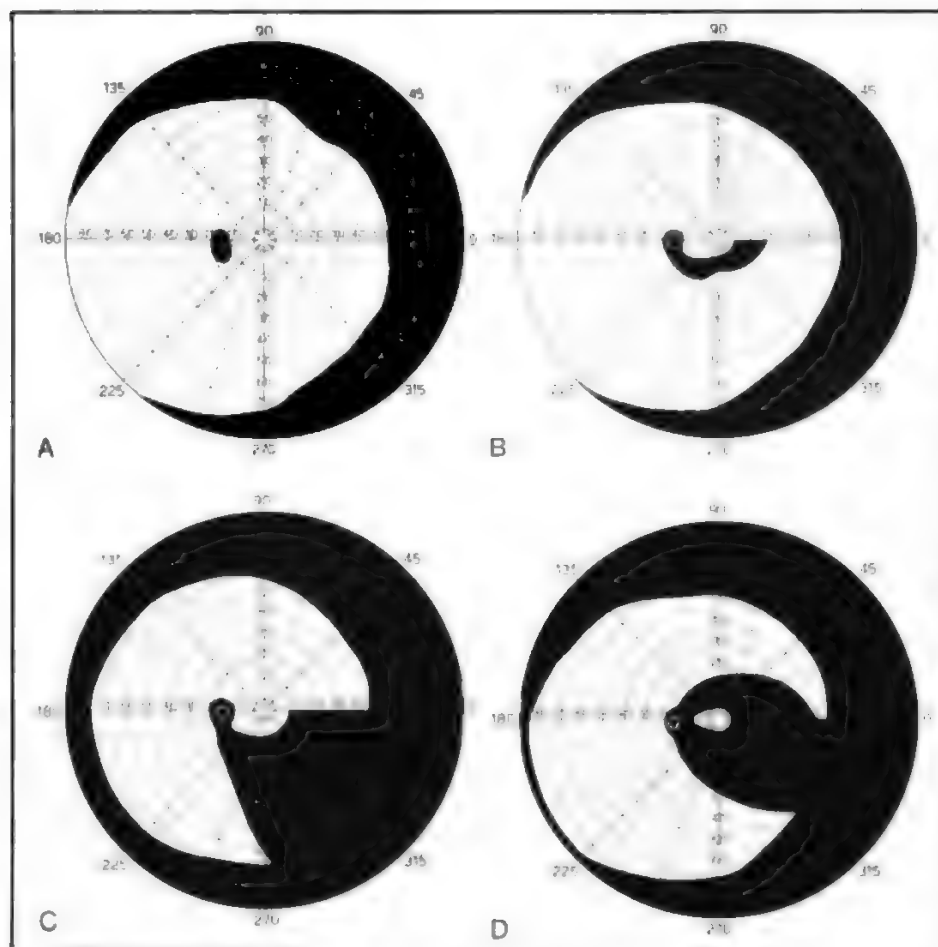


Fig. 3. Tipici esempi di difetti campimetrici nel g. cronico semplice. È chiaramente visibile l'allargamento della macchia cieca (A), lo scotoma arciforme di Bjerrum (B), il difetto a settore nasale (C), e lo scotoma anulare (D). (Osservazione Bietti).

Il reperto anatomopatologico conferma quanto si osserva clinicamente. Modeste sono le lesioni anteriori, consistenti in un certo ispessimento e sclerosi del legamento pettinato e della faccia anteriore dell'iride. Caratteristiche, invece, sono le alterazioni atrofiche a carico delle fibre nervose del nervo ottico e della retina (fig. 4): si osserva, un arretramento della lamina cribrosa e la nota forma a scodella dell'escavazione, le cui pareti, divenute a picco, sono, nei casi avanzati, formate dalla sclerotica, essendo le fibre nervose atrofiche. Nell'area di escavazione si possono trovare resti del tessuto papillare di sostegno.

Quanto alla genesi dell'escavazione papillare, vi sono sostanzialmente due interpretazioni: la prima, che è la più antica, vede nell'aumento della tensione oculare la causa dell'arretramento meccanico della lamina cribrosa, donde deformazione delle fibre nervose che passano attraverso tale filiera e loro atrofia; l'altra interpretazione, invece, che ha trovato il suo originario esponente in Schnabel, ammette che la causa dell'escavazione sia da ricercare in una atrofia cavernosa primaria della testa

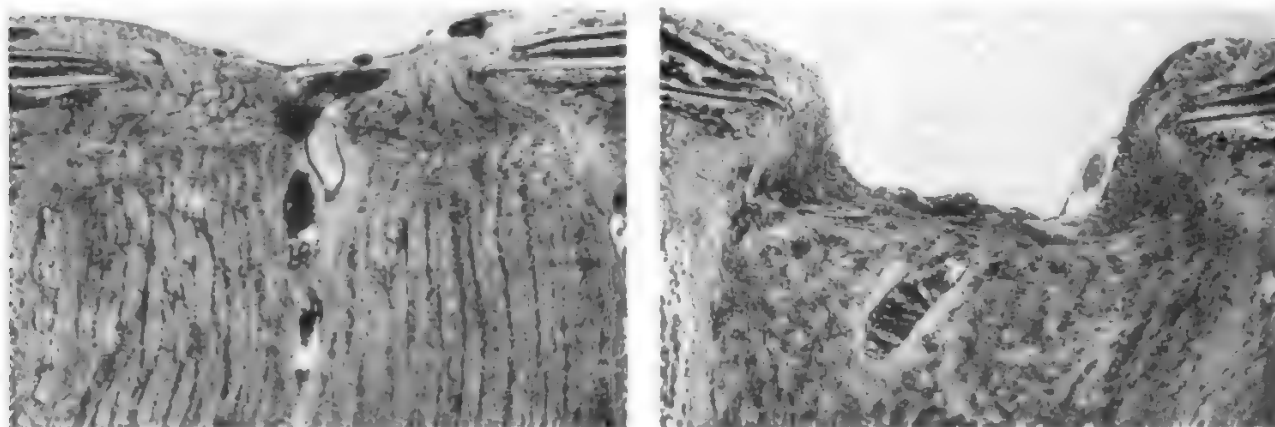


Fig. 4. A sinistra: aspetto di papilla ottica normale. A destra: notevole arretramento della lamina cribrosa, escavazione a forma di scodella, fibre nervose atrofiche. (Osservazione Bietti).

del nervo ottico, indipendente dall'ipertensione oculare, specifica del g., alla quale conseguirebbe un arretramento della lamina cribrosa, che tenderebbe a far collassare gli spazi lacunari suddetti. Entrambe le vedute hanno solidi argomenti a loro favore e non si è ancora pervenuti ad una soluzione definitiva. Vi sono, comunque, alcuni fatti fondamentali che bisogna tenere presenti: è anzitutto provato che non esiste uno stretto rapporto tra entità dell'escavazione, *deficit* funzionale e aumento della tensione endoculare. Nel gioco di tali rapporti entra sicuramente, lo sappiamo oggi con certezza, anche il grado della pressione arteriosa retinica, accanto a quello della durata, per determinare i fatti di atrofia neuroretinica. Ci è noto, infatti, che gli individui con pressione arteriosa generale (e quindi retinica) elevata, come pure quelli con pressione endocranica a valori alti, tollerano meglio l'ipertensione endoculare, dal punto di vista anatomico e funzionale, che non quelli a valori pressori bassi. Si tende perciò oggi ad ammettere, anche da parte di coloro che danno valore al fattore puramente meccanico nella genesi dell'atrofia glaucomatosa, che ciò avvenga non tanto per un'azione diretta dell'ipertensione oculare sulle fibre nervose, quanto attraverso i processi di ischemia dei vasi retinici, con conseguente compromissione del tessuto nervoso. L'escavazione glaucomatosa sarebbe quindi da ricondurre sostanzialmente ad un'atrofia di origine vascolare, pur non potendosi escludere che l'ipertono contribuisca a spingere all'indietro la lamina cribrosa in occhi lesi nel senso suindicato. Ciò spiegherebbe perché vi siano degenerazioni lacunari del nervo ottico (ad es.: nella miopia elevata) senza escavazione di tipo glaucomatoso. Da parte di alcuni recenti AA. si insiste nel non ritenere neppure necessario ammettere che i disturbi trofici del nervo ottico siano conseguenza di un'ischemia provocata dall'ipertono. I fatti vascolari potrebbero prodursi indipendentemente da questa, e l'ipertono sarebbe un non indispensabile fatto concomitante, suscettibile soltanto di aggravare l'effetto delle lesioni vascolari preesistenti (Duke-Elder).

Tali opinioni si appoggiano sul dato che esistono casi con tutte le caratteristiche glaucomatose dal punto di vista oftalmoscopico e funzionale, ma a tensione normale, quadro che alcuni chiamano *pseudoglaucoma*, nonché sulla progressione di fatti atrofici e dell'escavazione del nervo ottico in alcuni soggetti glaucomatosi, anche dopo la regolazione, mediante appositi interventi chirurgici, del tono oculare.

La *diagnosi* di g. cronico semplice non è in genere difficile e si suol dire che basta pensare alla possibilità che un g. esista per essere già molto avanti nel diagnosticarlo. L'escavazione glaucomatosa della papilla ottica deve essere naturalmente tenuta distinta da altre forme di atrofia papillare ove pure si presenta un'escavazione, principalmente nell'atrofia ottica primaria. Oltre alla minore profondità dell'escavazione si tengano qui presenti le diverse alterazioni del campo visivo, per lo meno nelle forme iniziali, e le risposte tonometriche negative. Ciò può avvenire anche nel già ricordato *pseudoglaucoma*, ma si tratta pur sempre di evenienze eccezionali. Si ricordi che esistono *escavazioni fisiologiche* assai ampie in occhi normali. Tuttavia accade talvolta che la diagnosi di g. cronico non sia sicura, onde sorgono giustificati dubbi, soprattutto per quanto riguarda gli stadi iniziali.

Sono state pertanto proposte prove che vanno sotto il nome di *test di provocazione*, scopo fondamentale delle quali è di provocare innalzamenti del tono oculare di entità superiore a quanto si constata nei soggetti normali, nonché (Bietti e Ferraris - De Gasparis) alterazioni

campimetriche analoghe a quelle che si verificano spontaneamente nel g. cronico all'inizio. Tali mezzi di provocazione sono rappresentati, ad es., dal soggiorno in camera oscura (Seidel), dalla lettura forzata (Gradle), dal decubito (Kollner), dall'assunzione di caffeina (Wegner-Löhlein), di acqua (Marx-Schmidt), o meglio dell'infusione endovenosa di soluzioni glicosate al 5% (Virno *et al.*), dalla congestione venosa cervicale (Wegner), dal cosiddetto *lability test* (Bloomfield e Lambert), che consiste nell'associazione del precedente con l'immersione di una mano nell'acqua ghiacciata, eventualmente facendo inghiottire anche acqua (*test idrico-pressorio-congestizio di Sugar*), dal test del massaggio (Knapp), da quello dell'esame del comportamento della macchia cieca sotto compressione del globo oculare (Bietti), dall'instillazione di midriatici o di cortisone.

Da avvertire che tali test spesso non danno risposte concordi, né tra loro, né coincidenti sempre con uno stesso test in giorni successivi. Si darà perciò peso non tanto alla loro negatività, quanto alla loro positività.

b) *Glaucoma irritativo cronico (o congestizio, o infiammatorio)*. - Il g. irritativo cronico rappresenta una forma nella quale si trovano al tempo stesso manifestazioni proprie del g. cronico semplice e di quello irritativo acuto. I pazienti, infatti, hanno periodicamente una sintomatologia propria di forme irritative acute, ma di più modesta portata. Negli intervalli di remissione, però, la pressione oculare si mantiene al disopra della norma, pur essendo considerevoli le differenze di tono ai momenti dell'attacco. Nel g. acuto in fase prodromica, invece, la tensione oculare, negli intervalli tra i piccoli accessi ipertensivi, è normale. Inoltre, mentre l'aspetto oftalmoscopico della papilla non rivela, nel g. acuto prodromico, alcuna escavazione, quest'ultima può essere presente, se la forma dura da tempo, nel g. cronico congestizio. Anche le manifestazioni accessuali del g. congestizio cronico possono essere provocate da cause occasionali analoghe a quelle del g. acuto; le alterazioni croniche, invece, sono sostanzialmente uguali, per quanto riguarda acutezza visiva, campo visivo e senso luminoso, a quelle del g. cronico.

Dal punto di vista *anatomopatologico* è soprattutto da segnalare l'aderenza frequente della radice dell'iride alla cornea (sutura di Knies-Manfredi) (fig. 5), che porta alla chiusura dell'angolo della camera anteriore. Le altre alterazioni, se di tipo congestizio, sono analoghe a quelle del g. acuto; quelle del nervo ottico e retinopapillari, identiche a quelle del g. cronico semplice.

Per la *diagnosi* di questa forma la difficoltà maggiore consiste nel differenziarla, nei periodi di acuzie, dalla forma congestizia acuta e, nella fase d'intervallo tra i singoli attacchi, da quella cronica. È soprattutto il decorso e l'anamnesi che permettono una differenziazione; di particolare utilità può essere lo studio dell'angolo della camera anteriore *in vivo*, mediante la tecnica nota sotto il nome di gonioscopia che rivelerà, in contrasto con le forme croniche semplici, un angolo stretto e chiuso (v. IRIDOCORNEALE ANGOLO).

Etiopatogenesi del glaucoma primario. - Le cause del g. primario non sono esattamente conosciute; in genere si ammette, per i g. congestizi, abnorme eccitabilità del sistema neurovegetativo, mentre nel g. cronico esistono frequentemente turbe vascolari, trattandosi di soggetti arteriosclerotici e talora di ipertesi. Così pure si trovano disturbi di carattere generale di altro tipo (ad es. squilibri endocrini).

Ma se le conoscenze su una precisa etiologia del g. non sono complete, neppure circa la meccanica dell'in-

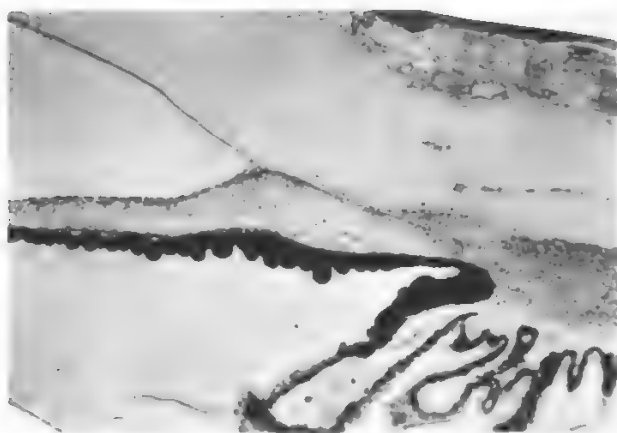


Fig. 5. Aderenza della radice dell'iride alla cornea. (Osservazione Bierti).

sorgenza dell'ipertensione oculare vi è unità di vedute. In sostanza l'insorgenza del g. primario viene spiegata con due teorie fondamentali: quella dell'aumento della secrezione dell'umor acqueo e quella del difficoltà deflusso di quest'ultimo. Per molto tempo è stata questa seconda ipotesi che ha tenuto il campo, ma successivamente, con l'aumentare delle conoscenze sulla patologia vascolare, è stata la prima che ha incontrato maggiori favori. Oggi, in base alle più esatte nozioni che si hanno sullo stato dell'angolo della camera anteriore *in vivo* e sulle modalità di deflusso dell'umor acqueo, si sta ritornando a valorizzare la teoria del difficoltà deflusso.

Un importante passo per la valutazione della resistenza al deflusso dell'umor acqueo, e pertanto della ritenzione di quest'ultimo con conseguente innalzamento della tensione oculare, è avvenuto con la tecnica della tonografia (Grant). Questa metodica consente di conoscere oltre che il coefficiente di facilità di deflusso, anche la quantità di umore acqueo che si produce nell'unità di tempo. Per quest'ultima valutazione, risultati brillanti ha pure fornito l'uso della coppetta di suzione (*suction-cup*).

Era noto che tonometrie ripetute conducono ad un abbassamento della tensione oculare; tale abbassamento è dovuto all'aumentato deflusso di umore acqueo in seguito alla compressione effettuata. È intuitivo che esso sarà in rapporto non solo con l'entità della compressione, ma anche con la permeabilità dell'angolo camerulare. Ciò è comprensibilmente di grande aiuto nella *diagnosi* precoce di g. cronico semplice o nei casi dubbi. La tonografia permette appunto di misurare la facilità del deflusso dell'umor acqueo.

Nel g. acuto, infatti, l'improvviso innalzamento del tono oculare sembra si debba sicuramente attribuire all'improvvisa chiusura dell'angolo della camera anteriore (originariamente già ristretto in questi casi) da parte della radice dell'iride. Tale chiusura viene facilitata da cause occasionali che dilatano la pupilla. Con lo sbloccamento totale dell'angolo della camera il tono oculare si normalizza; se invece ciò avviene in modo incompleto o parziale, l'occhio resta ipertonico, come accade nel g. irritativo cronico. Nel g. *cronico semplice*, invece, non può essere invocata una chiusura dell'angolo della camera da parte del tessuto irideo: l'angolo appare, infatti, per lo più ampio e aperto. L'ostacolato deflusso viene attribuito, dai sostenitori di questa teoria, ad una graduale sclerosi e diminuita filtrabilità del trabecolato corneosclerale, attraverso il quale, viene eliminato l'umor acqueo.

Il processo di eliminazione dell'umor acqueo avverrebbe secondo alcuni AA. attraverso due ben distinte modalità: l'una per così dire passiva in quanto secondaria ad un gradiente pressorio tra camera anteriore, canale di Schlemm e vene acquose; l'altra più attiva, essendo determinata da fenomeni d'invaginazione con formazione di vescicole contenenti umore acqueo, che in tal modo verrebbe «trasportato» dalla camera anteriore al canale di Schlemm.

Tali vedute, sostenute soprattutto con reperti forniti dalla microscopia elettronica, non sono però da tutti condivise, anche se effettivamente possono contribuire a fornire un'interpretazione più attuale della malattia glaucomatosa.

Occorre tuttavia aggiungere che i sostenitori delle due teorie, quella dell'aumentato afflusso o quella del diminuito deflusso, non credono oggi di poter del tutto escludere la partecipazione dell'altro fattore, che viene soltanto posto in secondo piano.

Idroftalmo (o buftalmo)

Con questo nome si designa essenzialmente una forma di g. infantile, che si accompagna ad ingrandimento del globo oculare per l'aumentata pressione. Diremo subito che tale aumento di volume avviene nel bambino generalmente nel 1° decennio di vita, in ragione della cedevolezza della teca sclerale, fatto che, invece, non si verifica nell'adulto.

Si sogliono distinguere 3 forme d'idroftalmo (o buftalmo): una *forma congenita primaria*, una *forma primaria acquisita dopo la nascita*, e una *forma secondaria* ad alterazioni del globo di varia natura, della quale diremo parlando del g. secondario.

L'idroftalmo primario congenito è il più frequente; esso, come del resto la forma più rara che insorge dopo la nascita, è un'affezione con caratteristiche di ereditarietà recessiva e può essere tanto bilaterale che unilaterale. Il globo oculare è aumentato di volume e protrude più o meno marcatamente nella rima palpebrale; la cornea è notevolmente ingrandita e presenta alterazioni diverse, a seconda dell'entità e della durata dell'ipertonio: esse vanno da un lieve edema corneale ad intorbidamenti profondi con cheratite bollosa e fatti degenerativi (fig. 6).

La camera anteriore è profonda e la pupilla di dimensioni normali, mentre l'iride può mostrare fatti di atrofia. In occhi molto voluminosi il cristallino, che resta di normale volume, può sublussarsi o lussarsi. La papilla ottica, normale in primo tempo, anche a bulbo ingrandito, diviene in seguito atrofica ed escavata, ciò che si accompagna, naturalmente, ad alterazioni funzionali notevoli, che culminano nella cecità. In taluni casi l'idroftalmo può arrestarsi (o, come si suol anche dire, abortire) nel suo sviluppo, in ragione del fatto che la tensione oculare si normalizza spontaneamente.

La causa dell'idroftalmo risiede in anomalie congenite dell'angolo della camera anteriore (aplasia del canale di Schlemm, sclerosi della sua parete, residui mesenchimali

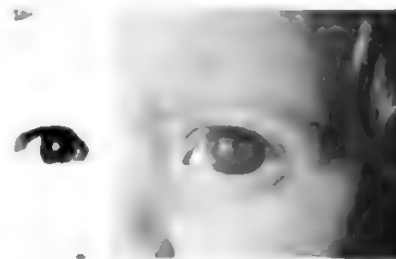


Fig. 6. G. congenito monolaterale.

all'angolo della camera anteriore), che impediscono il normale deflusso dell'umore acqueo. La diagnosi differenziale deve essere fatta soprattutto con la megalocornea e con le forme secondarie di idroftalmo. La prima è un'anomalia di sviluppo consistente esclusivamente in un ingrandimento della cornea, senza che vi siano fatti ipertensivi, né in atto, né precedenti. Per escludere un idroftalmo secondario, oltre ai dati obiettivi di quest'ultimo, soccorreranno gli elementi anamnestici. Una forma particolare d'idroftalmo secondario è quella che si accompagna al *naevus flammeus* della faccia nella sindrome di Stürge-Weber, e che è dovuta a fatti angiomatici endoculari. Bisogna infine distinguere l'idroftalmo dall'esoftalmo e dalla miopia elevata. Qui vi è però solo sporgenza del bulbo oculare, e non ingrandimento della cornea.

In un numero limitato di casi si osservano g. su base congenita, che per l'esiguità delle lesioni dell'angolo camerulare si manifestano dopo l'infanzia, nell'adolescenza o addirittura nell'età adulta.

Si tratta di forme che vanno in genere sotto il nome di g. giovanile, ma che sono da differenziare dalle forme di g. cronico propriamente detto.

Glaucoma secondario

Numerose sono le cause che possono condurre secondariamente ad un aumento del tono oculare.

Esse possono risiedere in malattie e condizioni abnormi della cornea, dell'iride, del cristallino, del vitreo e di vari altri tessuti oculari.

Le *affezioni corneali* che conducono ad un aumento di tono sono rappresentate da impegni del tessuto irideo in perforazioni corneali (in seguito ad ulcere o a traumi), da cheratite profonda (cheratite parenchimatosa, cheratite sclerosante, panno corneale grave). Nel caso dell'impegno irideo (leucoma aderente), il tono aumenta, sia perché viene ostacolato il deflusso all'angolo della camera dall'iride spostata in avanti, sia anche perché si determina una trazione sul corpo ciliare, che provoca forse un aumento della secrezione dell'umore acqueo. Le cheratiti profonde che interessino la periferia della cornea o processi che conducono a distruzione delle vene dell'umore acqueo determinano meccanicamente un ostacolo al deflusso dei liquidi endoculari.

Le *affezioni iridee* possono determinare un g. secondario attraverso 3 modalità: essudazione iridea, che blocca gli stomi di passaggio dell'umore acqueo con elementi cellulari, fibrina e, comunque, detriti (irite otturante); disintegrazione di pigmento (g. pigmentario) con bloccaggio analogo al precedente; aderenza del bordo pupillare per essudazione iridea alla faccia anteriore del cristallino (esclusione o seclusione pupillare), che impedisce il passaggio dell'umore acqueo dalla camera posteriore alla camera anteriore, onde il liquido spinge il diaframma irideo verso la cornea, riducendo la profondità della camera (iride a pomodoro, iride a budino).

I g. secondari di *origine lenticolare*, o *facogenetici*, sono in rapporto alle seguenti possibilità: rigonfiamento abnorme del cristallino (ad es.: in seguito a trauma, ma anche spontaneamente come nella cataratta ipermatura o intumescente), deformità del cristallino (sferofachia), lussazione o sublussazione della lente, impegno di tralci capsulari in una ferita, per lo più operatoria.

A ciò si aggiunga il g. *capsulo-lenticolare* e da pseudo-esfoliazione capsulare dove si ammette da qualcuno che l'aumento del tono oculare sia dovuto a materiale proteico originato dal cristallino (fibrillogenia lenticolare) o più verosimilmente dall'uvea e da pigmento, che occludono l'angolo della camera anteriore. Fra queste forme

deve poi essere ricordato il g. *da cortisonici*, secondario cioè alla somministrazione locale e più raramente generale di farmaci cortisonici. Si pensa qui ad un blocco dell'angolo camerulare da parte di ac. ialuronico, non depolimerizzato dalla ialuronidasi, inibita dagli steroidi.

Questa forma di g., non raramente irreversibile, può essere regolarizzata mediante terapia medica o chirurgica.

Un g. secondario può essere anche provocato da un'ernia di vitreo attraverso un foro pupillare ristretto, generalmente dopo intervento di estrazione di cataratta.

Malattie del fondo oculare o, comunque, degli altri tessuti dell'occhio, che conducono ad ipertensione, sono: tumori endoculari, primitivi o metastatici; la trombosi o l'occlusione della vena centrale retinica e le emorragie endoculari, per citare solo le cause più comuni. Si aggiungano altre malattie della retina e della corioide, quali la degenerazione pigmentosa della retina, l'angiomatosi della corioide nella malattia di Stürge-Weber, la neurofibromatosi di Recklinghausen e, indirettamente, il distacco retinico inveterato, la miopia elevata.

Altre cause di g. possono essere, inoltre, l'*occlusione delle vene vorticosi* (o addirittura l'ostacolato deflusso venoso a livello mediastinico), l'esoftalmo pulsante e le contusioni del bulbo (g. traumatico). Anche talune anomalie congenite, come il microftalmo e l'aniridia, si accompagnano a g. che possono essere considerati come secondari. Il g. che si constata nell'*idropisia epidemica* indiana viene pure classificato fra i secondari.

Glaucoma assoluto

Come abbiamo già accennato, tutte le forme di g. primitivo o secondario, lasciate a sé stesse, cioè senza che l'affezione venga arrestata, conducono alla perdita totale della funzione visiva; in molti casi, inoltre, anche se la forma originaria è stata un g. cronico semplice, possono insorgere manifestazioni dolorose legate a sopravvenuti fatti degenerativi o infiammatori.

Nel g. assoluto la visione è dunque completamente scomparsa, la pressione in genere elevata, la cornea, non solo molto spesso edematosa, ma addirittura colpita da alterazioni degenerative varie, rappresentate da una cheratopatia bollosa e, nei casi più avanzati, dal cosiddetto panno degenerativo. Talvolta si hanno depositi calcarei alla superficie della cornea sotto forma della cosiddetta *degenerazione a bandelletta*. La cornea può mostrare, in caso di g. secondario a lesioni corneali, delle ectasie, o degli stafilomi. Fatti ectasici possono aversi anche a carico della sclera in corrispondenza dell'equatore, o del corpo ciliare, o del limbo. La camera anteriore è di profondità varia, a seconda del tipo di g. Spesso si hanno sinechie dell'iride, notevolmente alterata, col cristallino; quest'ultimo può essere opacato. La papilla ottica è atrofica ed escavata. La sintomatologia dolorosa è varia: accanto a g. assoluti non dolenti affatto ve ne sono altri nei quali, o per il tono elevato, o per i fatti irritativi di natura uveale, o per le lesioni corneali degenerative, la sintomatologia dolorosa è considerevole. In certi casi i fenomeni reattivi diventano tanto imponenti da condurre a cicli e, più tardi, ad un'atrofia del corpo ciliare e quindi del globo oculare.

Terapia

La terapia del g. può essere medica e chirurgica.

Terapia medica

È principalmente locale, ma anche generale.

La *terapia medica locale* del g. primario si basa soprattutto su due famiglie di farmaci: *miotici* e *adrenergici*.

I farmaci ad azione *miotica* determinano una riduzione della pressione oculare soprattutto mediante una contrazione del muscolo ciliare indotta dalla miosi, anche se non può essere esclusa una componente biochimica non legata all'azione meccanica.

Tali miotici sono rappresentati da sostanze parasimpaticomimetiche, quali la pilocarpina (1, 2, 4%), la metacolina (Mechoyl[®]), la carbamilcolina (1%) etc. e da sostanze ad azione anticolinesterasica, quali l'eserina o fisostigmina (0,5-1%), la neostigmina (3%), il DFP (diisopropilfluorofosfato) (0,05-0,1%), il demecario bromuro (0,25-1%). Questi ultimi hanno un'azione più intensa e prolungata dei parasimpaticomimetici, nei confronti dei quali esiste anche un utile sinergismo.

I farmaci così detti *adrenergici* hanno suscitato in questi ultimi tempi notevole interesse ed entusiasmo. È stato infatti osservato che molte sostanze stimolanti o bloccanti i recettori α - o β -adrenergici, consentono di ridurre o spesso di normalizzare la pressione oculare dopo somministrazione sia locale che parenterale.

Da un punto di vista eminentemente pratico, ricorderemo tra i farmaci α -stimolanti anzitutto l'adrenalina o epinefrina (somministrazione locale al 2%); l'isonefrina (fenilefrina) è meno efficace anche se somministrata a notevole concentrazione (10%). Tra gli α -bloccanti si impiega la guanetidina, che riduce la pressione intra-oculare interferendo su la formazione dell'umore acqueo.

Tra i farmaci ad azione β -bloccante sono stati utilmente impiegati il propranololo, il pindololo e l'ossiprenololo, istillati localmente in concentrazione dell'1-2%. Caratteristica interessante di quest'ultimo gruppo di sostanze è quella di non determinare modificazioni significative del diametro pupillare; ciò rende possibile il loro impiego anche nelle forme di g. ad angolo stretto, a differenza di quanto accade per l'epinefrina e la fenilefrina (midriatici).

Il meccanismo d'azione di tali farmaci nel loro insieme non è per ora del tutto noto: dopo la loro somministrazione sono stati infatti rilevati sia una diminuzione di produzione che un aumento del deflusso dell'umore acqueo.

In tali meccanismi sembra comunque partecipare attivamente il sistema adenilciclasa/AMP ciclico.

Nel trattamento di molte forme di g. si è mostrata assai efficace l'associazione di questi farmaci con i miotici in senso lato (pilocarpina, carbamilcolina).

Negli attacchi di g., oltre alla frequente applicazione di miotici, sono notevolmente efficaci i farmaci ad azione osmotica somministrabili per via orale (glicerolo [v.], propilenglicole, isosorbide) o per via endovenosa (ascorbato di sodio, mannitolo, urea).

Come *terapia generale*, ricordiamo, oltre ai suddetti prodotti ad azione osmotica, i farmaci così detti inibitori dell'anidrasa carbonica (acetazolamide, diclorofenamide, metazolamide, etc.), ad un dosaggio non superiore a 1 g nelle 24 h. Tuttavia, quando occorra ottenere una rapida e marcata ipotonizzazione del bulbo oculare (trattamento preoperatorio), i farmaci osmotici sono di gran lunga da preferire. Si potranno inoltre, nelle forme con dolori intollerabili, somministrare analgesici. Anche l'ac. ascorbico, somministrato per via orale a forti dosi, è risultato essere piuttosto efficace quale farmaco ipotonizzante oculare.

La somministrazione dei diuretici inibitori dell'anidrasa carbonica, e degli osmotici, è consigliabile soprattutto nelle forme di g. acuto (per dominare l'attacco e consentire l'intervento a freddo) e in molte forme di g. secondario (specialmente ad uveiti), nell'attesa di poter agire con altri mezzi sul processo cui consegue, come complicazione, l'aumento del tono oculare.

Nel g. cronico gli inibitori dell'anidrasa carbonica servono soprattutto nella preparazione del paziente agli interventi, ma possono essere dati per periodi anche assai lunghi (fino a 3 anni in dosi modeste) in particolari casi inoperabili od operati senza successo, per lo meno nei soggetti che siano in grado di tollerarli.

Terapia chirurgica

La terapia medica del g., pur essendo in grado di dare apprezzabili vantaggi, soprattutto nelle forme congestizie, non risolve, in genere, il problema terapeutico dell'ipertensione oculare e del mantenimento della funzione visiva, onde è necessario ricorrere all'intervento chirurgico.

Le tecniche di operazione antiglaucomatosa sono numerosissime e ci limiteremo qui a riferirle solo per sommi capi: esse trovano indicazioni diverse, a seconda dei tipi di g. considerati e di altre condizioni in rapporto alla gravità della malattia, all'età del paziente e a varie peculiari situazioni, che sarebbe troppo lungo enunciare. Molti interventi non sono scevri di inconvenienti, o immediati, o a distanza.

Vi è *indicazione operatoria assoluta* nel g., nei casi seguenti: se esistono dolori non eliminabili; se, nonostante la cura medica, la funzione visiva peggiora; se il soggetto non dà affidamento per una cura medica; se vi è giustificato timore di attacchi glaucomatosi.

È invece *facoltativo* intervenire: se la tensione oculare non viene completamente controllata dai miotici, ma la funzione si mantiene buona; se il paziente è in età molto avanzata e la malattia ha lenta evoluzione; se la visione è bassissima (tanto più se all'altro occhio la funzione è ancora discreta).

Si può, in linea di massima, *astenersi* dall'intervenire quando la pressione oculare è sicuramente controllata da miotici (che dovranno essere variati col tempo) o propranololo e se la funzione visiva si mantiene buona; inoltre se il g. è in fase assoluta, ma senza dolori.

Gli interventi antiglaucomatosi si prefiggono naturalmente di abbassare la tensione oculare, ma con modalità diverse. Abbiamo così: interventi detti *fistolizzanti* che si propongono di creare per l'umore acqueo una via di deflusso al disotto della congiuntiva (sclerectomia di Lagrange, trapanazione di Elliot, iridencleisi di Holth, sclerotomie a valvola [Herbert], goniopuntura [Scheie], trabeculotomia *ab externo*, sinusotomia [Krasnov], etc.) interventi che mirano all'apertura di *vie interne di deflusso* (ciclodialisi di Heine, goniotomia di De Vincentis e di Barkan, trabeculotomia, goniodialisi); interventi che tendono all'*interruzione di un riflesso assonico* (iridectomia di von Graefe e sue modificazioni); interventi che ristabiliscono una *pervietà del diaframma irideo* (iridectomia, trasfissione dell'iride); interventi che tendono a *ridurre la produzione di umore acqueo* da parte del corpo ciliare, aggredendo quest'ultimo con il cauterio (Fiore, Preziosi, Favaloro), con la diatermia perforante (Vogt) o non perforante (Weve, Dunphy e Albaugh) la sclera, con l'elettrolisi (Schreck, Berens), con crioapplicazioni (Bietti). In alcuni casi si ricorre a semplici decompressioni temporanee anteriori e posteriori (paracentesi, sclerectomie), e in altri, invece, si cerca di associare un intervento ad altri, per potenziarne gli effetti. Quanto alla preferenza da dare all'uno piuttosto che all'altro intervento basta ricordare brevemente che nel g. irritativo acuto è indicata l'iridectomia alla Graefe; nelle forme croniche, invece, le sclerectomie, l'iridencleisi e la ciclodialisi. Efficace si è poi dimostrata, nelle forme di g. su base congenita ma anche capsulolenticolare, pigmentario, e da cortisone, la gonio-

tomia o goniotrabelotomia. Gli interventi che riducono la produzione di umore acqueo del corpo ciliare possono essere riservati a casi particolari di g. secondario, o, anche, di g. primario, ove altre operazioni non siano state coronate da successo.

Nel g. assoluto doloroso, qualora il bulbo non si metta in quiete con la terapia medica, con le iniezioni retrobulbari di alcol, con la röntgenterapia (soprattutto per le forme emorragiche), o con gli interventi chirurgici su riportati, si dovrà procedere ad operazioni demolitrici (neurectomia ottico-ciliare, enucleazione o eviscerazione del globo oculare).

Bibliografia

- Barany E. H., *Acta Soc. Med. Upsal.*, 1953-54, **59**, 260.
 Becker B., Friedenwald J. S., *Arch. Ophthalmol.*, 1953, **50**, 571.
 Becker B., *Arch. Ophthalmol.*, 1958, **60**, 1112.
 Berens C., *The Eye and Its Diseases*, 1949, Saunders, Philadelphia.
 Bietti A., *Trattato di oftalmologia*, II, 1927, Ist. Ed. Scientifiche, Milano.
 Bietti G. B., Bucci M. G., *Proc. Int. Glaucoma Congr., Praha*, 1976.
 Bucci M. G., *Bull. Oculist.*, 1968, **48**, 51.
 Bucci M. G., *Bull. Oculist.*, 1975, **54**, 235.
 Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, XI, 1969, Kimpton, London.
 Friedenwald J. S., *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, 1957, **61**, 108.
 Goldman H., *Glaukom*, in *Lehrbuch der Augenheilkunde*, 1948, Karger, Basel.
 Grant W. M., *Arch. Ophthalmol.*, 1950, **44**, 204.
 Kinsey V. E., *Arch. Ophthalmol.*, 1950, **44**, 215.
 Leydhecker W., *Glaukom*, 1973, Springer, Berlin.
 Magitot A., *Tension pathologique*, in *Traité d'ophtalmologie*, VI, 1939, Masson, Paris.
 Neufeld A. K., Jampol L. M., Sears M. L., *Exp. Eye Res.*, 1972, **14**, 242.
 Sorsby A., *Modern Trends in Ophthalmology*, II, 1948, Butterworth, London.
 Virno M., Cantore P. et al., *Am. J. Ophthalmol.* 1963, **55**, 1133.

GIAMBATTISTA BIETTI E MASSIMO GILBERTO BUCCI

GLENARD, MALATTIA DI: V. SPLANCNOPTOSI.

GLIBENCLAMIDE: V. IPOGLICEMIZZANTI FARMACI.

GLICEMIA

F. *glycémie*. - I. *glycemia*. - T. *Glykämie*. - S. *glicemia*.

SOMMARIO

FISIOPATOLOGIA E CLINICA col. 285
 Definizione e generalità (col. 285). - Omeostasi glicemica (col. 286). - Ipoglicemia e neuroglicopenia (col. 289): Sintomatologia delle sindromi ipoglicemiche. - Diagnosi. - Terapia. - Iperglicemia (col. 289).

CHIMICA CLINICA col. 291
 Principi dei metodi utilizzati per la determinazione della glicemia (col. 291): Determinazione delle sostanze riducenti. - Determinazione degli idrati di carbonio totali. - Determinazione enzimatica del glicoso. - Specificità dei metodi per la determinazione del glicoso (col. 294). - Valori normali di glicoso nel sangue intero e nel plasma (col. 295). - Stabilità del glicoso nei campioni di fluidi fisiologici (col. 295). Metodo di Somogyi-Nelson (col. 295). - Determinazione quantitativa del glicoso col metodo della o-toluidina (metodo di Hultman, modificato) (col. 297). - Metodo enzimatico della glicosidasi-perossidasi (col. 297). - Metodo automatico (col. 298).

FISIOPATOLOGIA E CLINICA

Definizione e generalità

Viene definito glicemia o glicosemia il contenuto di glicoso del sangue. La concentrazione ematica di questo

monosaccaride oscilla nell'uomo, in condizioni fisiologiche, dopo un digiuno di 8-12 h, tra 60 e 95 mg/100 ml (determinata con metodi enzimatici specifici) e rappresenta l'equilibrio dinamico fra apporti e perdite di glicoso da parte dell'organismo. Le oscillazioni fisiologiche della g. nel corso delle 24 h non sono molto ampie: valori solo leggermente più alti di quelli sopra riportati si ottengono in fase postprandiale, e non si osserva abbassamento della g. (o solo in lieve misura) dopo un digiuno anche se prolungato per vari giorni. Un'eventuale alterazione dei molteplici meccanismi preposti al mantenimento della g. ad un valore costante comporterà ipoglicemia o iperglicemia quale espressione dello squilibrio tra apporto, utilizzazione e perdita di glicoso. I fattori che determinano il livello glicemico « normale » includono, nella pratica clinica, i metodi e le tecniche di misurazione (v. sotto) e il materiale sul quale viene eseguita la determinazione (sangue venoso, arterioso o capillare); la differenza arterovenosa della g. è di solito modesta se le determinazioni sono eseguite dopo un digiuno di 8-12 h, mentre diviene notevole e protratta per diverse ore dopo ingestione di cibo o semplicemente di una soluzione zuccherina. Un'ulteriore considerazione deve essere fatta nel caso in cui la valutazione della g. sia eseguita su sangue intero oppure su plasma isolato; infatti, nel primo caso, i valori osservati saranno inferiori rispetto ai corrispondenti livelli su plasma (v. sotto: *chimica clinica*).

Omeostasi glicemica

Il mantenimento dei livelli glicemici entro valori non ampiamente variabili deriva da un complesso di meccanismi metabolici e neuroormonali che regolano fisiologicamente tale omeostasi (v. schema seguente):



L'importanza della stessa deriva dal fatto che il glicoso è il substrato energetico indispensabile per i neuroni, gli eritrociti e le fibre muscolari striate. I centri cerebrali più elevati sono particolarmente sensibili alla carenza di glicoso anche per breve tempo. Poiché il glicoso entra nella maggior parte delle cellule mediante un processo passivo è necessario mantenere una concentrazione adeguata di esso nel sangue e quindi non sorprende il fatto che diversi ormoni (tra i quali adrenalina, glucagone, glicocorticoidi e somatotropo) siano incaricati di elevare il livello della g. quando un aumentato fabbisogno energetico sia richiesto in casi di emergenza. Il sistema di regolazione ormonodipendente assume maggiore importanza in coloro che si alimentano in maniera discontinua o intermittente e nei carnivori rispetto ai ruminanti.

La via metabolica comune per la regolazione della g. è quella del gioco reciproco tra i fattori indicati nello schema precedente.

1. *Assorbimento degli zuccheri alimentari.* - Scarsa è la presenza di glicoso libero negli alimenti rispetto all'amido dei vegetali, al glicogeno dei cibi di origine animale, al saccarosio, al fruttosio della frutta e al lattosio del latte. La trasformazione degli zuccheri più complessi in prodotti di scissione (monosaccaridi) idonei ad attraversare la mucosa intestinale nei primi metri del digiuno costituisce il primo processo che consente all'organismo di difendersi contro l'ipoglicemia. Il galat-

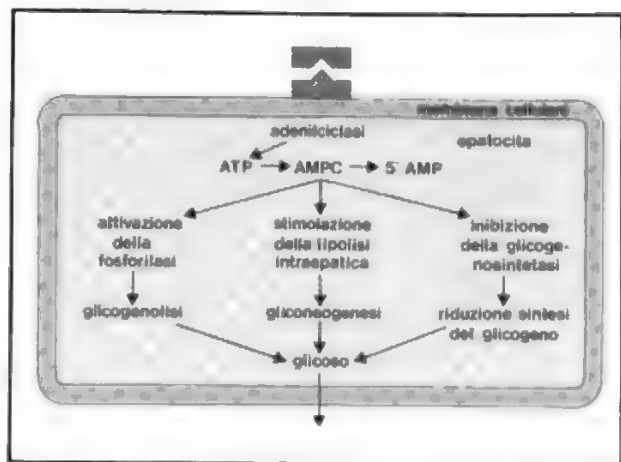


Fig. 1. I meccanismi regolatori della glicogenolisi, della gliconeogenesi e della glicogenosintesi a livello epatico.

tosio, e in misura minore il fruttosio, sono rapidamente trasformati in glicoso dopo il loro assorbimento intestinale. Una carenza di ormoni tiroidei, come avviene nell'ipotiroidismo, può rallentare l'assorbimento intestinale dei glicidi.

2. *Produzione epatica di glicoso.* - Al fegato compete un ruolo determinante nell'ambito dei meccanismi che regolano l'omeostasi glicemica, attraverso un duplice e opposto processo: a) glicogenosintesi, qualora il glicoso circolante risulti in eccesso; b) glicogenolisi e gliconeogenesi e contemporaneo blocco alla formazione di glicogeno quando s'instauri una carenza di glicoso per via alimentare.

La sintesi del glicogeno viene favorita dalla presenza di una quantità adeguata di insulina, mentre il glucagone pancreatico inibisce l'azione dell'enzima glicogenosintetasi e favorisce l'emissione di glicoso epatico.

L'attivazione della glicogenolisi (fig. 1) avviene, in condizioni fisiologiche, tramite il glucagone pancreatico.

La gliconeogenesi, cioè il processo di trasformazione in glicoso di precursori non glicidici quali il glicerolo (prodotto della lipolisi del tessuto adiposo), l'ac. lattico (prodotto dalle cellule muscolari dopo uno sforzo), gli aminoacidi (mobilizzati dai tessuti periferici) è favorita da diversi ormoni, tra cui il glucagone, i glicocorticoidi e gli ormoni tiroidei, mentre viene inibita dall'insulina.

3. *Utilizzazione tissutale del glicoso.* - È favorita in maniera fondamentale dall'insulina specie nei riguardi delle cellule muscolari, compreso il cuore, delle cellule adipose, delle cellule delle ghiandole mammarie, del cristallino e forse delle cellule α del pancreas. Alcuni ormoni antagonisti dell'insulina, tra cui quello della crescita, l'adrenalina e i glicocorticoidi agirebbero proprio impedendo all'insulina di agire sui tessuti periferici. Indipendentemente dai fattori ormonali, l'utilizzazione periferica del glicoso è favorita dall'aumento della g., dalla riduzione della concentrazione degli acidi grassi liberi (NEFA) e dall'esercizio muscolare.

4. *Perdite gastroenteriche e renali di glicoso.* - Sono, in condizioni fisiologiche, trascurabili, ma possono divenire importanti in condizioni patologiche come vomito alimentare ripetuto, diarree croniche specie da intolleranza a certi zuccheri, glicosuria renale e diabete mellito.

A monte di questi fattori, la regolazione glicemica si attua mediante diversi meccanismi ormonali e neurormonali di cui, nella presente voce, può essere solo fatto cenno:

a) il sistema insulare, che interviene con l'immissione in circolo di insulina quando la g. aumenta e bloccando l'innalzamento insulinico quando la g. diminuisce. L'insulina svolge un'azione potente di stimolo sulla glicogenosintesi, sulla lipogenesi e sulla protidogenesi e di inibizione sulla glicogenolisi, sulla protidolisi e sulla lipolisi (v. INSULI-

NA). L'aumento della glicogenosintesi, il blocco della glicogenolisi, l'effetto sulla captazione di glicoso da parte dei tessuti sensibili all'insulina (muscolo, tessuto adiposo, fegato, etc.) sono responsabili dell'ipoglicemia da insulina;

b) accanto e in equilibrio col sistema insulare agisce il cosiddetto (secondo una terminologia piuttosto vecchia, ma che comunque si presta bene a illustrare le grandi linee del problema) sistema controinsulare, rappresentato da ipofisi, surrene e cellule insulari α . Questo sistema, attraverso l'innalzamento di STH, ACTH, cortisolo, adrenalina e glucagone, tende in generale ad avere un effetto iperglicemizzante: il STH (v. SOMATOTROPO ORMONE) aumenta nel siero durante il digiuno e l'ipoglicemia, ha un effetto lipolitico e riduce il trasporto del glicoso mediato dall'insulina. Il cortisolo promuove la neoglicogenesi protidica, e l'ACTH ha lo stesso effetto, mediato dal cortisolo. L'adrenalina (v.) aumenta la glicogenolisi epatica e muscolare, attivando la fosforilasi: il glucagone (v.) ha ugualmente un effetto stimolante sulla glicogenolisi, per attivazione della fosforilasi. Va rilevato, inoltre, che alcuni ormoni gastrointestinali (v. GASTROINTESTINALI ORMONI) intervengono nell'omeostasi glicemica sia per un'azione diretta (glucagone, VIP [*vasoactive intestinal peptide*]) sul metabolismo dei carboidrati, sia indirettamente attraverso l'asse entero-insulare (GIP [*gastric inhibitory polipeptide*] e colecistochinina-pancreozimina sono ormoni insulino-tropi).

Oltre a questi complessi meccanismi in causa per il mantenimento dell'omeostasi glicemica è doveroso ricordare il *sistema nervoso autonomo* che agisce interferendo

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE CAUSE CHE INDUCONO IPOGLICEMIA

1. Ipoglicemia spontanea a digiuno

A. Ridotta produzione di glicoso:

- glicogenosi (I, III, VI, VII)
- ipoglicemia associata a chetosi
- epatiti, necrosi epatica
- carenza di glicocorticoidi, glucagone, adrenalina
- tumori extrapancreatici (sarcomi, carcinomi)
- malnutrizione, malassorbimento

B. Aumentata utilizzazione del glicoso:

- insulinoma o carcinoma insulinoecemente
- carenza di ormone somatotropo
- ipoglicemia neonatale (madri diabetiche)
- eritroblastosi fetale
- ipoglicemia idiopatica dell'infanzia
- auto-anticorpi anti-insulina circolanti
- varie

2. Ipoglicemia « reattiva »

A. Indotta dal glicoso:

- gastrectomia
- stadio precoce del diabete
- idiopatica

B. Indotta dal galattoso (galattosemia).

- Indotta dal fruttosio (intolleranza ereditaria al fruttosio).
- Indotta dalla leucina (ipersensibilità).

3. Ipoglicemia indotta da farmaci o da cause tossiche

A. Insulina esogena.

B. Ipoglicemizzanti orali.

C. Alcol.

D. Agenti tossici:

- pancreatotropi (*Galega officinalis*)
- epatotropi (*Amanita phalloides*)
- adrenotropi
- misti (*Atractilis gummifera*).

soprattutto con la secrezione dei principali ormoni pancreatici; infatti la somministrazione di sostanze parasimpaticomimetiche o la stimolazione simpatica inducono un aumento della secrezione di glucagone e la vagotomia un'ipertrofia delle cellule α . Molte lesioni ipotalamiche nella patologia umana e in quella sperimentale animale determinano un'alterazione della secrezione ormonale pancreatica sia per mezzo di un'alterazione del sistema nervoso autonomo che di un'alterata produzione ipotalamica di peptidi (somatostatina, etc.), che agiscono direttamente sulle isole pancreatiche.

Ipoglicemia e neuroglicopenia

L'ipoglicemia può o non essere associata con i sintomi dovuti a neuroglicopenia (carenza di glicoso dei neuroni), così come la neuroglicopenia può esistere senza ipoglicemia (ad es. quando viene bloccato artificialmente l'ingresso del glicoso nelle cellule nervose con la somministrazione di 2-desossiglicoso). È importante quindi distinguere tra ipoglicemia, che è una definizione di ordine chimico-clinico, e neuroglicopenia.

Sintomatologia delle sindromi ipoglicemiche

Le vie attraverso le quali l'ipoglicemia si manifesta clinicamente sia nella forma acuta che in quella cronica sono numerose e spesso subdole; i sintomi, principalmente neurologici o psichiatrici, sono affatto simili a quelli di altre condizioni morbose.

Gli episodi di ipoglicemia possono presentare una durata variabile tra pochi min e alcune h e possono risolversi spontaneamente o evolvere verso il coma e la morte se non viene rapidamente instaurata un'adeguata terapia.

1. *Attacchi acuti.* - I sintomi di attacchi acuti di ipoglicemia si manifestano generalmente come segue:

a) disturbi delle condizioni generali: malessere generale difficilmente definibile, astenia intensa, irritabilità, incapacità a svolgere uno sforzo fisico o mentale;

b) disturbi digestivi: fame spasmodica, polidipsia per sensazione di secchezza delle fauci, dolori addominali (crampi da fame per ipersecrezione gastrica) si da simulare un'ulcera intestinale, o una colica biliare, renale o un'appendicite acuta. Talvolta diarrea, vomito ed ematemesi;

c) disturbi cardiovascolari: raramente angina o infarto veri, varie aritmie, talvolta ipotensione;

d) disturbi respiratori: raramente crisi asmatiche acute o di edema polmonare;

e) disturbi del sistema nervoso autonomo: ansietà, depressione, palpitazioni, pallore, salivazione, sudorazione profusa, lacrimazione, congestione delle mucose;

f) disturbi del sistema nervoso centrale: disturbi della sensibilità, accompagnati da crisi convulsive, contratture muscolari, emiplegie o paraplegie o monoplegie, paralisi dei nervi cranici, oftalmoplegia, nistagmo, ambliopia. Il sistema extrapiramidale può essere coinvolto con tremori, rigidità, crisi coreoatetose;

g) disordini psichici: stato di confusione o agitazione che simula l'ubriachezza, comportamento aggressivo o indecente, riso smodato, melancolia, tentativi di suicidio, crisi maniacali o isteriche.

2. *Sintomi delle forme croniche di ipoglicemia.*

a) Sindromi neuropsichiatriche: tali manifestazioni dell'ipoglicemia sono ingannevoli si da poter condurre, nella pratica clinica, a diagnosi erronee: epilessia, psicosi, sindromi depressive, isteria, alcolismo, sindromi vascolari cerebrali, tumori cerebrali, encefaliti, ipotensione arteriosa. Altre manifestazioni neuropsichiatriche osservabili sono:

afasia e aprassia, movimenti coreoatetosi, parkinsonismo, mioclonie, vertigini, disturbi del *visus*.

L'EEG negli stati ipoglicemici mostra in generale una diffusa sofferenza cerebrale; in caso di crisi convulsive si possono osservare attività lente theta o delta.

b) Sindromi muscolari: più facilmente alterazioni muscolari sono osservabili a livello dei muscoli interossei, ma molti gruppi muscolari possono essere colpiti, con riduzione dei riflessi osteotendinei; l'EMG mostra segni di tipo neurogeno. Raramente sono osservate lesioni muscolari degenerative.

Diagnosi

La diagnosi differenziale dell'ipoglicemia spontanea nell'adulto non presenta grandi difficoltà se vengono tenute a mente le varie possibilità etiologiche e diagnostiche. Essa si basa sui seguenti rilievi: 1) anamnesi e osservazione del decorso clinico; 2) livello della g. a digiuno dopo dieta normale e durante tre giorni di digiuno; 3) prova di carico orale di glicoso protratto per 5 h; 4) prova alla tolbutamide; 5) prova alla leucina; 6) prova al glucagone; 7) livelli plasmatici di insulina in condizione di base e durante prove diagnostiche dinamiche; 8) prova al fruttosio e al galattosio; 9) prove di funzione epatica; 10) infusione di alcol; 11) determinazione degli anticorpi antiinsulina; 12) valutazione della funzione ipofisaria e surrenalica.

I segni e i sintomi che differenziano il coma ipoglicemico spontaneo da quello diabetico chetoacidotico vengono illustrati nella tab. II.

TAB. II. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL COMA IN PAZIENTI DIABETICI

	Ipoglicemico	Chetoacidotico
Anamnesi	riduzione apporto alimentare, eccessi di insulina, aumentato esercizio fisico	terapia insufficiente, infezioni, alterazioni gastrointestinali
Inizio	improvviso	graduale (molte ore)
Decorso	ansia, sudorazione, fame, cefalea, incoordinazione motoria, convulsioni, coma	poliuria, polidipsia, nausea, vomito, sonnolenza, astenia, dolori addominali, coma
Dati obiettivi	cute pallida e umida, polso celere, midriasi, pressione arteriosa normale o elevata, iperreflessia	cute secca, respiro di Kussmaul con odore di acetone, pressione arteriosa ridotta, tensione oculare ridotta
Dati chimico-clinici	assenza di glicosuria e chetonuria, ipoglicemia, CO_2 sierico normale	glicosuria e chetonuria presenti, iperglicemia, CO_2 sierico basso

Terapia

La crisi ipoglicemica acuta va trattata con la somministrazione di zucchero e glicoso *per os* se il paziente è ancora sveglio, altrimenti una soluzione di glicoso (al 5% o 40% a seconda della gravità dell'episodio) dovrà essere iniettata per via venosa. La somministrazione contemporanea di glucagone (1 mg intramuscolo) e di cortisone (100-300 mg di idrocortisone intramuscolo o endovena)

potranno essere utili; successivamente il paziente dovrà essere nutrito con carboidrati a lento assorbimento (amidi).

Più recentemente sono stati impiegati alcuni farmaci ad effetto iperglicemizzante (v. IPERGLICEMIZZANTI FARMACI): a) diazossido, farmaco a struttura benzotiadiazinica, spesso in associazione a diuretici tiazidici, che agisce sia attraverso un meccanismo pancreatico d'inibizione della secrezione insulinica, sia attraverso effetti extra-pancreatici; b) streptozocina: antibiotico diabetogeno per sua specifica citotossicità per le cellule β del pancreas.

Iperglicemia

L'importanza di un adeguato apporto di glicoso all'organismo è ovvia, ma le ragioni per evitare un'eccessiva elevazione della g. sono più sottili. Il glicoso non è tossico, infatti è possibile iniettarne in vena grandi quantità con nessuno o scarsi effetti clinici. Le turbe osservabili nella iperglicemia cronica sono, d'altra parte, in relazione sia alla perdita del glicoso attraverso il rene, per incapacità dei tubuli a riassorbire tutto lo zucchero filtrato (tale processo richiede un consumo di energia), sia a tutti i disordini ormonali e metabolici come causa o effetto dell'iperglicemia stessa.

Il diabete mellito è una condizione clinica in cui l'alterazione metabolica ha caratteri comuni a quella indotta dalla carenza di insulina, anche se altri fattori sembrano contribuire alla comparsa del quadro morboso con le sue gravi complicanze vascolari e neurologiche.

Fattori genetici: a) formazione di frammenti anomali di ormone somatotropo che inducono un'alterata sintesi di collagene e un ispessimento della membrana basale dei capillari; b) alterazione della funzione α e β insulare pancreatica; c) aumento della suscettibilità delle insule ad un danno virale con possibile formazione di anticorpi antiinsula.

Fattori ambientali: a) l'obesità rappresenta un fattore ambientale che impone un continuo stress per il meccanismo di sintesi e di secrezione dell'insulina; b) farmaci: glicocorticoidi, contraccettivi, diuretici, etc.; sembrano indurre una resistenza periferica all'insulina.

V. anche: COMA (IV, 791); DIABETE MELLITO (IV, 2301); GLICOSO; GLICOSURIE; INSULINA.

Bibliografia

- Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
 Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York.
 Laurent J., Debry G., Floquet J., *Hypoglycemic Tumours*, 1971, Excerpta Medica, Amsterdam.
 Martin C. R., *Textbook of Endocrine Physiology*, 1976, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Montgomery R., Dryer R. L. et al., *Biochemistry*, 1977, Mosby, St. Louis.

GUIDO TAMBURRANO

CHIMICA CLINICA

Principi dei metodi utilizzati per la determinazione della glicemia

Per oltre 100 anni il problema della determinazione del glicoso nei fluidi organici ha tenuto impegnati i chimici clinici. I primi risultati tecnicamente accettabili si ebbero nei primi decenni del secolo. Da allora gli sforzi furono costantemente indirizzati verso il raggiungimento della specificità dei metodi.

Prima di passare alla descrizione dettagliata dei metodi oggi maggiormente diffusi, sia di quelli manuali sia di quelli automatici, è opportuno fare una rassegna delle principali reazioni chimiche sfruttate per la determi-

nazione della g. Queste fondamentalmente si distinguono in tre gruppi, che possono permettere: 1) la determinazione delle sostanze riducenti; 2) la determinazione degli idrati di carbonio totali; 3) la determinazione enzimatica del glicoso.

Determinazione delle sostanze riducenti

I metodi per primi usati nella determinazione della g. si basano su reazioni (a cui sotto accenneremo) che danno come risultato una misura non solo del glicoso e degli altri zuccheri riducenti ma anche di altre sostanze riducenti, come la creatina, la creatinina, l'ac. urico, l'ac. ascorbico, il glutatione, la cisteina, etc. Per questa loro aspecificità, tali metodi dovrebbero essere sempre meno usati in un moderno laboratorio di chimica clinica per essere sostituiti, sia pure gradualmente, con i metodi enzimatici.

Alcuni dei metodi in questione utilizzano la reazione per la quale in soluzione alcalina, a caldo, lo ione ferricianuro, giallo, è ridotto dal glicoso e da altre sostanze riducenti a ione ferrocianuro, incolore:



Il grado di riduzione del ferricianuro può essere valutato in vari modi: i più comuni si basano sull'impiego di ferricianuro in eccesso e sulla determinazione del ferricianuro rimasto o del ferrocianuro formato dopo la reazione. La tecnica di valutazione più usata è quella basata sulla misura fotometrica (assorbanza a 420 m μ) del ferricianuro: la diminuzione del colore giallo dovuto al ferricianuro è equivalente alla concentrazione delle sostanze riducenti. La soluzione del reattivo al ferricianuro che non ha reagito (bianco), presenta il massimo di assorbimento. Le misure relative alla g. entro il raggio dei suoi valori bassi e normali sono meno precise, perché le letture vengono fatte su piccole differenze fra alti valori di assorbimento. Maggior precisione può essere raggiunta con l'introduzione di tecniche automatiche.

I metodi che usano il rame come ossidante sono più specifici di quelli al ferricianuro, per il più basso potenziale *redox* dello ione rameico. Il ferricianuro, infatti, ossida più facilmente sostanze diverse dagli zuccheri. Tra i metodi che usano come ossidante gli ioni rameici, particolare fortuna hanno avuto quelli introdotti da Folin, Somogyi, Benedict. Gli ioni rameici in soluzione alcalina, a caldo, vengono ridotti dal glicoso (e da altre sostanze riducenti) a ioni rameosi formando ossidulo di rame, Cu_2O . Per impedire un precipitato di $\text{Cu}(\text{OH})_2$, alla soluzione del reattivo vengono aggiunti sali dell'ac. citrico o tartarico, che formano dei complessi stabili con gli ioni rameici. La riossidazione degli ioni rameosi per mezzo dell'ossigeno dell'aria è quasi completamente eliminata, usando provette di reazione provviste di una strozzatura che diminuiscono l'area di contatto liquido-aria, o aggiungendo al reattivo sodio solfato (18%) che diminuisce la solubilità dell'ossigeno. Quando le condizioni di reazione sono strettamente controllate, la quantità di Cu_2O prodotto è direttamente proporzionale al glicoso e alle altre sostanze riducenti eventualmente presenti. Per la valutazione del Cu_2O prodotto descriviamo alcuni dei procedimenti usati.

Reagente di Folin (ac. fosfotungstico-fosfomolibdico): l'ac. fosfomolibdico che si ottiene in determinate condizioni da ac. fosforico e ac. molibdico:



ossida il Cu_2O , originando un composto di non ben nota composizione, il blu di molibdeno. Questo reattivo fu introdotto da Folin e Wu nel metodo che essi adottarono nel 1927. Tale

metodo, che prevedeva la precipitazione delle proteine del sangue con ac. tungstico, è stato quello che ha trovato la più larga diffusione nei quarant'anni che seguirono. Questo procedimento è attualmente poco usato.

Procedimento di Nelson-Somogyi: Nelson (1944) introdusse un metodo che usa arsenomolibdato (v. sotto), comunemente noto come metodo di Nelson-Somogyi. Il colore che si sviluppa con l'arsenomolibdato è più stabile di quello originato dal fosfomolibdato e la reazione è più sensibile.

Reagente alla neocuproina: è specifico per il Cu^+ e il colore stabile che si forma è 30 volte più intenso di quello formato con ac. fosfomolibdico. Questa tecnica è stata adottata anche per gli AutoAnalyzer[®] (v. sotto).

Determinazione degli idrati di carbonio totali

Con questo tipo d'indagini si dosano, oltre al glicoso, tutti gli altri idrati di carbonio, l'ac. glicuronico, etc.

I derivati disidratati degli zuccheri (ottenuti trattando questi con ac. solforico, a caldo) reagiscono con composti fenolici dando prodotti di condensazione colorati. La reazione più comune è quella con l'antrone descritta da Dreywood.

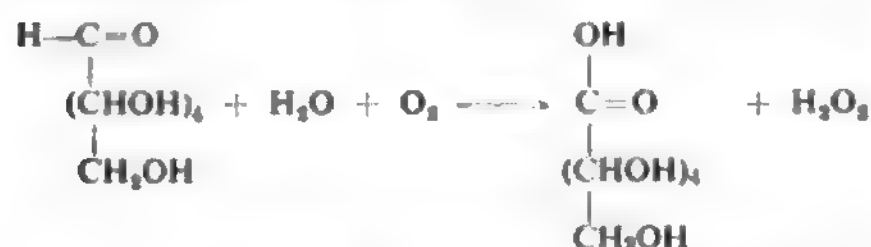
Anche le amine aromatiche come l'anilina, la benzidina, l'*o*-toluidina, reagiscono in soluzione solforica o acetica, a caldo, col glicoso e gli altri idrati di carbonio, originando derivati colorati.

Attualmente è molto diffusa la determinazione del glicoso con *o*-toluidina (metodo di Hultman). Questo metodo fu adottato da Dubowski (1962) per la determinazione del glicoso in campioni di sangue deproteinizzato con ac. tricloroacetico. La reazione è molto rapida; infatti un colore stabile verde si sviluppa dopo riscaldamento a 100 °C per 10 min. L'assorbanza è misurata a 630 o 635 m μ . Va rilevato che il metodo di Hultman non dosa tutti gli idrati di carbonio, essendo specifico per gli aldosesi.

Determinazione enzimatica del glicoso

Nessuno dei metodi che si basano sui principi ora accennati presenta caratteristiche di specificità per il glicoso: specificità che è possibile ottenere nel modo più ampio per via enzimatica, con l'uso di enzimi debitamente purificati. I procedimenti enzimatici correntemente usati sono due: uno basato sull'impiego della glicosossidasi e l'altro sulla esochinasi.

La glicosossidasi ossida il glicoso ad ac. gliconico:

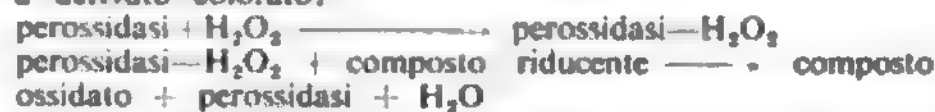


La glicosossidasi agisce solo sul β -D-glicopiranosio e appena in grado trascurabile sull' α -D-glicopiranosio. Queste due forme isomere, in soluzione, sono in equilibrio fra loro, di solito 36% per la forma α e 64% per la forma β , mentre la forma a catena aperta esiste solo in tracce.

Per ottenere una completa ossidazione del glicoso deve avvenire una completa conversione, o mutarotazione, del glicoso dalla forma α alla forma β , durante il periodo dell'incubazione con la glicosossidasi. La mutarotazione è accelerata, a determinati valori di pH, dalla temperatura e da un enzima, la mutarotasi. Poiché la mutarotazione può non essere completata durante il periodo dell'incubazione, è stato messo in evidenza che può non essere necessario per la determinazione del glicoso che tutto lo zucchero presente in un campione reagisca, a condizione

che si mantengano perfettamente costanti le condizioni del procedimento analitico.

I primi sperimentatori che usarono la glicosossidasi, calcolavano poi la concentrazione di glicoso presente nel campione per mezzo di una determinazione manometrica dell' O_2 impegnato nella reazione di ossidazione. In seguito fu introdotta una tecnica in cui veniva determinata la H_2O_2 per mezzo di una perossidasi e di un composto riducente che veniva ossidato a derivato colorato:



Per questa reazione sono state usate come cromogeni *o*-dianisidina, *o*-anisidina, *o*-toluidina.

L'altro metodo enzimatico usato per la determinazione del glicoso si basa sull'azione dell'ATP e dell'esochinasi. In presenza di questo enzima il glicoso viene trasformato in glicoso-6-fosfato che a sua volta, per mezzo di glicoso-6-fosfato-deidrogenasi, reagisce con NADP formando NADPH e 6-fosfogliconato. Il NADPH, equivalente al glicoso originariamente presente, viene determinato spettrofotometricamente misurando l'assorbanza della soluzione a 340 m μ .

Questo metodo può essere visto come il metodo di riferimento per la misura del glicoso fornendo valori più accurati rispetto a tutte le altre metodiche. Recentemente sono stati preparati reattivi alla esochinasi, sotto forma di prodotti allo stato solido da portare in soluzione al momento dell'uso, che rendono possibile l'applicazione del metodo nella routine di laboratorio. Il metodo alla esochinasi è stato anche adottato in tecniche analitiche automatizzate.

Specificità dei metodi per la determinazione del glicoso

Specialmente con i metodi più vecchi per la determinazione della g., molti dei quali ancora in uso, vengono determinate, oltre al glicoso, quantità variabili di altre sostanze riducenti e cromogene che in generale sono definite «saccaroidi» (termine introdotto originariamente da Benedict per indicare sostanze riducenti non fermentabili).

Il glutatione è stato identificato come uno dei principali «saccaroidi». Nel metodo di Folin-Wu si considera che il suo apporto alla frazione dei «saccaroidi» sia del 37%. Tale interferenza però viene quasi completamente rimossa quando la deproteinizzazione viene fatta con Zn^{2+} . L'ergotioneina pure contribuisce alla frazione dei «saccaroidi». La creatinina, l'ac. urico e l'ac. ascorbico danno un apporto di 2-3 mg/100 ml sui filtrati tungstici. Gli aminoacidi cistina, tirosina, triptofano, glicina, ac. aspartico, ac. glutammico contribuiscono con un apporto però molto piccolo. Interferiscono pure l'ac. omogentisico, la creatina e i fenoli. Infine, porta un notevole contributo l'ac. glicuronico, anche quando l'analisi venga eseguita sui filtrati deproteinizzati con Zn^{2+} : il sangue normale ne contiene 3-9 mg/100 ml.

Un indubbio contributo al miglioramento dei procedimenti analitici tradizionali, tendente all'allontanamento delle sostanze che possono interferire con la determinazione del glicoso, è stato dato dall'introduzione delle tecniche di dialisi a cui viene sottoposto il campione prima dell'analisi. Come si dirà più avanti, tale tecnica è stata adottata in uno dei metodi automatici, attualmente molto diffuso nei laboratori di analisi cliniche.

Il punto critico del problema relativo alle sostanze interferenti nella determinazione del glicoso coi metodi tradizionali, in particolare col metodo classico di Folin-Wu, riguarda la notevole variabilità con cui tali sostanze sono presenti. Ed è ciò che ha spinto gli sperimentatori ai vari

tentativi di ricerca di metodi specifici. Indubbiamente il successo maggiore si è avuto con l'introduzione delle tecniche enzimatiche.

In una valutazione generale dei metodi enzimatici, mentre da una parte risultano senz'altro evidenti i vantaggi che si ottengono dalla maggiore specificità, dall'altra ne vanno anche delineati i limiti, che s'identificano essenzialmente nell'uso di reagenti poco stabili e più costosi e nell'influenza esercitata da inibitori enzimatici (v. sotto).

Valori normali di glicoso nel sangue intero e nel plasma

La concentrazione normale del glicoso nel sangue intero, quando la determinazione viene eseguita con metodi altamente specifici (v. sotto: *metodo enzimatico della glicosossidasi-perossidasi*) varia fra 60 e 95 mg/100 ml. La concentrazione del glicoso è uniforme nella fase acquosa del plasma e degli eritrociti. Poiché la fase acquosa del plasma è maggiore di ca. il 12% di quella del sangue intero, ne deriva che la concentrazione del glicoso nel plasma è ca. del 12% più alta che nel sangue intero. Generalmente si considerano valori normali per il glicoso nel plasma o nel siero quelli compresi fra 70 e 105 mg/100 ml.

Variando la quantità del glicoso del sangue in funzione del rapporto plasma/globuli, e considerando che gli eritrociti contengono composti con gruppi sulfidrilici (glutathione, ergotioneina) che interferiscono nella determinazione del glicoso coi metodi tradizionali, è preferibile determinare il glicoso nel siero o nel plasma. I «saccaroidi» aumentano i valori apparenti del glicoso del sangue di ca. 10-30 mg/100 ml (metodo di Folin-Wu). I valori normali, includendo i «saccaroidi», diventano così 80-120 mg/100 ml e sono indicati erroneamente come «zuccheri del sangue»: il termine esatto è «sostanze riducenti totali».

Causa la variazione dei valori normali del glicoso tra plasma (o siero) e sangue intero (pur premettendo che generalmente i laboratori d'analisi danno i valori di g. sul sangue intero) e la mancanza di specificità di certi metodi di determinazione tuttora in uso, si crea una notevole confusione nella interpretazione e nel confronto dei valori riportati da laboratori diversi.

Stabilità del glicoso nei campioni di fluidi fisiologici

I campioni di sangue intero, per effetto della glicolisi, sono soggetti ad una diminuzione del glicoso che, a temperatura ambiente, è approssimativamente del 7% in 1 h. Poiché responsabili della glicolisi sono gli eritrociti e i leucociti, nei campioni di siero e di plasma la concentrazione del glicoso è generalmente stabile per circa 8 h a temperatura ambiente, e fino a 72 h a 4 °C. La glicolisi può pure essere prevenuta, e il glicoso stabilizzato anche per 24 h, aggiungendo ai campioni di sangue fluoruro di sodio. Per impedire in modo efficiente anche la coagulazione è consigliabile usare una combinazione di fluoruro e ossalato, per es. una miscela composta da 2 mg di ossalato di potassio e 2,5 mg di fluoruro di sodio per 100 ml di sangue. È opportuno ricordare che i fluoruri inibiscono l'attività dell'ureasi: conseguentemente i campioni così trattati non sono adatti per il procedimento enzimatico nella determinazione dell'urea (v. AZOTEMIA).

Metodo di Somogyi-Nelson

Con il metodo proposto da questi AA. il sangue intero, o il plasma, o il siero, viene deproteinizzato con idrossido di zinco, ottenendosi un filtrato o centrifugato povero di sostanze riducenti diverse dagli zuccheri. Il liquido de-

proteinizzato è scaldato con una soluzione alcalina di sale rameico. Come detto in precedenza, gli ioni rameici ossidano il glicoso, riducendosi a ioni rameosi, che a loro volta riducono una quantità equivalente di arsenomolibdato sviluppando un colore con un massimo di assorbanza a 530 mμ. La misura colorimetrica dell'intensità del colore permette la determinazione quantitativa del glicoso presente nel campione.

Reattivi.

- 1) Idrato di sodio 1 N: si sciolgono 8 g d'idrato di sodio in gocce in ca. 100 ml d'acqua. A freddo si diluisce a 200 ml.
- 2) Solfato di zinco al 5%: si sciolgono 50 g di solfato anidro di zinco in 1 l d'acqua.
- 3) Idrato di sodio 0,08 N: si sciolgono 3,15 g d'idrato di sodio in gocce in 1 l d'acqua.
- 4) Solfato di rame al 10%: si sciolgono 10 g di $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 100 ml d'acqua.
- 5) Reattivo alcalino al rame: si sciolgono 28 g di fosfato bisodico e 40 g di citrato sodico potassico (sale di Rochelle) in 700 ml di acqua. Agitando si aggiungono lentamente 100 ml di sodio idrato 1 N e 80 ml della soluzione di solfato di rame. A questa soluzione si aggiungono ancora 180 g di solfato di sodio anidro e si diluisce ad 1 l. Se si osserva un precipitato dopo alcuni giorni, si filtra.
- 6) Reattivo arseno-molibdico: si sciolgono 25 g di molibdato di ammonio in 450 ml d'acqua. Si aggiungono 21 ml di ac. solforico concentrato e 25 ml di una soluzione contenente 3 g di arseniato bisodico ($\text{Na}_2\text{HAsO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e si lascia la soluzione a 37 °C per 48 h. Il colore deve essere giallo. Il reattivo si scarta se diventa verde o blu.
- 7) Ac. benzoico, soluzione satura: si sciolgono a caldo 2 g di ac. benzoico in 500 ml di acqua.
- 8) Soluzione standard di glicoso: si scioglie 1 g di glicoso puro, anidro, in un piccolo volume d'acqua, in un palloncino tarato da 100 ml. Si porta a volume con soluzione satura di ac. benzoico.

Curva di taratura. - Diluire 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, ml della soluzione di glicoso a 10 ml con acqua. Si ottengono così le soluzioni standard di glicoso alla concentrazione rispettivamente di 50, 100, 200, 300, 400 mg/100 ml. 1 ml di ciascuna soluzione viene trattato allo stesso modo che si dirà sotto per il campione di sangue. Si misura l'assorbanza di queste soluzioni contro il bianco. Si prepara una curva di taratura diagrammando i valori di assorbanza contro le corrispondenti concentrazioni.

Procedimento di analisi. - In tre provette da centrifuga di ca. 15 x 125 mm si mettono i volumi indicati di seguito, nell'ordine, rispettivamente per Bianco, Campione, Standard:

	Bianco	Campione	Standard
Acqua, (ml)	1,0	0	0
Standard di glicoso, (ml)	0	0	1,0
Sangue, plasma, siero, (ml)	0	1,0	0
Sodio idrato 0,08 N, (ml)	7,0	7,0	7,0
Zinco solfato, (ml)	2,0	2,0	2,0

Dopo ogni aggiunta si deve mescolare. Si deve aspettare 5 min prima di aggiungere zinco solfato, dopo l'aggiunta dell'idrato di sodio.

Si centrifuga ogni provetta per 5 min e si trasferisce 1,0 ml del sopranatante in una provetta per analisi dello zucchero (preferibile una provetta di Folin-Wu), tarata a 25 ml.

Ad ogni provetta si aggiungono 2 ml di reattivo alcalino al rame, mescolando adeguatamente. Si scaldano le provette per 15 min in un bagno di acqua bollente. Si raffreddano poi in acqua corrente. Si aggiunge ad ogni provetta 1 ml di reattivo arseno-molibdico, si agita e si diluisce a 25 ml.

Si misura l'assorbanza a 530 mμ, contro il bianco: la concentrazione del glicoso, corrispondente alla lettura colorimetrica

è data dalla curva di taratura. Come controllo interno della curva di taratura, contemporaneamente ai campioni di sangue si sottopone allo stesso procedimento di analisi lo standard a concentrazione 100 mg/100 ml.

Determinazione quantitativa del glicoso col metodo della *o*-toluidina (metodo di Hultman, modificato)

Il glicoso reagisce con l'*o*-toluidina a caldo, in acido acetico glaciale, originando una N-glicosilamina che presenta un massimo di assorbimento a 625 mμ.

Reattivi.

5 g di tiourea e 90 ml di *o*-toluidina vanno diluiti a 1 l con ac. acetico glaciale.

Soluzione standard di glicoso: 100 mg di glicoso sciolti in 100 ml di acqua distillata.

Procedimento.

In 3 provette contraddistinte con x (campione), s (standard), b (bianco), mettere 5 ml di reattivo alla *o*-toluidina e rispettivamente: 0,1 ml di siero o plasma
0,1 ml di soluzione standard
0,1 ml di acqua.

Mescolare e mettere in un bagno termostatico a 100 °C tenendole per 10 min. Tolate le provette, si lasciano raffreddare le soluzioni e si legge la assorbanza del campione (Ax) e dello standard (As) contro il bianco. Si calcola la concentrazione del glicoso in mg/100 ml dal rapporto:

$$\frac{Ax}{As} \times 0,1 = \frac{100}{0,1}$$

Con questo metodo si considerano valori normali rispettivamente per il sangue e per il siero 60-100 mg/100 ml e 70-110 mg/100 ml.

Metodo enzimatico della glicosossidasi-perossidasi

Reattivi.

1) Soluzione tampone fosfato 0,10 M, pH 7; contenente 40 μg/ml di perossidasi e 250 μg/ml di glicosossidasi.

2) Soluzione di *o*-dianisidina - HCl, 6,6 mg/ml.

3) Soluzione standard di glicoso, 100 mg/100 ml.

Si prepara giornalmente il reattivo fresco per l'analisi del glicoso mescolando, in un recipiente scuro:

4) 100 parti della soluzione 1) con 1 parte della soluzione

2). La soluzione così ottenuta è stabile per un giorno se tenuta a temperatura ambiente, al riparo dalla luce diretta.

5) Soluzione di ac. perclorico per la deproteinizzazione: 2,85 ml di ac. perclorico al 70% in 100 ml d'acqua.

Procedimento.

A 0,1 ml di sangue si aggiungono 0,9 ml della soluzione 5) per la deproteinizzazione, quindi si filtra o si centrifuga.

In tre distinte provette si mette rispettivamente:

Bianco, 0,2 ml di acqua distillata,

Standard, 0,2 ml della soluzione standard,

Campione, 0,2 ml di filtrato o di sopranatante.

A ciascuna provetta successivamente si aggiungono 5 ml della soluzione 4). Si mescola e si lascia incubare per 35 min a temperatura ambiente, evitando l'esposizione alla luce diretta.

Si legge alla lunghezza d'onda di 430-480 mμ l'assorbanza della soluzione del campione e dello standard, contro il bianco. Si calcola il valore di glicoso del campione in mg/100 ml, dal rapporto dell'assorbanza del campione e dello standard, e moltiplicando per 100.

I valori del « vero glicoso », normali, che si ottengono con questo metodo sono rispettivamente, per sangue intero e siero o plasma, 60-95 e 70-105 mg/100 ml. Il metodo enzimatico ora descritto per la determinazione del glicoso è stato anche applicato in procedimenti semiautomatici e automatici.

Si ritiene opportuno sottolineare che diverse sono le sostanze che inibiscono l'attività enzimatica della glicosossidasi o che interferiscono nell'analisi o nella lettura fotometrica: vitamina

C, quando la concentrazione sia superiore a 5 mg/100 ml, ac. urico, catecolo, glutazione, cisteina: la loro presenza provoca sempre una diminuzione del colore della soluzione di reazione del glicoso. La bilirubina e l'emolisi provocano un aumento dei valori ottenuti dalla lettura colorimetrica.

Metodo automatico

Diverse sono le apparecchiature disponibili, e sempre più utilizzate, per la determinazione automatica della g. Esse si basano su diversi principi di funzionamento e si avvalgono di metodiche analitiche sia basate su reazioni chimiche tradizionali (riduzione di ioni rameici o ferrici) che su reazioni di tipo enzimatico, con orientamento preferenziale per queste ultime.

Si ritiene utile descrivere, come esempio illustrativo, il funzionamento di un AutoAnalyzer [®], uno degli apparecchi più diffusi nei laboratori di chimica clinica.

Uno dei metodi analitici si basa sul principio della riduzione, alla temperatura di 87 °C e in ambiente alcalino, da parte del glicoso, di un chelato rameico-neocuproina, dando origine ad un complesso rameoso-neocuproina fortemente colorato. L'assorbanza viene misurata alla lunghezza d'onda di 460 mμ in una celletta di 15 mm di cammino ottico.

Reattivi.

1) Rame di neocuproina. Solfato di rame pentidrato: 0,2 g, neocuproina idrocloridica: 0,4 g, Brij-35[®] (soluzione al 30%): 1 ml, acqua distillata: 1 l.

2) Carbonato di sodio. Carbonato di sodio: 26,5 g, Brij-35[®] (soluzione 30%): 1 ml, acqua distillata: 1 l.

3) Cloruro di sodio. Cloruro di sodio: 9 g, Brij-35[®] (soluzione al 30%): 1 ml, acqua distillata: 1 l.

4) Soluzioni standard di glicoso: si preparano diluendo la soluzione madre (10 g di glicoso in 1 l di soluzione saturata di ac. benzoico in acqua distillata) nel modo indicato di seguito:

ml di soluzione madre	diluiti a	concentrazione mg/100 ml
25	500 ml	50
50	500 ml	100
75	500 ml	150
100	500 ml	200
125	500 ml	250
150	500 ml	300

Procedimento.

La sola operazione manuale da compiere consiste nel riempire con una serie completa degli standard indicati al punto 4), e con i campioni di sangue da analizzare le cuvette di plastica inserite nel piatto portacampioni dell'apparecchiatura.

Le principali operazioni automatiche sono: 1) prelievo e dosaggio del campione e dello standard; 2) prelievo e dosaggio dei reattivi; 3) mescolamento del campione e dei reattivi; 4) dialisi; 5) reazione del glicoso col reattivo; 6) lettura fotometrica e registrazione grafica. Con questa metodica si possono effettuare fino a 120 determinazioni all'ora.

Per il calcolo si traccia una curva standard diagrammando i valori delle densità ottiche ottenute per ogni standard, contro le corrispondenti concentrazioni del glicoso. Su questa curva vengono calcolate le concentrazioni del glicoso dei singoli campioni di sangue analizzati.

I valori che si ottengono con il procedimento automatico descritto sono confrontabili con quelli che si ottengono col metodo manuale di Somogyi-Nelson (valori normali 70-110 mg/100 ml).

Il glicoso può essere determinato nel siero, oppure nel plasma o nel sangue intero, dopo aggiunta di un anticoagulante (ad es. una miscela di ossalato-fluoruro).

GLICEMIA

Per quanto riguarda la separazione e la determinazione del glicoso nel sangue con metodi cromatografici si rimanda a quanto detto, sull'impiego di questi metodi, nella voce GLICOSURIE. V. anche: CROMATOGRAFIA.

Bibliografia

- Bodansky O., Latner A. L., *Advances in Clinical Chemistry*, XV, 1972, Academic Press, New York.
Henry R. J., *Clinical Chemistry, Principles and Technics*, 1974, 2 ed., Harper & Row, New York.
Lynch M. J., Raphael S. S. et al. eds., *Medical Laboratory Technology and Clinical Pathology*, 1969, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
Passey R. B. et al., *Clin. Chem.* 1977, 23, 131.
Tietz N. W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 1970, Saunders, Philadelphia.

GINO MORISI

GLICERIDI: v. LIPIDI.

GLICERINA

Sin.: glicerolo; alcol glicerico. - *F.* *glycérine*. - *I.* *glycerin*. - *T.* *Glyzerin*; *Ölsüss*. - *S.* *glicerina*.

La glicerina è un alcol trivalente, corrispondente al triidrossipropano (1, 2, 3-propandiolo); ed è il costituente fondamentale degli oli e dei grassi vegetali, dai quali può essere ottenuta come sottoprodotto nella produzione di saponi e di acidi grassi.

La g. trova molteplici impieghi: come solvente, dolcificante, emolliente, nella produzione dei saponi liquidi, di cosmetici, della dinamite, etc.

V. GLICEROLO.

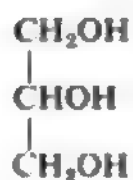
RED.

GLICEROLO

Sin.: glicerina; alcol glicerico. - *F.* *glycérol*. - *I.* *glycerol*. - *T.* *Glyzerin*. - *S.* *glicerina*.

Chimica e biochimica

È un composto organico della serie alifatica appartenente alla classe degli alcoli (v.). È un alcol trivalente dalla seguente formula di struttura:



Ha p. m. 92,09; p. e. + 290 °C; d 1,260°.

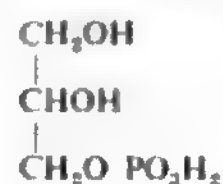
È un liquido oleoso, incolore, di sapore dolciastro, di lieve odore caratteristico non sgradevole. Esposto all'aria assorbe acqua. È miscibile con acqua in ogni proporzione; solubile in alcol, insolubile in etere, cloroformio e negli oli fissi e volatili. Per riscaldamento con sostanze disidratanti si trasforma in acroleina: $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CHO}$.

La fonte più importante per la produzione industriale del glicerolo è costituita dai grassi (v. sotto). Da questi lo si può ottenere per saponificazione (nella fabbricazione dei saponi), o per scissione idrolitica operata in presenza di acqua ad elevata temperatura e sotto forte pressione.

Mentre in biochimica gli alcoli polivalenti lineari della serie del sorbitolo, mannitolo, dulcitol sono poco interessanti, grande importanza biologica assume invece il g.

Questo alcol proviene in gran parte, negli organismi, dall'idrolisi e saponificazione dei grassi a livello intestinale o del tessuto adiposo. Il g. forma facilmente esteri con acidi inorganici (in maniera peculiare con l'ac. fosforico) e organici (prevalentemente con acidi grassi). L'estere con

l'ac. fosforico, l' α -glicerofosfato, dalla seguente formula:



è un importantissimo composto intermedio implicato nel metabolismo dei carboidrati (v. GLICIDI) e dei lipidi (v.).

Il g. è un componente basale dei *trigliceridi* (v. LIPIDI) e dei *fosfolipidi* (v.). In questi ultimi esso è presente in forma esterificata con l'ac. fosforico e con gli acidi grassi, costituendo il cosiddetto *ac. fosfatidico*, precursore strutturale comune alla maggior parte dei fosfolipidi cellulari.

Il precursore più importante dei lipidi nell'organismo, nonché la forma attiva dal punto di vista metabolico del g., è l' α -glicerofosfato, sopra riportato. Quest'ultimo deriva nei tessuti o dalla fosforilazione del g. libero ad opera dell'enzima *glicerochinasi* o per riduzione dell'*idrossiacetone fosfato*, secondo il seguente schema di reazione, catalizzata dalla *glicerofosfato-deidrogenasi*, NADH-specifica:



La prima reazione avviene quasi esclusivamente nel fegato e nel rene, mentre è poco evidente nel tessuto adiposo, cuore e intestino. La seconda reazione lega la *glicolisi* o fermentazione lattica (che avviene praticamente in tutti gli organi) alla *lipogenesi* o sintesi lipidica, in quanto permette la conversione del diidrossiacetonfosfato, che proviene dalla glicolisi, in glicerofosfato, che rappresenta il termine di passaggio verso il metabolismo biosintetico dei lipidi.

Molti ormoni influenzano le reazioni su esposte e in maniera particolare il secondo processo. L'insulina (v.), ad es., favorisce l'assimilazione del glicoso nel tessuto adiposo e la sua conversione in lipidi, a livello della trasformazione del diidrossiacetonfosfato in α -glicerofosfato. L'adrenalina e il glucagone hanno invece un effetto opposto.

Il g. è anche sostanza dal sicuro effetto *glicogenetico*. Esso cioè, previa trasformazione in glicerofosfato e successiva conversione in diidrossiacetonfosfato, mediante l'inverso della reazione enzimatica prima descritta, può fornire glicogeno alle cellule epatiche.

Il g. proveniente dai lipidi alimentari è prontamente assorbito dall'intestino tenue dopo l'idrolisi dei lipidi ad opera delle *lipasi*. Tale g., dopo essere stato assorbito, si mescola nei tessuti senza distinzione con l'altro g. formatosi per via endogena nei tessuti mediante i meccanismi enzimatici su esposti.

Il g. si trova in natura anche in forma polimerizzata, a formare i cosiddetti *acidi teicoici*, che rappresentano composti complessi costituenti le superfici esterne dei microrganismi grampositivi. Il g., come anche il ribitolo, è polimerizzato mediante legami fosfodiesterici. Gli acidi teicoici sono sintetizzati per azione di enzimi situati nelle membrane batteriche.

Bibliografia

- Ansell G. B., Hawthorne J. N., *Phospholipids: Chemistry, Metabolism and Function*, 1964, Elsevier, Amsterdam.
Vaughan M., *J. Lipid Res.*, 1961, 2, 293.
White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1968, McGraw-Hill, New York.

GIUSEPPE PORCELLATI

Farmacologia

Il g. viene usato come emolliente e demulcente per uso esterno. La sua applicazione locale sulle mucose e sulla cute (qualora questa non sia integra) comporta un'iniziale sensazione di bruciore, se il g. è concentrato, perché esso sottrae acqua ai tessuti riuscendo irritante. Questo non avviene quando la pelle è intatta e quindi impermeabile al farmaco. Il bruciore, seguito da iperemia attiva, è più intenso e duraturo se il g. viene applicato sulle mucose (ad es. congiuntiva); l'azione iperemica svolta sulla mucosa congiuntivale è stata sfruttata nel trattamento del tracoma e della cataratta.

L'azione irritante del g. sulle mucose viene sfruttata, con l'impiego di supposte rettali, nel trattamento della costipazione abituale. Sempre sulla base di un'azione irritativa si è preconizzato l'impiego del g. nel trattamento sclerosante delle varici.

Somministrato per via interna il g. ha azione purgativa, riuscendo a stimolare la peristalsi, sia in virtù dell'azione irritativa direttamente esercitata sulle cellule della mucosa intestinale, sia per effetto della disidratazione che, soprattutto se concentrato, determina a carico della mucosa stessa. Anche all'effetto purgativo di certi grassi (ad es. olio di oliva) contribuirebbe il g. liberato dall'attività enzimatica dei succhi enterico e pancreatico.

L'applicazione più recente e importante del g. è in oculistica. Infatti l'introduzione per via orale o endovenosa di questa sostanza nell'organismo come ipotonizzante oculare è un'acquisizione di considerevole portata nel trattamento di varie forme di glaucoma (v.). Il g., somministrato per via orale in soluzione al 50% alla dose di 1-1,5 g/kg di peso corporeo, riduce in modo rapido e marcato l'oftalmotono sia di occhi normali che glaucomatosi. Tale azione è dovuta esclusivamente a meccanismo osmotico rivolto elettivamente alla massa vitreale. L'efficacia del trattamento, nel diminuire la pressione endoculare, varia in rapporto alla dose e gli effetti più evidenti si sono ottenuti in glaucomi acuti con chiusura dell'angolo, trattati in fase di attacco.

In forme cliniche non interessanti il tono oculare, il g. si è mostrato un mezzo utile per ottenere in modo pratico, rapido, innocuo, l'abbassamento della tensione endoculare preoperatoria, ciò che spesso è indispensabile in diversi interventi chirurgici sul bulbo oculare. Se viene dato per bocca, il massimo di riduzione della pressione endoculare si ha in ca. 1 h dopo la somministrazione, con un ritorno al livello di pretrattamento in circa 5 h.

Il g. si è dimostrato attivo anche per iniezione endovenosa, ma il trattamento è accompagnato da ematuria. Questo inconveniente viene eliminato associando al g. l'ac. ascorbico, che è dotato già di per sé di notevole potere ipotonizzante sull'occhio sia normale sia glaucomatoso. La preparazione viene fatta estemporaneamente, data la non completa stabilità dell'associazione, ed è ben tollerata alla dose di 0,6 g/kg di g. e 0,28 g/kg di ascorbato sodico, regolando opportunamente la quantità totale di soluzione da iniettare e il tempo d'infusione. Una condizione clinica in cui il farmaco, somministrato per via endovenosa, ha trovato un valido impiego è rappresentata dall'edema cerebrale in genere e in quello posttraumatico in particolare.

I più comuni effetti collaterali di questo farmaco sono: cefalea, nausea e vomito. Occasionalmente si ha diarrea. Il g. può causare iperglicemia e glicosuria e quindi deve essere usato con cautela negli individui diabetici.

Il g., che viene usato come lubrificante per alcune siringhe, può alterare i risultati del test di laboratorio

per la valutazione dei trigliceridi nel siero col metodo enzimatico.

Bibliografia

Aiazzi-Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1969, 2 ed., Vallardi, Milano.

Biatti G. B., Bucci M. G., *Boll. Oculist.*, 1966, 45, 753.

MARCELLO BORASI

GLICIDI

F. *glucides*. - I. *carbohydrates*. - T. *Kohlenhydrate*. - S. *glucidos*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIFERIMENTI
Biochimica generale	GLICIDI; v. anche: ADENILICO CICLICO ACIDO (I, 589); ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO (I, 622); AMIDO (I, 1432); CICLI METABOLICI (III, 2209); ENZIMI (V, 2229); ISOSAMINI (VI, 296); FOTOSINTESI CIOROFILLIANA (VI, 1946); FRUTTOSO (VI, 2015); GALATTOSO (VI, 2069); GLICOGENO; GLICOPROTEINE; GLICOSIDI; GLUCOSO; IALURONICO ACIDO; LATTOSO; MALTOSSO; METABOLISMO; MUCOPOLISACCARIDI; SACCAROSO.
Fisiologia, patologia, diagnostica	GLICIDI; v. anche: ALIMENTAZIONE (I, 1096); ALIMENTI (I, 1122); CHETONEMIA (III, 2011); DIABETE MELLITO (IV, 2301); DIETETICA (V, 88); DIETOLOGIA (V, 122); FEGATO E VIE BILIARI (VI, 1133); GALATTOSAMIA (VI, 2065); GLICEMIA; GLICOGENOSI; GLUCOSURIA; GLUCAGONE; INSULINA; MANNOSIDI; PANCREAS; SALIVA.
Impieghi terapeutici	DISTRANSO (IV, 2271); FARINA (V, 2288); GLUCOSO; SOLUZIONI INFUSIONALI.

SOMMARIO GENERALE

CHIMICA E PROPRIETÀ GENERALI	col. 302
METABOLISMO DEI GLICIDI	col. 329

CHIMICA E PROPRIETÀ GENERALI

SOMMARIO

Definizione (col. 302). - Nomenclatura e classificazione (col. 303). - Osi (col. 303); Struttura e proprietà fisiche. - Proprietà chimiche. - Fermentazione. - Proprietà organolettiche. - Osi naturali. - Derivati naturali degli osi. - Ossidi (col. 321); Oligosaccaridi. - Polisaccaridi. - Eterossidi (col. 329).

Definizione

I glicidi sono sostanze organiche ternarie, composte di C, H e O, i rappresentanti più semplici delle quali sono dotati di sapore dolce, e perciò detti anche zuccheri.

Nella molecola di tali composti gli atomi di H e quelli di O si trovano, generalmente, nel rapporto di 2 a 1, come nell'acqua (H_2O), ad es.: $C_3H_6O_3$; $C_6H_{12}O_6$; $C_6H_{12}O_5$; $C_{12}H_{22}O_{11}$, etc., per cui vengono anche chiamati idrati di carbonio. Ma, né il sapore dolce, né il rapporto dell'idro-

geno all'ossigeno, sono proprietà peculiari dei g.; altre sostanze, di natura chimica diversa, quali, ad es., la *saccarina* (v.), imide dell'ac. *o*-solfobenzoico, e la *dulcina* (v.) o *p*-etossifenilurea, sono dotate di sapore dolce, centinaia di volte più intenso di quello del comune zucchero (*saccaroso*), e altre, come, ad es., l'ac. *acetico*, l'*aldeide formica*, presentano nella loro molecola H e O nello stesso rapporto in cui questi elementi sono presenti nella molecola dell'acqua, senza essere, tuttavia, g.

La definizione più corretta di queste sostanze è quella che si riferisce all'origine chimica dei termini più semplici di esse, i *monosi* o *monosaccaridi*, che si considerano prodotti di ossidazione aldeidica, o chetonica, di alcoli polivalenti.

Nomenclatura e classificazione

È nell'uso designare i g. col suffisso *-oso* e, quindi, *aldosi* o *chetosi*, secondo che sia presente, attualmente o potenzialmente, nella loro molecola, un gruppo aldeidico (v. ALDEIDI) o un gruppo chetonico (v. CHETONI). In relazione al loro diverso grado di complessità molecolare i g. vengono classificati in:

a) *osi* (*monosaccaridi* o *zuccheri semplici*), che per scissione (idrolisi) chimica, o enzimatica, non danno origine a zuccheri più semplici;

b) *osidi*, che per idrolisi danno una o più molecole di osi. Essi vengono a loro volta distinti in:

1) *oliosidi*, costituiti esclusivamente da osi e comprendenti: α) gli oligosaccaridi, composti di poche ($2 \div 6$) molecole di osi, quali i *disaccaridi*, i *trisaccaridi*, etc., onde si comportano anch'essi da sostanze cristalloidi; β) i *polisaccaridi* che risultano composti da un numero elevato (da 7 a più di 1000) di radicali di monosaccaridi e che, per la loro natura di polimeri superiori, presentano comportamento colloidale;

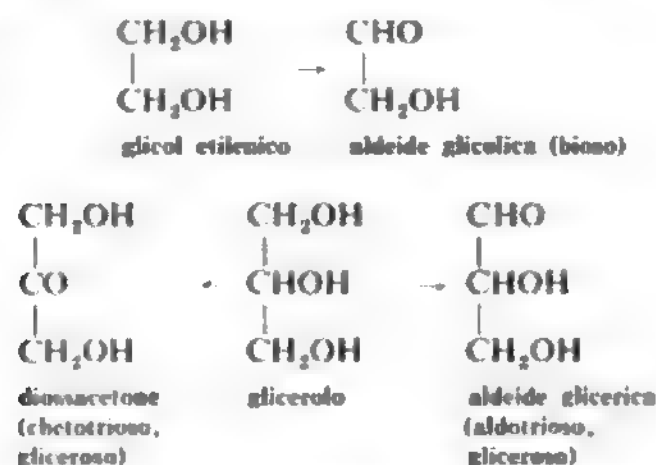
2) *eterosidi*, composti che, per idrolisi, danno origine a un osi (o a un oligoside) e a una sostanza di natura chimica del tutto diversa dai g. e perciò detta *aglicone* (v. GLICOSIDI).

Osi

Struttura e proprietà fisiche

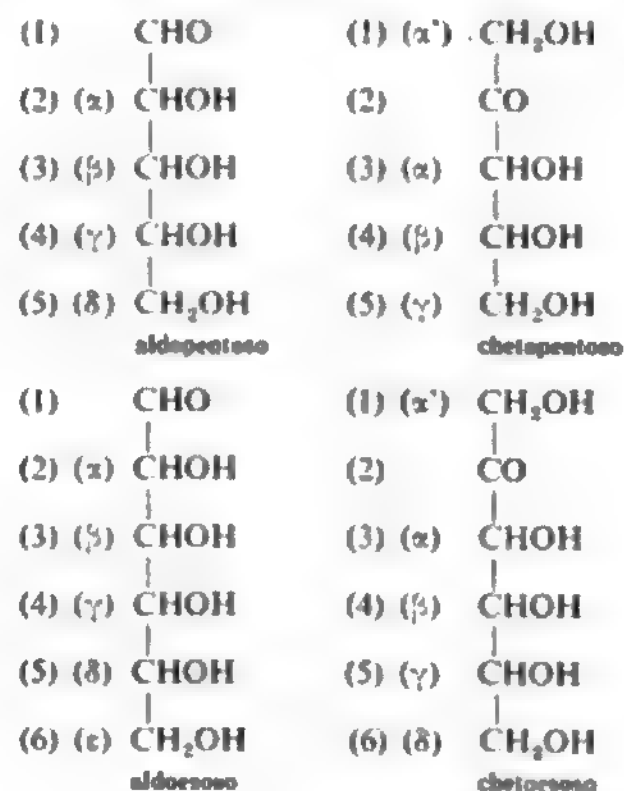
Gli osi sono sostanze bianche, cristalline, molto solubili in acqua, poco in alcol, insolubili in etere, benzene, cloroformio, benzina.

I più semplici osi, o monosaccaridi, sono: l'aldeide glicolica o bioso, derivato aldeidico del più semplice alcol polivalente, il glicol etilenico; e i due triosi: aldeide glicerica e diossiacetone, derivati, rispettivamente aldeidico e chetonico, dell'alcol trivalente glicerolo:



Aldeide glicerica e diossiacetone si ritrovano negli organismi animali quali prodotti intermedi del metabolismo di osi naturali, *aldo-*, o *cheto-pentosi*, *aldo-*, o

cheto-esosi, introdotti come alimenti. Questi derivano da alcoli polivalenti a 5 (*pentiti*) o a 6 (*esiti*) atomi di C e si rappresentano, generalmente, con le seguenti formule di costituzione:



nelle quali gli atomi di C vengono numerati progressivamente e distinti con lettere dell'alfabeto greco, a partire da α , che contrassegna l'atomo di C vicino a quello del gruppo aldeidico o chetonico.

Data l'esistenza negli aldosi e nei chetosi di atomi di C asimmetrici, cioè legati a quattro atomi o gruppi atomici differenti, rappresentando i legami proiettati nello spazio si osservano numerosi stereoisomeri (v. ISOMERIA), il cui numero teoricamente possibile è di 16 per gli aldosesi, di 8 per gli aldopentosi e per i chetoesosi, di 4 per i chetopentosi, secondo la regola di *Le Bel-Van't Hoff* per cui il numero degli stereoisomeri è uguale a 2^n , dove n = numero degli atomi di C asimmetrici presenti nella molecola. Dei 16 stereoisomeri degli aldosesi solo pochissimi esistono realmente negli organismi, mentre tutti gli altri possono ottenersi per sintesi.

Gli stereoisomeri di questo tipo sono detti anche *isomeri ottici* perché dotati della proprietà di far ruotare il piano della luce polarizzata (verso destra: varietà *destro-gira*; o verso sinistra: varietà *levogira*), di essere cioè otticamente attivi. Per ogni stereoisomero di una sostanza otticamente attiva ne esiste un altro, la cui molecola può considerarsi come l'immagine speculare di quella del primo, e che fa ruotare il piano della luce polarizzata in ugual misura ma in senso opposto, onde i 2 stereoisomeri sono anche detti *antipodi ottici*. I 16 stereoisomeri degli aldosesi, ad es., costituiscono 8 coppie di antipodi ottici.

Nell'aldeide glicerica esiste un atomo di C asimmetrico e quindi di questo semplice osi esistono due stereoisomeri:



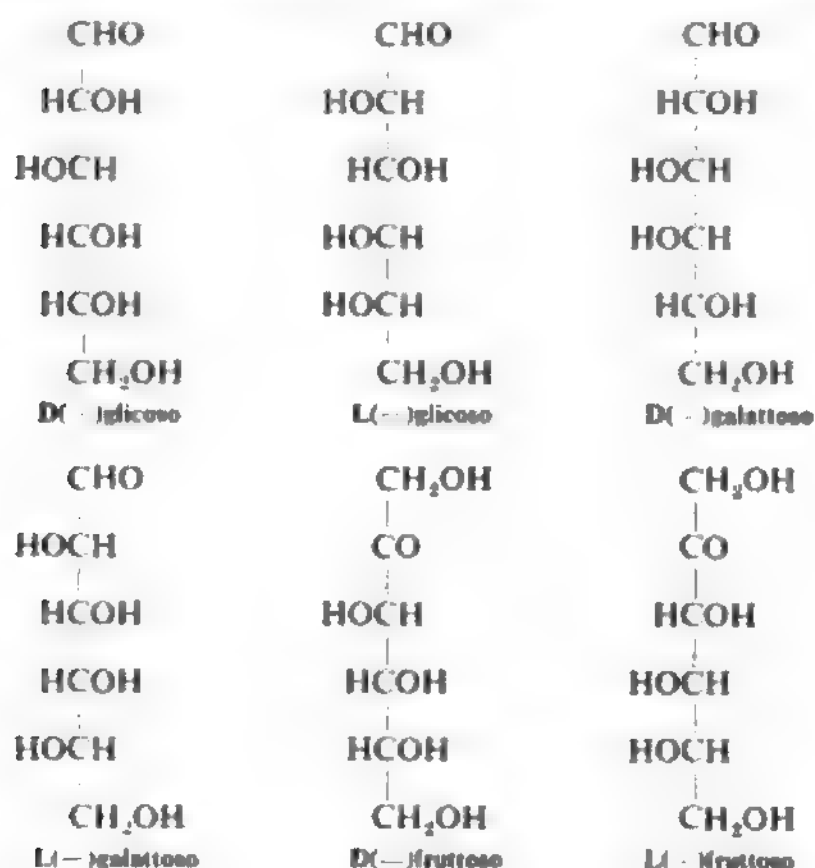
contrassegnati con le lettere D o L a seconda che si tratti della varietà *destro-* o *levogira*. Considerando tutti gli altri monosaccaridi come derivati da queste due forme dell'aldeide glicerica, presa come riferimento (essendo essa il più semplice osi con C asimmetrico), si è conve-

nuto di considerare come appartenenti alla *serie D* ed alla *serie L* gli osi nei quali figurino, rispettivamente, gli aggruppamenti:



indipendentemente dal fatto che essi facciano ruotare il piano della luce polarizzata a destra o a sinistra, proprietà questa che viene invece indicata coi segni, rispettivamente, (+) e (—). Quindi, ad es., la notazione L(—) riboso significa che si tratta di un osi appartenente alla *serie levo*, perché considerato derivato dall'aldeide L-glicerica, e *destrogiro*, in quanto fa ruotare a destra il piano della luce polarizzata. L'antipodo ottico di questo osi è il D(+) riboso.

Riportiamo le formule di costituzione del D-glicoso e L-glicoso; D-galattoso e L-galattoso; D-fruttosio e L-fruttosio:



Queste differenze di configurazione sterica rendono conto delle varie proprietà fisiche, chimiche e fisiologiche caratteristiche dei singoli monosaccaridi, quali: il potere rotatorio, la forma cristallina, la solubilità, la reattività chimica, il sapore dolce, il valore nutritivo, etc.

Circa il potere rotatorio, che rappresenta una delle proprietà fisiche più importanti di queste sostanze (v. POLARIMETRIA), ricordiamo qui che per *rotazione specifica* o *potere rotatorio specifico* s'intende il numero di gradi di cui è fatto ruotare il piano della luce polarizzata da una soluzione contenente 1 g di sostanza in 1 ml di soluzione, esaminata sotto lo spessore di 1 dm.

Esprimendo con $[\alpha]_D^{20}$ la rotazione specifica alla luce del sodio (D), e a + 20° C, con α la rotazione espressa in gradi, con l la lunghezza del tubo polarimetrico in dm, e con c la concentrazione in g per 100 ml di soluzione, si ha:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

Nella tab. I, riportata da I. S. Kleiner, sono riferiti i valori di rotazione specifica di vari g. a + 20° C.

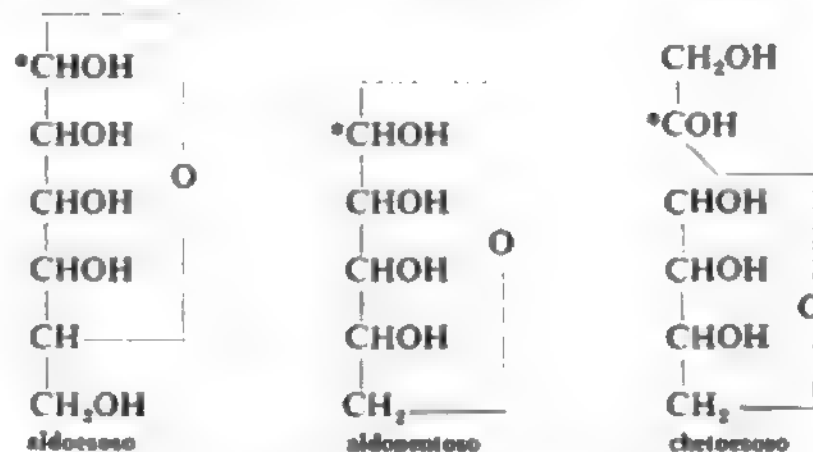
TAB. I.

D-glicoso	+ 52,5	lattoso	— 55,3
D-fruttosio	— 92,3	saccaroso	— 66,5
D-galattoso	+ 81,5	maltoso	— 137,0
L-arabinoso	+ 104,5	zucchero invertito	— 20,6
D-mannoso	+ 14,6	destrina	— 195,0
D-arabinoso	— 105,0	amido	— 196,0
D-xiloso	+ 19,0	glicogeno	+ 197,0

Se nella stessa soluzione sono presenti più g. la rotazione risultante sarà data dalla somma algebrica delle singole rotazioni; in una soluzione di D-glicoso e D-fruttosio, ad es., la rotazione potrà essere *destro*, *levo* o nulla, a seconda delle concentrazioni relative dei due osi. L'attività ottica dei g. viene utilizzata per la loro caratterizzazione e, in opportune condizioni, per la determinazione della loro concentrazione (v. POLARIMETRIA).

Questa caratteristica proprietà fisica dei g. presenta, per molti di essi, un singolare comportamento, detto *mutarotazione*, consistente nel fatto che la rotazione osservata al polarimetro va lentamente mutando per la durata di alcune ore dal momento della preparazione della soluzione fino a raggiungere un valore costante. Ad es., la rotazione di una soluzione di D-glicoso appena preparata ha $[\alpha]_D^{20} = 113^\circ$, dopo 5 min — 105°, dopo 24 h — 52,5°. Questo fatto fa pensare all'esistenza di una trasformazione tautomerica (v. ISOMERIA), per cui una forma molecolare si trasforma in un'altra dotata di diverso potere rotatorio.

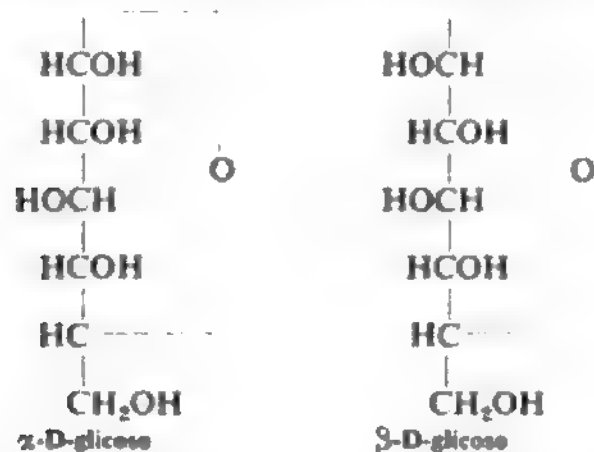
In effetti gli aldosi non danno alcune delle più delicate reazioni delle aldeidi (*reazioni di Schiff*, di *Angeli*, di *Bertagnini*), onde è da presumere che il gruppo aldeidico non sia libero nella molecola; d'altra parte, i monosaccaridi sciolti in alcool metilico e trattati con ac. cloridrico gassoso fissano una sola molecola di alcool, a differenza delle aldeidi e dei chetoni che, trattati allo stesso modo, fissano, invece, due molecole di alcool, per formare i cosiddetti *acetali* (v. ALDEIDI; CHETONI). Questa reazione, per cui aldeidi e chetoni si uniscono facilmente con due molecole di alcool, eliminandone una di acqua, si svolge in due tempi, attraverso la formazione di un *semi-acetale*. Per tutte queste considerazioni è lecito ammettere che nella molecola degli osi il gruppo carbonilico reagisca con un gruppo alcolico, dando origine alla formazione di un *semi-acetale interno*, onde si spiega perché gli osi reagiscono, come si è detto, con una sola molecola di alcool. S'è, inoltre, dimostrato che il gruppo alcolico che reagisce con quello carbonilico è, in genere, il 5° negli aldosesi e negli aldopentosi e il 6° nei chetosesi; questi composti vengono, in tal modo, ad assumere una configurazione eterociclica, con un ciclo esatomico costituito da 5 atomi di C ed 1 di O:



(L'asterisco contrassegna il gruppo glicosidico).

L'anello esatomico composto da 1 atomo di O e da 5 atomi di C, può essere detto *ossi-amilenico*; sono, però, possibili anche altri cicli: pentatomico o *ossi-butilenico*, tetratomico o *ossi-propilenico*, triatomico o *ossi-etilenico*; di tutti questi l'ossi-amilenico risulta di gran lunga il più probabile. Per i chetopentosi, almeno allo stato libero, si ammette, invece, una struttura a catena aperta.

Dalle precedenti formule a struttura ciclica risulta che il gruppo aldeidico, o chetonico, è sostituito da un gruppo alcolico, caratteristico, detto *glicosidico*, e che l'atomo di C corrispondente diventa asimmetrico (v. ISOMERIA) da simmetrico qual era nel carbonile della configurazione molecolare a catena aperta. Conseguenza della ciclizzazione è, pertanto, l'esistenza di altre due forme, per ognuno degli stereoisomeri considerati, differenti tra loro soltanto per la posizione del gruppo OH legato con l'atomo di C del gruppo glicosidico. Queste due forme, che non sono tra loro antipodi ottici, sono dette *allomere*, e vengono contraddistinte con le lettere α e β , a seconda che l'ossidril glicosidico si trovi, rispetto a quello del più vicino atomo di C asimmetrico, in posizione *cis* o *trans*. Esistono, perciò, una forma α e una forma β del D-glicoso;

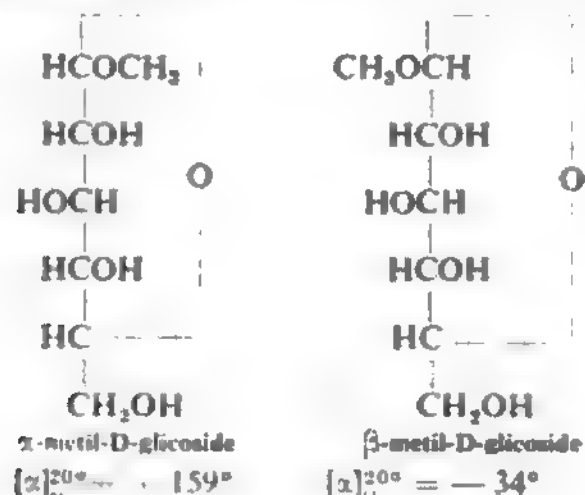


una forma α e una β del D-fruttosio, etc.; le quali differiscono solo per alcune proprietà fisiche, quali la solubilità, il punto di fusione e, in particolar modo, il potere rotatorio specifico. In soluzione, anche partendo da una sola di queste forme del glicoso, si osserva che il potere rotatorio specifico varia col tempo fino ad arrestarsi al valore di $+52,5^\circ$, il che vuol dire che ognuna di esse si trasforma nell'altra forma allomera, fino al raggiungimento di un equilibrio tra forma α e β , che è detto *allelotropo*. Negli eterosidi (v. GLICOSIDI), invece, nei quali il gruppo glicosidico è combinato con un *aglicone*, la trasformazione di una forma nell'altra non si verifica, ed è possibile avere in soluzione solo α - o β -glicosidi.

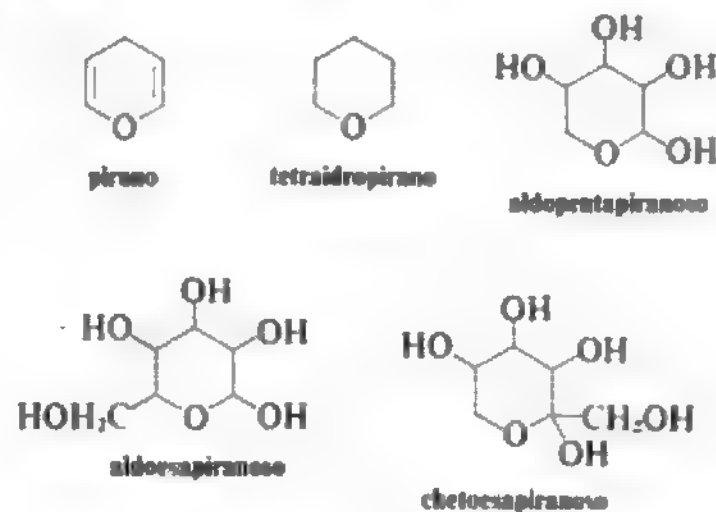
Per via chimica la struttura dei monosaccaridi è stata chiarita soprattutto mediante la formazione dei *metilglicosidi*.

Se si fa bollire una soluzione di glicoso in alcol metilico in presenza di ac. cloridrico gassoso nella concentrazione dello 0,5%, il quale agisce da catalizzatore, il glicoso non presenta più le proprietà riducenti delle aldeidi e risulta trasformato in un metilglicoside, per eterificazione (v. ETTERI) del gruppo glicosidico. Questo si distingue da tutti gli altri gruppi alcolici della molecola per la grande facilità con cui reagisce con gli alcoli, con gli acidi e con altre sostanze di varia natura, purché provviste di un atomo di idrogeno sostituibile. Per eterificare, invece, gli altri gruppi alcolici di un monosaccaride occorre intervenire con CH_3I e con Ag_2O . Il legame glicosidico, poi, che è un legame acetalico, a differenza di quanto si verifica per i legami strettamente eterici, viene facilmente idrolizzato dagli acidi diluiti.

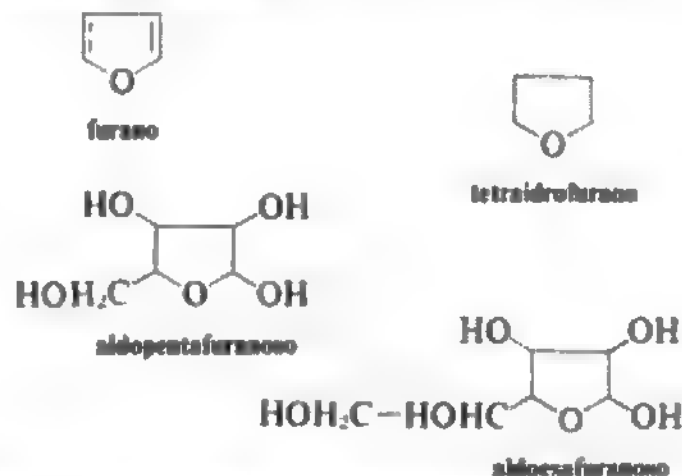
Dal prodotto della suddetta reazione del glicoso con alcol metilico E. Fischer (1893) isolò due stereoisomeri con diversa rotazione specifica, ma a mutarotazione molto lenta: la forma α e β , onde la formulazione della loro struttura secondo la seguente rappresentazione:



Conseguenza della costituzione eterociclica dei monosaccaridi, a ciclo esatomico di 5 atomi di C e 1 di O, è che essi possono anche considerarsi come derivati del *pirano* e, perciò, sono anche detti *piranosi*.

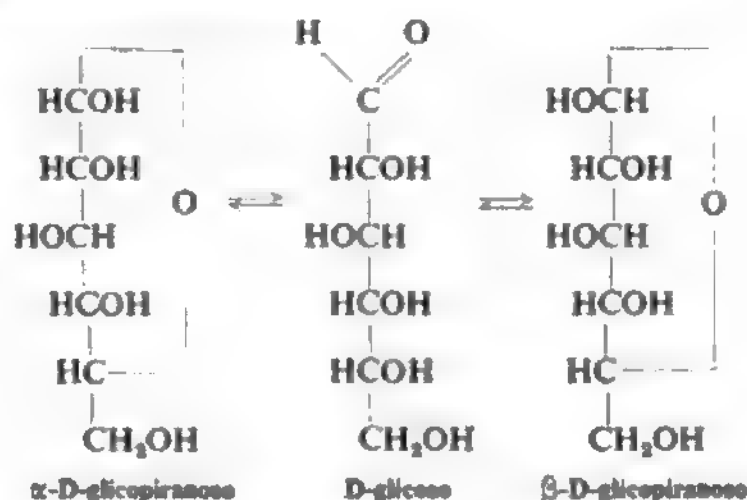


Ma oltre alla *ciclizzazione piranica*, che è caratteristica degli osi liberi, è stata dimostrata l'esistenza di una *ciclizzazione furanica*, cioè ad anello pentatomico, con 4 atomi di C e 1 di O, in vari polisaccaridi, glicosidi, eteri ed esteri. In tal caso gli osi, potendosi considerare derivati dal *tetraidrofurano*, sono stati denominati *furanosi*.



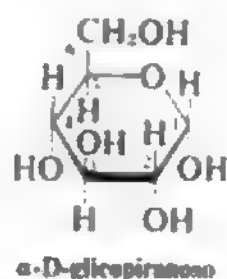
I *furanosi* risultano molto meno stabili dei *piranosi* e sono, perciò, difficilmente isolabili, in quanto tendono a trasformarsi spontaneamente in *piranosi*.

Si può, in conclusione, ritenere per dimostrato che gli osi in soluzione si trovano in una condizione di equilibrio (*carbonil-ciclo-desmotropia*) nella quale la concentrazione della forma ciclica prevale notevolmente su quella della forma carbonilica, negli aldosi più che nei chetosi. Pare inoltre che un equilibrio si determini anche tra le forme piraniche e furaniche col prevalere delle prime sulle seconde.



Per una visione più concreta della disposizione spaziale della molecola degli osi, nella loro forma ciclica, si adottano le cosiddette *formule prospettiche* (Haworth) con le quali si rappresentano su di un piano i costituenti del ciclo e gli atomi ad essi legati disposti da una parte e dall'altra del piano stesso, indicando, generalmente, con linee più spesse i legami della parte del ciclo che si immagina più vicina all'osservatore, con linee continue i legami degli atomi al disopra del piano, con linee

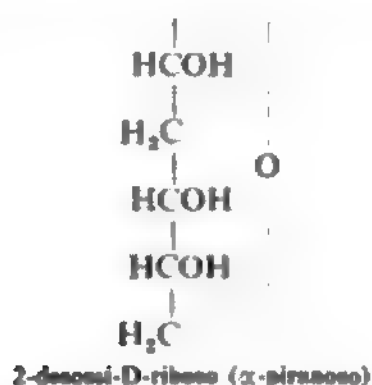
tratteggiate i legami proiettati al disotto del piano, e con numeri gli atomi di C del ciclo. Così, ad es.:



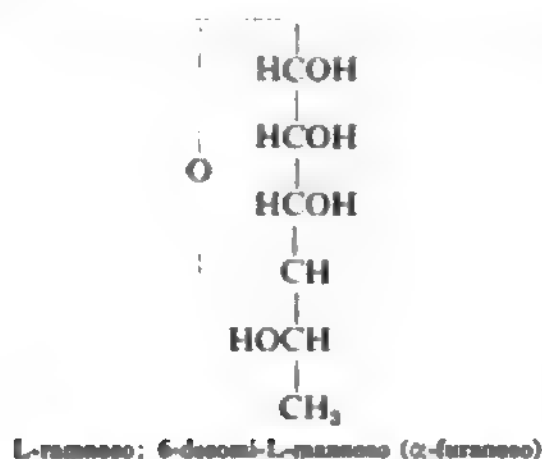
Proprietà chimiche

Per la facilità con la quale il gruppo glicosidico si trasforma in gruppo aldeidico o chetonico, i monosi danno tutte le reazioni delle aldeidi e dei chetoni ad eccezione della *reazione di Schiff* (colorazione rossa di una soluzione di fucsina decolorata con SO_2), della *reazione di Angeli* (colorazione rossa per aggiunta di nitroindrossilamina e cloruro ferrico) e della *reazione di Bertagnini* (formazione di composti, per lo più ben cristallizzati e poco solubili, coi bisolfiti alcalini). Le più importanti reazioni dei monosaccaridi sono quelle di *riduzione*, di *ossidazione*, di *esterificazione* e di *eterificazione*, di *condensazione* (con la fenilidrazina [v.]; con l'idrossilamina [v.]), di *addizione* (con l'ac. cianidrico [v. CIANIDRICO ACIDO]), di *scissione* per azione degli alcali e degli acidi e per azione enzimatica.

1. *Riduzione degli osi.* - In seguito ad un trattamento riducente (ad es., con amalgama di sodio) gli osi si trasformano nei corrispondenti alcoli polivalenti, molti dei quali (*mannitolo*, *sorbitolo*, etc.) sono naturalmente presenti nei vegetali. Un altro gruppo importante di prodotti naturali di riduzione degli osi sono i *desossizuccheri* o *desossiosi*, che si ottengono per sottrazione di un atomo di O da un gruppo alcolico degli osi e dei quali si conoscono due tipi: i 2-*desossio-* e i 6-*desossiozuccheri*, a seconda che la riduzione avvenga a spese del gruppo alcolico 2, o di quello alcolico primario. Il 2-*desossiozucchero* biologicamente più importante è il D-*desossiriboso*, costituente dell'ac. *desossiribonucleico* (v. NUCLEOTIDI; NUCLEICI ACIDI).



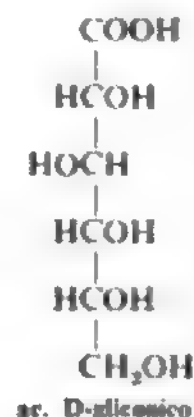
I 6-*desossiozuccheri*, detti anche *metilpentosi*, si trovano in vari eterosidi (v. GLICOSIDI) vegetali. Alcuni dei più noti sono: il 6-*desossio-D-glicoso*, o D-*isoramnosio*; il 6-*desossio-L-mannoso* o L-*ramnosio*:



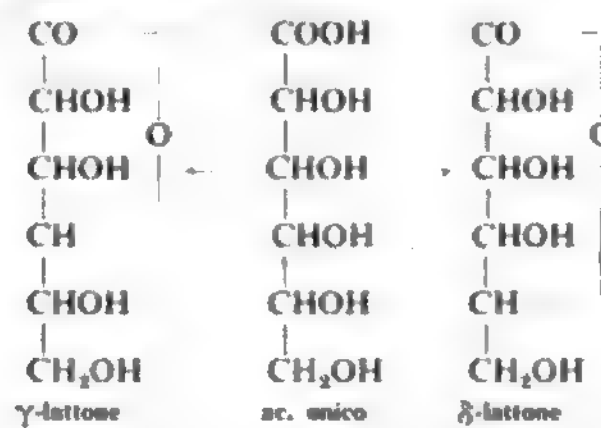
il 6-*desossio-D-galattoso*, o D-*fucoso*; il 6-*desossio-L-galattoso*, o L-*fucoso*; il 3-*metil-D-fucoso*, o *digitaloso*. Esistono anche 2,6-*desossiozuccheri* quali il *digitossoso*, il *diginoso* e il *cimaroso*, trovati negli eterosidi della digitale (v.) e dello strofanto (v.).

2. *Ossidazione degli osi.* In seguito a ossidazione, se questa è blanda (con acqua di bromo e di cloro; con ac. nitrico diluito; etc.) gli aldosi vengono ossidati nel gruppo glicosidico dando ossiacidi monobasici, detti *acidi onici* (pentonici, esonici).

Così, per blanda ossidazione, si ottiene dal glicoso ac. gliconico:

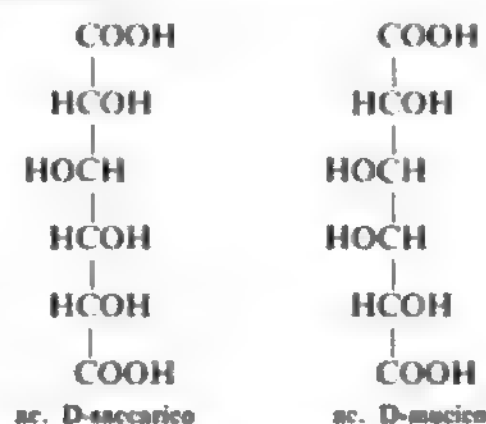


Gli acidi *onici*, per eliminazione di una molecola di acqua, si trasformano in γ- o δ-*lattoni* (i *lattoni* sono esteri interni degli acidi ossicarbossilici):



Dai lattoni, per riduzione in ambiente acido, si possono ottenere di nuovo gli aldosi da cui derivano.

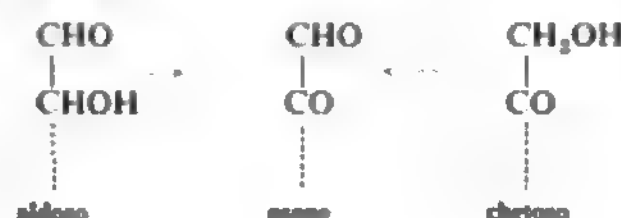
Se l'ossidazione degli aldosi è energica (ac. nitrico, a caldo) viene ossidato anche il gruppo alcolico primario e si ottengono ossiacidi bibasici, detti *acidi saccarici*. Così, per energica ossidazione, si ottiene ac. saccarico dal glicoso e ac. mucico dal galattoso. L'ac. mucico, cristallizzando facilmente, per la sua scarsa solubilità, offre la possibilità di un utile saggio per la ricerca del galattoso.



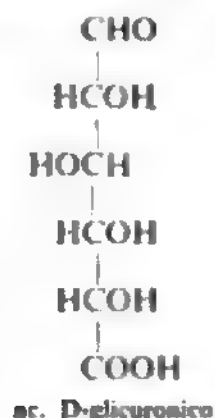
Le forme stabili degli acidi saccarici sono costituite dai loro γ-lattoni.

I chetosi, a differenza degli aldosi, resistono agli ossidanti blandi; per ossidazione energica la loro molecola si scinde con formazione di acidi organici a numero inferiore di atomi di C.

Dagli aldosi e dai chetosi, per ossidazione con H_2O_2 in presenza di ione ferroso, si ottengono α-chetoaldeidi cui si dà il nome di *osoni*:



Quando l'azione ossidante si esplica soltanto sul gruppo alcolico primario, essendo il gruppo glicosidico protetto dall'ossidazione, perché combinato, si ottengono gli *acidi uronici* (*aldo-* e *cheto-*), biologicamente molto importanti per la loro diffusione in natura e per il loro significato funzionale. Essi, infatti, sono costituenti delle glicoproteine (v.), delle sostanze pectiche (v. PECTINE), dei polisaccaridi batterici (v. sotto). L'ac. glicuronico (v. GLICURONICO ACIDO) può combinarsi, nell'organismo animale, con sostanze tossiche difficilmente ossidabili (fenoli, canfora, etc.) di provenienza esogena o endogena, formando *glicuronidi* (legame glicosidico) oppure composti a tipo di estere che si eliminano con l'urina.



Anche alcuni ormoni steroidi (androsterone, deidroandrosterone, estriolo, pregnandiolo, etc.) si eliminano come glicuronidi, fisiologicamente inattivi. Gli acidi uronici sono anche importanti perché, per decarbossilazione ad opera di batteri, danno origine ai pentosi.

Gli acidi uronici hanno energiche proprietà riducenti, trasformandosi facilmente in acidi saccarici. Quelli derivanti dagli aldosi hanno, probabilmente, una struttura piranica; gli acidi chetouronici avrebbero, invece, una struttura furanica.

Conseguenza della tendenza dei monosaccaridi ad ossidarsi è il loro *potere riducente*, che si esplica specialmente in mezzo alcalino sugli ossidi metallici, che vengono, perciò, ridotti a ossiduli o a metallo. Su questo comportamento sono fondate le più note reazioni dei monosaccaridi descritte qui di seguito.

Reazione di Trommer, che consiste nella formazione di un precipitato rosso di ossidulo di rame (Cu_2O) quando alla soluzione zuccherina, fortemente alcalinizzata, si aggiungono poche gocce di soluzione diluita di solfato di rame e si fa bollire.

Reazione di Fehling, che deriva dalla precedente e si adopera per la determinazione quantitativa degli zuccheri; la modifica consiste nell'aggiunta di tartrato sodico-potassico per impedire la formazione di ossido rameico (CuO) nero e per rendere più sensibile la reazione.

Reazione di Benedict, che sostituisce, in quella di Fehling, carbonato sodico a idrato potassico, e citrato sodico al tartrato, modifiche che permettono di svelare quantità di zuccheri relativamente minori.

Reazione di Böttger, che consiste nella riduzione a bismuto metallico, nero, del nitrato basico di bismuto (detto anche magistero, o sottonitrato, di bismuto), $\text{BiONO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, alcalinizzando e facendo bollire la soluzione zuccherina.

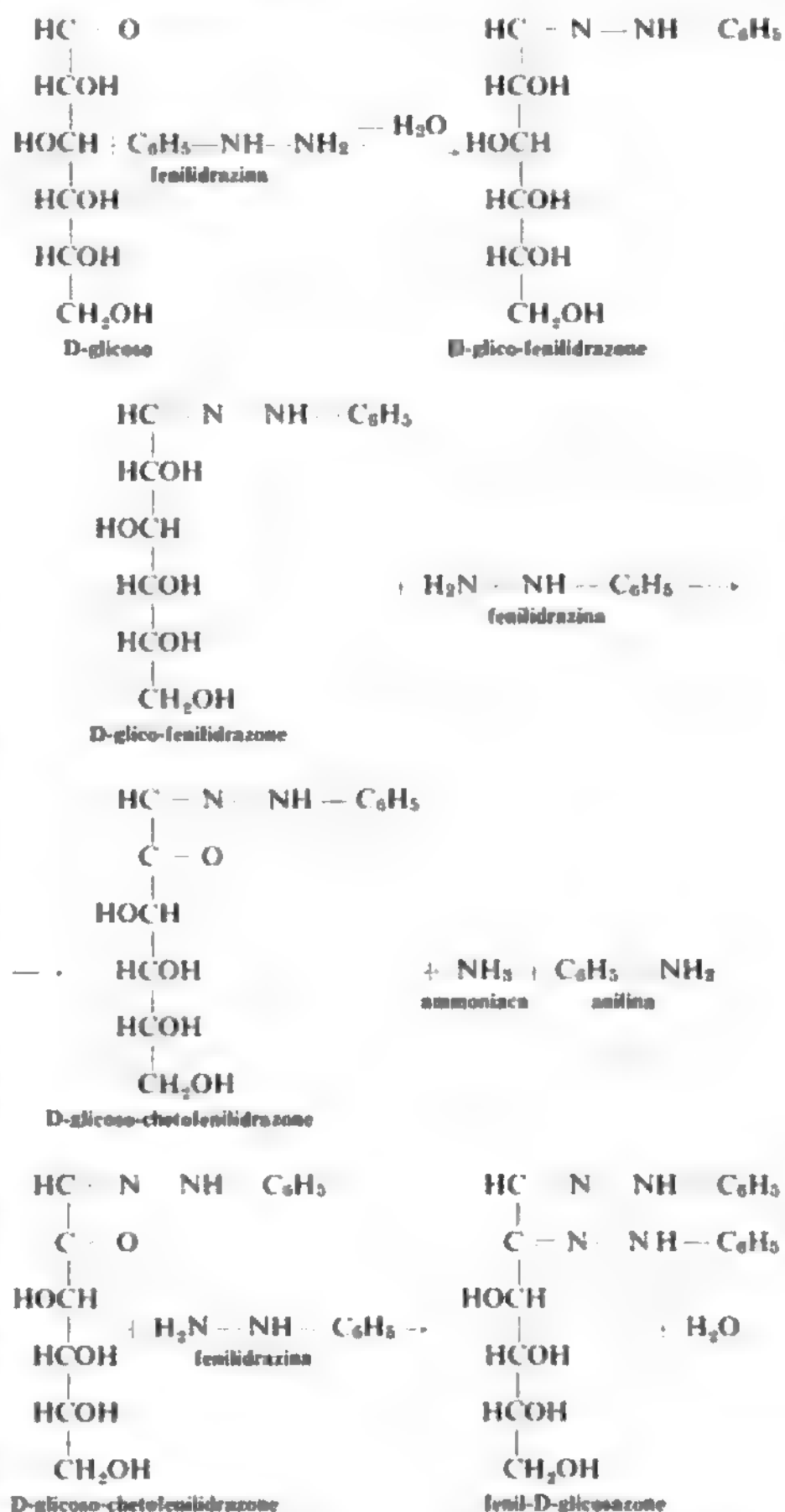
Reazione di Nylander, che deriva dalla reazione di Böttger. Si esegue adoperando il *reattivo di Nylander*, che si prepara sciogliendo 2 g di magistero di bismuto e 4 g di tartrato sodico-potassico in 100 ml di NaOH al 10%.

Reazione dello specchio d'argento, che consiste nella riduzione del nitrato d'argento ammoniacale ad Ag metallico, che ricopre la parete del recipiente, allorché questa sia ben levigata e tersa, di uno strato argenteo speculare, quando la soluzione zuccherina è scaldata cautamente.

Reazione dell'ac. picrico: l'ac. picrico, giallo, è ridotto ad *ac. picramico*, rosso.

3. Reazioni con la fenilidrazina. La fenilidrazina (v.) in presenza di ac. acetico e acetato sodico ($\text{pH} \approx 5$) reagisce facilmente, anche a temperatura ambiente, col gruppo glicosidico dei monosaccaridi, formando l'idrazone corrispondente o *fenilidrazone*, eteroside della fenilidrazina. Con eccesso di fenilidrazina, e alla temperatura di 100°C , il fenilidrazone reagisce con 2 mole-

cole di fenilidrazina formando anilina, ammoniaca e l'*osazone* corrispondente, o *fenilosazone*. L'*osazone* deriva dall'ossidazione, e trasformazione in carbonile, del gruppo alcolico prossimo a quello glicosidico, e dalla condensazione del carbonile formatosi con una seconda molecola di fenilidrazina:



Ora, mentre gli *idrazoni* sono, generalmente, solubilissimi in acqua (fa eccezione l'idrazone del *mannoso*), gli *osazoni* sono, invece, pochissimo solubili e precipitano dalla soluzione in cristalli gialli, di forma e proprietà fisiche (punto di fusione, etc.) caratteristiche, in rapporto alla natura dello zucchero, onde costituiscono un mezzo molto importante per la separazione e l'identificazione degli zuccheri. Glicoso, fruttosio e mannoso danno lo stesso osazone, il *glicosazone* (fig. 1).

4. Reazioni con l'idrossilamina e con l'ac. cianidrico. L'importanza di queste classiche reazioni consiste nel fatto che con la prima di esse è possibile passare da un aldoso ad un altro avente un atomo di C in meno; con

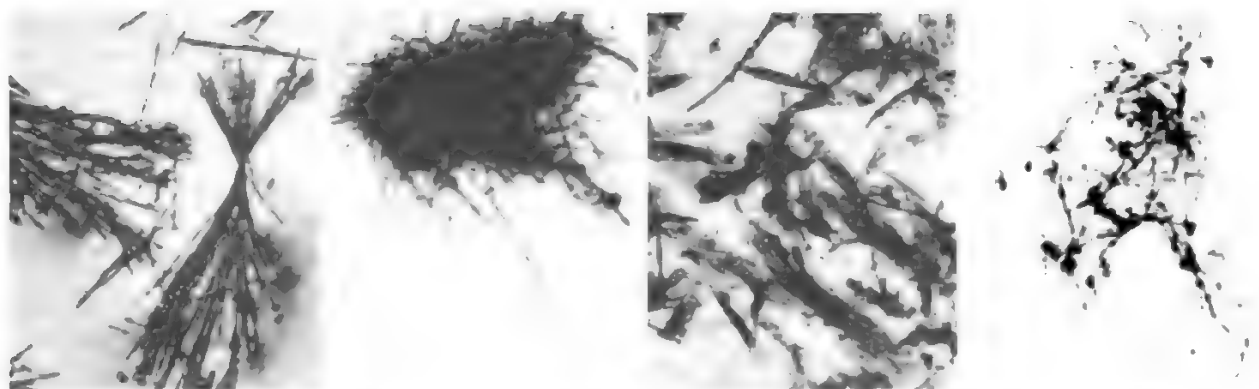


Fig. 1. Cristalli di osazoni. Da sinistra a destra: glicosazone; lattosazone; maltosazone; arabinosazone. (Da Kleiner).

la seconda, a un aldoso avente un atomo di C in più.

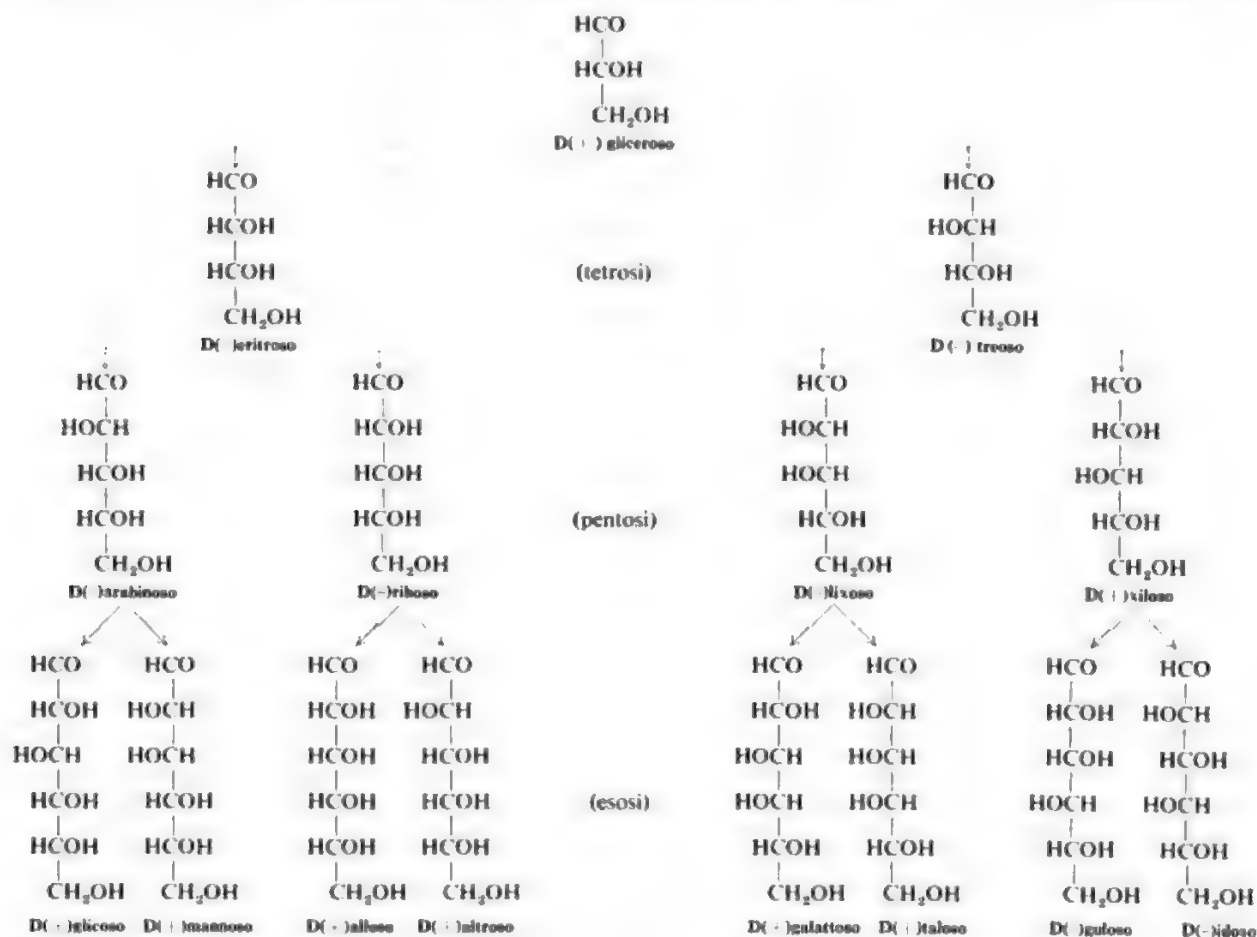
La reazione con l'ac. cianidrico implica la formazione di un nuovo atomo di C asimmetrico, onde l'esistenza di 2 stereoisomeri e, cioè, l'ottenimento di 2 aldosesi a partire da un aldopentoso. Con questo procedimento è stata dimostrata possibile la sintesi di tutti i monosaccaridi a partire dai due triosi: D-gliceroso e L-gliceroso. Nella tab. II è riportata, schematicamente, la derivazione dei D-aldosi a partire dal D-gliceroso. La serie può,

teoricamente, continuare con gli eptosi, etc.

Mediante opportuna trasformazione i chetosi sono ottenibili dai corrispondenti aldosi.

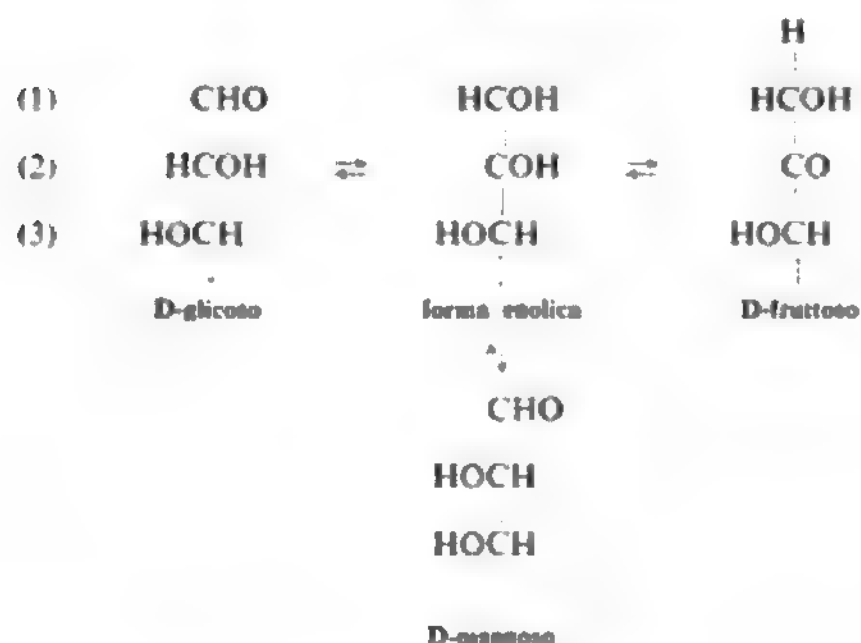
Osservando la allegata tabella degli aldosi (tab. II) si nota che il *treoso* e l'*eritroso* differiscono tra loro soltanto per la disposizione dell'H e dell'OH intorno all'atomo C 2; similmente i pentosi che ne derivano, e gli esosi che derivano da ciascun pentoso, differiscono tra loro per la configurazione del secondo atomo di C.

TAB. II. DERIVAZIONE DEI D-ALDOSI DAL D-GLICEROSO



GLICIDI

Tutti gli osi, differenti tra loro soltanto per tale configurazione, sono detti *epimeri*, e in soluzione alcalina si trasformano facilmente l'uno nell'altro, attraverso una forma enolica comune (si chiama *enolo* la funzione alcolica portata da un atomo di C insaturo). Tra i chetosi non esistono casi di epimeria poiché la loro stereoisomeria dipende dagli atomi di C in posizione 3 e successive. Ad ogni coppia di aldosi epimeri corrisponde un chetoso, a numero uguale di atomi di C, appartenente alla stessa serie (D- o L-) e avente la stessa configurazione dei due aldosi a partire dall'atomo di C 3 in poi. Alla coppia di aldosesi epimeri, glicoso e mannoso, corrisponde, ad es., il fruttosio (chetoesoso):



5. *Reazioni degli alcoli poliossidrilici.* - Gli osi formano facilmente alcolati con gli idrossidi metallici; mostrano, cioè, una certa tendenza, in realtà molto bassa, a dissociarsi come acidi (v. ACIDI E BASI). Sembra che più di un gruppo alcolico —OH possa presentare detta proprietà in soluzioni nettamente alcaline, come risulta dai seguenti valori della *prima e seconda costante di dissociazione*, espressa in pK (logaritmo del reciproco della costante di dissociazione):

	pK ₁	pK ₂
glicoso	12,00	13,85
fruttosio	11,08	13,24
saccaroso	12,00	13,52

6. *Reazioni di esterificazione e di eterificazione.* - La presenza di gruppi alcolici nella molecola degli osi è dimostrata dalla attitudine di questi a formare esteri (v.) ed eteri (v.).

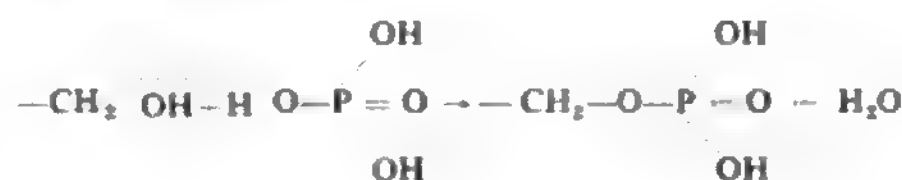
Gli osi si esterificano con acidi, sia organici che inorganici. Nel caso dell'ac. acetico ad es., la reazione può avvenire trattando lo zucchero con cloruro di acetile, CH₃COCl, in piridina, a freddo, per neutralizzare l'HCl che si libera:



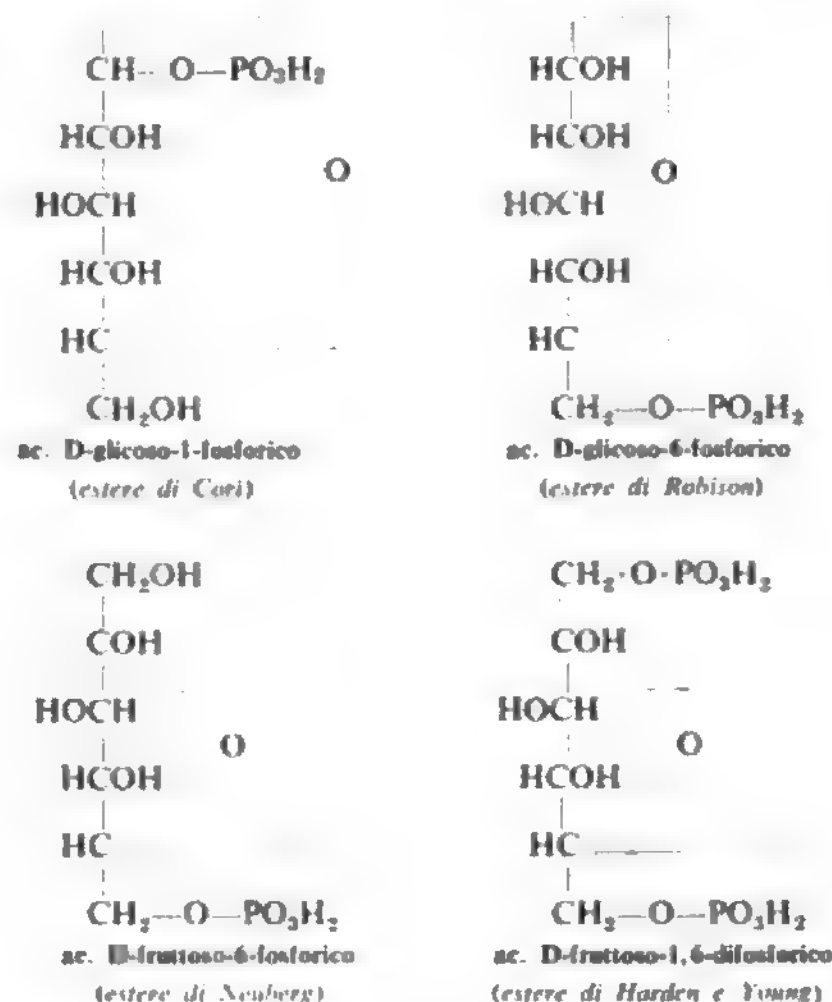
Dal numero di gruppi acetilici che possono essere introdotti nella completa esterificazione si ricava il numero dei gruppi alcolici —OH presenti nella molecola dello zucchero. Pertanto, il glicoso dà un pentacetato, l'arabinoso un tetracetato, etc.

In molte reazioni biologiche si formano esteri fosforici dei g. Si può affermare, anzi, che la formazione di

questi esteri è una condizione fondamentale per lo svolgimento delle reazioni metaboliche connesse con i processi vitali. Detta esterificazione che si svolge secondo il seguente schema:



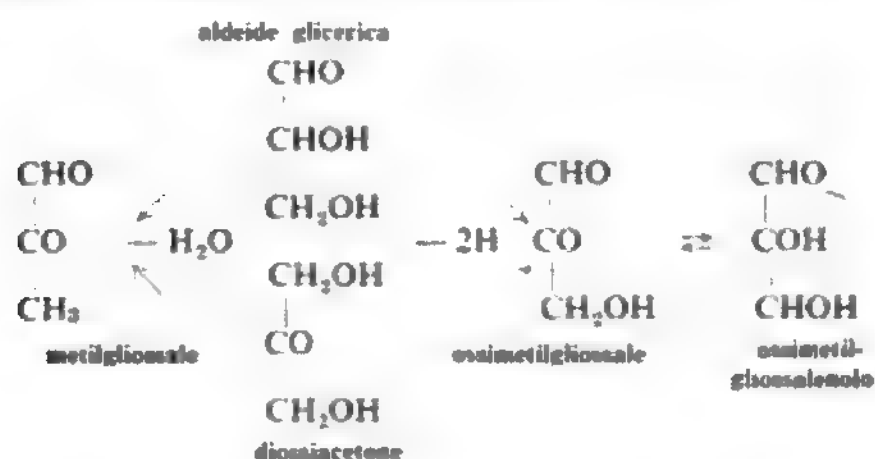
è detta *fosforilazione* (v.) e speciali enzimi (v.), con notevole grado di specificità, sono indispensabili per effettuarla, essendo richiesti enzimi diversi per legare il radicale fosforico in posizioni diverse. Tra i più importanti esteri fosforici dei monosaccaridi sono i seguenti:



Quanto alla formazione di *eteri* da parte dei gruppi alcolici degli osi un esempio ci è dato dai glicosidi (v.), ma questi, come già si è detto, differiscono dai tipici eteri perché facilmente idrolizzabili (v. IDROLISI). Partendo dai glicosidi si possono ottenere, in appropriate condizioni, veri eteri, resistenti cioè all'idrolisi. Sono stati, ad es., sintetizzati il tetrametil-metil-glicoside, il trimetil-metil-fruttoside, e i corrispondenti polieteri di altri zuccheri. Anche attraverso il processo di eterificazione è possibile ricavare il numero totale dei gruppi alcolici presenti nella molecola glicidica.

7. *Azione degli alcali.* - A piccola concentrazione gli alcali accelerano il processo della *mutarotazione* e quello di trasformazione del monosaccaride nei suoi epimeri (*epimerizzazione*); a concentrazioni elevate provocano scissione della molecola del glicoso nei triosi: aldeide glicerica e diossiacetone, cioè negli stessi prodotti cui porta la demolizione biologica del glicoso. Si pensa che l'azione degli alcali consista essenzialmente nel favorire la formazione di *forme enoliche*, e che nel processo di scissione dell'esoso, formatosi l'enolo, il doppio legame si sposti al centro della catena esacarboniosa che, poi, si spezza. In alcali molto concentrati, e a caldo, i

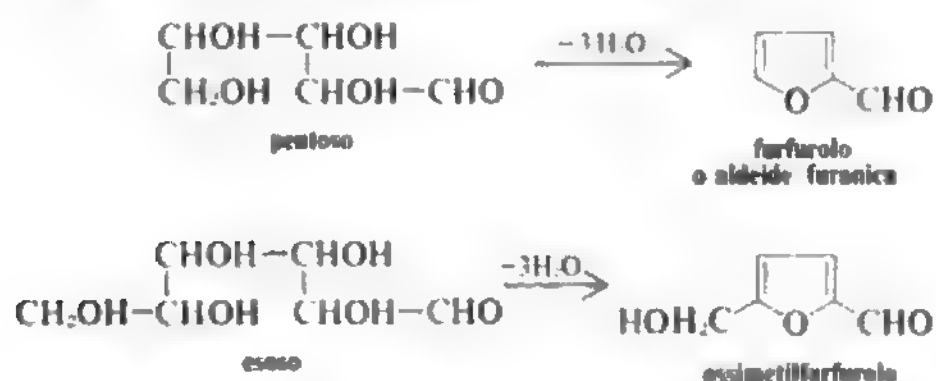
due triosi vengono disidratati a metilgliosale, o deidrogenati a ossimetilgliosale, che può assumere la forma enolica a fortissimo potere riducente:



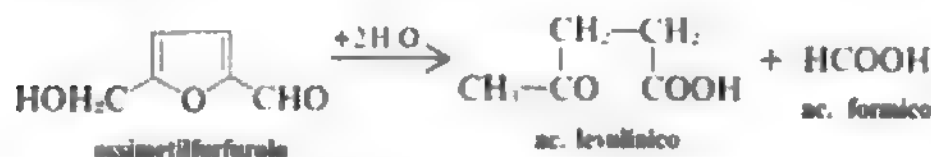
In presenza di ossigeno e di appropriati catalizzatori (v. CATALISI E CATALIZZATORI) questi corpi si ossidano dando origine agli acidi piruvico, glicerico, lattico, glicolico, etc.

In alcali concentrati, e a caldo, infine, si formano prodotti di condensazione di colore bruno, dall'odore di caramello e dal sapore amarognolo. In ciò consiste la *reazione di Moore*, che avviene anche a freddo, ma molto lentamente.

8. *Azione degli acidi.* - Gli acidi agiscono sugli osi, a caldo, provocando formazione di furfurolo dagli aldopentosi, e di ossimetilfurfurolo dagli esosi:



Furfurolo e ossimetilfurfurolo, condensandosi con fenoli (v.) o naftoli, danno origine a prodotti colorati, alla cui formazione si debbono le *reazioni cromatiche* degli osi. Il furfurolo può essere distillato in corrente di vapore (v. DISTILLAZIONE) e dosato come prodotto di condensazione colorato con la floroglucina (1,3,5-triossibenzene). L'ossimetilfurfurolo si decompone spontaneamente in ac. formico ed ac. levulinico (ac. γ -chetovalerianico) che, dando un sale di Ag insolubile e un idrazo caratteristico, si presta facilmente a essere identificato:



Anche il 2-desossiriboso con acidi minerali a caldo, dà ac. levulinico, a differenza dei semplici pentosi.

Oltre a furfurolo e a ossimetilfurfurolo gli osi, trattati con acidi concentrati, e a caldo, danno sostanze brune, insolubili, dette *umiche* o *uminiche*.

Reazioni colorate degli osi. - Tutti gli zuccheri, trattati con α -naftolo e ac. solforico, reagiscono allo stesso modo, dando una colorazione rosso-violetta. È questa la *reazione di Molisch* che si esegue aggiungendo alcune gocce di una soluzione alcolica al 5% di α -naftolo alla soluzione di zucchero e stratificando sotto di questa ac. solforico concentrato; il colore, che compare

rapidamente in corrispondenza della superficie di contatto tra i due liquidi, è dovuto, come s'è detto, alla condensazione del furfurolo, o di suoi derivati, con l' α -naftolo.

I chetosi, trattati con resorcina (1,3-diossibenzene) e ac. cloridrico, danno una colorazione rossa, che poi diventa violetta. Questa reazione, detta di *Seliwanoff*, specifica per i chetoesosi, è usata comunemente per svelare il fruttosio, e si effettua aggiungendo alla soluzione di zucchero 5 volumi di reattivo, contenente il 12% di ac. cloridrico e lo 0,05% di resorcina, e scaldando a $+100^\circ\text{C}$.

Con la naftoresorcina e ac. cloridrico gli aldopentosi danno colorazione azzurra, e poi un precipitato che, sciolto in alcol, dà fluorescenza verde; gli aldosesi, non danno colorazione, ma solo un precipitato che, sciolto in alcol, presenta una banda di assorbimento nel verde; gli ω -desossiesosi danno colorazione violetta e fluorescenza verde; i chetosi danno colorazione rosso-ciliegia che, poi, diventa violetta.

Con la floroglucina reagiscono, generalmente, i pentosi. È questa la *reazione di Tollens* che si esegue aggiungendo alla soluzione di zucchero ugual volume di ac. cloridrico saturo di floroglucina e scaldando a $+100^\circ\text{C}$; si ottiene colorazione rosso-ciliegia. Egual reazione si ottiene col galattoso e con l'ac. glicuronico.

Con ac. cloridrico e oreina (5-metil-1,3-diossibenzene) i pentosi danno, a caldo, una colorazione blu-viola e, dopo un certo tempo, un precipitato che, disciolto in alcol amilico, dà una banda d'assorbimento tra le linee C e D dello spettro solare.

Fermentazione

Per fermentazione (v.) s'intende, comunemente, la decomposizione di sostanze organiche provocata da microrganismi o dai loro enzimi (v.) e accompagnantesi con liberazione di un gas. L'esempio più classico è quello della *fermentazione alcolica*, operata dal lievito su certi zuccheri, con produzione di anidride carbonica e di alcol etilico. Questo processo viene utilizzato praticamente, fino da tempi remoti, per la preparazione di alcolici a partire da succhi vegetali ricchi di zuccheri.

Molto facilmente vengono fermentati i *monosaccaridi*, ma possono fermentare anche gli *oligo-* e i *polisaccaridi*, purché previamente idrolizzati a monosaccaridi. Secondo la natura degli enzimi elaborati dai microrganismi e le condizioni ambientali, si possono avere prodotti terminali molto diversi, onde si parla di *fermentazione alcolica, lattica, butirrica, citrica*, etc. Alcuni microrganismi, come, ad es., *Fusarium lini* Bolley, fermentano tutti gli osi naturali; altri, invece, presentano più o meno spiccata specificità per alcuni osi soltanto, e questo comportamento è utilizzato in microbiologia per l'identificazione di taluni germi.

La *fermentazione alcolica* del glicoso, e dei suoi epimeri, è operata da molte specie di *saccaromiceti*, e nel suo complesso decorre secondo lo schema:



omettendo i numerosi prodotti intermedi e secondari della reazione, che, in realtà, è molto più complessa e meno quantitativa di quanto risulti dalla rappresentazione schematica.

Oltre al glicoso, al fruttosio e al mannoso vengono fermentati, dal comune lievito, anche il saccarosio e il maltoso in quanto vengono, per opera di altri enzimi, scissi prima in monosaccaridi.

La *fermentazione lattica* consiste, schematicamente, nella scissione di una molecola di esoso in 2 di ac. lattico:



ed è operata da numerosi batteri. A seconda della natura di questi e degli zuccheri impegnati si può formare ac.

GLICIDI

lattico racemico, o quello appartenente all'una o all'altra delle forme otticamente attive. Nei muscoli, per azione enzimatica, si forma dal glicogeno ac. L(+) lattico detto anche sarcolattico.

Degne di menzione sono anche la *fermentazione butirrica*:



operata dagli stessi microrganismi della fermentazione lattica in presenza di $CaCO_3$ e a temperatura piuttosto elevata (+ 40 °C); la *fermentazione propionica*, operata da *B. propionicus*; la *fermentazione formica*, operata da *B. prodigiosus*:



e la *fermentazione citrica*, operata da alcune muffe del genere *Citromyces*:



Proprietà organolettiche

La maggioranza degli osi hanno sapore dolce. Ne esistono, tuttavia, di insapori e perfino di amari. La proprietà di possedere un sapore più o meno dolce, molto comune ai monosaccaridi e agli oligosaccaridi, manca ai polisaccaridi che sono, generalmente, insipidi. Detta proprietà non è, d'altra parte, caratteristica degli zuccheri, in quanto molte altre sostanze, chimicamente assai diverse dai g., hanno sapore dolce. Nella tab. III sono riportate, comparativamente, le intensità di sapore dolce di vari zuccheri misurate in base alla concentrazione minima, per soluzioni di ciascuno di essi, sufficiente a provocare sensazione di dolce (medie su 20 soggetti diversi) e assumendo come sostanza di riferimento il saccarosio.

TAB. III. DOLCEZZA COMPARATIVA DI ALCUNI ZUCCHERI
(da Biester, Wood e Wahlin, 1925)

Zucchero	Dolcezza relativa (saccarosio = 100)
Fruttosio	173,3
Zucchero invertito (per via chimica)	130
Zucchero invertito (per via enzimatica)	127,4
Glicoso	74,3
Xiloso	40
Maltoso	32,5
Ramnosio	32,5
Galattoso	32,1
Raffinosio	22,6
Lattoso	16

Osi naturali

Gli *osi naturali* sono, generalmente, pentosi ed esosi, appartenenti tutti alla serie D, ad eccezione del L-arabinoso, del L-xilochetoso, del L-ramnosio, del L-altroso, del L-galattoso, del L-fucoso, del L-sorboso e dei 6-desossiesosi.

1. *Pentosi*. Degli 8 aldopentosi stereoisomeri possibili, solo 4 esistono in natura e cioè: l'arabinoso nelle due forme D ed L, il D(-)riboso, e il D(-)xiloso. Dei 4 chetopentosi esiste solo il L(-)xilochetoso.

Il L(-)arabinoso è molto diffuso nei vegetali; è pre-

sente in diversi polisaccaridi, quali gli arabani (gomma arabica e altri tipi di gomma), i pentosani, le emicellulose, le pectine e in alcuni glicosidi (v.). Si forma anche per decarbossilazione batterica dell'ac. galatturonico. Il D(-)arabinoso è stato trovato nel bacillo tubercolare e nei glicosidi dell'aloe (v.): barbaloina e isobarbaloina. Arabinoso racemico può trovarsi nell'urina di soggetti affetti da pentosuria (v. GLICOSURIE).

Il D(-)riboso, epimero dell'arabinoso, è il pentoso biologicamente più importante in quanto è tra i costituenti dell'ac. ribonucleico (v. NUCLEICI ACIDI), della riboflavina o Vit. B₂ (v. VITAMINE), e in quanto nella forma ridotta di desossizucchero, D(-)2-desossiriboso, o *timinoso*, entra nella costituzione dell'ac. desossiribonucleinico; esso è, perciò, presente in tutte le cellule animali e vegetali.

Il D(-)xiloso, detto anche « zucchero di legno » perché si trova, polimerizzato a polisaccaride, nel legno, nella paglia, nelle emicellulose, è presente, anche, negli organismi animali e precisamente nel pancreas e nel fegato. Può formarsi, per decarbossilazione, dall'ac. glicuronico (v. GLICURONICO ACIDO) nei processi putrefattivi, ed è presente, secondo alcuni AA., nell'urina dei pentosurici.

Il L(-)xilochetoso o xiluloso, è stato trovato nell'urina dei pentosurici. Si può ottenere anche per azione del *Bact. xylinum* sulla L-arabite.

2. *Esosi*. Dei 16 stereoisomeri degli *aldoesosi* esistono in natura il D-glicoso, il D-mannoso e il D- e L-galattoso; degli 8 *chetoesosi* stereoisomeri, il D-fruttosio e il L-sorboso.

Il D(-)glicoso (v. GLICOSO) è il monosaccaride più importante perché il più diffuso nel regno vegetale e in quello animale, e perché rappresenta, specie in quest'ultimo, l'unica, o la principale, forma sotto la quale possono essere utilizzati i g. da parte della cellula. Il glicoso è lo zucchero del sangue, nel quale si trova in concentrazione pressoché costante (60-100 mg/100 ml); trovasi anche in altri liquidi dell'organismo; è presente nella cellula, sia in forma libera, sia in forma di combinazioni più o meno complesse. La sua sintesi si compie in tutte le piante verdi, e per il fatto di trasformarsi in amido, in celluloso, o di entrare in altre combinazioni complesse, spesso si trova nei vegetali in concentrazione tale da essere appena apprezzabile.

Industrialmente il glicoso si prepara per idrolisi con ac. solforico diluito, dell'amido di mais, di riso, di patata, etc.

Il D(+)-mannoso, epimero del glicoso, è soprattutto diffuso nel regno vegetale come costituente di polisaccaridi, i mannani, e di glicosidi, specie di quelli strofantici (v. STROFANTO).

Il D(-)galattoso si trova nei vegetali quale componente di un trisaccaride, il raffinosio, di un tetrasaccaride, lo stachioso, di alcuni polisaccaridi, *galattani*, di alcuni glicosidi, come la *digitonina* (v. DIGITALE). Negli animali si forma nella ghiandola mammaria dei Mammiferi, durante il periodo di gestazione e di allattamento, a partire dal glicoso, col quale si combina formando lo « zucchero di latte » o lattoso. Entra nella costituzione dei galattolipidi (v. LIPIDI) e del galattogeno delle uova di alcuni Invertebrati. Il L(-)galattoso è stato trovato nella mucillagine del seme di lino, nell'agar e nel galattogeno.

Il D(-)fruttosio o levuloso è diffusissimo nel regno vegetale, anche in forma libera. Si trova spesso mescolato con il glicoso in quantità uguali (*zucchero invertito*) o combinato con esso come disaccaride: il saccarosio.

Si trova anche polimerizzato a polisaccaride, ad es.: nell'inulina (v.).

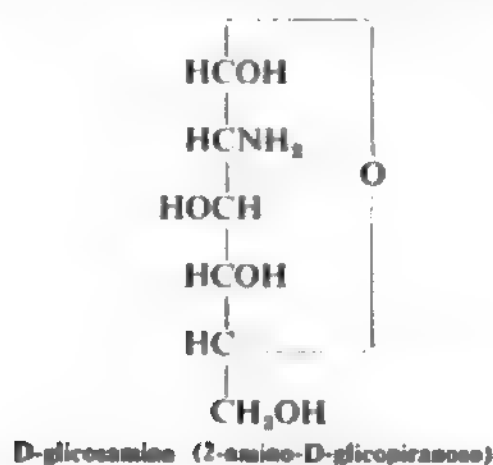
Il L(—)sorboso, cosiddetto perché trovato nelle sorbe, si forma dal sorbitolo, per ossidazione batterica (*Bact. xylinum*).

Derivati naturali degli osi

I più importanti derivati naturali degli osi sono gli *aminoesosi* e i *tiozuccheri*.

Numerosi e variamente distribuiti in natura sono gli zuccheri contenenti il gruppo aminico, $-NH_2$, alcuni, come la D-glicosamina, la D-galattosamina e la mannosamina, sono stati identificati nella loro origine naturale. Altri, invece, sono stati ottenuti per sintesi.

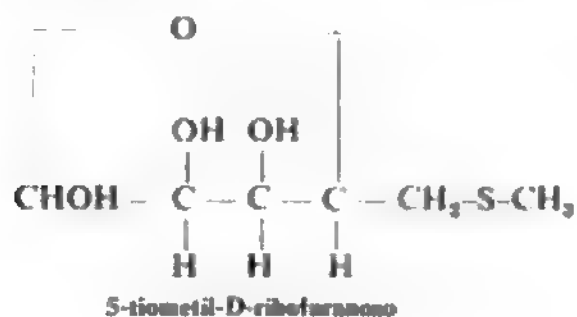
La glicosamina è un prodotto d'idrolisi di numerose proteine e di un polioso, la *chitina*, che abbonda nell'esoscheletro dei crostacei, onde trae il vecchio nome di *chitosamina*. Ha la seguente formula di struttura:



Alla presenza del gruppo aminico questa sostanza deve la proprietà di formare facilmente sali con gli acidi minerali; presenta il fenomeno della mutarotazione e le comuni reazioni di riduzione degli zuccheri. Ha sapore dolce che, dopo un po' di tempo, si muta in amaro. Può essere convertita in glicoso o in mannoso.

L'altro aminozucchero, la D-galattosamina, è detto anche condrosamina. Glicosamina e galattosamina entrano a far parte, rispettivamente dell'ac. mucoitinsolforico e dall'ac. condroitinsolforico (v. GLICOPROTEINE; MUCOPOLISACCARIDI).

Un tiozucchero naturale è stato descritto da Wendt e, precisamente, il 5-tiometil-D-ribofurano isolato per idrolisi acida da un nucleoside adenilico del lievito:



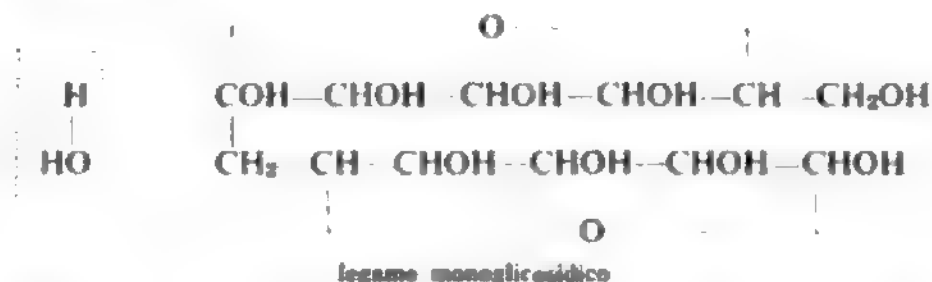
Osidi

Oligosaccaridi

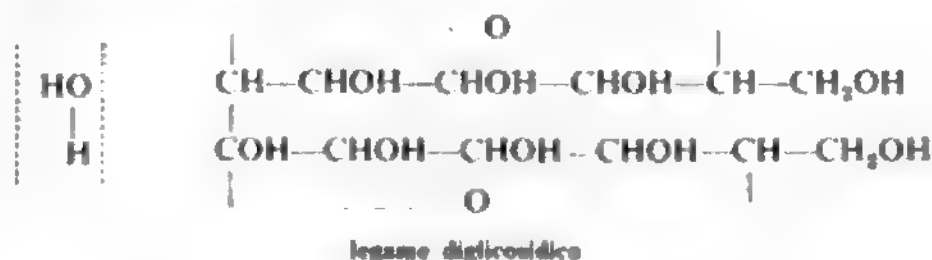
Dall'unione, mediante legame glicosidico, di 2, 3, 4 molecole di osi, con eliminazione di 1, 2, 3 molecole di acqua, rispettivamente, si hanno gli oligosaccaridi, e, propriamente, i disaccaridi, i trisaccaridi e i tetrasaccaridi. Sono, generalmente, sostanze cristalline, solubili in acqua, di sapore dolce.

1. *Disaccaridi*. - L'unione di 2 molecole di osi può avvenire in due modi: tra il gruppo glicosidico di una mole-

cola e un gruppo alcolico dell'altra (*legame monoglicosidico*):



oppure tra il gruppo glicosidico di una molecola e quello glicosidico dell'altra (*legame diglicosidico*):



Nel primo caso la molecola del disaccaride che ne risulta, ad es. il maltoso, avendo un gruppo glicosidico libero, presenta tutte le proprietà fisiche e chimiche legate alla presenza di questo gruppo (*mutarotazione, potere riducente, formazione di osazoni, etc.*). Inoltre i disaccaridi monoglicosidici, per ossidazione blanda, danno acidi monobasici detti *acidi bionici* (ad es., ac. lattobionico, cellobionico, maltobionico); per ossidazione energica s'idrolizzano dando origine ad acidi bibasici degli osi corrispondenti.

I disaccaridi risultanti dall'unione diglicosidica, come, ad es., il *trealoso*, non avendo un gruppo glicosidico libero, non sono riducenti, non presentano mutarotazione né formano osazoni; con gli ossidanti blandi non danno acidi bionici; per ossidazione energica, invece, si comportano come i monoglicosidici, e cioè s'idrolizzano e formano acidi bibasici.

TAB. IV. ALCUNI ESEMPI DI DISACCARIDI NATURALI

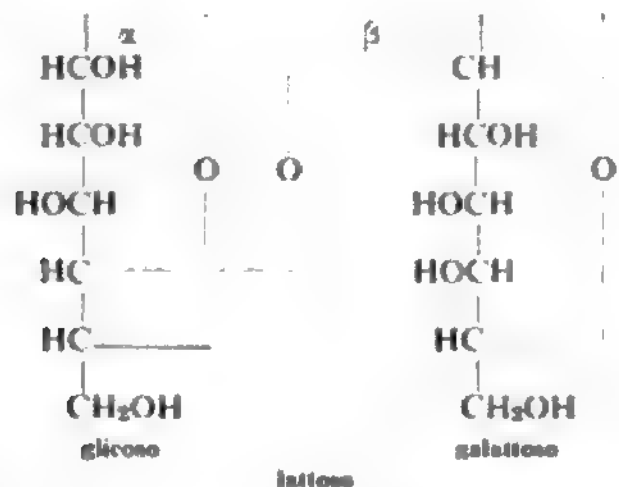
Composto	Nome comune
6-O- α -L-arabopiranosil-D-glicoso	vicianoso
4-O- β -D-galattopiranosil-3,6-anidro-L-galattoso	agarobiosio
6-O- α -D-galattopiranosil-D-glicoso	melibiosio
4-O- β -D-galattopiranosil-D-glicoso	lattoso
α -D-glicopiranosil- β -D-fruttosofuranoside	saccaroso
3-O- α -D-glicopiranosil-D-fruttosio	turanoso
6-O- β -D-glicopiranosil-D-glicoso	genzibiosio
4-O- α -D-glicopiranosil-D-glicoso	maltoso
6- β -D-xilopiranosil-D-glicoso	primeveroso
α -D-glicopiranosil- α -D-glicopiranoside	trealoso

Nella tab. IV sono riportati i disaccaridi naturali meglio conosciuti, con il nome comune, con il nome chimico richiamante la natura del legame. Il nome chimico indica: 1) quale forma (α o β) di osio entra in combinazione; 2) con quale legame le 2 molecole sono unite tra loro: se con *legame diglicosidico* (nel qual caso si applica al nome del primo osio il suffisso *-il*, a quello del secondo il suffisso *-ide*), o con *legame monoglicosidico* (nel qual caso al nome del primo osio si applica il suffisso *-il* mentre

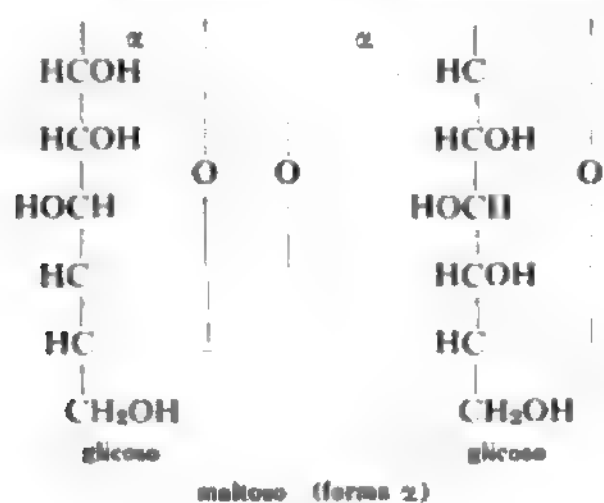
il numero dell'atomo di C cui è legato il gruppo alcolico impegnato dal legame è indicato dal numero iniziale).

Dei disaccaridi naturali riportati nella precedente tabella i più importanti, sotto l'aspetto biologico, sono il lattoso, il maltoso, il saccarosio.

Il lattoso (v.) o β -galattosido-4-glicosio, si trova esclusivamente nel latte (v.), nella concentrazione del 4,8% nel latte di mucca, e di ca. il 6% nel latte umano. È, quindi, uno zucchero animale per eccellenza. Per idrolisi acida, o enzimatica (*lattasi*), si scinde in galattoso e glicosio. Il lattoso dà le reazioni di riduzione, forma un osazone caratteristico, il *lattosazone*, e dà origine ad ac. mucico se scaldato con ac. nitrico. È destrogiro e dà mutarotazione. Non è fermentato dal lievito, ciò che permette il suo dosaggio in presenza di glicosio, mediante determinazione del potere riducente, prima e dopo fermentazione.

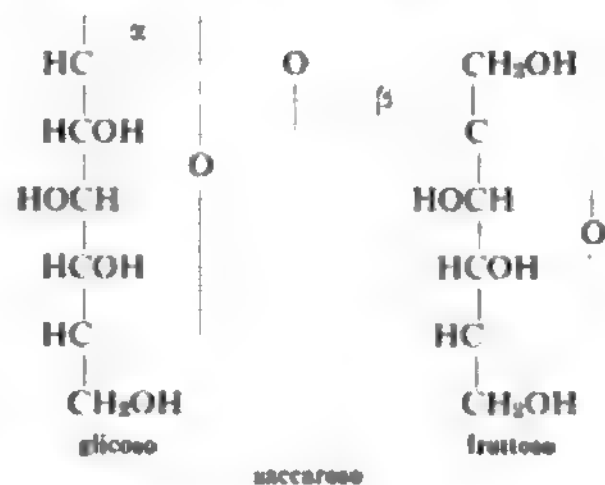


Il maltoso si trova in natura soprattutto sotto forma di amido (v.), dal quale si libera per idrolisi acida, o enzimatica per azione di una *amilasi* vegetale contenuta nell'orzo germinato o malto. È, perciò, anche detto *zucchero di malto*. Anche negli organismi animali l'amido introdotto con gli alimenti dà maltoso per azione di *amilasi* contenute nella saliva e nel succo pancreatico. Il maltoso è riducente, ha elevato potere rotatorio, dà mutarotazione e viene fermentato dal lievito, dopo essere stato convertito in 2 molecole di glicosio dalla *maltasi* del lievito. È idrolizzato, dagli acidi diluiti, in glicosio. Dà un osazone caratteristico: il *maltosazone*.



Il saccarosio (v.), o *zucchero di canna*, è uno dei g. più importanti per la sua vasta distribuzione in natura, nel regno vegetale. Sono particolarmente ricchi in saccarosio la canna da zucchero e la bietola da zucchero, i cui succhi lo contengono in concentrazione che può giungere fino al 26%. È lo zucchero più importante, anche sotto l'aspetto industriale, per il suo impiego nell'industria dolceraria, e per il suo consumo nell'alimentazione umana, come dolificante e come alimento. Sebbene molto solubile il saccarosio cristallizza facilmente, ciò che, insieme con

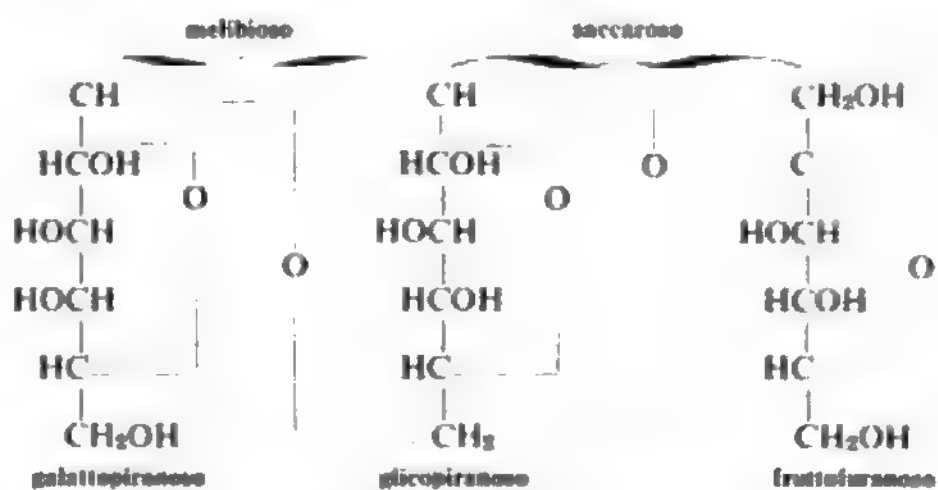
altre proprietà, ne rende facile la purificazione. La sua funzione, nei vegetali, è quella di una riserva alimentare facilmente diffusibile. Il saccarosio è un α -D-glicopiranosil- β -D-fruttofuranoside; è destrogiro, e per azione di enzimi, o di acidi diluiti, si idrolizza in 1 molecola di glicopiranosio, e in 1 di fruttofuranosio che, immediatamente, si trasforma nella forma piranica, più stabile.



Essendo il fruttopiranosio più levogiro di quanto sia destrogiro il glicopiranosio, l'idrolizzato del saccarosio è levogiro, con $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ ed è, perciò, detto anche *zucchero invertito*, mentre l'idrolisi del saccarosio è detta anche *inversione*, e l'enzima (*saccarasi*) che la produce è detto anche *invertasi*. Zucchero invertito si trova in natura nel miele. Il saccarosio non dà reazioni di riduzione né forma osazone. Non è direttamente fermentabile dal lievito, a meno che non venga prima idrolizzato dall'*invertasi*.

2. *Triosidi*. - I trisaccaridi si trovano in natura nei vegetali, sia in forma libera, sia in unione glicosidica con varie sostanze (*agliconi*). Il più noto di essi è il *raffinoso*, detto anche *melitoso*, o *melitriosio*, che si ricava dalla barbabietola da zucchero, dai semi di cotone e dalla manna australiana. Il raffinoso non è dotato di potere riducente, né presenta mutarotazione.

Completamente idrolizzato in soluzione acida, fornisce quantità equivalenti di fruttosio, glicosio e galattosio. L'idrolisi enzimatica con *emulsina* dà galattosio e saccarosio; l'idrolisi con *invertasi* (lievito) dà fruttosio e melibiosio, che è un disaccaride. In base a questo comportamento è stata attribuita al raffinoso la seguente formula di struttura:



Altri trisaccaridi noti sono: il genzianoso della *Genziana lutea*; il melicitoso, del miele e di varie specie di manna; il manninotriosio, della manna di frassino; il *robinoso* e il *ramninoso*, di alcuni glicosidi.

3. *Tetrasaccaridi*. - L'unico noto è lo stachioso, ricavato dai tuberi di *Stachys tuberosa*, detto anche *mannotetrosio*, o *lupeoso*, perché ottenuto dalla manna di frassino e del lupino. Idrolizzato completamente con ac. solforico

diluito dà quantità equivalenti di fruttosio, di glicoso e 2 molecole di galattoso.

Polisaccaridi

I polisaccaridi sono olosidi risultanti dall'unione glicosidica di un numero elevato di osi o di loro derivati, della stessa natura o di natura diversa; nel primo caso si parla di omopolisaccaridi, nel secondo di eteropolisaccaridi.

I polisaccaridi sono molto diffusi in natura, specie nel regno vegetale, dove, oltre all'ufficio di materiale di riserva, hanno anche quello di sostegno e di protezione. Sono sostanze di aspetto vario e di proprietà fisiche e chimiche diverse; tuttavia hanno in comune la proprietà di non avere potere riducente e di non dare osazoni; di mostrarsi otticamente attivi quando vengono sciolti in adatti solventi; di formare soluzioni colloidali; di idrolizzarsi e liberare monosi, o loro derivati, per azione degli acidi più o meno concentrati, e anche di enzimi.

In base alla struttura chimica delle unità elementari costituenti, i polisaccaridi possono classificarsi come indicato nella tab. V.

Riportiamo qui i dati essenziali riguardanti quei polisaccaridi che per la loro diffusione in natura, per il loro significato fisiologico, per la loro applicazione in campo industriale, per la loro importanza medicobiologica risultano di particolare rilievo, rimandando alle relative voci per quelli di essi che in quest'opera trovano trattazione a sé stante. Essi sono: l'amido (v.), il glicogeno (v.), il galattogeno, l'inulina (v.), la cellulosa, le emicellulose, le pectine (v.), la chitina e i polisaccaridi batterici.

Galattogeno. - Trattasi di un polisaccaride comparabile al glicogeno dal quale, peraltro, differisce in quanto per idrolisi dà, come prodotto terminale, galattoso invece di glicoso.

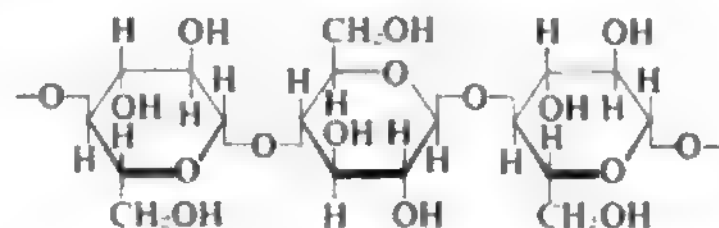
È stato isolato per la prima volta (O. Hammarsten)

TAB. V. CLASSIFICAZIONE DEI POLISACCARIDI IN BASE ALLA LORO STRUTTURA CHIMICA

Tipo	Esempi
Omopolisaccaridi lineari	glicani
	galattani
	mannani
	xilani
Omopolisaccaridi ramificati	fruttosani
	glicani
	galattani
	mannani
Eteropolisaccaridi	arabani
	fruttosani
	glicomannani
	galattomannani
Eteropolisaccaridi	arabogalattani
	araboxilani
	glicuronoxilani
	mucopolisaccaridi (contenenti amino-zuccheri e acidi uronici)
	cellulosa, amiloso, chitina, etc.
	agar, galattani pectici, etc.
	inulina
	glicogeno, amilopectina, destrani batterici
	gruppo delle emicellulose
	eparina, ac. ialuronico, acidi condroitinsolforici, etc.

nelle ghiandole dell'albume e nelle uova della lumaca delle viti (*Helix pomatia*). Bell e Baldwin hanno dimostrato che alla struttura di questo polisaccaride partecipano anche molecole di L-galattoso, le quali stanno nel rapporto di 1 : 6 rispetto a quelle di D-galattoso. Il reperto è particolarmente interessante in quanto rappresenta l'unico caso in cui sia stata riscontrata la L-forma del galattoso nel regno animale. Galattogeno è stato ritrovato anche nella placenta umana. È una sostanza levogira ($[\alpha]_D^{20} = \text{ca. } -20^\circ$). È stato anche ottenuto, dal polmone di buco, un galattogeno destrogiro.

Cellulosa. - La cellulosa (o celluloso) è il principale costituente delle membrane cellulari dei vegetali, e la sostanza organica più diffusa in natura, in quanto in essa si trova fissato tanto carbonio (v.) da corrispondere a circa la metà di quello esistente come CO_2 nell'atmosfera. Eccezionalmente si trova presente anche nel regno animale, come, ad es., nella *tunicina*, che costituisce il mantello dei Tunicati e che è costituita da cellulosa in tutto identica a quella vegetale. Si ottiene, nella varietà più pura, dalla peluria che avvolge i semi di cotone e, in generale, dalle piante fornitrici di fibre tessili (canapa, iuta, lino, etc.) previa macerazione, onde si libera sotto forma fibrosa. Si ottiene anche dal legno e dalla paglia sottoposti a trattamenti chimici e fisici per disgregare le sostanze concomitanti. La cellulosa si presenta come una sostanza bianca, apparentemente amorfa che, in forma alquanto pura, è rappresentata dal *cotone idrofilo* e dalla *carta da filtro* accuratamente lavata. Fisicamente si distingue dagli altri g. per la sua insolubilità nei solventi più comuni. Chimicamente è costituita da numerosissime unità (da 200 a 2000) di β -glicopiranosio unite tra loro in catena, con legame 1,4-glicosidico, secondo lo schema riportato di seguito:



cellulosa

Studiata ai raggi röntgen la cellulosa risulta possedere una struttura cristallina, e consistere di fasci di lunghe catene omogenee, disposte parallelamente all'asse della fibra, non ramificate e piuttosto rettilinee, con legami laterali, di natura non ben chiara, tra fibre adiacenti. Da questa struttura appare comprensibile la grande resistenza meccanica della fibra di cellulosa e la sua scarsa solubilità, in genere. La cellulosa non si scioglie, infatti, né in acqua né negli acidi e negli alcali diluiti, né nei comuni solventi organici. Si scioglie, invece, in particolari solventi (come in soluzione di idrato di rame ammoniacale o *reattivo di Schweizer*), ruotando fortemente a destra il piano della luce polarizzata; si scioglie anche in soluzione di ac. cloridrico e cloruro di zinco, colorandosi in azzurro con lo iodio, in idrato sodico e solfuro di carbonio, che la trasforma in *viscosa* o seta artificiale. Con alcali concentrati a caldo (ad es., NaOH al 18%) si rigonfia, trasformandosi in *idrocellulosa*, processo che è detto di « mercerizzazione » (dal nome dell'inglese Mercer che per primo lo descrisse) e che le conferisce importanza industriale come fibra tessile; con ac. solforico all'80% si trasforma in *pergamena artificiale*; per azione degli agenti ossidanti si trasforma in *ossicellulosa*, simile all'idrocellulosa; con ac. nitrico e ac. acetico si esterifica dando prodotti importantissimi, quali la *nitrocellulosa* e l'*acetilcellulosa*, dai quali si ricavano numerosi derivati di estesa applicazione industriale.

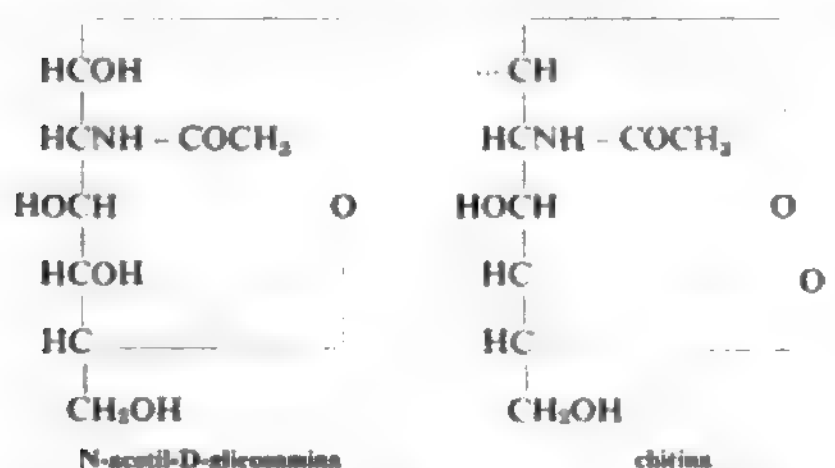
La cellulosa non è idrolizzata dagli acidi minerali diluiti a caldo; con ac. solforico concentrato, e a pres-

sione elevata, si idrolizza e dà come prodotto finale D-glicoso; trattata con ac. solforico e anidride acetica dà, con una resa di ca. il 40%, *cellobioso*, in forma di otto-acetato.

Per via enzimatica la cellulosa è scissa da molti microrganismi che la utilizzano decomponendola in prodotti molto più semplici, idrolizzandone la molecola in cellobioso e, successivamente, in glicoso, mediante due enzimi: la *cellulasi* e la *cellobiasi*. Questi enzimi, di regola, mancano nei vegetali e negli animali superiori, ma sono presenti nei succhi digerenti di qualche invertebrato, ad es.: nella lumaca (*Helix*). Si comprende, perciò, come la cellulosa non venga utilizzata generalmente dagli organismi animali, ad eccezione degli erbivori la cui copiosa flora batterica del tubo digerente attacca quantità rilevanti di cellulosa fino a raggiungere l'utilizzazione di ca. il 25% di quella ingerita.

Emicellulose. - Sono polisaccaridi misti che accompagnano, generalmente, la cellulosa nelle strutture vegetali; sono chimicamente molto meno bene definite della cellulosa, e differiscono da questa perché s'idrolizzano con acidi diluiti, a caldo, dando vari zuccheri e acidi uronici e cioè: D-galattoso, L-arabinoso, D-mannoso e ac. D-galatturonico, oppure D-glicoso, D-xiloso e ac. D-glicuronic. Le emicellulose differiscono dagli altri polisaccaridi in quanto non sono facilmente digerite dalle amilasi. Sono insolubili in acqua.

Chitina. - Trattasi di un polisaccaride le cui proprietà biologiche e fisiche assomigliano molto a quelle della cellulosa, ma che, a differenza di questa, trovasi quasi esclusivamente nel regno animale e solo in alcuni rappre-



sentanti delle piante inferiori (funghi). Costituisce la sostanza di sostegno di alcuni celenterati, molluschi e artropodi (specialmente insetti e crostacei). La sua struttura chimica è molto simile a quella della cellulosa, con la sola eccezione che il gruppo ossidrilico in posizione 2 dei residui di glicoso è sostituito dal gruppo acetamido ($-\text{NHCOCH}_3$).

La chitina è assai resistente all'attacco da parte degli enzimi e degli usuali agenti chimici. Tuttavia viene degradata dal *B. chitinovor* Benecke, che sembra essere il microrganismo responsabile della sua scomparsa dai terreni. Una *chitinasi*, capace di depolimerizzare la chitina, è posseduta da certe lumache (*Helix* sp.), da un coleottero che si nutre di funghi (*Platydema tricuspis*) e dalla larva di una vespa parassita (*Pseudogenia carbonaria*).

Polisaccaridi dotati di specificità sierologica. - Particolare interesse presentano, dal punto di vista medico, alcuni polisaccaridi dotati di proprietà immunitarie. Fra questi vanno menzionati, anzitutto, i cosiddetti *polisaccaridi batterici*. Tali polisaccaridi possono ritrovarsi sia in sede endocellulare che in sede esocellulare o in sede capsulare. Ad alcuni di essi sono dovute le proprietà immunologiche

che molti microrganismi dimostrano. In un primo momento si era ritenuto che allo stato puro essi si comportassero da *apteni* (v. APTENE) in quanto capaci di provocare la formazione di anticorpi solo se legati ad una proteina, o a qualche altro, adeguato, supporto colloidale. Successivamente, si è visto che, anche allo stato puro, molti polisaccaridi batterici (pneumococco, meningococco, leuconostoc, etc.) possono essere immunogeni nell'uomo e nel topo (v. anche: DESTRANO; IMMUNITÀ; IMMUNOCHEMICA).

La tab. VI riporta alcuni esempi di polisaccaridi complessi di microrganismi grampositivi.

TAB. VI. ALCUNI ESEMPI DI POLISACCARIDI COMPLESSI DI BATTERI GRAMPOSITIVI

Microrganismo	Carboidrati costitutivi di polisaccaridi complessi
<i>Staphylococcus aureus</i>	acidi teicoici, glicosammina, ribitolo
<i>Pneumococcus</i>	
tipo I	ac. galatturonico, aminozucchero
tipo II	ac. glicuronic, glicoso, ramnoso
tipo III	ac. glicuronic, glicoso
tipo IV	aminozucchero, galattoso
tipo V	glicoso, ac. glicuronic, aminozucchero
tipo VI	glicoso, galattoso, ramnoso, ribitolo
tipo VII	glicoso, galattoso, ramnoso, aminozucchero
tipo VIII	glicoso, galattoso, ac. glicuronic
tipo IX	glicoso, aminozucchero, ac. uronico
tipo XII	glicoso, galattoso, aminozucchero
tipo XIV	glicoso, galattoso, glicosammina
tipo XVII	glicoso, galattoso, ramnoso
<i>Streptococcus</i>	
gruppo A	glicosammina, ramnoso
gruppo C	galattoso, ramnoso, ac. galatturonico
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	galattoso, mannosio, arabinoso
<i>Bacillus</i>	
<i>B. anthracis</i>	galattoso, glicosammina
<i>B. brevis</i>	glicoso, ac. uronico
<i>B. circulans</i> 294	glicoso, mannosio, ac. uronico
<i>B. megatherium</i>	glicoso, galattoso

Il peso molecolare dei polisaccaridi batterici risulta essere molto vario: da valori di 1000 : 10 000 si giunge a valori di 140 000 : 500 000 (v. BATTERIOLOGIA; IMMUNITÀ).

Polisaccaridi sierologicamente attivi sono stati trovati, oltre che nei suddetti microrganismi, anche in parassiti, nonché in piante superiori, nel plasma di sangue e nel liquido sinoviale.

Va ricordato che natura polisaccaridica hanno anche le sostanze, sierologicamente specifiche, che sono responsabili dell'appartenenza a diversi gruppi sanguigni dei soggetti umani. Per più ampi particolari sulle conoscenze riguardanti la natura di queste sostanze si rimanda alla VOCE SANGUIGNI GRUPPI.

Notiamo, infine, che in tutte le glicoproteine animali la componente glicidica è rappresentata spesso da polisaccaridi. La trattazione di questi particolari composti è svolta sotto le voci EPARINA; GLICOPROTEINE; MUCINE; MUCOIDI; MUCOPOLISACCARIDI.

Eterosidi

Vengono indicati con questo nome, o con quello di *glicosidi*, quei g. che risultano composti di una o più molecole di monosi legati, mediante *legame glicosidico* (v. sopra), a sostanze di natura non glicidica (*agliconi*). Per la trattazione di questo argomento si rimanda alla voce GLICOSIDI.

LUIGI DE CARO E SANDRO PONTREMOLI

METABOLISMO DEI GLICIDI**SOMMARIO**

Assorbimento intestinale (col. 329). - Generalità del metabolismo dei glicidi (col. 331). - Ciclo del glicogeno (col. 332): *Glicogenosintesi*. - *Glicogenolisi*. - *Controllo del metabolismo del glicogeno*. - *Glicolisi* (col. 337): *Reazioni della glicolisi*. - *Bilancio integrativo della glicolisi*. - *Utilizzazione di altri monosaccaridi*. - *Ciclo dei pentosofosfati* (col. 344). - *Decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico* (col. 349). - *Ciclo di Krebs* (ciclo degli acidi tricarbossilici) (col. 353): *Reazioni del ciclo di Krebs*. - *Considerazioni stereochemiche*. - *Considerazioni energetiche*. - *Gliconeogenesi* (col. 357). - *Regolazione della glicemia* (col. 361): *Generalità*. - *Insulina*. - *Catecolamine*. - *Glucagone*. - *Ormoni della corteccia surrenale*.

Assorbimento intestinale

I g. assunti con la dieta vengono principalmente utilizzati dall'organismo animale per sopperire alla parte preponderante del fabbisogno energetico: nell'ordinaria dieta dell'uomo più della metà delle calorie totali provengono da questa sorgente (v. ALIMENTAZIONE; DIETETICA).

La mucosa intestinale funziona come una barriera di fronte alla penetrazione di grosse molecole che, se assorbite come tali, non potrebbero essere opportunamente utilizzate. L'assorbimento dei g. richiede pertanto una fase preliminare rappresentata dalla digestione che assicura l'idrolisi enzimatica delle grosse molecole di polisaccaridi nei piccoli costituenti (monosaccaridi) che possono essere assorbiti e quindi metabolizzati.

La digestione dei polisaccaridi assunti con l'alimentazione ha inizio nel cavo orale ad opera di un enzima, l' α -amilasi, che ne riduce la dimensione fino allo stadio di singole molecole di maltoso.

L'entità di questa digestione è difficile da stabilire essendo legata alla variabilità del tempo di contatto tra l'enzima e il substrato. In ogni caso quando il bolo alimentare arriva a contatto con il succo gastrico, viene a cessare l'azione della amilasi salivare, venendo questa inattivata in ambiente acido.

A livello intestinale la digestione viene efficacemente proseguita ad opera principalmente dell'enzima pancreatico amilasi, il cui meccanismo d'azione e le cui proprietà generali sono indistinguibili da quelle dell'amilasi salivare.

L'azione dell'amilasi pancreatica porta alla formazione di miscele di prodotti di digestione contenenti maltoso, isomaltoso e anche glicoso libero.

L'amilasi pancreatica agisce anche su granuli intatti di amido e non richiede una loro preliminare degradazione, ad es. mediante cottura. Pertanto granuli di amido indigeriti non sono presenti nelle feci di soggetti normali a dieta bilanciata, ma compaiono in grandi quantità nelle feci di soggetti in cui l'amilasi pancreatica non viene riversata nel lume intestinale ad una normale velocità.

La digestione dei disaccaridi alimentari è di quelli prodotti dall'azione dell'amilasi si completa nelle cellule della mucosa intestinale. Gli enzimi che operano quest'ultima tappa della digestione sono rappresentati da diverse α - e β -disaccaridasi, alcune delle quali specifiche per

l'idrolisi del maltoso, altre anche per quelle del saccarosio, dell'isomaltoso e del lattoso. L'attività relativa verso i vari substrati è:

maltoso	100
saccarosio	30
isomaltoso	30
lattoso	12
cellobiosio	2,5

Tutti i sopraelencati enzimi sono presenti nell'epitelio a spazzola della mucosa intestinale in quantità sufficienti a soddisfare le necessità derivanti da una normale dieta nel soggetto adulto.

Deficienze genetiche a carico di una o più disaccaridasi sono state osservate in neonati e bambini.

Nel tratto gastrointestinale di soggetti normali gli zuccheri sono trasformati in monosaccaridi prima del loro trasporto attraverso la mucosa intestinale. Può in casi eccezionali verificarsi un modesto assorbimento di disaccaridi indigeriti.

Il saccarosio, ad es., può entrare in circolo quando venga somministrato in grosse quantità; in queste condizioni non viene utilizzato dall'organismo comparando immodificato nelle urine e risultando conseguentemente privo di valore alimentare. Il glicoso, il fruttosio e il galattoso vengono trasportati attraverso la barriera intestinale e di qui avviati nel sangue portale.

Occorre peraltro segnalare che l'assorbimento intestinale di monosaccaridi non avviene per semplice diffusione. Infatti il loro passaggio non dipende esclusivamente da un gradiente di concentrazione, ciò che dovrebbe avvenire se si trattasse di semplice diffusione. Così gli zuccheri a 5 atomi di carbonio, aventi un più basso p. m. e che dovrebbero diffondere più rapidamente, vengono invece assorbiti più lentamente di monosaccaridi a 6 atomi di carbonio. L'ordine decrescente di velocità di assorbimento è il seguente: galattoso, glicoso, fruttosio, mannoso, xiloso, arabinoso.

Il fruttosio, il mannoso e il 2-desossiglicoso sembrano passare attraverso la membrana intestinale per effetto di un *trasporto facilitato*. In altri termini la penetrazione di questi monosaccaridi avviene ad una velocità più rapida di quella teoricamente possibile sulla base di un semplice fenomeno di diffusione, anche se non è stato individuato, in questi casi, un meccanismo di trasporto attivo.

Viceversa il galattoso, il glicoso, il 3-O-metilglicoso, l'1-desossiglicoso, il 6-desossiglicoso e il 6-desossigalattoso possono essere concentrati contro un gradiente, per effetto di un meccanismo di *trasporto attivo*. Questo sistema è saturabile e segue una cinetica di tipo Michaelis-Menten.

Sulla base di dati sperimentali sono state formulate alcune proprietà generali alla base del meccanismo del cosiddetto trasporto attivo. Così si è stabilito che l'ossidrile in posizione 2 conferisce allo zucchero il requisito strutturale essenziale per tale processo, il quale a sua volta richiede un simultaneo passaggio di Na^+ nella stessa direzione.

Il sistema vero e proprio che assicura questo insieme di fenomeni di trasporto è chiamato *pompa* e i singoli costituenti sono localizzati nelle cellule a spazzola della mucosa intestinale.

Alcuni AA. hanno prospettato l'esistenza di una proteina trasportatrice, localizzata nell'epitelio a spazzola, capace di legare e trasportare il glicoso previo legame con il Na^+ . Così, per effetto di un aumento nella concentrazione di Na^+ , aumenta l'affinità per il glicoso del *sistema trasportatore*, mentre K^+ e Li^+ svolgono un ruolo inibitore.

La proteina trasportatrice facilita quindi il simultaneo

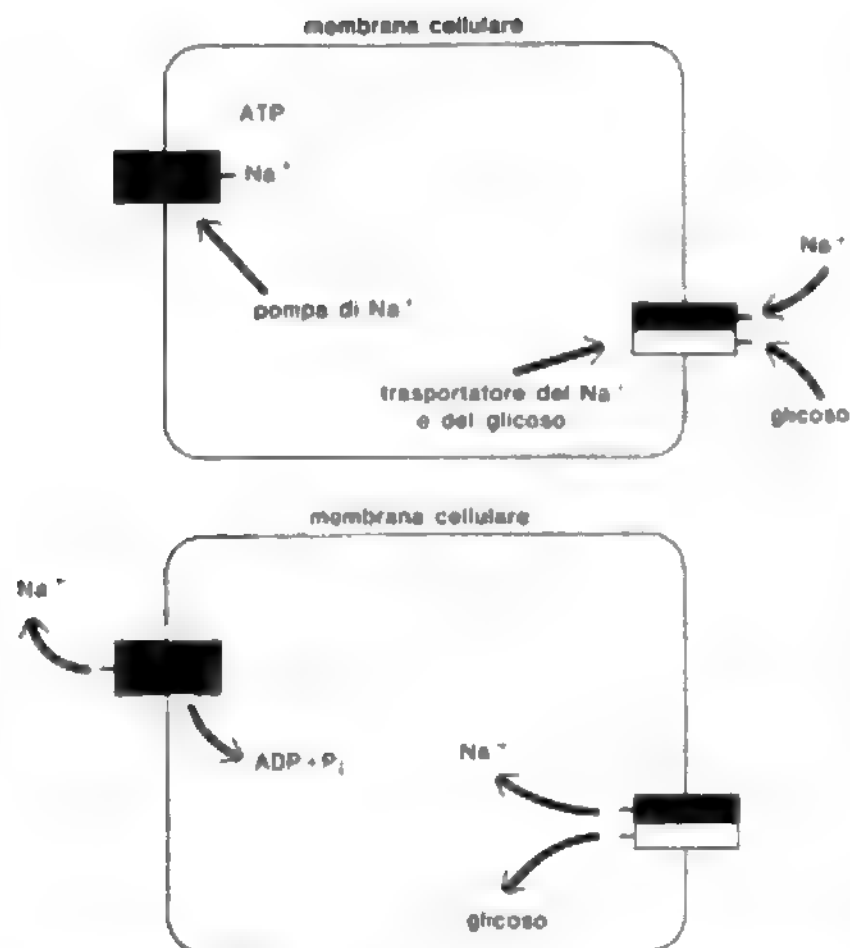


Fig. 2. Schema del meccanismo di trasporto attivo del glicoso.

cotrasporto di Na^+ e glicoso nella cellula attraverso un processo passivo. Come già detto questo sistema sembra essere localizzato sulla parte della membrana cellulare che guarda verso il lume intestinale. In posizione opposta funziona una pompa per il Na^+ capace di espellere Na^+ fuori dalla cellula assicurando così che la concentrazione esterna sia sempre superiore a quella interna. In presenza di una forte concentrazione di Na^+ all'esterno della membrana, il Na^+ legato alla proteina trasportatrice tende a penetrare nella cellula, trasportando quindi anche il glicoso legato alla stessa proteina.

In questo modo il glicoso può essere accumulato all'interno della cellula anche contro un gradiente di concentrazione. Questo si verifica fintanto che la concentrazione extracellulare di Na^+ generato dal sistema sopra descritto eccede la concentrazione extracellulare di glicoso.

Questi meccanismi di trasporto appaiono chiaramente illustrati nella fig. 2 dove è evidenziato pure come la pompa di Na^+ richieda, per funzionare, il consumo di energia sotto forma di ATP, che diventa ADP. Ne deriva pertanto che l'assorbimento di glicoso da parte delle cellule epiteliali dell'intestino richiede una sorgente di energia (ATP) e la presenza di Na^+ .

V. anche: *INTESTINO TENUE E CRASSO, fisiologia.*

Generalità del metabolismo dei glicidi

I processi di utilizzazione dei g. nell'organismo umano sono fondamentalmente imperniati sul metabolismo intermedio del glicoso o, più esattamente, del glicoso-6-fosfato (glicoso-6-P), che rappresenta la forma metabolizzabile di questo aldosesio. Infatti l'utilizzazione del glicoso prevale nettamente, sotto il profilo quantitativo, su quella di altri monosaccaridi, quali fruttosio, galattosio e mannosio. Inoltre è noto che le trasformazioni di monosaccaridi diversi dal glicoso (ad es. il fruttosio) differiscono qualitativamente da tessuto a tessuto, mentre, sia pure con variazioni quantitative più o meno ampie, il glicoso viene

metabolizzato in maniera abbastanza uniforme nell'ambito delle diverse cellule. Infine le reazioni di trasformazione di monosaccaridi diversi dal glicoso portano invariabilmente a composti che s'inseriscono a diversi livelli nel metabolismo del glicoso. Per quanto sopra ricordato, questa trattazione verterà soprattutto sulle modalità di trasformazione del glicoso nei vari organi e tessuti dell'organismo umano.

Il metabolismo intermedio glicidico, prescindendo dalla polimerizzazione del glicoso a glicogeno, assolve la duplice funzione di formare composti più semplici del glicoso stesso e di conservare l'energia potenziale del monosaccaride sotto forma di energia di legame chimico. Tale energia di legame, immediatamente disponibile per reazioni di tipo endoergonico, cioè operanti con consumo di energia, è tipicamente localizzata nei legami pirofosforici dell'ATP (v. ADENOSINTRIFOSFORICO ACIDO). L'idrolisi del legame pirofosforico terminale dell'ATP porta alla liberazione di ca. 7400 cal/mole in condizioni standard di pH (7,0) e di temperatura (25 °C). Un contenuto energetico dello stesso valore o lievemente inferiore (valutabile in ca. 6500 cal/mole secondo taluni AA.), è presente nel legame pirofosforico tra il secondo ed il terzo radicale fosforico. La produzione di ATP che si verifica nel corso della demolizione del glicoso-6-P (glicolisi) è preceduta dalla formazione di composti nei quali è presente un legame ad elevato contenuto energetico: la scissione di legami di questo tipo (quali il carbossilfosforico, l'enolfosforico) consente la formazione dei legami pirofosforici dell'ATP che rappresentano, come si è accennato, la forma più direttamente utilizzabile di energia chimica a disposizione delle diverse cellule dell'organismo umano.

Il glicoso, non appena penetrato nelle cellule dei tessuti, viene convertito in glicoso-6-P. Questo composto può essere trasformato attraverso le seguenti vie metaboliche:

- 1) la polimerizzazione a glicogeno, cioè la sintesi del tipico polisaccaride di riserva degli organismi animali;
- 2) la sequenza di reazioni definita « glicolisi » per sottolineare la degradazione, che essa comporta, a prodotti semplici e caratteristicamente legata alla produzione di ATP;

3) il ciclo dei pentosofosfati, così denominato perché si compone di una sequenza ciclica di reazioni, con partenza da glicoso-6-P, formazione di pentosi fosforilati e resintesi di glicoso-6-P. In alcune cellule, quali l'epatocita, le cellule epiteliali dell'intestino tenue e le cellule renali, il glicoso-6-P può inoltre essere idrolizzato da una fosfatasi specifica (glicoso-6-P fosfatasi) che libera glicoso e ac. fosforico.

Ciclo del glicogeno

Glicogenosintesi

Come già accennato il glicoso-6-P, che rappresenta il primo prodotto della trasformazione intracellulare del glicoso, può polimerizzarsi a formare il polisaccaride di deposito chiamato glicogeno (v.).

Il glicogeno è presente principalmente nel citoplasma del fegato e del muscolo sotto forma di larghi granuli costituiti dall'associazione di un gran numero di molecole di polisaccaridi. In tali granuli sono presenti alcuni enzimi che partecipano alla sintesi e alla demolizione del polisaccaride.

Il glicogeno è formato dall'unione di molte molecole di glicoso tra loro legate con legame α -1,4-glicosidico. Ogni 8-10 residui di glicoso la catena lineare presenta punti di ramificazione da cui si dipartono nuove catene lineari di molecole di glicoso con legame α -1,4.

Ogni ramificazione è assicurata dalla presenza di legame α -1,6 tra molecole di glicoso.

La via biosintetica che porta alla sintesi di glicogeno inizia con la trasformazione del glicoso-6-P in glicoso-1-P, catalizzata dall'enzima fosfoglicomutasi secondo la seguente equazione:



La reazione procede solo in presenza di glicoso-1,6-difosfato e decorre secondo il seguente schema:



Attraverso un andamento ciclico di questa reazione ciascun monoestere può essere trasformato nell'altro e precisamente una molecola di glicoso-6-P reagisce con l'enzima-fosfato e viene esterificata in posizione 1 a formare il glicoso-1,6-difosfato. Quando il difosfato reagisce con la forma non esterificata dell'enzima questo assume il fosfato dalla posizione 6 liberando glicoso-1-P.

Il glicoso-1,6-difosfato agisce quindi cataliticamente ed è inizialmente così formato dall'enzima fosfoglicochinasi:



Reazione pirofosforilatica. - Il glicoso-1-P può reagire ad opera di enzimi pirofosforilatici con diversi nucleotidi trifosfati (tipo ATP) formando vari esteri del glicoso con nucleotidi difosfati. Questi composti sono utilizzati come trasportatori di unità glicosidiche (glicoso) nella sintesi di disaccaridi, oligosaccaridi e polisaccaridi.

Il nucleotidodifosfato dell'uracile è generalmente impiegato quale trasportatore di radicali glicidici negli animali superiori; quelli dell'adenina, citosina e guanina, nelle piante e nei microrganismi.

Lo schema di reazione generale è il seguente:



Nell'uomo la prima reazione nella sintesi di glicogeno è catalizzata dall'enzima UDP-glicosipirofosforilasi (v. GLICOGENO), con formazione di UDP-glicoso.

Reazione glicogenosintetica. - La sintesi vera e propria del glicogeno è catalizzata dall'enzima glicogenosintetasi che trasferisce il radicale glicosidico (glicoso) dall'UDP-glicoso alla parte non riducente di una catena preesistente di glicogeno. Lo schema generale di reazione è il seguente:



La variazione di energia è di -3200 cal per molecola di glicoso, ciò che favorisce nettamente la sintesi di glicogeno.

La glicogenosintetasi catalizza solo la formazione di legami α -1,4 e pertanto il prodotto della reazione è il polimero lineare, α -1,4, di molecole di glicoso.

Reazione di ramificazione. - La glicogenosintetasi non è in grado di formare i legami α -1,6 che si trovano nei punti di ramificazione del glicogeno. Questi legami e quindi la ramificazione del glicogeno sono formati per azione di un enzima di ramificazione chiamato amilo(1,4 \rightarrow 1,6) transglicolasi. Questo enzima catalizza il trasferimento di un frammento oligosaccaridico terminale, formato da 6 o 7 residui di glicoso, da un estremo della catena principale del glicogeno al gruppo ossidrilico in posizione 6 di un residuo di glicoso della stessa o di un'altra catena di glicogeno.

Glicogenolisi

Il glicogeno epatico e muscolare rappresenta un materiale di deposito che viene utilizzato in tutte quelle condizioni che necessitano di un immediato apporto di glicoso necessario per soddisfare i fabbisogni energetici della stessa o di altre cellule.

Reazione fosforilatica. - La demolizione del glicogeno è operata dalla fosforilasi che catalizza il distacco sequenziale di singole molecole di glicoso attraverso la scissione dei legami glicosidici α -1,4; scissione che viene operata con l'intervento di ac. fosforico secondo il seguente schema generale di reazione:



L'enzima agisce ripetitivamente sui legami α -1,4 arrestandosi in corrispondenza dei punti di ramificazione, a livello cioè dei legami α -1,6 che non possono essere scissi dalla fosforilasi.

La sola presenza di questo enzima produce una parziale degradazione del glicogeno, per il cui compimento è richiesta l'azione combinata di un'altra proteina enzimatica e precisamente un' α -glicosidasi capace di scindere, con l'intervento di molecole di acqua, i legami glicosidici α -1,6. L'azione di questo enzima, il cui prodotto di reazione è il glicoso libero, rende disponibili altre catene di glicogeno all'azione della fosforilasi.

La fosforilasi fu considerata per molti anni l'enzima capace di catalizzare sia la sintesi che la demolizione del glicogeno. È oggi invece dimostrato che la funzione primaria di questo enzima è quella di catalizzare la demolizione del polisaccaride, essendo l'equilibrio della reazione interamente spostato verso la formazione di glicoso-1-fosfato. A ciò aggiungasi l'esistenza (v. sopra) dell'enzima glicogenosintetasi che catalizza la sintesi di glicogeno da singole molecole di glicoso-1-P.

La fosforilasi è dunque l'enzima che deve assicurare nelle varie cellule (ad es. quelle epatiche e muscolari) l'utilizzazione funzionale del glicoso di riserva ed è pertanto indispensabile che la sua attività sia accuratamente regolata dal fabbisogno della cellula stessa.

La fosforilasi del muscolo scheletrico si trova in due diverse forme: una forma attiva (fosforilasi *a*) e una forma inattiva (fosforilasi *b*). La fosforilasi *a* è formata da 4 catene polipeptidiche (subunità) ed ha p. m. 380.000. Ogni subunità contiene un residuo di fosfoserina, che è requisito essenziale per l'attività catalitica, e una molecola di piridossalfosfato (Vit. B₆) legato covalentemente alla proteina.

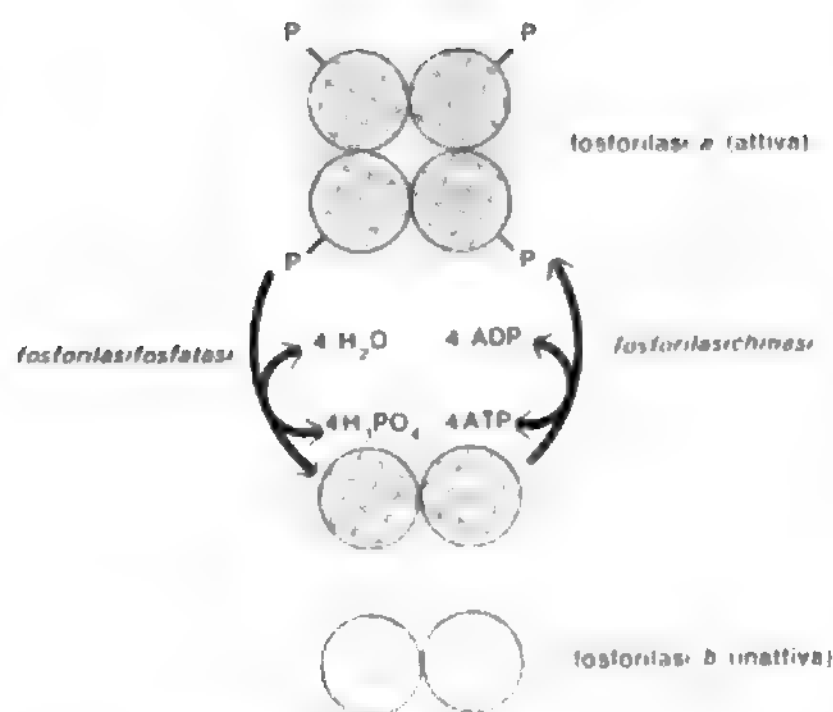
La fosforilasi *a*, attiva, viene trasformata nella fosforilasi *b*, inattiva, ad opera di un enzima, la fosforilasifosfatasi, che catalizza il distacco dalle 4 subunità del radicale fosforico legato alla serina.

Questa defosforilazione si accompagna a dissociazione della fosforilasi *a* in 2 molecole di fosforilasi *b* che risulta pertanto costituita dall'associazione di 2 catene polipeptidiche aventi p. m. 190.000.

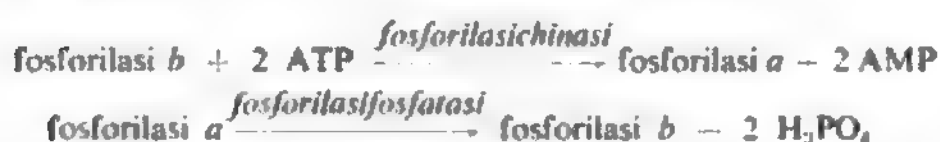
La trasformazione della fosforilasi *b* in fosforilasi *a* è catalizzata dall'enzima fosforilasichinasi in presenza di 4 molecole di ATP. Attraverso queste trasformazioni e ad opera degli enzimi sopraelencati, il rapporto tra fosforilasi *a* attiva e fosforilasi *b* meno attiva può essere regolato a seconda delle necessità di glicoso della cellula (fig. 3).

Anche nelle cellule epatiche esistono due forme di fosforilasi, attiva e inattiva, la cui interconversione è catalizzata con meccanismi analoghi a quelli descritti sopra.

L'unica differenza è rappresentata dal fatto che nel fegato le due forme di fosforilasi si differenziano tra loro

Fig. 3. Interconversione tra fosforilasi *a* e fosforilasi *b*.

solo per la presenza di un radicale fosforico per catena (fosfoserina) mentre entrambe hanno uguale peso molecolare.



Il prodotto della demolizione del glicogeno formato ad opera della fosforilasi, cioè il glicoso-1-fosfato, è trasformato in glicoso-6-fosfato ad opera dell'enzima fosfoglicomutasi e come tale utilizzato nella sequenza di reazioni della glicolisi (v. sotto).

V. anche: FOSFORILAZIONE (VI, 1879).

Controllo del metabolismo del glicogeno

Il glicogeno depositato nel fegato è utilizzato come riserva di glicoso che viene mobilitato nel sangue e di qui trasportato nei tessuti consumatori, tra cui principalmente cervello, eritrociti e muscolo. Sono quindi le necessità energetiche di questi tessuti che condizionano, attraverso i livelli della glicemia e l'innalzamento di alcuni ormoni, il metabolismo del glicogeno epatico.

Nel muscolo invece il glicogeno viene utilizzato *in situ* e rappresenta il materiale con cui, attraverso l'utilizzazione delle singole molecole di glicoso, si assicura la sintesi di ATP in condizioni anaerobiche.

È chiaro come, sia nel fegato che nel muscolo, il ciclo del glicogeno (sintesi e demolizione) debba essere accuratamente regolato, secondo i meccanismi rappresentati nella fig. 4.

Come si è detto, la sintesi del glicogeno è catalizzata dall'enzima glicogenosintetasi che esiste (al pari della fosforilasi) in una forma fosforilata e in una defosforilata. La forma fosforilata richiede per la sua azione alte concentrazioni di glicoso-6-P. Questa forma è chiamata (glicoso-6-P) *dipendente* (D). L'azione positiva del glicoso-6-P è prevenuta dal modulatore negativo uridindifosfato.

La sintetasi non fosforilata, (glicoso-6-P) *indipendente* (I), è attivata anche in assenza di glicoso-6-P. L'interconversione tra le forme D e I è assicurata dall'azione di due enzimi: la glicogenosintetasichinasi e la glicogenosintetasifosfatasi, che agiscono secondo lo schema di reazione seguente.



La sintetasichinasi esiste a sua volta in due forme: una attiva e una inattiva.

La forma inattiva è attivata dal modulatore positivo 3',5'-AMP ciclico (v. ADENILICO CICLICO ACIDO). Questo composto deriva dall'ATP ad opera dell'adenilciclasi che è presente nelle membrane cellulari e catalizza la seguente reazione:



L'attività dell'enzima adenilciclasi è stimolata dall'adrenalina (v.), un ormone del gruppo delle catecolamine (v.), che viene secreto nel torrente circolatorio dalla midollare surrenale durante lo stress fisiologico.

Per questa ragione l'adrenalina rappresenta il messaggero chimico extracellulare tra la midollare surrenale e le cellule bersaglio, come ad es. quelle del fegato, mentre l'AMP ciclico è il messaggero chimico intracellulare tra la membrana e alcuni sistemi enzimatici.

Poiché l'AMP ciclico funziona come un modulatore positivo per la glicogenosintetasichinasi, che genera la forma D della glicogenosintetasi, gli effetti di quantità anche piccole di adrenalina sono sensibilmente aumentati tramite l'adenilciclasi e l'AMP ciclico.

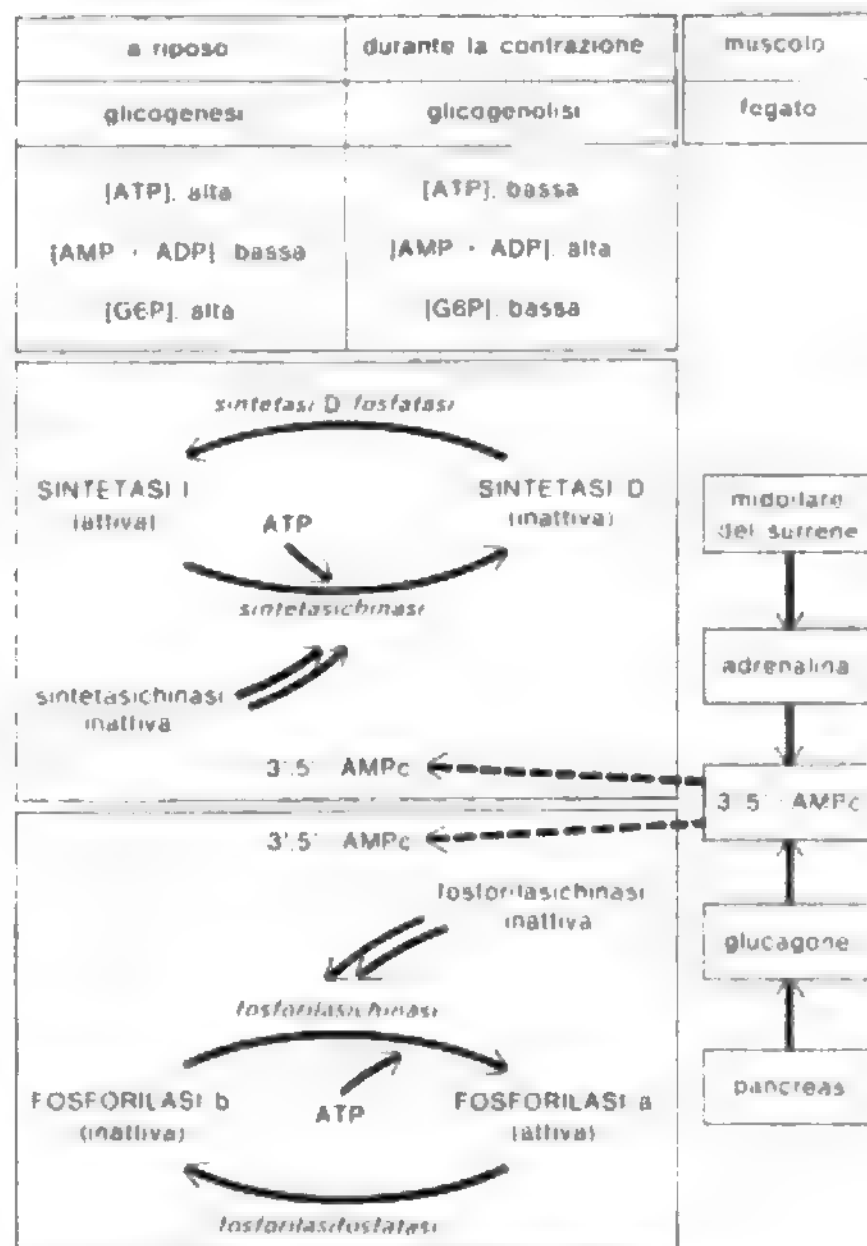


Fig. 4. Schema generale di regolazione della glicogenosintetasi e della glicogenofosforilasi. (Per spiegazione, v. testo).

L'azione dell'adrenalina si traduce quindi nella sintesi della forma D della glicogenosintetasi con cui di fatto s'interrompe la sintesi di glicogeno, essendo l'enzima D attivo solo in presenza di concentrazioni assai elevate di glicoso-6-P.

La fosforilasi è invece influenzata in modo opposto dall'adrenalina.

L'AMP ciclico, generato per azione dell'adenilciclasi, attiva la fosforilasichinasi. Questo enzima a sua volta promuove la fosforilazione della glicogenofosforilasi *b* inattiva in fosforilasi *a* attiva, assicurando così la demolizione del glicogeno in glicoso-1-P.

Duplice è pertanto l'azione dell'adrenalina: promuovere la demolizione del glicogeno e inibirne la sintesi. Il risultato finale è la trasformazione del glicogeno epatico in glicoso ematico. Analoghi effetti si producono nel muscolo per azione dell'adrenalina; in questo tessuto peraltro il glicoso non passa in circolo ma viene utilizzato per la glicolisi e la respirazione proprie di questo tessuto.

Un altro ormone, il glucagone, secreto dalle cellule del pancreas, promuove, con meccanismo uguale a quello esercitato dall'adrenalina, diminuzione del glicogeno epatico, mentre non ha alcun effetto a livello del glicogeno muscolare.

Glicolisi

Reazioni della glicolisi

Reazioni chinasiche. - Nella prima reazione della glicolisi il glicoso è fosforilato, a spese dell'ATP, con formazione dell'estere fosforico glicoso-6-P che ne rappresenta la forma utilizzabile.

La fosforilazione del glicoso in posizione 6 da parte dell'ATP è catalizzata da due enzimi che differiscono nella loro specificità: l'esochinasi e la glicochinasi.

Lo schema generale di reazione per entrambi gli enzimi è il seguente:



L'enzima esochinasi è il più importante, essendo presente in quasi tutte le cellule animali. L'esochinasi catalizza non solo la fosforilazione del glicoso, ma anche quella di altri monosaccaridi quali il D-fruttosio, il D-mannoso e altri ancora.

Sembra che l'esochinasi sia presente sotto la forma di diversi isoenzimi, proteine strutturalmente diverse ma con uguale attività catalitica, tra loro separabili mediante tecniche elettroforetiche e cromatografiche.

Il secondo enzima capace di fosforilare il glicoso è la glicochinasi, la cui presenza è stata finora dimostrata solo nelle cellule epatiche (epatociti).

Essendo la sua affinità per il glicoso minore di quella dell'esochinasi, la sua attività sembra essere particolarmente correlata con la regolazione dei livelli glicemici. Le chinasi richiedono ioni Mg^{2+} la cui funzione, come in altre reazioni in cui l'ATP partecipa come donatore di fosfati, è quella di formare un complesso Mg-ATP che è presumibilmente il substrato più attivo delle reazioni chinasiche o fosfotransferasiche.

Nella reazione chinastica che porta alla formazione di glicoso-6-P si ha una considerevole diminuzione di energia libera. Infatti l'idrolisi del legame pirofosforico che si verifica nel passaggio $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}$ comporta la liberazione di 7400 cal. L'idrolisi del legame estere del glicoso-6-P nel passaggio $\text{glicoso-6-P} \rightarrow \text{glicoso} + \text{H}_2\text{PO}_4$, comporta la liberazione di 3300 cal.

Quindi nella reazione chinastica le 7400 cal del legame dell'ATP utilizzato sono solo in parte (3300 cal) conservate nel legame estere del glicoso-6-P. Le restanti 4100 cal rappresentano pertanto la variazione (negativa) di energia libera e per questo la reazione chinastica non è reversibile nelle condizioni che si verificano normalmente nella cellula. Pertanto la riconversione del glicoso-6-P in glicoso libero avviene ad opera di un enzima diverso, la glicoso-6-P-fosfatasi (v. sotto, *gliconeogenesi*).

Reazione glicosofosfatisomerica. - Il glicoso-6-fosfato è trasformato in fruttosio-6-fosfato ad opera di un enzima, la glicosofosfatisomerasi. L'enzima è specifico per i due monosaccaridi catalizzando l'interconversione con estrema facilità e secondo il seguente schema di reazione:



Questa reazione enzimatica ricorda l'isomerizzazione del glicoso rispettivamente a fruttosio e mannoso catalizzata da alcali e sembra avvenire con la formazione di un complesso intermedio enzima-enediolo, utilizzando in tal modo quale substrato gli esosofosfati nella loro forma aperta.

Reazione fosfofruttochinastica. - Il fruttosio-6-P viene trasformato in fruttosio-1,6-P₂ mediante una reazione simile a quella chinastica, una reazione cioè che comporta l'esterificazione con ac. fosforico del gruppo alcolico primario in posizione 1 secondo lo schema seguente:



Anche questa reazione comporta l'utilizzazione di ATP, portando così a 2 molecole il consumo di questo nucleotide dall'inizio della glicolisi.

L'enzima che catalizza la reazione, la fosfofruttochinasi, richiede ioni Mg ed è regolato dalle concentrazioni intracellulari di ATP, che rappresenta quindi il substrato (donatore di energia e di fosfato) e il suo modulatore cosiddetto allosterico.

Ad alte concentrazioni di ATP, infatti, l'enzima è inibito e tale inibizione è rimossa dal decrescere della concentrazione di questo nucleotide. Questa regolazione permette di collegare la velocità della glicolisi alle necessità energetiche della cellula. L'effetto è reso particolarmente efficiente dal fatto che i prodotti dell'utilizzazione dell'ATP — ADP e AMP — stimolano l'attività catalitica della fosfofruttochinasi, la cui attività viene quindi ad essere regolata in senso più generale dal rapporto

$$\frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}] \cdot [\text{AMP}]}$$

che esprime la carica energetica della cellula.

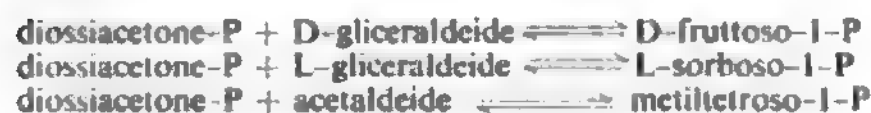
Poiché la formazione del fruttosio-1,6-P₂ avviene con una perdita di energia libera di ca. 4000 cal (v. *reazioni chinasiche*) anche questa reazione è termodinamicamente irreversibile. Di conseguenza la trasformazione del fruttosio-1,6-P₂ in fruttosio-6-P viene catalizzata da un'idrolasi, la fruttosio-1,6-difosfatasi (v. sotto, *gliconeogenesi*).

Reazione aldolasica. - L'enzima aldolasi catalizza il processo reversibile di scissione e di condensazione del legame tra il C-3 e il C-4 del fruttosio-1,6-difosfato con formazione di diossiacetone fosfato e gliceraldeide-3-fosfato secondo lo schema seguente:



Da un punto di vista generale l'enzima catalizza una

condensazione aldolica tra il diossiacetone-P e una grande varietà di aldeidi (fosforilate o non fosforilate) a diversa lunghezza di catena. Tra le altre reazioni ricordiamo le seguenti:



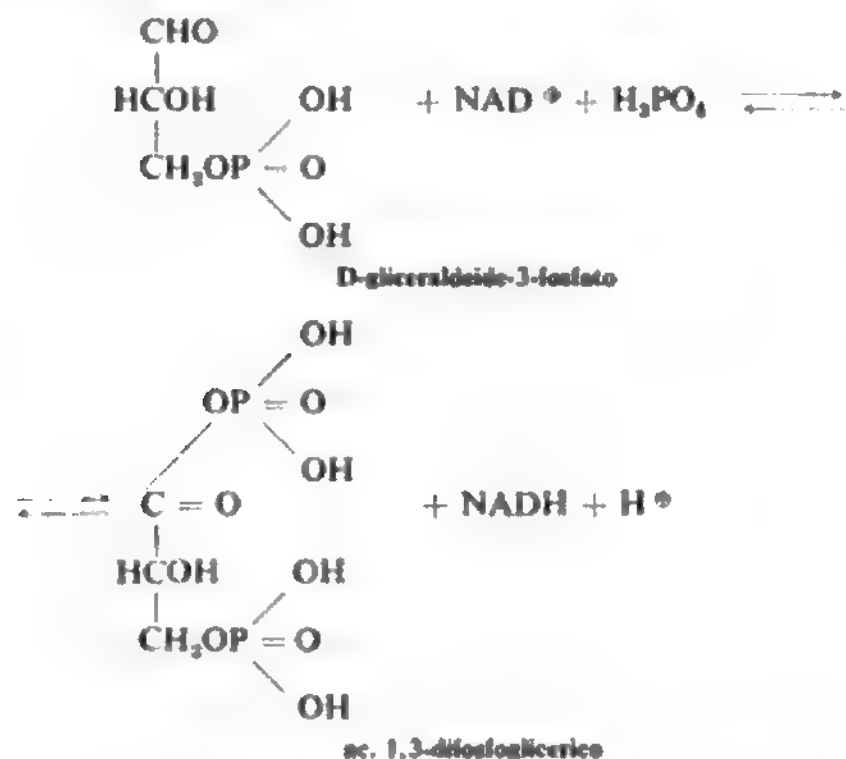
L'enzima è ampiamente diffuso in tutte le cellule animali. Recenti ricerche ne hanno chiarito il meccanismo d'azione che comporta la formazione di un intermedio enzima-diossiacetone-P stabilizzato da una base di Schiff tra il gruppo carbonilico del substrato e il gruppo ϵ -amminico di un residuo di lisina presente nel sito attivo della proteina enzimatica.

Reazione triosofosfatisomerica. - La gliceraldeide-3-P e il diossiacetone-P sono tra loro strutturalmente equivalenti, così come il glicoso-6-P e il fruttosio-6-P e così come nel caso di questi ultimi (v. sopra, *reazione glicosofosfatisomerica*), anche i due triosofosfati sono tra loro interconvertibili ad opera di una reazione catalizzata dall'enzima triosofosfatisomerasi secondo il seguente schema di reazione:

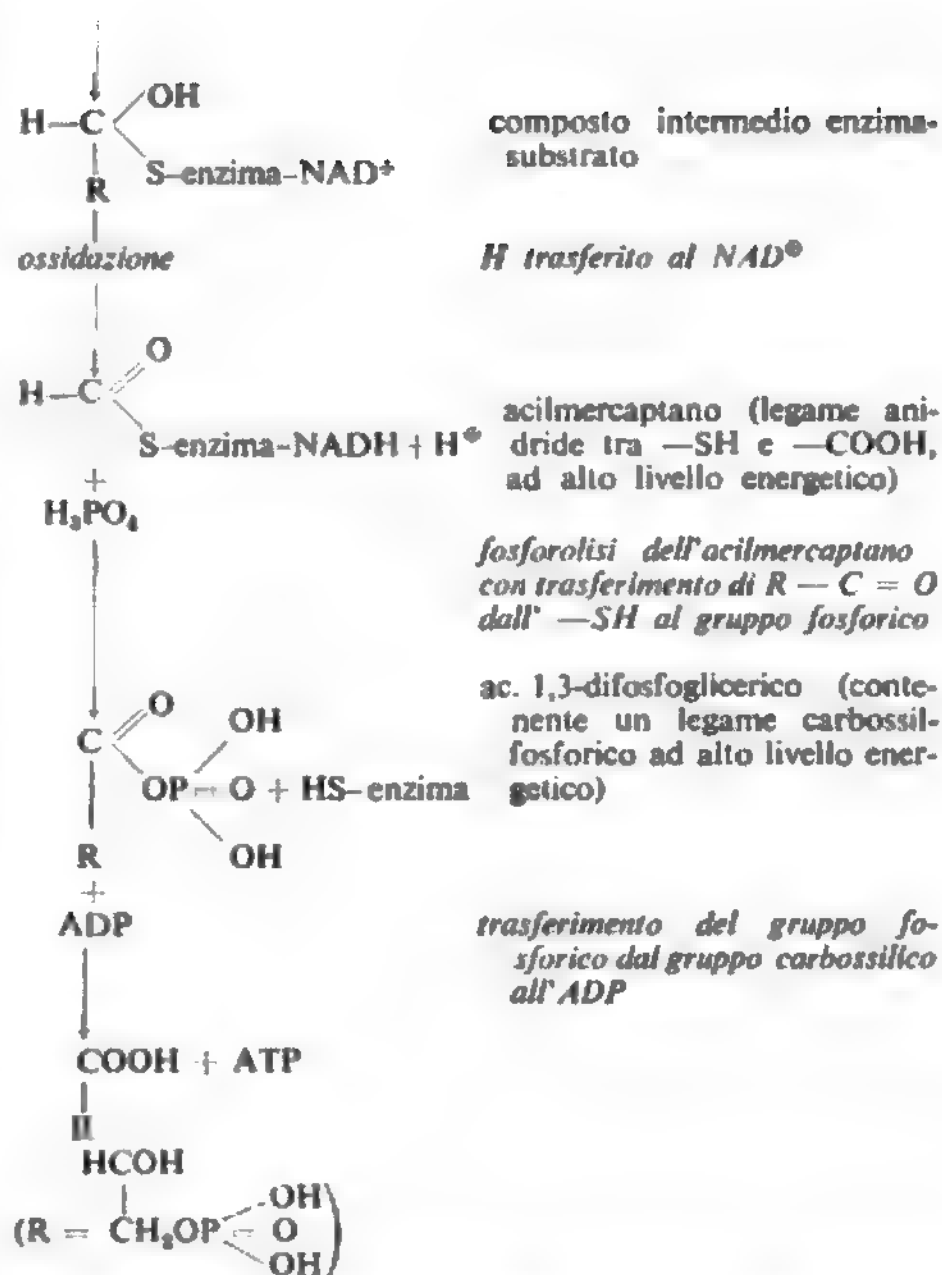


Ossidazione dei triosofosfati. - La via principale di utilizzazione dei triosofosfati è rappresentata dall'ossidazione della gliceraldeide-3-P ad opera di un enzima, la gliceraldeide-3-P deidrogenasi, in presenza di fosfato inorganico.

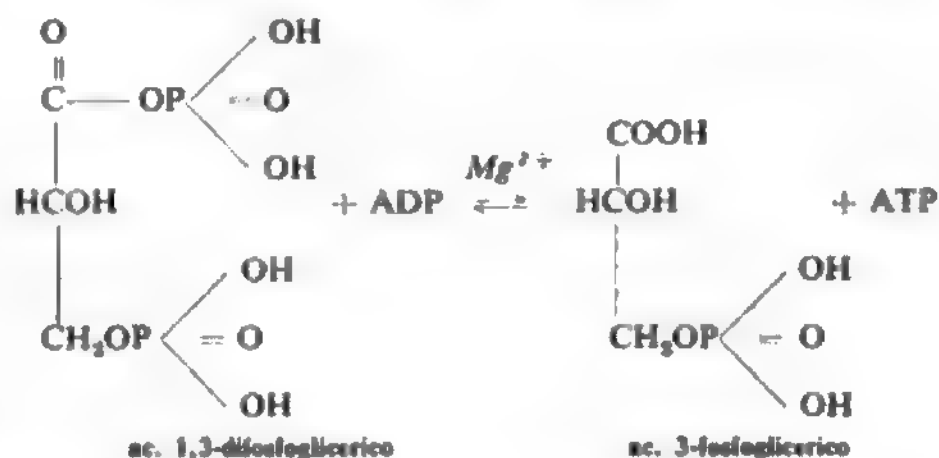
Il prodotto d'ossidazione è l'anidride mista dell'ac. 1,3-difosfoglicerico la cui formazione avviene secondo lo schema seguente:



L'acido 1,3-difosfoglicerico contiene un legame carbossilfosforico ad alto livello energetico. L'origine di questo legame è rappresentata dal seguente schema, che illustra nei dettagli il meccanismo della reazione catalizzata dalla gliceraldeide-3-P deidrogenasi:



Dallo schema risulta che il legame ad alto livello energetico che si ritrova nel prodotto di ossidazione della gliceraldeide-3-P (l'ac. 1,3-difosfoglicerico) viene trasformato nel corso della reazione e utilizzato per la sintesi di un legame pirofosforico dell'ATP mediante trasferimento del radicale fosforico all'ADP secondo lo schema di reazione seguente e ad opera dell'enzima fosfoglicerato-chinasi:



Come si è visto, la reazione di ossidazione della gliceraldeide-3-P comporta la temporanea riduzione di un composto (NAD^+) che funge da accettore intermedio di H in questa e molte altre reazioni deidrogenasiche. Poiché alla fine della reazione il NAD^+ si trova in forma ridotta ($\text{NADH} + \text{H}^+$), occorrono altre reazioni che ciclicamente ne rigenerino la forma ossidata.

Questa riossidazione del NADH è assicurata:

1) dalla catena respiratoria che avvia l' H all'ossigeno con formazione di H_2O . Questo meccanismo è operante nelle cellule di mammiferi e in genere negli organismi aerobici;

2) dalla riduzione di altri composti organici generalmente formati nel corso stesso della glicolisi. In questo caso, non essendovi consumo di ossigeno, l'ossidazione della molecola di glicoso avviene mediante processi di ossidoriduzione a carico dei prodotti stessi della sua demolizione.

La somma complessiva delle reazioni catalizzate dalla gliceraldeide-3-P deidrogenasi è la seguente:



Questo è l'esempio più illustrativo di accoppiamento di un'ossidazione esoergonica di un metabolita alla produzione di energia chimica sotto forma di legame pirofosforico dell'ATP. Poiché la molecola di glicoso dà origine a 2 triosofosfati e poiché ciascuno di questi è trasformato in ac. 3-fosfoglicerico, ne deriva che dalla reazione sopra illustrata due molecole di ATP vengono sintetizzate per ogni molecola di glicoso.

Reazione fosfogliceromutasi. - La reazione è catalizzata dall'enzima fosfogliceromutasi secondo lo schema di reazione seguente:



Il Mg^{2+} è indispensabile per questa reazione, che determina l'apparente trasferimento del gruppo fosforico dalla posizione 3 alla posizione 2 dell'ac. glicerico. La reazione è facilmente reversibile; il meccanismo è analogo a quello già descritto per la fosfoglicomutasi (v. sopra, *ciclo del glicogeno*), e comporta la formazione dell'intermedio ac. 2,3-difosfoglicerico.

Reazione enolasica. - Questa è la seconda reazione della sequenza glicolitica nel corso della quale viene formato un legame ad alto livello energetico. La reazione è catalizzata dall'enzima enolasi e avviene secondo lo schema seguente:



Anche l'enolasi richiede ioni Mg che formano un complesso con l'enzima prima che questo reagisca con il substrato. La reazione comporta l'eliminazione di una molecola di acqua dagli atomi di C-2 e C-3 dell'ac. 2-fosfoglicerico; in questo processo si realizza una profonda variazione nell'energia libera tra il legame dell'ac. fosforico del substrato e quella del prodotto.

L'idrolisi infatti dell'ac. 2-fosfoglicerico comporta la liberazione di 4200 cal.; quella del fosfoenolpiruvato di 14.800 cal.

Evidentemente, nel corso della reazione vi è una sensibile modificazione nella distribuzione dell'energia nella molecola dell'ac. 2-fosfoglicerico durante la sua trasformazione ad ac. fosfoenolpiruvico.

Reazione piruvico-chinasica. - Questa reazione costituisce la seconda tappa nella glicolisi in cui una molecola di ac. fosforico legata ad un substrato con legame ad alto livello energetico viene trasferita all'ADP, che si trasforma in ATP:



La reazione, che comporta la sintesi di un legame pirofosforico dell'ATP (7400 cal.) a spese di un legame enolfosforico (14.800 cal.), è altamente esergonica e pertanto essenzialmente irreversibile nelle usuali condizioni intracellulari.

Anche per questa reazione valgono le considerazioni generali già esposte per la reazione gliceraldeide-3-P deidrogenasi. Essendo cioè 2 le molecole di ac. 2-

fosfoenolpiruvico che si formano per ogni singola molecola di glicoso, per ciascuna di esse si sintetizzeranno 2 molecole di ATP

Reazione latticodeidrogenasi. - Nell'ultima tappa della glicolisi il piruvico viene ridotto ad ac. lattico attraverso una reazione catalizzata dalla latticodeidrogenasi secondo lo schema seguente:



L'enzima è composto da quattro catene polipeptidiche ed esiste in almeno cinque forme molecolari diverse (v. ISOENZIMI) che risultano dalla diversa associazione di due tipi di catene proteiche M (muscolo) e H (cuore).

Le forme molecolari M_4 e M_3H sono presenti in quei tessuti (muscolo scheletrico bianco e tessuti embrionali) nei quali la glicolisi, fonte principale di energia, avviene essenzialmente in condizioni di anaerobiosi.

Le forme MH_3 e H_4 predominano in quei tessuti nei quali la glicolisi è collegata ai processi di respirazione cellulare avvenendo essenzialmente in condizioni di aerobiosi. Le forme M_4 e M_3H hanno grande affinità per l'ac. piruvico, le forme MH_3 e H_4 hanno bassa affinità per tale substrato. Poiché in entrambi i tipi di tessuti il flusso glicolitico richiede una rapida ossidazione del NADH (prodotto nell'ossidazione della gliceraldeide-3-P), ne deriva che là dove predominano le forme M_3H e M_4 tale riossidazione si produce a spese della trasformazione piruvico \longrightarrow lattico.

Nelle cellule in cui predominano le forme MH_3 e H_4 , tale riossidazione (che avviene principalmente nei mitocondri) è accoppiata, ad opera di particolari sistemi enzimatici, al consumo di ossigeno e alla produzione di molecole di ATP.

In conclusione, quindi, nelle cellule in cui la glicolisi avviene in condizioni anaerobiche, il ciclo ossidoriduttivo della glicolisi stessa si completa con la formazione di ac. lattico che, una volta formato, diffonde dalle cellule produttrici attraverso la membrana. Così, dopo una violenta e rapida contrazione muscolare, l'ac. lattico diffonde dalle cellule muscolari nel sangue e viene utilizzato nel fegato per la sintesi di nuove molecole di glicoso. La rigidità delle fibre muscolari è dovuta all'acidificazione per accumulo di ac. lattico.

Bilancio integrativo della glicolisi

Possiamo schematizzare il bilancio complessivo della glicolisi, assumendo che ogni molecola di glicoso si trasformi in 2 molecole di gliceraldeide-3-P.



Il bilancio energetico risulta quindi di + 14.800 cal., pari alla sintesi di due legami pirofosforici terminali dell'ATP.

Le condizioni sopra descritte si applicano a cellule in anaerobiosi. Il rendimento energetico della glicolisi in condizioni aerobiche è assai maggiore in quanto gli elettroni vengono trasferiti dalla gliceraldeide all'ossigeno molecolare (e non al piruvico) e in tale trasferimento ben 6 molecole di ATP vengono sintetizzate, oltre alle 2 precedentemente considerate.

Lo schema generale delle reazioni della glicolisi è illustrato dalla fig. 5.

Utilizzazione di altri monosaccaridi

L'organismo umano può assumere con la dieta monosaccaridi diversi dal glicoso, per la cui utilizzazione è necessa-

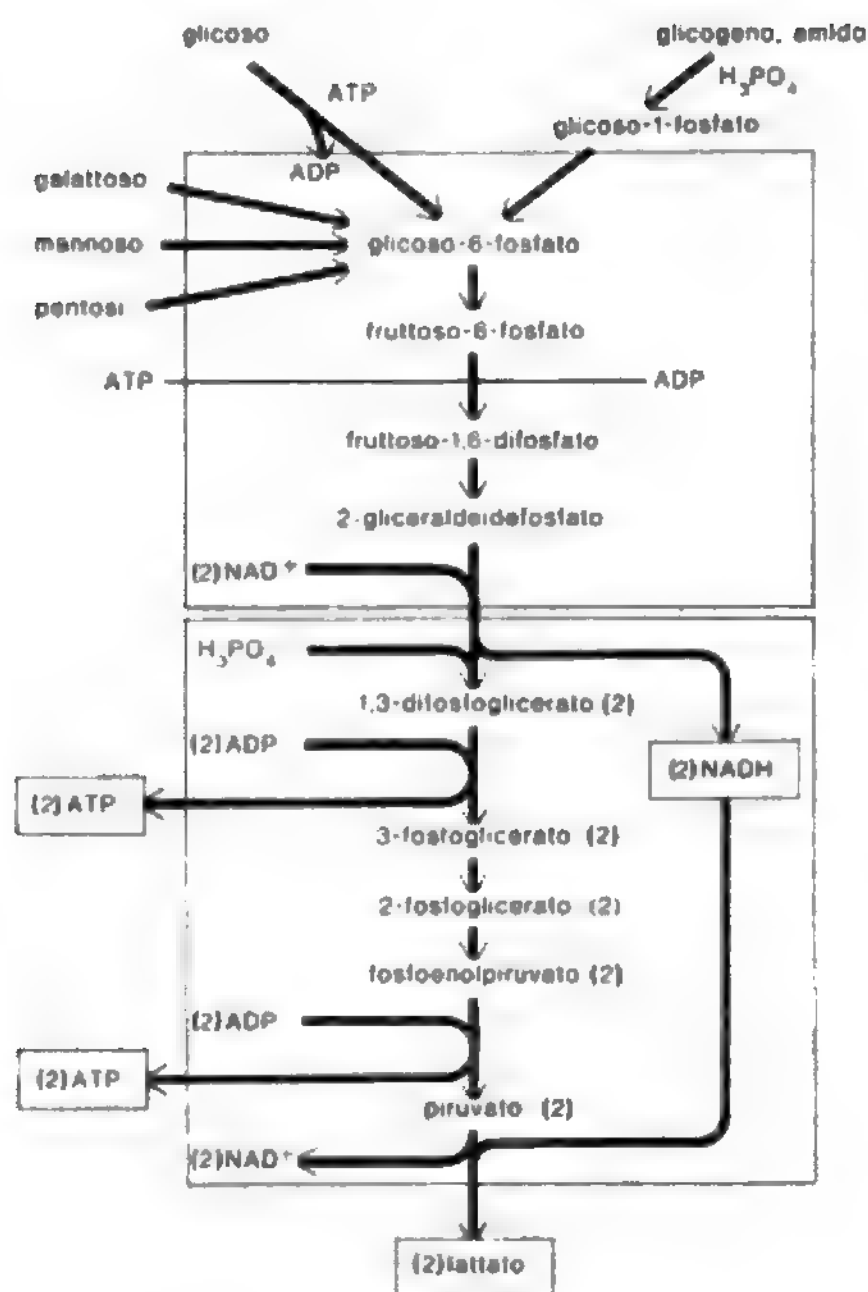


Fig. 5. Rappresentazione schematica delle reazioni della glicolisi.

rio il loro inserimento nella sequenza delle reazioni glicolitiche sopra descritte. Così il D-mannoso e il D-fruttosio possono subire una fosforilazione in posizione 6 ad opera dell'esochinasi, data la relativa aspecificità di questo enzima, e trasformarsi nei corrispondenti esteri fosforici secondo le seguenti reazioni:



Il fruttosio-6-P così formato è già un intermedio della glicolisi. Il mannoso-6-P viene isomerizzato a fruttosio-6-P ad opera di una mannosofosfatisomerasi:



Nel fegato umano il fruttosio può entrare nella glicolisi anche attraverso le seguenti reazioni:



Il fruttosio-1-P così formato viene scisso ad opera dell'enzima aldolasi in:



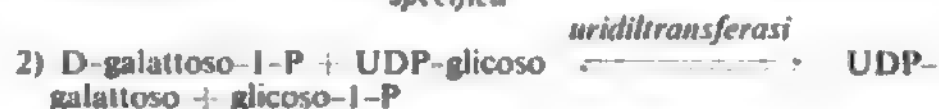
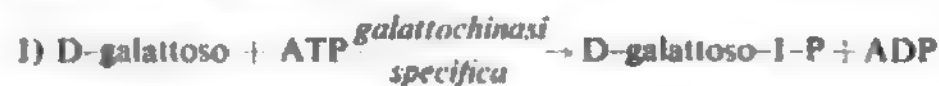
Non è stato ancora stabilito se l'aldolasi che catalizza

questa reazione sia un enzima specifico e diverso dall'aldolasi già precedentemente descritta. Si sa per certo che la scissione del fruttosio-1-fosfato avviene nel fegato ma non nel muscolo.

Dei due prodotti della reazione, il diossalacetone-P è utilizzato come tale nella glicolisi mentre la gliceraldeide, per essere utilizzata, viene prima trasformata in gliceraldeide-3-P con la seguente reazione:



Il monosaccaride galattoso (v.), che è un componente dello zucchero del latte materno (v. LATTOSE), è utilizzato sempre attraverso la via glicolitica previa una serie di reazioni che lo trasformano in glucosio-1-P. Tali reazioni sono le seguenti:



o, alternativamente:

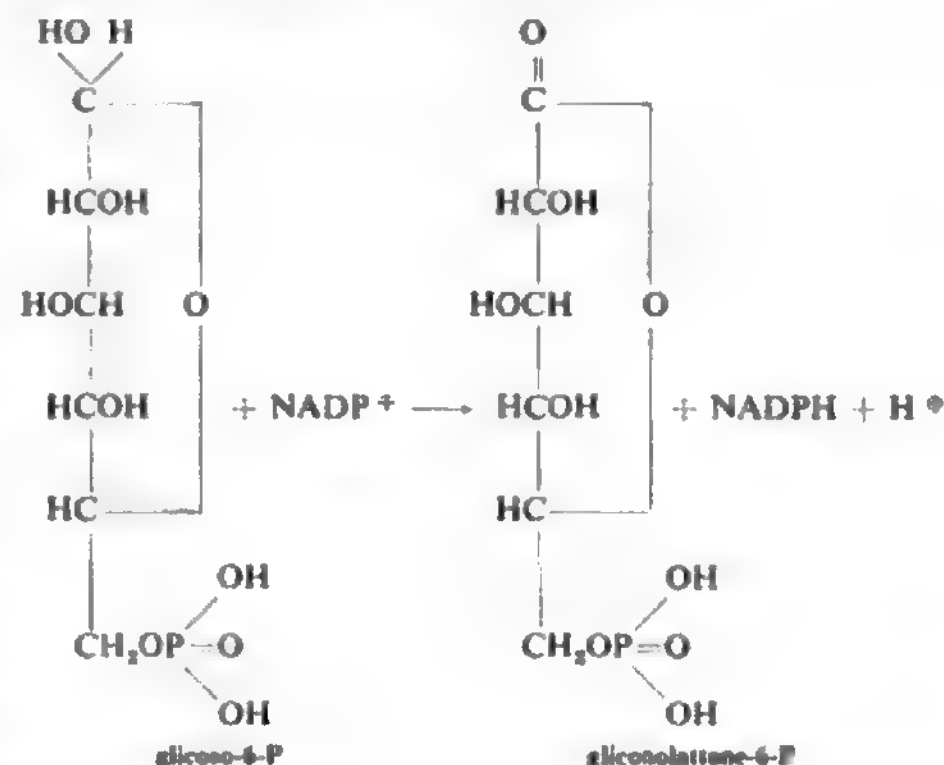


Ciclo dei pentosofosfati

La più importante alternativa metabolica alla glicolisi anaerobica è il ciclo dei pentosofosfati. Questa sequenza ciclica fornisce:

- 1) pentosi per la sintesi di mono- e di polinucleotidi;
- 2) NADPH, che le varie cellule utilizzano sia nel corso di sequenze biosintetiche, definite *riduttive*, sia per ridurre il glutatione, composto che occupa un ruolo preminente nei processi ossidoriduttivi cellulari.

La prima reazione del ciclo dei pentosofosfati è catalizzata dalla glicoso-6-P deidrogenasi, che agisce sull'anomero β del D-glicopiranosio-6-P. Ricordiamo che l'interconversione tra anomeri α e β del glicoso-6-P è affidata all'enzima esoso-fosfatisomerasi e che l'attività anomerasica di questo enzima implica l'apertura momentanea dell'anello semiacetalico. La glicoso-6-P deidrogenasi (G-6-PD) è in generale specifica per il NADP (nicotinamideadenindinucleotidofosfato), quantunque l'enzima di alcuni microrganismi possa funzionare anche con NAD.



La reazione catalizzata dalla G-6-PD è teoricamente reversibile, ma la notevole instabilità del 6-P-gliconolattone, specie a valori neutri e alcalini di pH, fa sì che questa tappa proceda esclusivamente nel senso dell'ossidazione del glicoso 6-P. Di conseguenza il ciclo dei pentosofosfati appare sostanzialmente irreversibile *in vivo*.

La reazione di deidrogenazione del glicoso-6-P è nella maggior parte dei materiali biologici la tappa più lenta dell'intera sequenza metabolica in cui essa è intercalata e per questo motivo tale reazione rappresenta il punto di controllo del ciclo dei pentosofosfati. La G-6-PD di diversi tipi cellulari, da alcuni microrganismi a cellule di animali superiori, è inibita da ATP, per cui questo nucleotide può controllare entrambe le vie demolitive del glicoso-6-P, e precisamente la glicolisi anaerobica a livello della fosfofruttochinasi e il ciclo dei pentosofosfati a livello dell'ossidazione del glicoso-6-P.

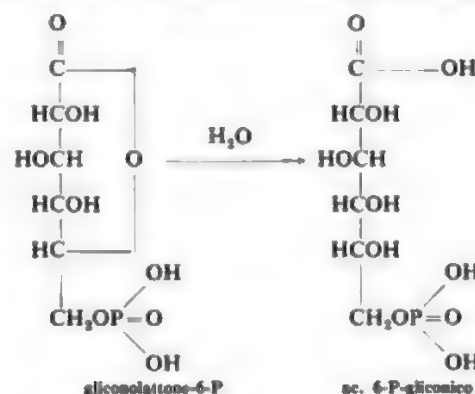
La G-6-PD presenta in alcuni organi spiccate variazioni quantitative dei livelli di attività catalitica in risposta a diverse condizioni metaboliche. Tipico è il caso dell'enzima epatico, la cui attività subisce notevoli diminuzioni nel corso del digiuno e marcati aumenti in seguito a rialimentazione, specie se con dieta ad elevato contenuto in g. La G-6-PD presenta inoltre considerevoli variazioni di attività nella ghiandola mammaria, in cui essa raggiunge livelli particolarmente elevati nel corso dell'allattamento.

La G-6-PD degli eritrociti umani presenta un particolare interesse per i seguenti motivi: 1) un ampio polimorfismo genetico, documentato dalla descrizione di oltre 60 varianti di questa proteina; 2) l'associazione di un deficit di attività catalitica ad alcune di queste varianti genetiche, il che rappresenta un tipico aspetto fisiopatologico di determinate anemie emolitiche (favismo [v.], sensibilità a medicinali); 3) la caratteristica e progressiva diminuzione dei livelli di attività dell'enzima nel corso della maturazione del globulo rosso.

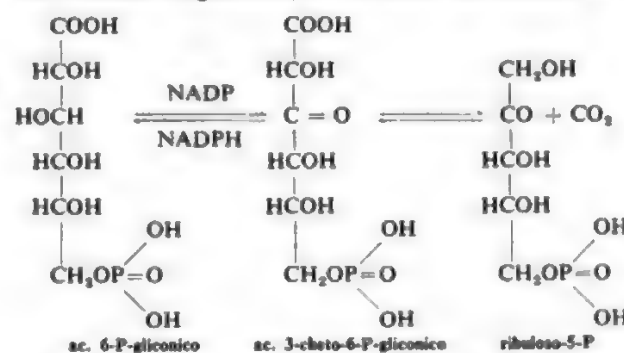
La G-6-PD eritrocitaria esiste in tre forme molecolari corrispondenti a tetrameri, dimeri e monomeri. Queste

forme sono interconvertibili in funzione di diversi fattori alcuni dei quali regolano selettivamente l'equilibrio tra tetrameri e dimeri (entrambi dotati di attività catalitica), mentre altri influiscono sull'equilibrio tra dimeri e monomeri. Poiché i monomeri sono cataliticamente inattivi, il secondo equilibrio riveste fondamentale importanza nella regolazione della G-6-PD (fig. 6).

La reazione successiva del ciclo dei pentosofosfati consiste nell'idrolisi, spontanea o catalizzata da una lattomasi, del gliconolattone-6-P ad ac. 6-P-gliconico:



Successivamente l'ac. 6-P-gliconico viene trasformato in D-ribuloso-5-P da un'ossidoreduttasi, la 6-P-gliconico deidrogenasi. Probabilmente la reazione avviene in due fasi, dapprima una deidrogenazione e quindi decarbossilazione: tuttavia il prodotto intermedio corrispondente, l'ac. 3-cheto-6-P-gliconico, non è mai stato isolato:



Le reazioni di conversione del glicoso-6-P in ribuloso-5-P prendono il nome di reazioni dello *shunt ossidativo*, o dello *shunt dell'esosofosfato*. Le tappe successive, che comportano la resintesi di glicoso-6-P, sono catalizzate da enzimi appartenenti alla classe delle isomerasi e a quella delle transferasi. In un primo tempo il ribuloso-5-P viene in parte isomerizzato a riboso-5-P da una specifica pentosofosfatoisomerasi e in parte trasformato in xiluloso-5-P, da una chetoso-fosfato-epimerasi:

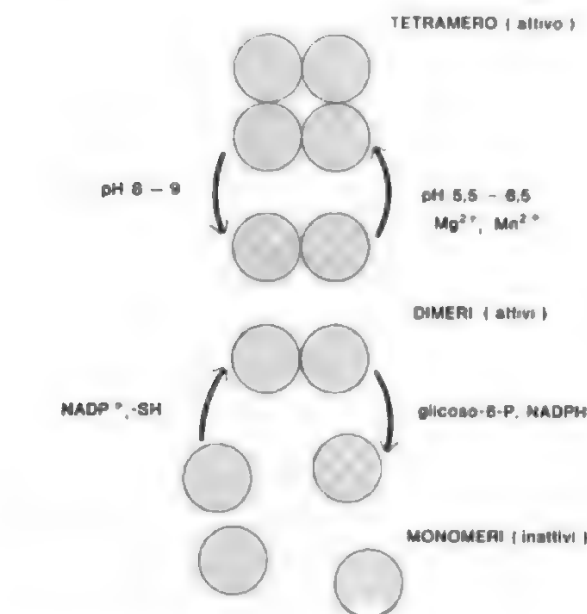
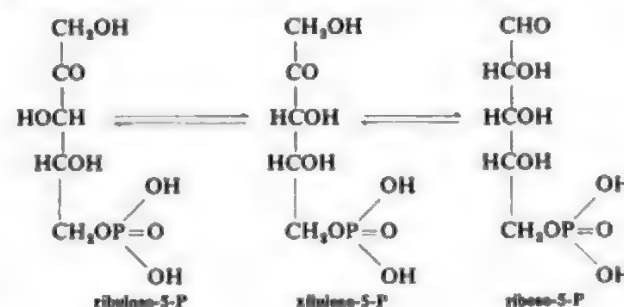
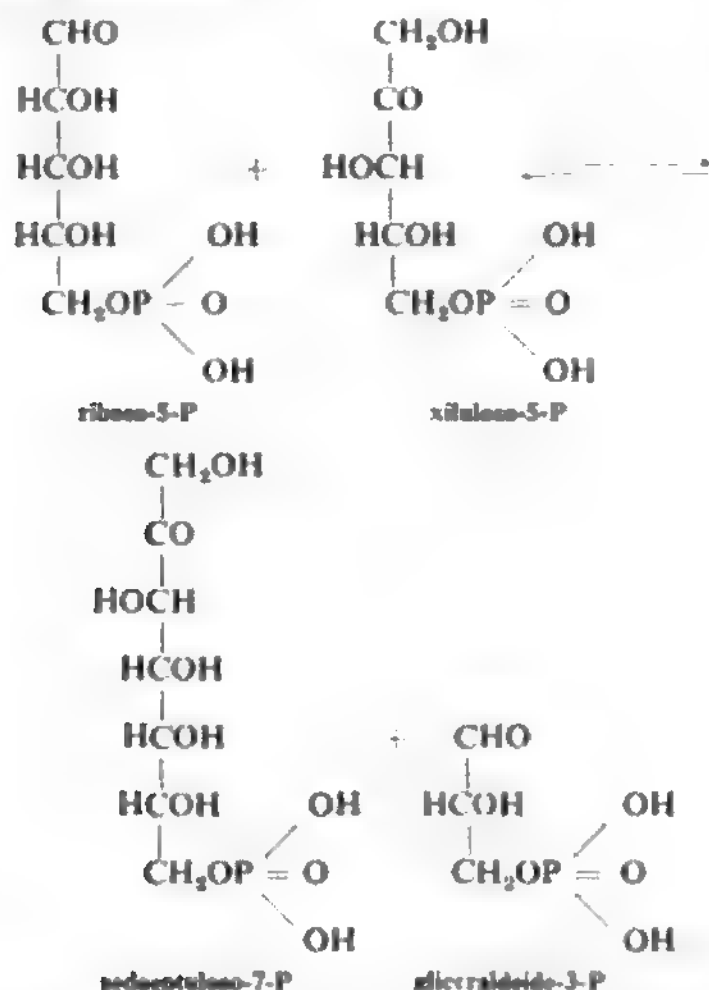


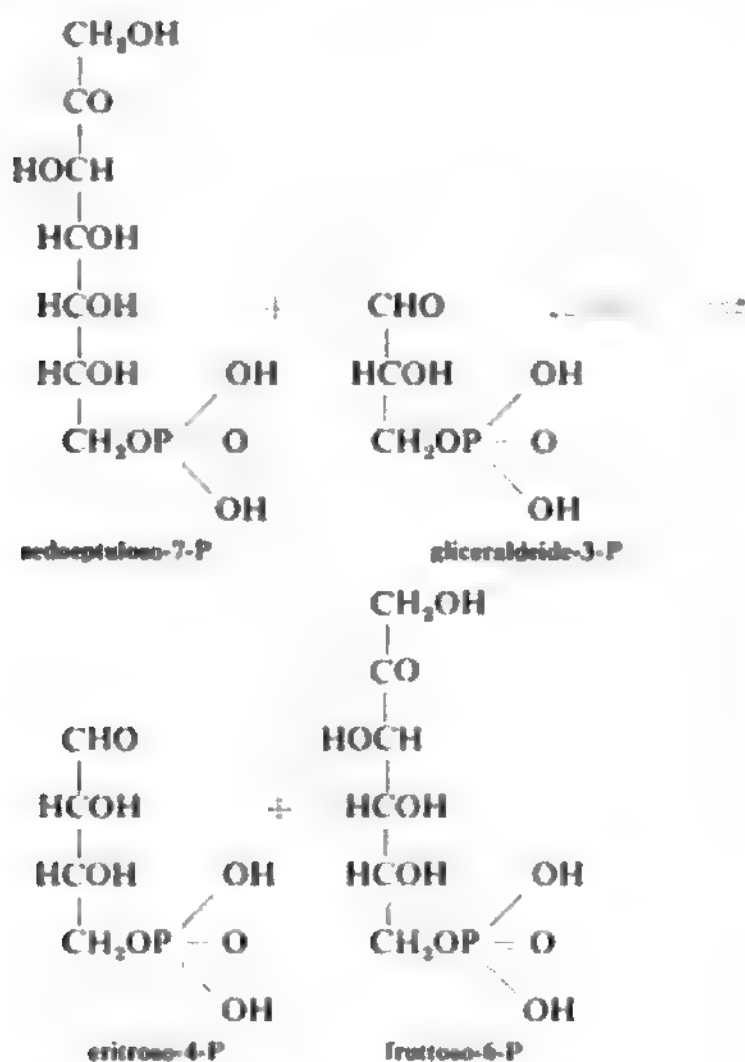
Fig. 6. Interconversione tra le diverse forme molecolari della G-6-PD umana.

In seguito, riboso-5-P e xiluloso-5-P vengono convertiti in sedoepuloso-7-P (S-7-P) e gliceraldeide-3-P (Ga-3-P) dalla transchetolasi, o gliceroaldeidetransferasi, secondo la seguente equazione:



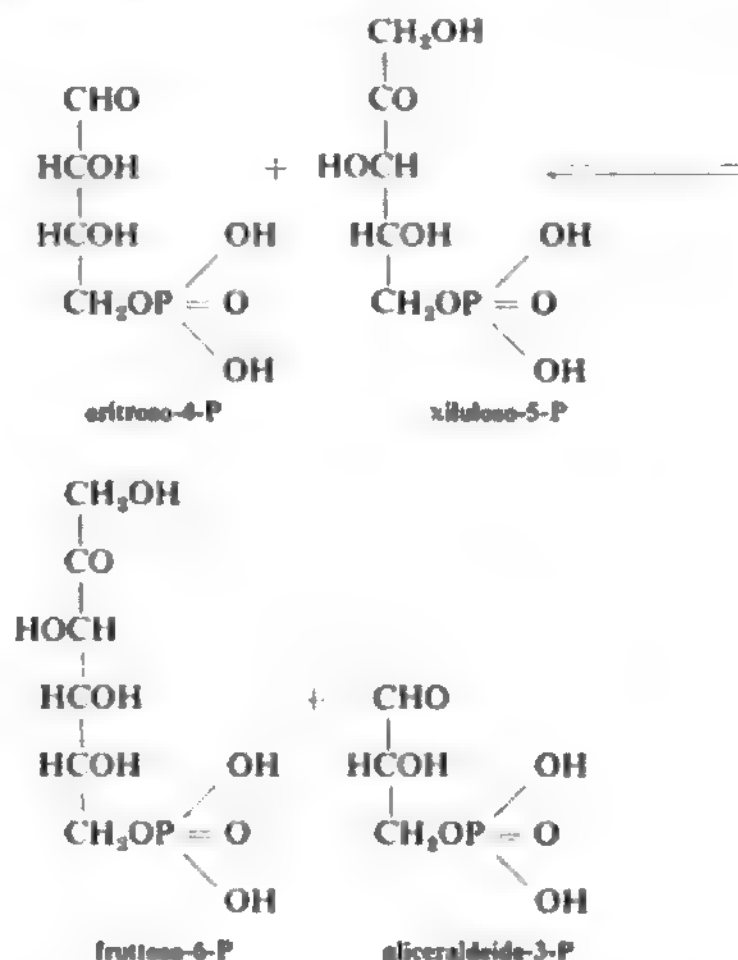
Questa reazione produce Ga-3-P e quindi fornisce un punto di connessione tra ciclo dei pentosofosfati e glicolisi anaerobica. La transchetolasi ha come coenzima la difosfotiamina (forma attiva della Vit. B₁), che sembra intervenire in questa reazione legando il frammento bicarbonioso (gliceraldeide) trasferito.

La reazione successiva, catalizzata dalla transaldolasi, o diossiacetonetransferasi, decorre secondo il seguente schema:



In questa reazione, oltre a eritroso-4-P, si ottiene fruttosio-6-P, che viene rapidamente trasformato in D-glicoso-6-P dall'enzima esoso-P-isomerasi (v. sopra, glicolisi).

L'eritroso-4-P così formato interagisce con un'altra molecola di xiluloso-5-P nel corso della seguente reazione, catalizzata dalla transchetolasi:



Si forma pertanto un'altra molecola di fruttosio-6-P, che a sua volta viene isomerizzato a glicoso-6-P.

Le tappe sopra descritte del ciclo dei pentosofosfati, unitamente ad altre reazioni enzimatiche, costituiscono nel loro insieme un sistema al quale affluisce glicoso e dal quale deriva CO₂ quale unico composto carbonioso. Questo sistema, secondo il quale 6 molecole di glicoso-6-P vengono trasformate in 5 molecole di glicoso-6-P e in 6 molecole di CO₂, è schematizzabile nel modo seguente:

Enzima	Reazione
Glicoso-6-P deidrogenasi	6 G-6-P + 6 NADP ⁺ → 6 6-Pga + 6 NADPH + 6H ⁺
6-P-gliconato deidrogenasi	6 6-Pga + 6 NADP ⁺ → 6 Ru-5-P + 6 NADPH + 6H ⁺ + 6CO ₂
Pentoso-P-epimerasi	2 Ru-5-P → 2 Xu-5-P
Pentoso-P-isomerasi	2 Ru-5-P → 2 R-5-P
Transchetolasi	2 Xu-5-P + 2 R-5-P → 2 S-7-P + 2 Ga-3-P
Transaldolasi	2 S-7-P + 2 Ga-3-P → 2 E-4-P + 2 F-6-P
Pentoso-P-isomerasi	2 Ru-5-P → 2 Xu-5-P
Transchetolasi	2 Xu-5-P + 2 E-4-P → 2 Ga-3-P + 2 F-6-P
Trioso-P-isomerasi	Ga-3-P → DAP
Aldolasi	Ga-3-P + DAP → F-1,6-P
Fruttosodifosfatasi	F-1,6-P → F-6-P + H ₂ PO ₄
Esoso-P-isomerasi	5 F-6-P → 5 G-6-P
	6 G-6-P + 12 NADP ⁺ + 6H ₂ O → 5 G-6-P + 6CO ₂ + 12 NADPH + 12 H ⁺ + H ₂ PO ₄

Pga ac. 6-P-gliconico; Ru ribuloso; Xu xiluloso; R riboso; S-7-P sedoepuloso-7-P; Ga gliceraldeide; E eritroso; F fruttosio; DAP diidrossiacetonfosfato; G glicoso.

Quantunque le reazioni sopra indicate rappresentino una sequenza ciclica, da glicoso-6-P a pentosofosfati e da questi nuovamente a glicoso-6-P, diversi ricercatori hanno dimostrato, negli ultimi anni, che nella maggior parte delle cellule le reazioni transchetolasica e transaldolasica decorrono preferenzialmente da esosofosfati a pentosofosfati. Questo fatto significa che la formazione di pentosofosfati è assicurata normalmente da due vie, la via ossidativa (nella quale intervengono successivamente gli enzimi G-6-PD, lattonasi e 6-PgD) e la sequenza non ossidativa affidata a transchetolasi e transaldolasi.

Per quanto riguarda la funzione della via ossidativa (definita anche *shunt ossidativo dell'esosofosfato*), ricordiamo che è principalmente attraverso questa sequenza di reazioni che la cellula produce NADPH (sistemi alternativi, ma non ubiquitari, che provvedono a generare NADPH, sono l'enzima « malico », che catalizza la decarbossilazione ossidativa dell'ac. malico ad ac. piruvico, e l'isocitricodeidrogenasi NADP-dipendente). Il NADPH presenta un ruolo preminente nell'equilibrio ossidoriduttivo cellulare, secondo lo schema seguente:



Da questo schema risulta che la funzione precipua del NADPH non è quella di avviare elettroni alla catena respiratoria per generare ATP, ma quella di avviare diverse sequenze biosintetiche e di provvedere alla rigenerazione del glutatione in forma ridotta (GSH), mediante la reazione catalizzata dall'enzima glutationereduttasi:



Il GSH riveste a sua volta fondamentale importanza nel mantenere allo stato ridotto i gruppi solfidrilici di diverse proteine enzimatiche e di sostegno, la funzione delle quali è in qualche modo connessa con l'integrità cellulare. La riduzione del glutatione è il compito preminente dello *shunt ossidativo nell'eritrocita* ed è sufficiente in questa cellula un deficit geneticamente determinato di G-6-PD o di glutationereduttasi per provocare in determinate condizioni gravi squilibri dei sistemi ossidoriduttivi, che possono anche tradursi nell'emolisi.

Decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico

A livello dell'ac. piruvico si dipartono diverse sequenze metaboliche le quali rivestono notevole importanza nel contesto del metabolismo intermedio dei glicidi, dei lipidi e dei protidi. Tali alternative metaboliche comprendono: 1) la carbossilazione ad ac. ossalacetico, a sua volta inserito sia nel ciclo di Krebs sia nella sequenza gliconeogenetica; 2) la conversione in α -alanina mediante reazioni di transaminazione; 3) la riduzione ad ac. lattico catalizzata dalla latticodeidrogenasi; 4) la decarbossilazione semplice (microrganismi) e ossidativa (tessuti animali), con produzione di acetaldeide e di acetil-S-CoA, rispettivamente.

Particolarmente importante, ai fini del metabolismo energetico cellulare, è la decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico, poiché questo processo rappresenta la premessa per la completa utilizzazione dei g. attraverso le reazioni del ciclo di Krebs. La conversione dell'ac. piruvico in acetil-S-CoA è affidata ad una proteina multienzimatica localizzata nella membrana interna dei mitocondri. Tale complesso è stato cristallizzato a partire da *Escherichia coli* e da tessuti animali (muscolo scheletrico, cuore, fegato), ha un peso molecolare dell'ordine di 4.9×10^6 e può essere dissociato in tre diversi enzimi, la piruvicodecarbossilasi, la diidrolipoiltransacetilasi e la

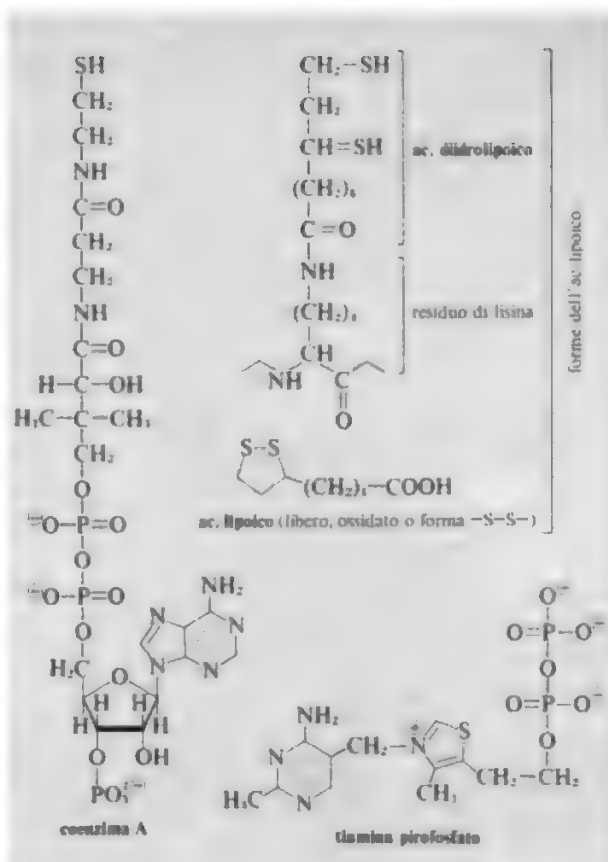
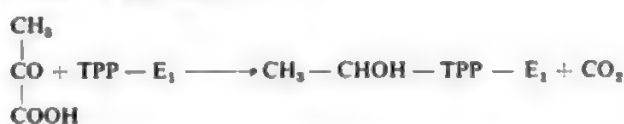


Fig. 7. Cofattori richiesti nella decarbossilazione dell'ac. piruvico.

diidrolipoildeidrogenasi, ciascuno dei quali è rappresentato da diverse molecole nell'ambito del complesso multienzimatico.

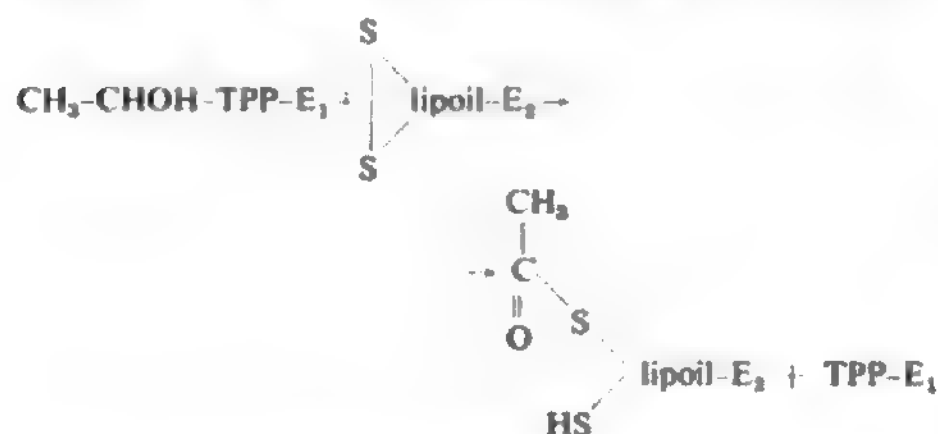
La decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico richiede diversi cofattori (fig. 7), quali: 1) la tiamina pirofosfato, che rappresenta la forma biologicamente attiva della Vit. B₁, definita anche *tiamina*, o *aneurina*; 2) l'ac. lipoico (ac. 6,8-ditioottanoico) legato con legame carboamidico all' ϵ -amino gruppo di una lisina dell'enzima corrispondente, cioè la transacetilasi; 3) il coenzima A, che rappresenta un composto impegnato nel trasporto dei radicali acilici; 4) NAD; 5) Mg²⁺.

La prima fase del processo di conversione dell'ac. piruvico in acetil-S-CoA consiste nella decarbossilazione del chetoacido, catalizzata dall'enzima piruvicodecarbossilasi il cui coenzima è la tiamina pirofosfato (TPP). Questa si forma in diversi tessuti e soprattutto nel fegato, per azione di una pirofosfochinasi che agisce in presenza di ATP. La fase di decarbossilazione dell'ac. piruvico comporta la formazione di un derivato idrossietilico dell'anello tiazolico della tiamina pirofosfato, che è legata all'enzima decarbossilante (E₁, fig. 8):

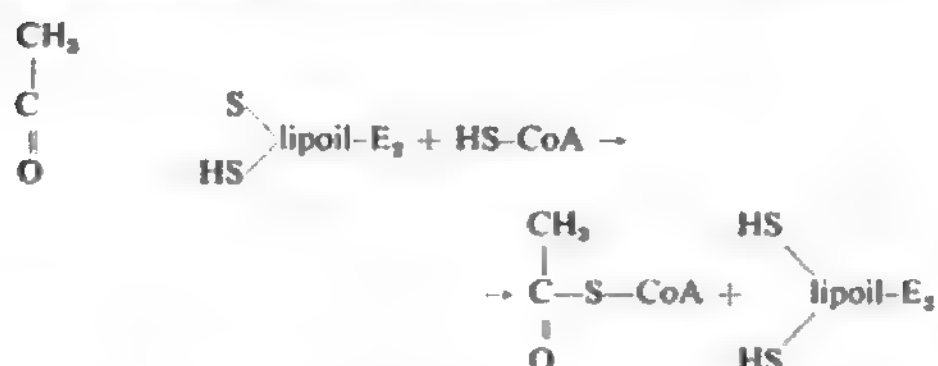


Successivamente il gruppo idrossietilico viene trasferito ad uno degli atomi di zolfo dell'ac. lipoico, che è legato

all'enzima diidrolipoiltransacetilasi (E_2). Durante questa tappa si realizza inoltre la riduzione del secondo atomo di zolfo dell'ac. lipoico, secondo la seguente equazione:



Nella fase successiva interviene ancora la transacetilasi, che trasferisce il residuo acetilico al CoA-SH:



L'ac. diidrolipoico viene poi riossidato ad ac. lipoico da una flavoproteina, la diidrolipoildeidrogenasi (E_3), che contiene FAD (flavinadenindinucleotide) strettamente legato all'apoenzima:



Infine la diidrolipoildeidrogenasi riossida il FADH_2 a

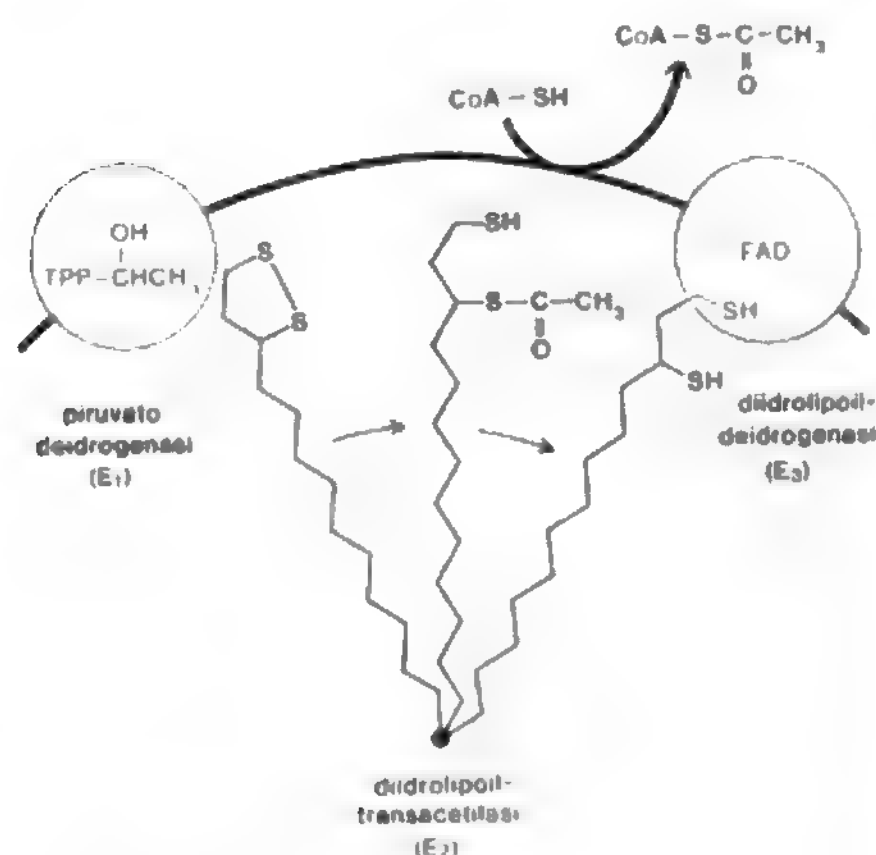


Fig. 8. Il complesso multienzimatico della decarbossilazione dell'ac. piruvico.

spese del NAD secondo la seguente reazione:



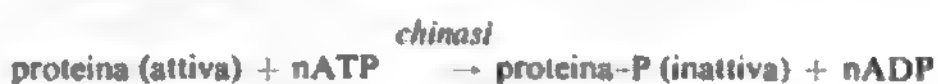
Nel suo complesso, la reazione completa di decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico si realizza secondo l'equazione:



e può essere rappresentata dallo schema della fig. 8.

Questa reazione è fortemente esoergonica, con un ΔF di -8000 cal/mole, per cui è praticamente irreversibile. Questo fatto ha importanti implicazioni metaboliche poiché, unitamente all'assenza nei tessuti animali degli enzimi del ciclo dell'ac. glicossilico, spiega come in tali tessuti non possa realizzarsi la conversione di acidi grassi in glicoso.

Il complesso multienzimatico che catalizza la decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico è sottoposto a diversi meccanismi di regolazione. In *E. coli* si osservano effetti inibitori esercitati dai prodotti della reazione, NADH e acetil-S-CoA, e anche da GTP: tali inibizioni sono variamente antagonizzate da altri effettori (v.) quali NAD, CoA-SH, fosfoenolpiruvato e nucleosidi monofosfati. Effetti simili sono stati descritti per il complesso multienzimatico estratto da tessuti di mammiferi. Tuttavia in questi tessuti la proteina in oggetto è controllata da un meccanismo più complesso, tramite una fosforilazione e una defosforilazione. La fosforilazione del complesso multienzimatico si accompagna ad una rapida inattivazione, mentre la defosforilazione determina altrettanto rapidamente un ripristino dell'attività del complesso. A livello strutturale, sia la fosforilazione che la defosforilazione interessano la componente piruvicodecarbossilasi (E_1) dell'intera proteina. La reazione di fosforilazione è catalizzata da una chinasi, mentre la successiva defosforilazione avviene per azione di una fosfatasi. La chinasi, la fosfatasi e la piruvicodecarbossilasi costituiscono una singola unità strutturalmente e funzionalmente organizzata nell'ambito del complesso multienzimatico. La sequenza di fosforilazione e defosforilazione può essere schematizzata come segue, indicando rispettivamente con i termini « proteina-P » e « proteina » il complesso multienzimatico fosforilato e defosforilato:



Sia la chinasi sia la fosfatasi presentano una chiara dipendenza da Mg^{2+} per la loro attività catalitica: tuttavia la fosfatasi richiede concentrazioni di Mg^{2+} ca. 10 volte superiori a quelle che attivano la chinasi. Appare pertanto probabile che l'attività della fosfatasi sia subordinata alla concentrazione di Mg^{2+} , che a sua volta dipende dai valori del rapporto $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$, poiché l'ATP lega il Mg^{2+} con un'affinità molto maggiore rispetto all'ADP. Di conseguenza, a bassi valori del rapporto tra ATP e ADP corrisponderanno alte concentrazioni intramitochondriali di Mg^{2+} , con attivazione della fosfatasi e pertanto elevata attività catalitica del complesso multienzimatico. Viceversa, condizioni in cui il rapporto tra ATP e ADP tende ad aumentare, determinano un'attivazione del complesso multienzimatico. Tra queste condizioni ricordiamo ad es. un'intensa attività delle reazioni del ciclo di Krebs che, producendo ATP, tendono a bloccare la decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico con un tipico meccanismo di inibizione *feedback* (v. EFFETTORI).

Ciclo di Krebs (ciclo degli acidi tricarbossilici)

Reazioni del ciclo di Krebs

Questa importante sequenza ciclica di reazioni risponde alla duplice esigenza: 1) di degradare molecole derivanti dal metabolismo intermedio dei g., dei lipidi e degli aminoacidi, derivandone energia di legame sotto forma di ATP; 2) di fornire metaboliti intermedi ai quali si aprono diverse vie metaboliche.

Gli enzimi che catalizzano le singole reazioni del ciclo di Krebs sono localizzati nei mitocondri, in parte nella membrana interna e in parte nella matrice, cioè nello spazio circoscritto dalla membrana interna. Questa localizzazione rende le reazioni del ciclo particolarmente adatte ad avviare la sintesi dell'ATP che si realizza a livello di sistemi enzimatici organizzati nella membrana mitocondriale interna. La denominazione di questa sequenza ciclica con il nome del suo scopritore è forse preferibile a quella di « ciclo degli acidi tricarbossilici » poiché acidi organici di questo tipo (citrico, isocitrico, ossalsuccinico) intervengono solo in una parte del ciclo di reazione; ugualmente criticabile è la definizione di « ciclo dell'ac. citrico », dal nome di quello che era un tempo ritenuto il principale intermedio di questa via metabolica. Lo schema delle varie fasi del ciclo di Krebs è illustrato nella voce CICLI METABOLICI (III, 2211-2212, fig. 4).

La prima reazione del ciclo di Krebs consiste nella condensazione dell'acetil-S-CoA con ac. ossalacetico, catalizzata dall'enzima citratosintetasi:



La reazione è fortemente esoergonica, con un ΔF pari a -7700 cal, a causa dell'idrolisi del legame tiocarbossilico del composto intermedio citril-S-CoA, che la rende praticamente irreversibile. L'enzima citratosintetasi è inibito da ATP mediante un tipico meccanismo *feedback*: l'ATP modula negativamente l'attività di questo enzima diminuendone l'affinità per il substrato acetil-S-CoA.

Nella reazione successiva, catalizzata dall'enzima aconitasi, l'ac. citrico viene dapprima trasformato in ac. cis-aconitico mediante eliminazione di H_2O , e questo composto viene quindi convertito in ac. isocitrico attraverso l'introduzione di una molecola di H_2O :



Ad equilibrio raggiunto si ottiene ca. il 90% di ac. citrico, il 4% di ac. cis-aconitico e il 6% di ac. isocitrico. L'aconitasi è inibita da ac. monofluoroacetico e di conseguenza la somministrazione di questo composto porta ad un accumulo di ac. citrico nei diversi tessuti. L'enzima

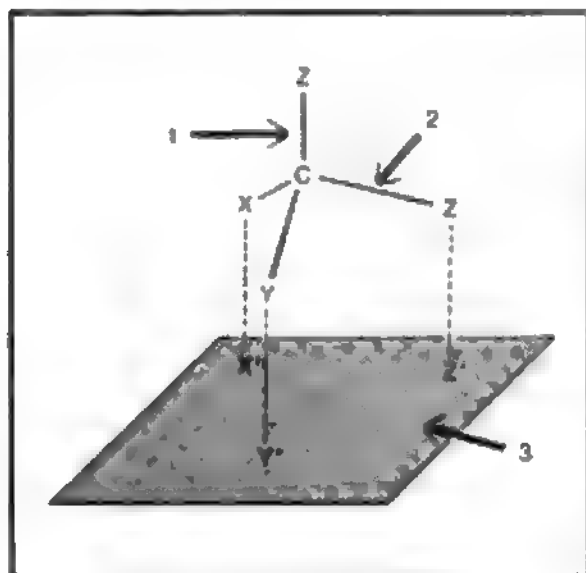
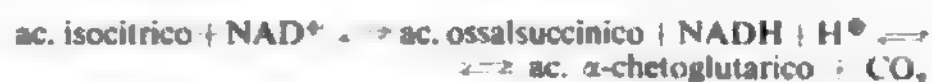


Fig. 9. Comportamento asimmetrico della aconitasi. 1) Questo legame non può essere orientato correttamente; 2) questo legame può essere orientato correttamente ed è modificato dalla attività enzimatica; 3) sito attivo con punti di legame complementari.

aconitasi è attivato e stabilizzato da cisteina e da Fe^{2+} e mediante indagini condotte con la cristallografia ai raggi X si è dimostrata una marcata specificità del legame tra sito attivo dell'enzima e complesso Fe^{2+} -ac. citrico.

È degno di nota che l'aconitasi agisce in maniera asimmetrica sulla molecola chimicamente simmetrica dell'ac. citrico. Questo fatto è stato spiegato sulla base di un attacco dell'ac. citrico a tre siti distinti della proteina enzimatica, il che conferisce una specificità stereochimica all'enzima stesso, consentendo la differenziazione tra i due gruppi $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ chimicamente equivalenti (fig. 9). In conseguenza di tale stereospecificità, la formazione del radicale alcolico secondario a livello dell'ac. isocitrico interessa specificamente quella parte della molecola che deriva dall'ac. ossalacetico. Questo fatto, che è stato ampiamente documentato da studi con ac. citrico marcato in diverse posizioni, ha diverse implicazioni metaboliche e concorre a spiegare come il frammento bicarbonioso dell'ac. acetico che si inserisce nel ciclo di Krebs non venga direttamente ossidato a CO_2 e H_2O .

L'ac. isocitrico subisce una decarbossilazione ossidativa ad opera dell'enzima isocitricodeidrogenasi. Sono stati descritti due diversi enzimi capaci di ossidare l'ac. isocitrico ad ac. α -chetoglutarico: l'uno, presente nella frazione solubile cellulare e in parte nei mitocondri, funziona in presenza di NADP come coenzima; viceversa la seconda forma di isocitricodeidrogenasi, a localizzazione esclusivamente mitocondriale, è specifica per il NAD. Ricerche recenti hanno dimostrato che solamente l'enzima NAD-dipendente è responsabile dell'ossidazione dell'ac. isocitrico a livello del ciclo di Krebs, mentre l'enzima specifico per il NADP sembra implicato in alcuni processi biosintetici. La reazione catalizzata dalla isocitricodeidrogenasi mitocondriale avviene secondo il seguente schema:



dal quale è evidente come la fase di deidrogenazione preceda quella di decarbossilazione, anche se l'intermedio corrispondente, ac. ossalsuccinico, non è stato isolato. Questa reazione, nel suo complesso, ricorda la decarbossilazione ossidativa di altri idrossiacidi, quali l'ac. malico e l'ac. 6-P-gliconico, catalizzate, rispettivamente, dall'enzima malico e dalla 6-P-gliconicodeidrogenasi.

La reazione catalizzata dall'isocitricodeidrogenasi NAD-dipendente è la tappa più lenta del ciclo di Krebs e presenta una regolazione particolarmente adatta al suo ruolo di tappa limitante. L'enzima mitocondriale è infatti inibito da ATP e attivato sia da ADP sia da AMP.

Pertanto anche l'attività dell'isocitricodeidrogenasi, come quella della fosfofruttochinasi, viene modulata in funzione delle esigenze energetiche della cellula, rappresentate dai

variabili valori del rapporto $\frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][\text{AMP}]}$. Ne deriva che l'esaltata sintesi di ATP, quale si verifica durante la degradazione dei g., tende ad inibire tale degradazione mediante meccanismi *feedback*. Tali meccanismi sono localizzati a livello delle due tappe limitanti della glicolisi anaerobica e del ciclo di Krebs e più precisamente della reazione fosfofruttochinasi e da quella isocitricodeidrogenasi. Viceversa un'efficiente utilizzazione dell'ATP, risolvendosi in diminuzione del rapporto $\frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}][\text{AMP}]}$, determina uno sblocco di tali reazioni e di conseguenza una ripresa della demolizione dei g. la cui intensità verrà pertanto ad uniformarsi alla temporanea esigenza di accumulare ATP.

Nella reazione successiva l'ac. α -chetoglutarico subisce una decarbossilazione ossidativa ad opera di un complesso multienzimatico molto simile a quello che catalizza la conversione dell'ac. piruvico in acetil-S-CoA. Tale complesso è stato isolato e cristallizzato da diversi tessuti animali e da *Escherichia coli*.

La reazione è la seguente:



ed è fortemente esoergonica, con un ΔF pari a -8000 cal/mole. Tale processo si può scomporre, come la decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico, in diverse tappe, il cui svolgimento implica la partecipazione degli stessi cofattori: tiamina pirofosfato, CoA-SH, NAD, ac. lipoico e Mg^{2+} . Ad una prima fase di decarbossilazione semplice dell'ac. α -chetoglutarico, segue il trasferimento del radicale succinilico così formato sull'ac. lipoico ossidato, che viene di conseguenza ridotto. Successivamente lo stesso radicale succinilico viene trasferito sul CoA-SH e l'ac. diidrolipoico viene riossidato ad opera di una flavoproteina che da ultimo riduce il NAD.

L'energia del legame acil-mercaptano del succinil-S-CoA è conservata in una tipica reazione di fosforilazione catalizzata dall'enzima succinil-S-CoA sintetasi, secondo la seguente equazione:



Si ritiene che tale reazione decorra secondo il seguente schema, che prevede la fosforilazione dell'enzima stesso:



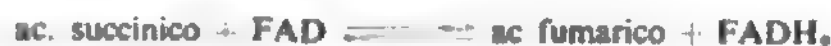
In effetti è stata recentemente isolata una forma fosforilata di questo enzima e si è constatato che la fosforilazione (ottenuta incubando l'enzima con H_3PO_4 , succinil-S-CoA e Mg^{2+}) interessa un residuo di istidina.

La sintesi di GTP consente la successiva formazione di ATP secondo la seguente reazione, catalizzata dalla nucleosidedifosfochinasi:



Questa specifica modalità di sintesi dell'ATP è definita «fosforilazione a livello del substrato», in contrapposizione alla fosforilazione associata al flusso degli elettroni lungo la catena respiratoria (v. FOSFORILAZIONE).

L'ac. succinico viene ossidato ad ac. fumarico dalla succinicodeidrogenasi:



Questo enzima è una flavoproteina contenente Fe^{2+} e FAD, cioè il dinucleotide corrispondente alla Vit. B₂ o riboflavina. Il contenuto di questi componenti è stato valutato in ragione di 4 atomi di Fe e di una mole di FAD per mole di enzima. La riossidazione del FADH_2 risultante dalla reazione sopra descritta, che si verifica nel corso della respirazione a livello mitocondriale, si accompagna alla produzione di due molecole di ATP. Viceversa la riossidazione del NADH formato a livello delle altre reazioni deidrogenasiche del ciclo di Krebs, comporta la sintesi di tre molecole di ATP. La ragione di questa differenza sta nel fatto che il FADH_2 si inserisce più a valle del NADH nella catena respiratoria, per cui viene ad essere saltato un sito di produzione dell'ATP.

La succinicodeidrogenasi presenta una marcata sensibilità a diversi effettori: tra questi ricordiamo gli acidi malonico e ossalacetico, che sono tipici inibitori competitivi di questo enzima.

L'ac. fumarico, prodotto dall'ossidazione dell'ac. succinico, viene trasformato in ac. malico dall'enzima fumarasi che catalizza l'introduzione di una molecola di H_2O secondo l'equazione:



La reazione è facilmente reversibile. L'enzima presenta un'evidente stereospecificità poiché produce esclusivamente la forma L dell'ac. malico.

La reazione successiva rappresenta la tappa terminale del ciclo di Krebs. In essa l'ac. L-malico viene ossidato ad ac. ossalacetico da una specifica deidrogenasi NAD-dipendente, la malicodeidrogenasi:



In diversi tessuti animali esistono due isoenzimi (v.) della malicodeidrogenasi caratterizzati, oltre che da differenti proprietà, anche da una diversa localizzazione sub-cellulare, essendo presenti uno nei mitocondri e l'altro nella frazione solubile. Naturalmente è l'enzima mitocondriale che interviene nel catalizzare la reazione finale del ciclo di Krebs; viceversa è probabile che entrambi gli isoenzimi condizionino la fuoriuscita dell'ac. ossalacetico dallo spazio intramitocondriale al citoplasma sotto forma di ac. L-malico, che è liberamente diffusibile attraverso la membrana mitocondriale.

Considerazioni stereochimiche

Come si è accennato in precedenza, l'enzima aconitasi è in grado di discriminare tra i due gruppi $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ della molecola dell'ac. citrico, per cui di questo composto è esclusivamente la parte derivante dall'ac. ossalacetico a subire le trasformazioni descritte in precedenza e in particolare sia la decarbossilazione sia la deidrogenazione. Anche la successiva decarbossilazione ossidativa dell'ac. α -chetoglutarico interessa lo scheletro carbonioso corrispondente all'ac. ossalacetico e dà origine ad un composto simmetrico, l'ac. succinico, sui radicali $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ del quale l'enzima succinicodeidrogenasi non è in grado di operare una differenziazione. Di conseguenza, esplorando il destino metabolico dell'acetil-S-CoA marcato a livello dei due atomi di carbonio con ^{14}C , si osserva che il primo giro del ciclo di Krebs non determina alcuna liberazione di radioattività sotto forma di CO_2 . Poiché a livello dell'ac. succinico s'instaura una randomizzazione degli isotopi ^{14}C , è solo nei successivi giri del ciclo di Krebs che si osserva eliminazione di CO_2 radioattiva corrispondente alla marcatura della prima molecola di acetil-S-CoA.

Considerazioni energetiche

Il complesso delle singole reazioni del ciclo di Krebs può essere schematizzato dall'equazione:



L'ossidazione completa di una mole di ac. acetico ad H_2O e CO_2 si accompagna alla liberazione di 209.000 cal. A livello di diverse reazioni del ciclo di Krebs viene prodotto ATP, in massima parte mediante fosforilazione ossidativa, cioè accoppiata al flusso degli elettroni lungo gli intermedi della catena respiratoria. Tra queste reazioni ricordiamo la decarbossilazione ossidativa dell'ac. isocitrico che, essendo catalizzata da una deidrogenasi NAD-

dipendente, promuove la sintesi di 3 molecole di ATP; la decarbossilazione ossidativa dell'ac. α -chetoglutarico (3 ATP); la fosforilazione a livello del substrato catalizzata dalla succinil-S-CoA sintetasi (1 ATP); la deidrogenazione dell'ac. succinico (2 ATP); la deidrogenazione dell'ac. malico (3 ATP). Complessivamente un giro del ciclo di Krebs porta quindi alla formazione di 12 molecole di ATP. Calcolando che la sintesi del legame pirofosforico terminale di ogni ATP comporti il consumo di 7400 cal/mole, si conclude che l'energia effettivamente conservata sotto forma di legami pirofosforici nel corso del ciclo di Krebs, ammonta a 88.800 cal complessive. Pertanto il rendimento energetico del ciclo di Krebs è pari al

$$\frac{88.800}{209.000} \times 100 = 42,49\%$$

V. anche: CICLI METABOLICI (III, 2210).

Gliconeogenesi

S'intende per gliconeogenesi la sintesi di glicoso e di glicogeno a partire da precursori non glicidici. Tra questi precursori i più efficienti risultano essere alcuni aminoacidi, definiti appunto glicogenetici, oltre che ac. piruvico e ac. lattico.

Negli animali superiori la gliconeogenesi si verifica elettivamente nel fegato e nel rene: entrambi gli organi presentano un'attività glicosintetica comparabile in termini di sintesi di glicoso per grammo di tessuto, ma la maggior massa del fegato rende ragione del fatto che ca. il 90% del glicoso prodotto dall'organismo è di origine epatica. La funzione preminente della gliconeogenesi è quella di rifornire la glicemia in condizioni in cui manchi o sia scarso l'apporto di g. mediante l'alimentazione. Infatti nel digiuno prolungato, dopo la deplezione delle scorte di glicogeno, si assiste tipicamente ad un'attivazione del processo gliconeogenetico, la cui finalità è per l'appunto l'omeostasi glicemica.

Una peculiare proprietà dei processi di gliconeogenesi è che tali processi richiedono di norma la completa integrità del tessuto nel quale essi si verificano. Per questo motivo la gliconeogenesi è generalmente studiata a livello di fettine dei tessuti competenti (fegato e rene) o, più spesso, di organi isolati e perfusi.

Un'altra caratteristica della gliconeogenesi, che rende tale processo estremamente adatto ad esplicare la sua tipica funzione di rifornimento della glicemia, consiste nelle sue marcate variazioni quantitative in conseguenza di diversi stimoli. Questa proprietà è facilmente verificabile valutando la risposta di un fegato isolato da un animale da esperimento e perfuso con soluzione fisiologica contenente concentrazioni variabili di glicoso. Se tale concentrazione è inferiore ai livelli glicemici, si osserverà una tipica « secrezione » di glicoso da parte del fegato; se invece la concentrazione di glicoso nella soluzione di perfusione supera quella normale del sangue, il fegato cesserà la produzione di glicoso. Questo semplice dato sperimentale documenta la considerevole plasticità della gliconeogenesi e ne sottolinea il ruolo fondamentale nei meccanismi di regolazione della glicemia.

Un'ultima peculiarità della gliconeogenesi è rappresentata dalla varietà di possibili precursori del glicoso. Questo fatto spiega come la gliconeogenesi non sia rappresentabile da una sequenza unica di reazioni, ma piuttosto da un *pool* metabolico di considerevoli dimensioni, nel quale i diversi precursori confluiscono a diversi livelli in una via metabolica ben delineata. Tale via metabolica è definita pertanto come « via terminale comune » della gliconeogenesi e schematicamente se ne considera quale

metabolita iniziale l'ac. piruvico (o l'ac. lattico, con il quale l'ac. piruvico è in equilibrio ossidoriduttivo).

Poiché tale sequenza terminale ha il suo punto di partenza nella coppia ac. piruvico-ac. lattico e il suo punto di arrivo nel glicoso, essa ripete sostanzialmente le tappe della via glicolitica in direzione opposta. Tuttavia, mentre la maggior parte delle reazioni della glicolisi sono facilmente reversibili, e pertanto possono essere catalizzate in senso glicosintetico dagli stessi enzimi che operano nella sequenza glicolitica, esistono tre tappe che costituiscono altrettante barriere energetiche poiché esse implicano una liberazione tale di energia da non consentire la reversibilità. Queste reazioni fortemente esoergoniche della via glicolitica sono quelle catalizzate da esochinasi (o glicochinasi), fosfofruttochinasi e piruvatochinasi. A questi tre livelli esistono di conseguenza nel processo di gliconeogenesi enzimi ben distinti da quelli che operano nella glicolisi. A tali enzimi è affidato il superamento delle rispettive « barriere » termodinamiche e cioè la sintesi dell'ac. fosfoenolpiruvico a partire da ac. piruvico, la formazione di fruttosio-6-P da fruttosio-1,6-P e la formazione di glicoso da glicoso-6-P.

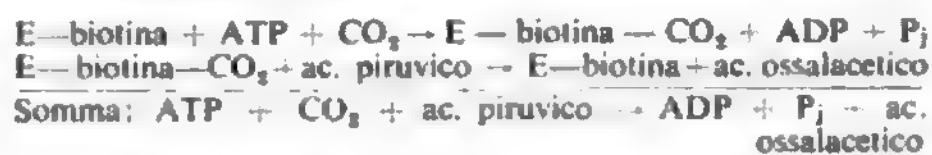
Formazione dell'ac. fosfoenolpiruvico. - Il processo inverso, quale si realizza nel corso della glicolisi per azione della piruvatochinasi, presenta un ΔF pari a - 7500 cal/mole: questo valore così elevato è dovuto alla considerevole energia di idrolisi del legame enolfosforico, energia molto superiore a quella del legame pirofosforico terminale dell'ATP. Il superamento di questo gradiente energetico e cioè la formazione dell'ac. fosfoenolpiruvico, implica di conseguenza il consumo di due diversi legami pirofosforici. Tale consumo avviene a livello di due diverse reazioni successive catalizzate rispettivamente dalla piruvicocarbossilasi e dalla fosfoenolpiruvicocarbossichinasi.

La piruvicocarbossilasi catalizza la reazione:



Il coenzima della piruvicocarbossilasi è la biotina o Vit. H.

La biotina è unita all'apoenzima mediante un legame peptidico che s'instaura tra il gruppo carbossilico della catena valerianica della vitamina e l' ϵ -amino gruppo di una lisina della proteina. La biotina, che rappresenta il coenzima di altre importanti reazioni di carbossilazione, interviene nel meccanismo della reazione piruvicocarbossilasica secondo lo schema:



La reazione di carbossilazione dell'ac. piruvico è attivata da acetil-S-CoA secondo un tipico meccanismo allosterico (V. EFFETTORI). Il significato fisiologico di questa attivazione è molto discusso, soprattutto in relazione al fatto che secondo diversi AA. le concentrazioni intracellulari di acetil-S-CoA sono costantemente superiori ai valori della relativa costante di attivazione. In altri termini, in condizioni fisiologiche, è possibile che l'enzima sia sempre attivato, il che annullerebbe o limiterebbe una modulazione di questo effetto.

Nella maggior parte delle specie animali l'enzima piruvicocarbossilasi è a localizzazione mitocondriale. Questo enzima ha un peso molecolare di 655.000 ed è costituito da 4 subunità ciascuna delle quali lega 1 mole di biotina. Ricerche al microscopio elettronico hanno dimostrato che le 4 subunità, di forma sferica, sono localizzate agli angoli di un quadrato.

La reazione successiva, e cioè la sintesi dell'ac. fosfoenolpiruvico ad opera dell'enzima fosfoenolpiruvico carbossichinasi, si realizza in diverse specie animali nel citoplasma solubile dell'epatocita. Poiché l'ac. ossalacetico, prodotto della reazione piruvicocarbossilasi, è substrato della fosfoenolpiruvico carbossichinasi, non è in grado di attraversare la membrana mitocondriale, intervengono diversi meccanismi mediante i quali l'ac. ossalacetico viene convertito in metaboliti liberamente diffusibili attraverso la membrana stessa dei mitocondri. Rispondono, ad es., a questa proprietà gli acidi malico, fumarico, succinico e aspartico i quali, una volta raggiunto il citoplasma solubile, sono ritrasformati in ac. ossalacetico. In particolare si ritiene che l'ac. malico sia l'intermedio che più facilmente è responsabile dell'attraversamento della membrana mitocondriale da parte dell'ac. ossalacetico. Infatti entro il mitocondrio il rapporto tra forma ossidata e forma ridotta è spostato a favore della seconda, mentre nel citoplasma solubile si osserva la situazione opposta e cioè prevalenza del NAD rispetto al NADH. Si ricordi inoltre che sono stati isolati e caratterizzati due isoenzimi della malicodidrogenasi localizzati uno nei mitocondri e l'altro nel citoplasma solubile.

La reazione di sintesi dell'ac. fosfoenolpiruvico è catalizzata dall'enzima fosfoenolpiruvico carbossichinasi, secondo l'equazione:



In questa reazione il GTP può essere sostituito da ITP (inosintrifosfato) quale donatore di un radicale fosforico.

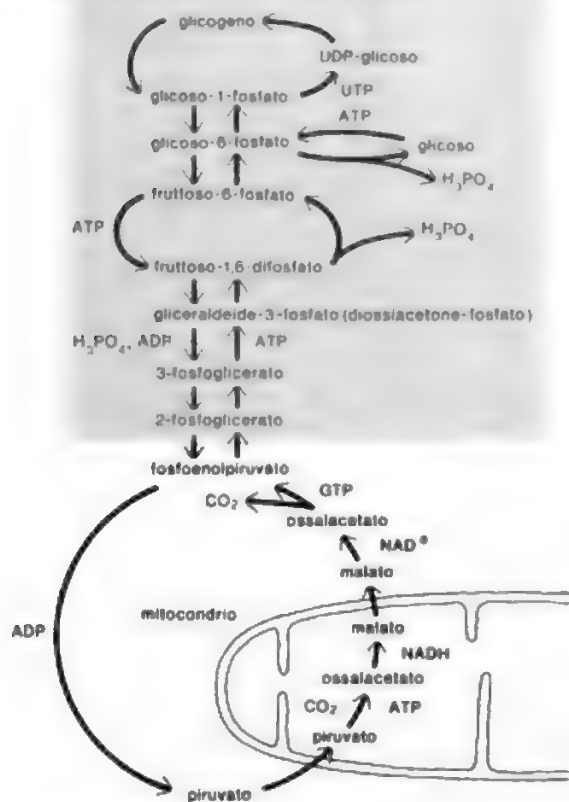


Fig. 10. Schema generale della gliconeogenesi.

L'enzima sembra funzionare secondo il seguente meccanismo:



dove X è un intermedio labile, composto presumibilmente da GTP e da uno scheletro tricarbonioso non ancora identificato.

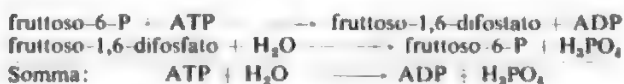
Formazione di fruttosio-1,6-difosfato. - La sequenza di reazioni che portano dal fosfoenolpiruvato a fruttosio-1,6-difosfato ripete le tappe della glicolisi ripercorse a ritroso, come indicato nello schema generale della gliconeogenesi (fig. 10).

La reversibilità di queste reazioni è dovuta alle scarse variazioni di energia libera che si determinano nel corso delle reazioni stesse.

Formazione di fruttosio 6-P. - La reazione di conversione del fruttosio-1,6-difosfato in fruttosio-6-P è catalizzata da un'idrolasi specifica, la fruttosio-1,6-difosfatasi secondo la seguente reazione:



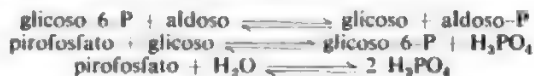
L'enzima nativo localizzato nel citoplasma solubile è costituito da 4 catene polipeptidiche uguali tra loro. Esso catalizza l'idrolisi sia del fruttosio-1,6-difosfato sia del sedoeptuloso-1,7-difosfato. La fruttosio-1,6-difosfatasi è sottoposta a diversi meccanismi di regolazione alcuni dei quali risultano bifasici e cioè implicati in senso opposto nel controllo della via glicolitica a livello della fosfofruttochinasi. Ad es., la fruttosio-1,6-difosfatasi è inibita da 5'-AMP che viceversa rimuove l'inibizione della fosfofruttochinasi da ATP e si comporta di conseguenza come effetto positivo della glicolisi. Un altro di questi meccanismi è l'inibizione della fruttosio-1,6-difosfatasi da parte del fruttosio-1,6-difosfato, che viceversa ad elevate concentrazioni rimuove l'inibizione della fosfofruttochinasi da ATP. La specificità di tali effetti di attivazione e d'inibizione impedisce il funzionamento simultaneo della reazione fosfofruttochinasi e della reazione fosfatasi, il che determinerebbe un consumo di ATP secondo il seguente schema:



Formazione di glicoso libero. - L'isomerizzazione del fruttosio-6-P a glicoso-6-P, catalizzata dalla esosofosfoisomerasi (v. sopra: glicolisi), è seguita dalla defosforilazione del glicoso-6-P a glicoso libero e ad ac. fosforico. Tale reazione, catalizzata dalla glicoso-6-P fosfatasi, si può rappresentare come segue:



La glicoso-6-P fosfatasi catalizza tuttavia altre reazioni, schematizzabili nel seguente modo:



L'enzima è caratteristicamente associato alle membrane del reticolo endoplasmatico. Tale localizzazione favorirebbe la produzione del glicoso e il suo riversamento all'esterno della cellula tramite i canalicoli del reticolo stesso. In ogni caso la glicoso-6-P fosfatasi è l'enzima che controlla la « secrezione » di glicoso nel sangue e per tale proprietà essa regola non soltanto il flusso gliconeogenetico ma anche quello della glicogenolisi.

Regolazione della glicemia

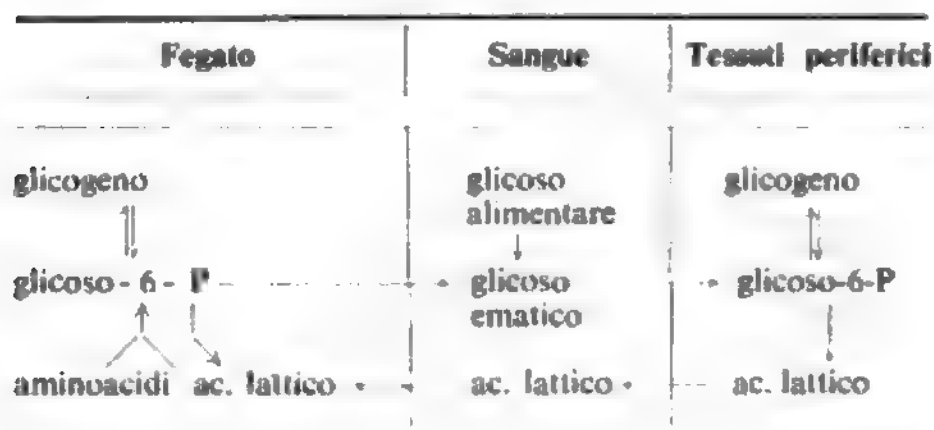
Generalità

La concentrazione di glicoso libero nel sangue (glicemia) presenta valori di solito costanti, da 60 a 95 mg/100 ml, nell'ambito delle variazioni individuali. Molteplici meccanismi, spesso reciprocamente correlati, concorrono a mantenere il più possibile costante la glicemia, i cui livelli dipendono, di momento in momento, dall'equilibrio tra afflusso di glicoso al sangue ed estrazione del monosaccaride dal sangue stesso. L'omeostasi glicemica indica di conseguenza la normalità di tale equilibrio, mentre sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia sono espressione di scompensi a livello dell'una o dell'altra fase o di entrambe.

L'afflusso di glicoso al sangue si realizza essenzialmente attraverso due vie: 1) mediante l'alimentazione e 2) tramite secrezione epatica di glicoso. Il fegato produce glicoso, successivamente riversandolo nel sangue, a livello della reazione catalizzata dalla glicoso-6-P fosfatasi, la cui attività catalitica presenta marcate variazioni in funzione di fattori nutrizionali e ormonali. A sua volta il substrato di tale enzima, il glicoso-6-P, deriva nel fegato da due diversi processi metabolici, la glicogenolisi e la gliconeogenesi, che subiscono a diversi livelli meccanismi di regolazione più o meno complessi. Da queste considerazioni emerge il ruolo fondamentale che il fegato assume nel controllo della glicemia e in particolare nella fase di secrezione del glicoso stesso nel sangue.

L'estrazione di glicoso nel sangue, prescindendo dalla escrezione a livello degli organi emuntori (glicosuria), che nell'individuo normale dipende essenzialmente dal raggiungimento della soglia renale per il glicoso (125-160 mg/100 ml di plasma), è affidata all'efficienza con cui i singoli organi e tessuti utilizzano il glicoso per i loro svariati processi metabolici (glicolisi, ciclo dei pentosofosfati, glicogenosintesi, sintesi di acidi grassi). In particolare, il S. N. C. presenta una spiccata dipendenza metabolica dal glicoso, e infatti i più precoci sintomi clinici dell'ipoglicemia riflettono una sofferenza del tessuto nervoso. Altre cellule, come gli eritrociti, consumano elettivamente glicoso quale principale sorgente di energia, mentre organi e tessuti quali il muscolo scheletrico e il miocardio possono derivare energia chimica da altri composti metabolizzabili, principalmente da acidi grassi e dai relativi prodotti intermedi di ossidazione, cioè i corpi chetonici. Anche il fegato può consumare glicoso e questo si verifica soprattutto in condizioni di iperglicemia generalizzata o limitata al distretto della circolazione portale (ad es. dopo un pasto ricco di g.). Tuttavia, come si è detto in precedenza, la cellula epatica presenta anche la peculiare proprietà di produrre glicoso da glicogeno e da precursori non glicidici, per cui nel fegato si realizza, di momento in momento e in risposta a molteplici stimoli, l'alternativa fra consumo e produzione di glicoso.

Il seguente schema riassume le principali modalità che contribuiscono all'omeostasi glicemica:



Diversi ormoni operanti a diversi livelli e con diversi meccanismi sono implicati nella regolazione della glicemia. Tra questi si ricordano l'insulina (ipoglicemizzante), catecolamine, glucagone e glicocorticoidi (iperglicemizzanti).

Insulina

I meccanismi molecolari mediante i quali l'insulina (v.) esercita il suo tipico effetto ipoglicemizzante sono numerosi e riguardano sia la fase di dismissione epatica del glicoso sia l'estrazione periferica del glicoso stesso.

La produzione epatica di glicoso viene rallentata dall'insulina mediante complessi effetti di blocco della glicogenolisi e della gliconeogenesi, cioè di entrambi i processi metabolici dai quali l'epatocita è in grado di derivare glicoso e di riversarlo nel sangue.

La depressione della glicogenolisi da parte dell'insulina riconosce meccanismi molecolari sul sistema enzimatico della glicogenofosforilasi che risultano del tutto opposti a quelli esercitati dalle catecolamine. L'insulina favorisce in definitiva la forma subattiva di glicogenofosforilasi a spese della forma normoattiva, per cui la demolizione del glicogeno viene rallentata.

Gli effetti dell'insulina sulla gliconeogenesi sono meno noti, quantunque il risultato di tali effetti sia chiaramente un blocco della gliconeogenesi stessa. Alcuni AA. ritengono che l'ormone agisca deprimendo la sintesi di enzimi che catalizzano reazioni limitanti la velocità complessiva del processo gliconeogenetico. Secondo questi AA., che localizzano l'effetto inibente a livello della trascrizione del DNA specifico per la sintesi di questi enzimi gliconeogenetici, l'azione dell'insulina risulterebbe del tutto opposta a quella degli ormoni glicocorticoidi.

L'ipoglicemia da insulina è dovuta non solo ai sopra ricordati meccanismi di blocco della secrezione epatica di glicoso, ma si determina anche attraverso una facilitata estrazione del glicoso ematico a livello di diversi organi e tessuti. La penetrazione del glicoso attraverso membrane cellulari si realizza essenzialmente mediante due diverse modalità: 1) trasporto ad opera di proteine specifiche, definite *carriers*; 2) diffusione passiva. I due meccanismi sono facilmente differenziabili in base alle seguenti proprietà: a) saturabilità ad elevate concentrazioni di glicoso; b) specificità e c) inibibilità da diversi farmaci.

Queste caratteristiche sono tipicamente osservabili nei sistemi di trasporto mediato, mentre risultano assenti nel caso di diffusione passiva. Pertanto solo i meccanismi di trasporto si prestano ad una regolazione che risulta molto simile a quella delle reazioni enzimatiche: tale analogia è dovuta all'instaurarsi di un complesso intermedio trasportatore-molecola trasportata del tutto simile al complesso intermedio enzima-substrato che si stabilisce nel corso di una reazione catalizzata da un enzima. Pertanto anche il trasporto di un soluto attraverso membrane cellulari è caratterizzabile in base a parametri quali la V_{max} e la K_m , abitualmente riferiti alla funzione catalitica delle proteine enzimatiche. Si è constatato che l'insulina accelera la penetrazione del glicoso dallo spazio extracellulare al citoplasma aumentando la velocità di trasporto per il monosaccaride o diminuendo la relativa K_m , a seconda delle cellule in cui si verifica tale effetto sulla permeabilità di membrana.

Viceversa l'insulina non influisce direttamente sulla permeabilità delle cellule epatiche al glicoso ematico poiché esiste in queste cellule un semplice sistema di diffusione passiva del monosaccaride attraverso la membrana. In altri termini, nel fegato il controllo della velocità e della direzione del flusso del glicoso tra sangue portale e spazio intracellulare è affidato in maniera esclusiva al gradiente di concentrazione del glicoso tra i due compartimenti.

L'aumentato consumo di glicoso che l'insulina determina a livello della maggior parte dei tessuti riconosce meccanismi localizzati più a valle dalla penetrazione di tale monosaccaride attraverso membrane cellulari. Generalmente questi effetti metabolici dell'insulina concorrono a stimolare diverse vie di utilizzazione del glicoso o del glicoso-6-P per cui si determina di conseguenza un'aumen-

tata estrazione del glicoso ematico da parte della cellula, indipendentemente dal sistema (trasporto o diffusione passiva) al quale è affidata la penetrazione del monosaccaride. Tra gli effetti metabolici dell'insulina ricordiamo:

1) la stimolazione della via glicolitica, probabilmente localizzata a livello della reazione catalizzata dalla fosfofruttochinasi;

2) la stimolazione del ciclo dei pentosofosfati, mediante extrasintesi della glicoso-6-P deidrogenasi e della gliconato-6-P deidrogenasi;

3) l'accelerata glicogenosintesi che si determina tramite complicati meccanismi operanti a livello dell'enzima glicogenosintetasi (aumentata sintesi di tale proteina enzimatica e conversione di questa nella forma glicoso-6-P indipendente, cioè nella forma cataliticamente attiva);

4) l'accelerazione della sintesi di acidi grassi a partire da g., che si realizza non solo attraverso la maggiore disponibilità di NADPH, a seguito della stimolazione del ciclo dei pentosofosfati, ma anche per attivazione di enzimi specificamente interessati nella liposintesi, quali l'enzima ATP-citratoliasi e l'acetil-CoA carbossilasi.

A queste azioni esercitate dall'insulina in diversi tipi di cellule si aggiunge la specifica stimolazione dell'enzima glicochinasi, che è peculiare della cellula parenchimale epatica. Infatti nell'epatocita, in cui la penetrazione del glicoso si verifica per semplice diffusione passiva, la fase del processo di utilizzazione del glicoso è la sua fosforilazione a glicoso-6-P, catalizzata dalla glicochinasi, cioè da un isoenzima dell'esochinasi. Poiché l'attività della glicochinasi presenta una tipica dipendenza dall'insulina (attraverso meccanismi non ancora accertati), ne deriva che l'ormone pancreatico regola all'origine l'utilizzazione del glicoso nel fegato. Pertanto anche a livello della cellula epatica l'insulina esalta l'estrazione del glicoso ematico, sia pure mediante azioni differenti da quelle esercitate nei tessuti periferici in cui viene specificamente esaltata la permeabilità delle membrane cellulari al glicoso. È da sottolineare il fatto che l'insulina, parallelamente alla stimolazione della glicochinasi, deprime l'attività della glicoso-6-P fosfatasi epatica e di conseguenza tende a bloccare la dismissione del glicoso nel sangue a livello della sua fase terminale. Questo concorre a spiegare il duplice effetto dell'ormone sul fegato, cioè l'accelerazione del consumo di glicoso e il blocco della produzione del monosaccaride.

Catecolamine

L'azione iperglicemizzante delle catecolamine (adrenalina e noradrenalina) è dovuta alla stimolazione della glicogenolisi che questi ormoni determinano nell'epatocita. Questo effetto metabolico ha il suo *primum movens* nell'attivazione dell'adenilciclasi dell'epatocita e nella conseguente extrasintesi di 3', 5'-AMP ciclico che, a sua volta, disinnesca a livello della fosforilasichinasi il sistema della glicogenofosforilasi. Attraverso una serie di meccanismi correlati, l'equilibrio tra forma subattiva e forma normoattiva della glicogenofosforilasi viene spostato a favore di quest'ultima, con conseguente accelerazione della glicogenolisi. La depolimerizzazione del glicogeno produce glicoso-1-P e successivamente, mediante l'azione della fosfoglicomutasi, glicoso-6-P. Poiché nell'epatocita la glicoso-6-P fosfatasi presenta elevati livelli di attività, superiori a quelli misurati per gli altri enzimi che trasformano il glicoso-6-P, questo composto viene in prevalenza defosforilato a glicoso libero. Il glicoso diffonde liberamente dall'epatocita al sangue e determina di conseguenza iperglicemia. (V. anche: CATECOLAMINE).

Glucagone

Questo ormone, prodotto dalle cellule α delle isole del Langerhans nel pancreas endocrino, antagonizza l'in-

sulina mediante effetti molto complessi che si sono parzialmente chiariti negli ultimi tempi. Il glucagone promuove iperglicemia stimolando nel fegato i due processi attraverso i quali l'epatocita sintetizza glicoso e cioè sia la glicogenolisi che la gliconeogenesi.

La demolizione del glicogeno viene esaltata dal glucagone tramite gli stessi meccanismi molecolari con cui agiscono le catecolamine e cioè attivazione dell'adenilciclasi e conseguente stimolazione del sistema multienzimatico a cascata con cui viene in definitiva favorita la forma attiva della glicogenofosforilasi, a spese della forma subattiva.

La gliconeogenesi epatica viene stimolata dal glucagone a diversi livelli. Si ritiene attualmente che i due fondamentali effetti metabolici esercitati dal glucagone nel fegato, cioè aumentata gliconeogenesi e aumentata chetogenesi, siano reciprocamente correlati e simultaneamente avviati a livello della trigliceridelipasi, che verrebbe attivata dall'ormone pancreatico. La conseguente liberazione di acidi grassi determina lipolisi a cui consegue extra-produzione dei corpi chetonici. Parallelamente, attraverso una serie di effetti determinati dall'esaltata demolizione degli acidi grassi (blocco del consumo di glicoso mediante inibizione delle chinasi operanti nella glicolisi anaerobica, depressione del ciclo di Krebs a livello del complesso multienzimatico che catalizza la decarbossilazione ossidativa dell'ac. piruvico, dell'isocitricodeidrogenasi e della citrato-sintetasi), si realizza una marcata deviazione dell'ac. piruvico stesso verso la sintesi di glicoso. La gliconeogenesi è anche favorita dall'aumentata disponibilità di precursori del glicoso stesso e soprattutto di aminoacidi, poiché il glucagone stimola nel fegato e in altri organi il catabolismo delle proteine endogene, come è dimostrato dalla negativizzazione del ricambio azotato in animali trattati con questo ormone (V. anche: GLUCAGONE).

Ormoni della corteccia surrenale

Tra gli ormoni steroidi prodotti dalla corteccia del surrene, il cortisolo presenta le più marcate azioni sul metabolismo intermedio glicidico. Tali azioni sono schematizzabili in un'aumentata velocità di gliconeogenesi, in una parallela stimolazione della sintesi di glicogeno e in una diminuita utilizzazione di glicoso da parte dei tessuti periferici.

L'accelerazione del flusso gliconeogenetico sembra dovuta ad un'aumentata specifica attività di diverse transaminasi e della piruvatocarbossilasi e, in parte, anche alla maggiore disponibilità di aminoacidi che risulta dalla diminuita incorporazione extraepatica degli aminoacidi stessi in proteine. Informazioni più limitate si hanno viceversa sui meccanismi mediante i quali l'utilizzazione periferica del glicoso subisce significative diminuzioni: è possibile che questo effetto sia in parte determinato da un blocco, indotto dai glicocorticoidi, della penetrazione del glicoso ematico nelle cellule dei tessuti periferici.

Bibliografia

OPERE GENERALI

- Cohen G., *Le métabolisme cellulaire et sa régulation*, 1967, Hermann, Paris.
 Florkin M., Stoltz E. H., *Comprehensive Biochemistry*, V, 1963, Elsevier, Amsterdam.
 Fruton J. S., Simmonds S., *General Biochemistry*, 1963, 2 ed., Wiley, New York.
 Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1970, Worth, New York.
 Mahler H. R., Cordes E. H., *Biological Chemistry*, 1968, 4 ed., Harper & Row, New York.
 Moruzzi G., Rossi C. A., Rahbi A., *Principi di chimica biologica*, 1970, 5 ed., Libreria Universitaria Tinarelli, Bologna.
 Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
 West E. S., Todd W. R., et al., *Textbook of Biochemistry*, 1968, 4 ed., McMillan, New York.
 White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1968, 4 ed., McGraw-Hill, New York.

RIVISTE E PERIODICI

- Archives of Biochemistry and Biophysics*, Academic Press, New York, London.
Biochemistry, American Chemical Society, Easton.
Biochimica et Biophysica Acta, Elsevier, Amsterdam.
Biochemical and Biophysical Research Communication, Academic Press, New York, London.
Biochimie, Masson, Paris.
European Journal of Biochemistry, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
FEBS Letters, North-Holland, Amsterdam.
Federation Proceedings, Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda.
Nature, McMillan Journals, New York.
Journal of Molecular Biology, Academic Press, New York, London.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, The National Academy of Sciences, Easton.
Science, American Association for the Advancement of Science, Washington.
The Biochemical Journal, The Biochemical Society, London.
The Italian Journal of Biochemistry, Il Pensiero Scientifico, Roma.
The Journal of Biochemistry, The Japanese Biochemical Society, Tokyo.
The Journal of Biological Chemistry, The American Society of Biological Chemists, Baltimore.

SANDRO PONTREMOLI

GLICINA

f. *glycyne*. - i. *glycyne*. - t. *Glykokoll*; *Glyzin*. - s. *glicina*.

È l'aminoacido naturale più semplice che esista, sia allo stato libero che nella compagine della molecola protidica: infatti, la catena laterale che differenzia i vari α -aminoacidi tra loro è costituita in questo caso da un semplice atomo di H. La formula chimica della glicina, detta anche glicocollo, è:



La nomenclatura chimica la indica come ac. aminoacetico e il suo peso molecolare è pari a 75,07. La g. non possiede atomi di carbonio asimmetrici e pertanto esiste in un'unica configurazione sterica e non ruota il piano della luce polarizzata, mentre tutti gli altri aminoacidi naturali appartengono alla serie stereochimica L-. Il punto di fusione è a 292 °C con decomposizione, la solubilità in acqua è elevata, molto scarsa in alcol etilico e altri solventi organici. È un anfolita con $\text{pI} = 5,97$; $\text{pK}_1(\text{—COOH}) = 2,34$; $\text{pK}_2(\text{—NH}_2^+) = 9,60$.

La g. è stata il primo aminoacido ad essere isolato da un idrolizzato proteico; Bracannot, infatti, la isolò nel 1820 da un idrolizzato di gelatina e successivamente, per il suo sapore dolciastro, le fu dato il nome di g.

Essa è presente nella grande maggioranza delle proteine; in particolare la gelatina ne è molto ricca (ca. il 25%) e così la fibroina della seta (ca. il 40%). A seguito di questo dato si pensò che un residuo di g. fosse presente lungo la catena polipeptidica della fibroina ogni due residui di aminoacidi, ma questa ipotesi fu successivamente provata come non corretta. La g. si ritrova quale costituente di numerose altre molecole protidiche naturali, come il tripeptide glutatione, gli octapeptidi ositocina e vasopressina (ormoni ipofisari) sotto forma di glicinamide (—NH_2 sostituito all' —OH carbossilico) e composti del tipo dell'ac. ippurico (benzoil-glicina) e dell'ac. glicocolico (presente nella bile). La sarcosina, metilderivato della g., si ritrova nel tessuto muscolare e la sua presenza è stata riscontrata anche nelle proteine di volatili e quale costituente di alcuni antibiotici.

La g. è considerata come aminoacido non essenziale dal punto di vista nutrizionale per l'uomo e per i mammiferi; per i pulcini, invece, essa si comporta come un

aminoacido essenziale, cioè non può essere sintetizzata dal patrimonio enzimatico di questi animali a partire dalle altre sostanze presenti nella dieta, e formatesi nei tessuti degli stessi animali. Il meccanismo di sintesi della g. nei mammiferi è stato per lungo tempo ignoto. Successivamente, con esperimenti in cui veniva usata serina doppiamente marcata con ^{15}N e ^{13}C , si evidenziò che il carbonio β - della serina veniva allontanato in qualche modo con la consecutiva formazione di g. Tuttavia l'identificazione del frammento monocarbonioso che veniva rimosso fu effettuata solo dopo alcuni anni, quando si scoprì che i derivati dell'ac. folico erano i trasportatori dell'unità monocarboniosa nel metabolismo intermedio. Anche dalla treonina esiste una via metabolica che porta alla sintesi di g. ad opera dell'enzima treonina-aldolasi presente in vari tessuti, con formazione anche di acetaldeide, che viene ossidata ad acetilcoenzima A.

La g. è presente quale aminoacido libero nei tessuti e liquidi degli organismi animali e dell'uomo; in particolare essa è presente nel sangue dell'uomo in quantità pari a 0,8-5,4 mg/100 ml di plasma, e nelle urine viene escreta in quantità pari a 53-737 mg/24 h negli adulti; nel latte umano essa è presente in quantità pari a 0,24-0,86 mg/100 ml.

Il metabolismo della g. avviene attraverso diverse vie che possono così essere schematizzate:

a) conversione in serina attraverso una reazione analoga ma inversa a quella descritta per la formazione di g. da serina: reazione, cioè, della g. con un'unità monocarboniosa legata ad un derivato dell'ac. folico, e sintesi di serina, che viene successivamente deaminata ad ac. piruvico, attraverso l'enzima serinadeidratasi. Tutti questi enzimi richiedono piridossalfosfato come coenzima, che appare quindi di grande importanza per il metabolismo di questo aminoacido, come d'altra parte di tutti gli altri aminoacidi. Questa via degradativa della g. passa attraverso la formazione di serina, conducendo alla formazione di ac. piruvico, che poi viene ossidato nel ciclo degli acidi tricarbossilici;

b) deaminazione ad ac. gliossilico, CHO—COOH , che viene a sua volta demolito in ac. ossalico, oppure in ac. formico (unità monocarboniosa, che segue il metabolismo di questo frammento) e anidride carbonica. Questa reazione avviene attraverso l'azione dell'enzima glicinaossidasi, che è una flavoproteina, oppure attraverso una reazione di transaminazione (con ac. α -chetoglutarico). L'ac. ossalico non viene ulteriormente metabolizzato, ma escreto come tale nelle urine. La formazione di ac. formico, come si è accennato, è più complessa, in quanto sembra si verifichi dopo la formazione intermedia di ac. formilglutammico, che può a sua volta donare il formile come unità monocarboniosa o perdere il formile come formiato, che viene ossidato facilmente a CO_2 nei tessuti;

c) biosintesi dell'eme, attraverso la condensazione della g., con il succinilcoenzima A (ac. succinico attivato) per formare l'ac. δ -aminolevulinico; il carbossile della g. viene così perduto come CO_2 , mentre l'N e il carbonio α vengono incorporati nell'eme e seguono il destino metabolico di questo composto. Una reazione analoga a quella con il succinilcoenzima A è quella della g. con l'acetilcoenzima A, che conduce alla formazione di aminoacetone ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{NH}_2$) a sua volta ulteriormente metabolizzato a gliossale ($\text{CH}_3\text{—CO—CHO}$). Quest'ultimo composto si trasforma ad opera della gliossalasi in ac. D-lattico, rapidamente ossidato nei tessuti ad ac. piruvico;

d) partecipazione alla sintesi del nucleo purinico, pre-

GLICINA

sente nelle basi adenina e guanina (e loro derivati) che sono costituenti degli ac. nucleici (v. PURINE). La reazione in cui la g. viene incorporata porta alla formazione di glicinamideribonucleotide da g., ATP e fosforibosilammina;

e) reazione con l'arginina con formazione di ac. guanidinacetico (precursore della creatina), che si verifica prevalentemente nel rene;

f) formazione del tripeptide glutatione e, naturalmente, di tutte le altre sostanze peptidiche nella cui costituzione la g. è stata ritrovata;

g) sintesi proteica dopo attivazione ad opera dell'ATP e trasferimento al tRNA specifico per la g.

Recenti studi hanno messo in rilievo un importante ruolo della g. come trasmettitore a livello del S.N.C. Applicata mediante iontoforesi su motoneuroni del midollo spinale e del tronco encefalico essa ne deprime potentemente l'attività. Numerosi dati inducono a ritenere che la g. funga da mediatore inibitorio a livello delle sinapsi stricninosensibili, cioè di quelle sinapsi la cui attività inibitoria viene antagonizzata dalla stricnina, la quale agirebbe appunto combinandosi competitivamente con recettori presenti sulla membrana postsinaptica e destinati alla g.

Esistono malattie metaboliche connesse al metabolismo della g., tra cui si ricorda la *glicinuria* (v. AMINOACIDURIE), malattia legata ad un deficit nel trasporto renale dell'aminoacido, l'*iper-glicinemia*, di cui pare esistano due forme, una legata verosimilmente a deficit di glicina-ossidasi.

Bibliografia

- Curtis D. R., Duggan A. W., Johnston G. A. R., *Exp. Brain Res.* 1971, 12, 547.
Dawson R. M., Elliot D. C. et al., *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon Press, Oxford.
Greenstein J. P., Winitz M., *Chemistry of the Amino Acids*, 1961, Wiley, New York.
Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.
Sober H. A., ed., *Handbook of Biochemistry*, 1968, The Chemical Rubber, Cleveland.
White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1964, 3 ed., McGraw-Hill, New York.

FRANCESCO SALVATORE

GLICOCOLLA: v. GLICINA.

GLICOGENO

fr. *glycogène*. - t. *glycogen*. - t. *Glykogen*. - s. *glicògeno*.

Definizione

Con il termine glicogeno si indica un polioso, o più propriamente un gruppo di poliosi (v. GLICIDI), presente nel citoplasma di tutte le cellule dell'organismo animale, che come prodotto ultimo di idrolisi dà glicoso e che si colora in rosso-mogano con lo iodio. Il g. non è una sostanza ben definita, avente precise caratteristiche fisiche e chimiche, ma piuttosto un'entità biologica.

La scoperta del g. nei tessuti animali si deve a Claude Bernard. Tale scoperta derivò da dati sperimentali errati. Claude Bernard, infatti, aveva creduto di trovare glicoso nel sangue della vena cava, e non in quello della vena porta, e concluse per una secrezione di questo zucchero da parte del fegato. Questa conclusione errata orientò, tuttavia, la sua attenzione sul fegato e gli permise di isolare in quest'organo un polioso che, riconosciuto come la sostanza madre del glicoso sanguigno, fu chiamato da Bernard stesso g.

Caratteristiche chimiche e costituzione

Il g. è un polimero dell' α -glicosio, molto simile all'amilopectina (v. AMIDO), le cui unità sono fra loro legate con

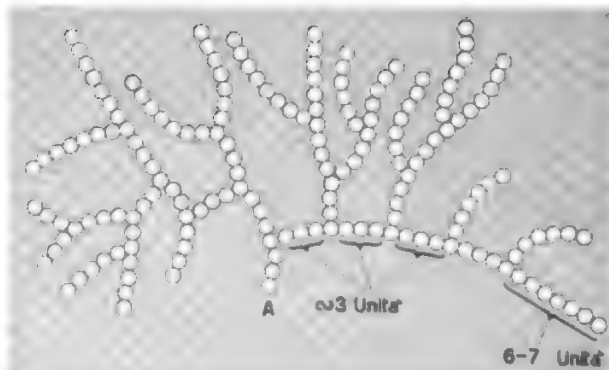


Fig. 1. Struttura delle molecole di g. Ogni cerchietto rappresenta un radicale glicosio. A) Radicale glicosio terminale avente il gruppo pseudoaldeidico libero. (Da Nord e Werkmann).

legami $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glicosidici nelle catene rettilinee e con legami $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glicosidici in corrispondenza delle ramificazioni (fig. 1). Nella molecola del g. le ramificazioni sono ancora più frequenti che in quella dell'amilopectina, per cui la molecola risulta più sferoidale e compatta. La sfericità delle molecole del g. è anche conseguenza di legami idrogeno fra i gruppi ossidrilici delle numerose catene laterali. Il g. non ha peso molecolare omogeneo: si può ritenere che vari fra 1 e 10 milioni.

Il g. è particolarmente resistente agli alcali anche a caldo. Su questa peculiare resistenza agli alcali e sulla sua insolubilità in alcol si basano i vari metodi di determinazione del g. nei tessuti. Per il dosaggio del g. tessutale, infatti, un campione del tessuto in esame viene disgregato in una soluzione calda di KOH al 30%. Da questa il g. viene precipitato con alcol e, successivamente, idrolizzato, per azione dell'ac. solforico, a glicoso, il quale viene determinato mediante uno dei tanti metodi quantitativi in uso.

Stato del glicogeno nei tessuti

Il g. si trova nei tessuti in gran parte in forma « libera » e per una minor parte in forma « legata » con proteine mediante legami non covalenti. Si è recentemente messo in evidenza che le proteine legate al g. sono gli stessi enzimi che ne catalizzano la demolizione (fosforilasi) o la sintesi (g.-sintetasi). La non omogeneità del g. tessutale all'estrazione dai tessuti dipende anche dalla già accennata circostanza che il g. può esistere nello stesso tessuto in varie forme di polimerizzazione dotate di differente solubilità. Molto probabilmente la frazione di g. « legata » altro non è che la forma più altamente polimerizzata e meno solubile in acqua.

Distribuzione e significato funzionale del glicogeno nei tessuti dell'organismo

Il g. costituisce la forma principale di deposito dei glicidi nell'organismo animale. La sua funzione nel metabolismo glicidico è quella di riserva inserita lungo la via principale del metabolismo glicidico (v. GLICIDI).

Il g., componente normale di tutte le cellule degli animali di ogni tipo, dai protozoi ai vertebrati superiori, ha sede esclusivamente citoplasmatica.

La distribuzione del g. nei tessuti animali è molto varia: il tessuto epatico lo contiene nella percentuale più elevata, mentre il sangue è il tessuto più povero di g. La varia distribuzione del g. non è, tuttavia, casuale, ma in rapporto a ben definite necessità e funzioni dei tessuti stessi.

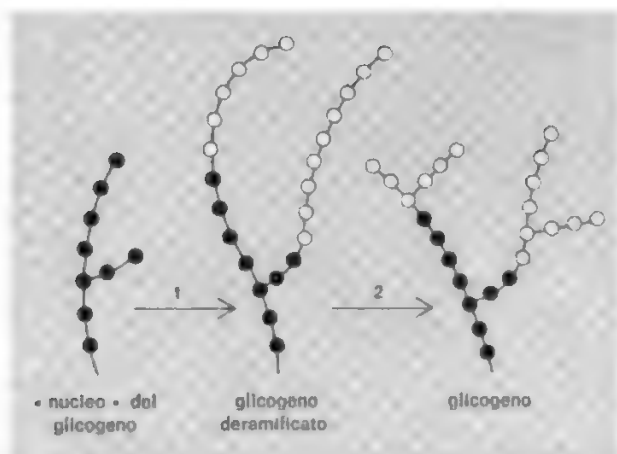


Fig. 3. Rappresentazione schematica dei processi di sintesi del glicogeno. 1) Glicogenosintetasi; 2) enzima ramificante.

sivo intervento dell'enzima ramificante le catene vengono ramificate per distacco di un frammento dal legame $\alpha(1 \rightarrow 4)$ e suo risalimento con legame $\alpha(1 \rightarrow 6)$ ad altra unità di glicoso (fig. 3).

Si noti che la sintesi del g., così come è stata descritta, non è una sintesi *ex novo*, ma un'apposizione di unità di glicoso alle estremità di catene polisaccaridiche preesistenti (nucleo del g., fig. 3). Si ha quindi ingrandimento delle singole molecole di g. e non aumento del loro numero totale.

Nel fegato è tuttavia operante un'amilasi cui si attribuisce la funzione di frammentare le molecole di g. allo scopo di formare un maggior numero di nuclei.

Glicogenolisi

La demolizione del g. in G-1-P è catalizzata dalla *fosforilasi* che distacca l'unità terminale non riducente di glicoso introducendo nel legame glicosidico $\alpha(1 \rightarrow 4)$ una molecola di fosfato inorganico (P_i) liberando G-1-P e lasciando una molecola di g. con una unità di glicoso in meno (*fosforolisi*).

Per l'azione combinata dell'enzima deramificante e della fosforilasi il g. viene demolito in G-1-P e quindi in G-6-P (fig. 2). Il G-6-P viene utilizzato lungo una delle varie vie metaboliche del metabolismo glicidico e nel fegato può anche essere defosforilato (dalla G-6-P fosfatasi) a glicoso, che fuoriesce dalla cellula epatica ed entra in circolo per essere distribuito ai vari tessuti.

L'entità della glicogenolisi, e di riflesso della immissione di glicoso nel sangue da parte del fegato, dipende dall'attività della fosforilasi. In effetti la fosforilasi del fegato e del muscolo è sottoposta alla regolazione esercitata da un complesso congegno di controlli.

Si è visto che la fosforilasi del muscolo (osservazioni analoghe sono state fatte anche per quella del fegato) esiste in due forme, una attiva (fosforilasi *a*) ed una inattiva (fosforilasi *b* o defosforilasi). La prima ha un p. m. di 380.000 e consta di 4 subunità, ciascuna contenente un residuo di fosforilserina e una molecola di piridossalfosfato.

La fosforilasi fosfatasi, idrolizzando i gruppi fosforici dai residui di fosforilserina, dissocia la fosforilasi *a* in due molecole di fosforilasi *b*, o defosforilasi.

La fosforilasi *b* viene riconvertita in fosforilasi *a* per azione della fosforilasi chinasi e con impiego di 4 molecole di ATP. È implicito che la velocità della glicogenolisi dipende dal rapporto delle attività delle fosforilasi fosfatasi e della fosforilasi chinasi.

In realtà è proprio l'attività della fosforilasi chinasi, enzima sede di regolazione, che controlla il processo.

Fattore fondamentale del controllo delle attività enzimatiche è l'AMP ciclico che si forma dall'ATP per azione della *adenilato ciclasi* la cui attività è a sua volta controllata da vari fattori, in primis l'adrenalina e il glucagone che la stimolano.

L'AMP ciclico viene inattivato, cioè idrolizzato ad AMP, dalla «AMP ciclico nucleotide fosfodiesterasi» la cui attività è stimolata dalla insulina e dalle prostaglandine che con tale meccanismo esplicano un'azione contraria a quella dell'adrenalina e del glucagone.

Questo complesso meccanismo di controllo spiega su base enzimatica la natura dell'azione regolatrice degli ormoni e di altri fattori metabolici.

V. anche: GLICIDI.

Bibliografia

- Horton D., Wofrom M. L., in Florkin M., Stotz E. eds., *Comprehensive Biochemistry*, V, 1963, Elsevier, Amsterdam, p. 217.
 Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1970, Worth, New York, p. 328; 497.
 Lundquist F., in Bittar E. E. ed., *The Biological Basis of Medicine*, V, 1969, Academic Press, London, p. 217.
 Neal A. L., *Chemistry and Biochemistry: a Comprehensive Introduction*, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 511.
 Pearson C. M., Coleman R. F., in Bittar E. E. ed., *The Biological Basis of Medicine*, III, Academic Press, London, p. 324.
 Smith E. E., Taylor P. M., Whelan W. J., *Enzymic Processes in Glycogen Metabolism*, in Dickens F., Randle P. J., Whelan W. J. eds., *Carbohydrate Metabolism and Its Disorders*, I, 1968, Academic Press, London, p. 89.

NORIS SILIPRANDI

GLICOGENOSI

F. *glycogénoses*. - I. *glycogenoses*. - T. *Glykogenosen*. - S. *glucogenosis*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 372). - Fisiopatologia (col. 373). - Genetica (col. 377). - Diagnosi clinica (col. 377). - Diagnosi di laboratorio (col. 377): *Biopsia tessutale*. - Test di screening. - Descrizione delle glicogenosi e cenni di terapia (col. 379): *Glicogenosi di tipo I*. - *Glicogenosi di tipo II*. - *Glicogenosi di tipo III*. - *Glicogenosi di tipo IV*. - *Glicogenosi di tipo V*. - *Glicogenosi di tipo VI*. - *Glicogenosi di tipo VII*.

Introduzione

La documentazione nell'uomo di malattie caratterizzate da un abnorme accumulo di glicogeno ebbe inizio negli anni 20, coi lavori di van Creveld (1928), von Gierke (1929) e Pompe (1932). Solo negli anni 50, però, Cori e il suo gruppo dimostrarono la mancanza di enzimi specifici in due forme di glicogenosi. La classificazione proposta da questi AA. (tab. I) è attualmente basata sulla dimostrazione di un singolo difetto enzimatico responsabile di ciascuna delle sette malattie. Diverse altre forme di g. sono state ipotizzate, associate alla mancanza di altri enzimi (glicogenosintetasi, fosfoglicomutasi, diversi componenti nella catena di attivazione della fosforilasi) ma in nessuna di queste forme si è potuto documentare un numero sufficiente di casi da giustificare la loro inclusione nell'attuale classificazione. È importante ricordare, del resto, che un aumento della concentrazione tessutale di glicogeno si osserva in condizioni non associate con le g. ereditarie, come ad es. nei diabetici mal controllati, nella sindrome di Mauriac (v. DIABETE MELLITO [VI, 2374]), nell'intolleranza al fruttosio (v.), nell'infestazione da *Toxocara canis* e in diverse altre condizioni descritte da vari AA.

Sono disponibili in letteratura diverse messe a punto

recenti sulle g., cui si rimanda per un approfondimento del problema (Howell R. R., 1972; Huijing F., 1975; Ryman B. E., 1974, 1976).

Fisiopatologia

La comprensione della fisiopatologia delle g. presuppone la conoscenza delle normali vie metaboliche di sintesi e di degradazione del glicogeno, grossa molecola costituita prevalentemente da unità di glicoso legate con un legame di $\alpha(1 \rightarrow 4)$ o $\alpha(1 \rightarrow 6)$. Quest'ultimotipo di legame conferisce alla molecola le sue caratteristiche ramificazioni e quindi l'alta solubilità. La presenza di una struttura così ramificata significa inoltre che la molecola dispone di numerose catene terminali; dato che l'enzima chiave nel processo di degradazione, la fosforilasi, è capace di attaccare diverse catene terminali simultaneamente, ne consegue che quanto maggiore è la ramificazione, tanto maggiore è la rapidità di mobilizzazione di molecole di glicoso dal polimero.

La fosforilasi è controllata indirettamente (per mezzo della proteinchinasi) dall'AMP ciclico, che si forma quando l'adrenalina o il glucagone attivano l'adenilato-ciclasa; il ruolo di questi ormoni nella messa in circolo

del glicoso è ben conosciuto, anche nel suo meccanismo molecolare (v. ADRENALINA; GLICOGENO; GLUCAGONE).

Un breve schema degli eventi metabolici relativi alla biosintesi (linee piene) e al catabolismo (linee tratteggiate) è presentato nella fig. 1: sono anche evidenziati i legami del metabolismo del glicogeno con la glicolisi anaerobica e la gliconeogenesi. Tutti questi processi sono strettamente interessati nell'omeostasi del metabolismo glicidico. Una trattazione più ampia di questo argomento è disponibile nella messa a punto di Ryman B. E. e Whelan W. J. (1971) e Huijing F. (1975). V. anche: GLICIDI; GLICOGENO.

Mentre tutte le cellule dell'organismo sono apparentemente in grado di sintetizzare e metabolizzare il glicogeno, l'accumulo di questo polisaccaride (o meglio di questa glicoproteina) avviene nelle cellule epatiche e in quelle muscolari.

Nel fegato il glicogeno viene usato come fonte di glicoso, e l'enzima glicoso-6-fosfatasi svolge un ruolo chiave in questo processo; nel muscolo invece non si forma affatto glicoso e il polisaccaride viene usato per mezzo della glicolisi e del ciclo di Krebs per formare energia e composti intermedi della glicolisi.

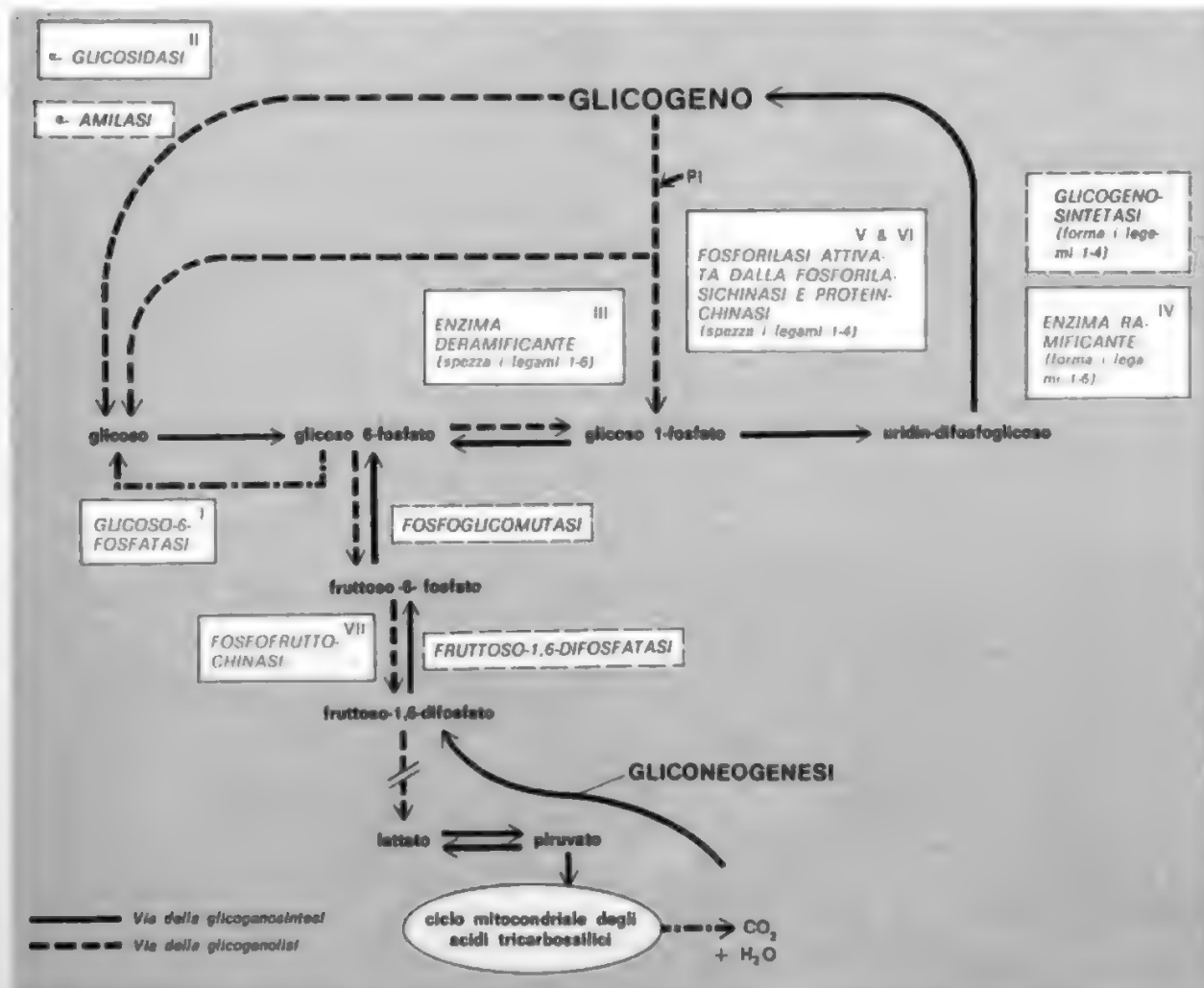


Fig. 1. Le principali vie metaboliche del g. Le frecce continue indicano i processi glicogenosintetici, le frecce tratteggiate i processi glicogenolitici. In rosso gli enzimi carenti nelle varie forme di g.

GLICOGENOSI

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE GLICOGENOSI

Tipo	Luogo principale di accumulo	Lesione enzimatica	* Glicogeno %	
			nel fegato	nel muscolo
I (malattia di von Gierke)	fegato, rene, intestino	glicosio-6-fosfatasi	10	0,7
II (malattia di Pompe)	fegato, cuore, muscolo	α -glicosidasi lisosomale	12	11
III (malattia di Forbe; destrinosi-limite)	A) fegato, muscolo	amilo 1-6 glicosidasi (enzima deramificante) e/o 4 glucanotransferasi	14	4,5
	B) fegato		14 (il glicogeno ha le catene esterne abnormemente corte dopo digiuno prolungato)	1
IV (malattia di Andersen; amilopectinosi)	fegato	enzima 1-4- α -glucanramificante	10 (il glicogeno ha le catene esterne lunghe e si colora in blu con lo iodio)	—
V (malattia di McArdle)	muscolo	fosforilasi	—	4
VI (malattia di Hers)	A) fegato e muscolo	fosforilasi e fosforilasi chinasi diminuite	11	2
	B) fegato	fosforilasi diminuite - fosforilasichinasi normale	11	1
VII (malattia di Tarui)	muscolo	fosfofruttochinasi		2-4

* Valori normali: fegato fino al 5%, muscolo fino all'1%. Misurando il glicogeno con metodi più specifici i valori sono più bassi. I valori indicati sono tipici, ma variabili nei diversi pazienti.

TAB. II. INCIDENZA E CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE GLICOGENOSI

(dati sull'incidenza di Huijing, 1975)

Tipo	Gravità	Incidenza	Caratteristiche cliniche principali	Tessuti colpiti e quindi utilizzabili per la diagnosi
I	media-grave	1: 200.000	epatomegalia massiva-grave ipoglicemia - acidosi - iperlipemia, iperuricemia, iperlattacidemia - ritardo della crescita - tendenza emorragica	fegato, rene, intestino tenue
II	letale	1: 200.000	cardiomegalia massiva con epatomegalia; ipotonia senza grave ipotrofia muscolare	la maggior parte dei tessuti comprese cellule amniotiche e leucociti
III	lieve	1: 200.000	epatomegalia massiva: ipoglicemia variabile (simile nel complesso al I)	fegato e/o muscolo, eritrociti, leucociti e fibroblasti
IV	letale	molto rara	cirrosi progressiva, epatosplenomegalia, ascite	fegato, leucociti, fibroblasti
V	lieve	rara	facile faticabilità - crampi dolorosi dopo esercizi violenti - mioglobulinuria intermittente	muscolo
VI A	lievissima	1: 100.000	fegato ingrossato - lieve debolezza muscolare, ritardo crescita - ipoglicemia lieve	fegato, muscolo, leucociti
VI B	lievissimo		epatomegalia, rara ipoglicemia	fegato
VII	lieve	molto rara	simile al tipo V	muscolo

Il metabolismo del glicogeno è localizzato principalmente nel citoplasma cellulare; esiste però nei lisosomi una α -glicosidasi molto importante nella degradazione del polimero all'interno di questi organelli: il glicogeno raggiunge l'interno dei lisosomi per mezzo della normale attività autofagica di questi ultimi. Tale via catabolica appare del tutto differente dalla via fosforilasi che si osserva nel citoplasma e che si serve dell'enzima deramificante e della fosforilasi.

Nel feto normale non si osserva affatto deposizione di glicogeno nei tessuti fino all'ultimo periodo di gestazione e anche allora il catabolismo appare poco sviluppato.

Ciononostante alcune delle g. possono essere oggetto di diagnosi prenatale; nel caso di mancanza della α -glicosidasi lisosomale, per es., si può dimostrare un accumulo di glicogeno nelle cellule amniotiche.

È certo notevole il fatto che il blocco metabolico di questa via (carenza di α -glicosidasi lisosomale), che in condizioni normali può essere considerato d'importanza minore, in termini di attività enzimatica globale, se comparato con le vie fosforilasiche principali, possa provocare i sintomi disastrosi quali si osservano nella g. tipo II.

Genetica

La genetica della g. è stata considerata recentemente da Huijing (1975) e Sidbury (1965). Huijing ha concluso affermando che nella popolazione studiata, quella scandinava, l'incidenza minima di tutte le g. è probabilmente dell'ordine di 1:40.000; anche se piuttosto rare, queste malattie non possono quindi essere considerate rarissime. Quasi tutti i tipi di g. si trasmettono secondo una modalità autosomica recessiva, con qualche eccezione: ad es. la deficienza di fosforilasi chinasi si ritiene legata al cromosoma X. L'età in cui la diagnosi è generalmente fatta varia: le g. del tipo II e IV, molto gravi e letali, vengono diagnosticate molto presto, generalmente nei primi mesi di vita, mentre gli altri tipi non vengono studiati a fondo che quando il bambino è già più grande; il tipo V, addirittura, è spesso diagnosticato dopo i 10 anni, e anche dopo.

Diagnosi clinica

I sintomi principali delle g. sono esposti in tab. II; è anche specificata la loro gravità. Va però ricordato che i sintomi clinici — anche quelli considerati come principali — possono variare considerevolmente da un caso all'altro.

Diagnosi di laboratorio

Biopsia tessutale

I principali tessuti in cui si osserva l'accumulo di glicogeno nelle diverse malattie sono elencati nelle tabb. I e II; come era logico pensare, sulla base del normale metabolismo del glicogeno, i tessuti più colpiti sono muscolo e fegato. Fino a poco tempo fa per fare una diagnosi era necessaria una biopsia di uno di questi tessuti. Recentemente si è visto in alcune g. che è possibile mettere in evidenza la lesione genetica, e quindi quella enzimatica, anche in tessuti più facilmente accessibili. È stato quindi in alcuni casi possibile effettuare la diagnosi sulla base di considerazioni cliniche integrate da dosaggi enzimatici in tessuti facilmente disponibili (tab. II). Si deve comunque riaffermare che fegato e/o muscolo sono tuttora i tessuti di scelta per il dosaggio enzimatico: vi sono infatti in letteratura diverse segnalazioni in cui la lesione biochimica era presente nel fegato e/o nel muscolo mentre era assente, per es., nei leucociti.

Di grande importanza è la cura con cui si raccolgono e si trattano i pezzi biotici e le preparazioni di leucociti e cellule amniotiche. I dettagli tecnici, i metodi consigliati e i criteri

interpretativi dei test sono stati esposti in dettaglio da Ryman B. E. (1976).

Vale qui la pena di ricordare che nella raccolta dei pezzi biotici il chirurgo non deve usare guanti di gomma trattati con polveri contenenti amido e che il tessuto raccolto deve essere immediatamente congelato con ghiaccio secco o azoto liquido, senza mai procedere a uno scongelamento e ricongelamento. Alcuni dei metodi richiedono speciali esperienze e andrebbero eseguiti solo in laboratori pilota nel campo. L'agobiopsia epatica e la biopsia muscolare generalmente permettono la raccolta di 10-20 mg di tessuto, mentre una biopsia epatica a cielo aperto permette la raccolta di 500 mg-1 g.

Test di screening

Nei casi in cui non si ritenga opportuna una biopsia o si disponga di poco sangue per lo studio dei leucociti, alcuni dei

TAB. III. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE GLICOGENOSI

Tipo ed enzima mancante	Test diagnostici
I. - Glicosio-6-fosfatasi	la somministrazione di glucagone/adrenalina e galattoso/fruttosio non provoca aumento della glicemia; la somministrazione di glicosio riduce l'iperlattacidemia; raffronto semivita da ^3H glicosio e U^{14}C glicosio; la biopsia epatica dimostra glicogeno aumentato e assenza di glicosio-6-fosfatasi
II. - α -glicosidasi lisosomale	biopsia del muscolo, del fegato, della pelle, etc.: glicogeno aumentato; assenza di glicosidasi. Anche i leucociti e le cellule amniotiche generalmente dimostrano la carenza.
III. - Enzimi deramificanti	somministrazione di glucagone/adrenalina: glicemia aumenta dopo i pasti (non a digiuno); somministrazione di galattoso/fruttosio: glicemia aumenta; somministrazione di glicosio: lattacidemia in aumento; glicogeno eritrocitario aumentato: assenza degli enzimi nel muscolo e/o nel fegato, generalmente anche nelle cellule ematiche e nei fibroblasti; struttura del glicogeno a digiuno anormale (catene esterne corte)
IV. - Enzima ramificante	biopsia epatica: cirrosi, aumento del glicogeno, glicogeno a struttura anomala somigliante all'amilopectina; mancanza dell'enzima ramificante nel fegato, leucociti e fibroblasti
V. - Fosforilasi muscolare	nessun aumento della lattacidemia dopo esercizio; biopsia del muscolo: glicogeno aumentato, fosforilasi assente
VI. - Difetto fosforilasi e fosforilasi chinasi	A) risposta normale al glucagone, la lattacidemia dopo somministrazione di glicosio aumenta; B) scarsissima risposta al glucagone
VII. - Fosfofruttochinasi muscolare	nessun aumento della lattacidemia dopo esercizio ischemico; fosfofruttochinasi eritrocitaria diminuita biopsia del muscolo: glicogeno aumentato fosfofruttochinasi assente

test sottolencati possono fornire utili indicazioni per la diagnosi differenziale.

a) Risposta della glicemia e del lattato plasmatico al glucagone o adrenalina a digiuno e dopo mangiato (Fernandes *et al.*, 1974).

b) Lattato plasmatico sotto carico di glicoso (Fernandes *et al.*, 1974).

c) Infusione di galattoso che nel normale è trasformato in glicoso con iperglicemia.

d) Determinazione della semivita del ^2H glicoso rispetto a quella del ^{14}C glicoso (Hue, 1972).

e) Determinazione del lattato dopo esercizio in condizioni di ischemia (Gruener e McArdle, 1968).

Una discussione e una chiave interpretativa delle metodiche a), b), c) può essere trovata nei lavori di Ockerman (1967) e Spencer-Peet (1971). Nella tab. III vengono riassunti i test biochimici utili alla diagnosi.

Recentemente Forget *et al.* hanno dimostrato che la captazione periferica del grasso somministrato per endovena e i livelli di lipoproteina lipasi posteparinici erano notevolmente diversi dal normale in tre delle g. epatiche (tipo I, IV e VI).

Lo studio istopatologico è importante ma raramente diagnostico. Con opportune colorazioni si può frequentemente dimostrare un aumento del glicogeno accumulato: gli istopatologi debbono però ricordare che il glicogeno è solubile in soluzione fisiologica e altri fissativi acquosi: particolarmente solubile è il glicogeno a catene esterne brevi che si osserva nelle g. tipo III. È preferibile usare fissativi a base di alcol, che precipita il glicogeno. Molto utile può essere la microscopia elettronica, ma comunque al momento attuale il mezzo più importante per la diagnosi è il dosaggio enzimatico.

Descrizione delle glicogenosi e cenni di terapia

Nella breve discussione sui vari tipi di g. che segue, si fa riferimento solo alla letteratura più recente. Una trattazione più completa dell'argomento e con bibliografia relativa può trovarsi nei lavori di Huijing (1975), Howell (1972) e Ryman (1974; 1976).

Glicogenosi di tipo I

(Sin.: malattia di von Gierke; carenza di glicoso-6-fosfatasi).

L'enzima glicoso-6-fosfatasi si trova nell'uomo solo nel fegato, nel rene e nell'intestino tenue: non c'è da meravigliarsi quindi che si possa fare la diagnosi solo esaminando materiale biotico prelevato da questi tessuti. Segni costanti ma non caratteristici sono l'epatomegalia e ritardi nella crescita. Presente quasi invariabilmente un'ipoglicemia persistente. Macnab e Strang e altri AA. hanno studiato questo sintomo e messo a punto un metodo per correggere gli sbalzi glicemici che si osservano in questi pazienti in seguito ai pasti. Si tratta della somministrazione endogastrica di glicoso preso da un piccolo serbatoio sistemato come uno zaino; il flusso di glicoso è controllato da una piccola pompa peristaltica. I risultati sono stati finora incoraggianti. Si tenga conto che nella g. tipo I la mancanza di glicoso-6-fosfatasi blocca la possibilità di produrre glicoso sia dal glicogeno che dalla glicogenesi. L'unica fonte di glicoso — piuttosto scarsa — passa attraverso l'azione dell'enzima deramificante, che agisce sui legami 1-6 della molecola glicogenica (fig. 1); è quindi ovvio che in questi pazienti la somministrazione di una dieta iperproteica al fine di stimolare la gliconeogenesi verosimilmente non sortirà alcun effetto.

Un altro rilievo fatto nella g. tipo I è l'aumento della lattacidemia, che può essere dovuto a un aumento della glicolisi. L'argomento della genesi e delle successive vie metaboliche del lattato e l'effetto paradossale dell'etanolo sul lattato in questi pazienti sono stati studiati da Sadeghi-Nejad *et al.* (1974).

Un'iperuricemia è di frequente osservazione in questi

pazienti, dovuta sia a una riduzione della clearance renale dell'ac. urico in caso di iperlattacidemia, sia all'aumento nella sintesi di fosforibosilfosfato conseguente all'aumento nel turnover dello shunt dei pentosi. Tale iperuricemia, se non trattata, può dare nei pazienti in età più tarda i segni clinici della gotta. Si osserva in questa malattia anche un'iperlipemia, con aumento dei livelli plasmatici di trigliceridi, fosfolipidi, colesterolo e glicero. Tale iperlipemia trae la sua origine sia dal maggior flusso di glicoso-6-fosfato attraverso la glicolisi, con maggior produzione di trigliceridi e colesterolo, sia nelle turbe endocrine che possono esistere in questi pazienti, ossia l'ipoinsulinemia e iper glucagonemia conseguenti all'ipoglicemia, associata anche ad alterazioni della cortisolemia e della somatotropinemia. Clinicamente questi pazienti mostrano spesso una certa adiposità, localizzata particolarmente alle natiche, e sono affetti da xantomi. Nelle urine dei pazienti tipo I sono stati isolati acidi dicarbossilici a catena breve.

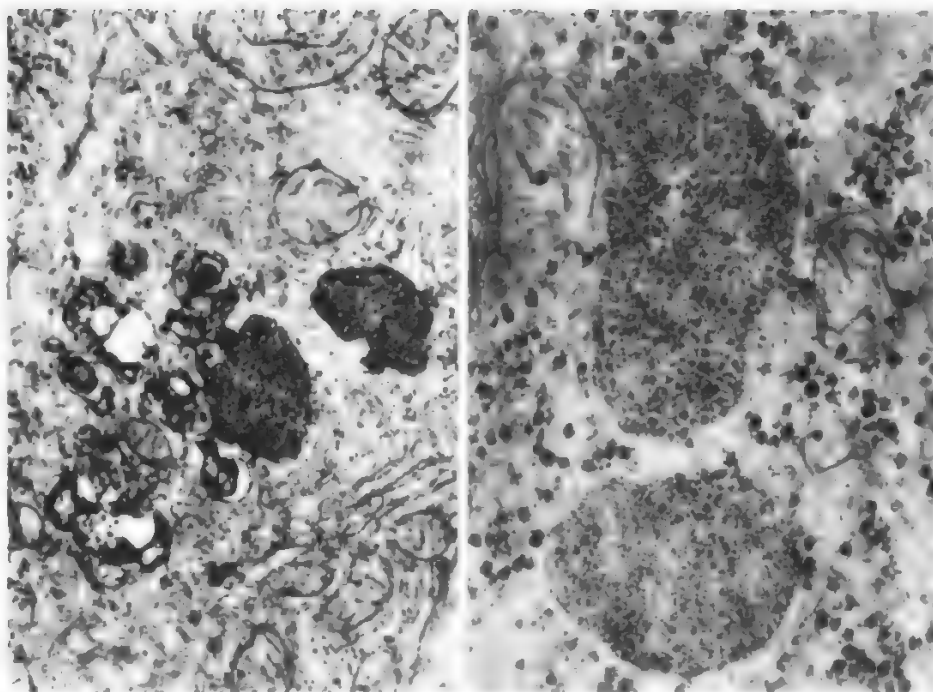
L'acidosi e la chetosi sono un segno generalmente considerato costante in questi pazienti (e l'acidosi è stata ritenuta associata all'osteoporosi); però Fernandes e Pikaar (1972) hanno dimostrato che la chetosi non è un segno caratteristico della deficienza di glicoso-6-fosfatasi; quindi attualmente c'è qualche dubbio sull'idea in precedenza generalmente accettata che i corpi chetonici in questi pazienti svolgano il compito di fornire, in caso di ipoglicemia, carburante al cervello e quindi proteggere il bambino dalle convulsioni. Comunque è possibile che il cervello si adatti a usare in questa malattia come sorgenti alternative di energia il lattato e forse il piruvato; le convulsioni avverrebbero solo quando il normale equilibrio acido-basico e il pH ematico non possono più essere mantenuti.

Nei pazienti affetti dal tipo I sono stati osservati anche: un difetto della coagulazione, che scompare sotto trattamento continuo con glicoso; si tratta probabilmente non di un difetto congenito delle piastrine ma di un difetto acquisito (Czapek *et al.*, 1973); diarrea (non associata col malassorbimento); lesioni paramaculari del fondo dell'occhio.

Nelle urine si osservano talora quantità abnormi di glicoso, fosfati e aminoacidi. Talora è presente un aumento del volume dei reni, presumibilmente in seguito ad accumulo di glicogeno (nel rene è presente glicoso-6-fosfatasi, ma il suo ruolo non è molto chiaro): si può presumere che le alterazioni urinarie sopra descritte siano secondarie a difetti del trasporto. Diversi AA. hanno riportato in pazienti del tipo I adenomi epatici e carcinomi epatocellulari.

La diagnosi di conferma delle g. tipo I si fa dosando la glicoso-6-fosfatasi su un opportuno pezzo biotico (generalmente fegato, dato che le biopsie digiunali sono frequentemente troppo piccole e la concentrazione dell'enzima in questo tessuto troppo bassa per un dosaggio soddisfacente). Si è detto che la diagnosi differenziale tra g. tipo I e III può essere fatta sulla base delle anomalie nelle proteine plasmatiche; altri AA. affermano che sia possibile differenziare i vari tipi di g. sulla base di dati istopatologici (microscopia ottica ed elettronica). Nella nostra esperienza, il dosaggio enzimatico diretto è di gran lunga preferibile ad altre tecniche « secondarie ». Questo punto di vista è confermato dalla nostra diretta esperienza di un caso con tutte le caratteristiche classiche di una g. tipo I, che invece il dosaggio enzimatico su biopsia epatica ha dimostrato essere affetto da carenza di fruttosio-1-6-difosfatasi. Inoltre la proposta fatta da Moses, di introdurre un sottogruppo IB per comprendere

Fig. 2. Quadro elettromicroscopico di tessuto epatico proveniente da un bambino con malattia di Pompe (glicogenosi tipo II). Le aree scure (a sinistra) rappresentano accumuli di glicogeno che a maggior ingrandimento (a destra) appare raccolto in vacuoli a contorno membranoso (lisosomi). Nello ialoplasma è possibile vedere sotto forma di rosette il normale glicogeno. (Da Bau-dhuin *et al.*).



quei casi con sintomatologia classica ma con glicosio-6-fosfatasi normale, non dovrà essere accettata senza aver prima potuto escludere che tali pazienti siano affetti da altre malattie con analoga sintomatologia.

La terapia razionale più ovvia per il tipo I è la somministrazione frequente di carboidrati: sembra preferibile l'uso di prodotti dell'amido piuttosto che zuccheri liberi.

Fernandes (1974) ha dimostrato che una riduzione del maltoso e saccarosio nella dieta riduce l'iperlattacidemia. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti con la somministrazione intragastrica continua o notturna di glicoso.

In alcuni centri si è usato per trattare la g. tipo I un intervento di diversione portale (lo *shunt* porta-cava sembra preferibile alla trasposizione). Anche se questo approccio gode tuttora del favore di qualcuno, la valutazione della sua efficacia a lungo termine non pare ancora sufficiente; Burr *et al.* (1974), comparando gli effetti della nutrizione parenterale totale, dell'alimentazione intragastrica continua e dello *shunt* porta-cava in un paziente affetto da g. tipo I hanno concluso che lo *shunt* era meno efficace delle altre terapie nel ridurre l'uricemia, l'ipoglicemia o il disturbo piastrinico. D'altra parte il paziente dopo l'intervento crebbe di ca. 10 cm in 5 mesi. Comunque di grande importanza è un periodo di iperalimentazione prima dell'intervento chirurgico, eventualmente facendo ricorso alla somministrazione intragastrica di glicoso.

Di un certo interesse, come ha fatto notare Ehrlich (1976), è il fatto che la pratica dell'alimentazione intragastrica continua non è scevra di pericoli. I pazienti così trattati perdono la capacità di adattarsi all'ipoglicemia, come invece fanno i bambini non trattati; si è suggerito che i pazienti portino su di sé opportuni segni di riconoscimento e delle fiale di glicoso per il trattamento d'urgenza dell'ipoglicemia. Si è anche tentato il trattamento con diazossido e i risultati sono stati promettenti.

Circa il 50% dei bambini affetti muore nella prima infanzia. I sopravvissuti richiedono cure continue, e gravi problemi familiari sorgono dall'alimentazione continua necessaria per evitare i danni dell'ipoglicemia e dell'acidosi.

Glicogenosi di tipo II

(Sin.: malattia di Pompe; carenza di α -glicosidasi lisosomale).

Come già discusso in precedenza, la mancanza di α -glicosidasi lisosomale (detta anche maltasi acida) porta a un massivo accumulo di glicogeno in tutti i tessuti finora esaminati.

La morte generalmente avviene per scompenso cardiaco nei primi mesi di vita e la cardiomegalia che si osserva è legata all'accumulo di glicogeno nel miocardio. In questi casi all'ECG si osserva un accorciamento dell'intervallo P-R; sono stati descritti casi di stenosi ipertrofica subaortica. Si osservano ipotonia ed epatomegalia, associate a grave deperimento. La fig. 2 dimostra l'accumulo di glicogeno nel fegato all'interno dei lisosomi. In letteratura sono disponibili ampie messe a punto sulla g. tipo II (Hers e de Barsy [1973], de Barsy [1976], Huijing [1975], Ryman [1976]).

Nella fig. 3 viene mostrato un caso affetto da questa malattia e nella fig. 4 un tipico quadro elettromicroscopico di un muscolo malato, comparato a un muscolo normale.

Si vede chiaramente l'ipotonia del bambino; e l'altro sintomo di frequente osservazione, la bocca costantemente aperta, che assieme alle difficoltà dell'alimentazione e alla macroglossia possono in parte esser dovute all'accumulo di glicogeno nei muscoli della lingua. Hug (1974) ha rivisto le possibilità di diagnosi prenatale e i metodi più idonei. È chiaro che questa malattia letale richiede un intervento di *counseling* genetico, e nell'ultimo anno si è fatto molto per mettere a punto una tecnica di diagnosi sicura. Ciononostante, la massima attenzione va fatta nella diagnosi prenatale dato che le cellule amniotiche coltivate contengono due α -glicosidasi acide. Fujimoto (1976) ha descritto un metodo per differenziare queste due α -glicosidasi e per misurare la α -glicosidasi con *optimum* a pH4, che è l'enzima carente nella g. tipo II.

Comunque tuttora può essere preferibile la diagnosi prenatale basata sul riconoscimento nelle cellule amniotiche non coltivate di grandi quantità di glicogeno.

Il dosaggio fluorimetrico dell'attività enzimatica nelle



Fig. 3. Bambino affetto da g. tipo II: si notino l'ipotonìa e la debolezza muscolari: era presente anche l'epatomegalia tipica di questa malattia. (Osservazione V. Dabowitz).

cellule amniotiche è un metodo molto utile e rapido, che permette una diagnosi sicura.

La biopsia cutanea può fornire materiale per la determinazione dell'attività enzimatica e per gli esami ultrastrutturali. Sorprendentemente la mobilizzazione di glicogeno dai fibroblasti in coltura dei pazienti di tipo II appare comparabile con fibroblasti normali: questo rilievo, tenuto conto dell'abnorme contenuto lisosomale del polisaccaride, non si spiega facilmente. L'aspetto istopatologico di diversi tessuti nei casi di g. tipo II è stato trattato, anche recentemente, da diversi AA. (Hudgson *et al.*, 1975).

Di notevole interesse è il dato, riportato anche da questi AA., che nei bambini affetti da g. tipo II, oltre all'accumulo di materiale glicogenico si osserva anche nei tessuti un accumulo di materiale metacromatico. Negli adulti (v. sotto) questo reperto non è altrettanto costante, e si osserva solo nei pazienti di età più avanzata. Una trattazione più completa di questo aspetto si trova nel lavoro di Hers e de Barsy (1973).

Un altro aspetto inspiegabile della g. tipo II è la presenza nelle urine dei pazienti di un oligosaccaride contenente glicosio.

Il metodo di elezione per la diagnosi di questa malattia è il dosaggio dell' α -glicosidasi sui leucociti: con questo metodo è possibile diagnosticare anche gli eterozigoti. Per particolari sulla tecnica e la sua interpretazione cfr.

Ryman (1976), Koster *et al.* (1974), Hieber *et al.* (1974), Wyss *et al.* (1971).

La forma di cui si è finora trattato è quella infantile, letale entro il primo anno di vita. Esiste anche una variante dell'adulto, meno grave, con un decorso più lentamente progressivo, che dà luogo a una sintomatologia miopatica e dimostra una carenza totale delle α -glicosidasi acide nel muscolo e nel fegato. Rispetto alle forme infantili la forma adulta mostra solo un lieve aumento del glicogeno muscolare e un minor numero di lisosomi abnormi. Per una trattazione più ampia di questo argomento v. Courteuissse *et al.* (1965), Huijing *et al.* (1973).

Nel tentativo di capire perché nella forma dell'adulto generalmente non si nota la cardiomegalia, che invece è costante nella forma infantile, Koster *et al.* hanno studiato le proprietà delle α -glicosidasi di diversi tessuti, senza dimostrare però alcuna differenza tra enzima estratto dal miocardio, fegato o muscolo scheletrico. Shanske *et al.* (1974), studiando fibroblasti di pazienti con la forma infantile e adulta, hanno concluso che mentre nella forma infantile l'attività enzimatica è completamente assente, nelle forme dell'adulto ne residua ca. il 10%. Seiler *et al.* (1973) hanno potuto dimostrare un'attività α -glicosidasi normale nei leucociti dei soggetti affetti dalle forme dell'adulto. Un recente studio su tessuto muscolare coltivato di un paziente tipo II-adulto ha dimostrato la carenza di

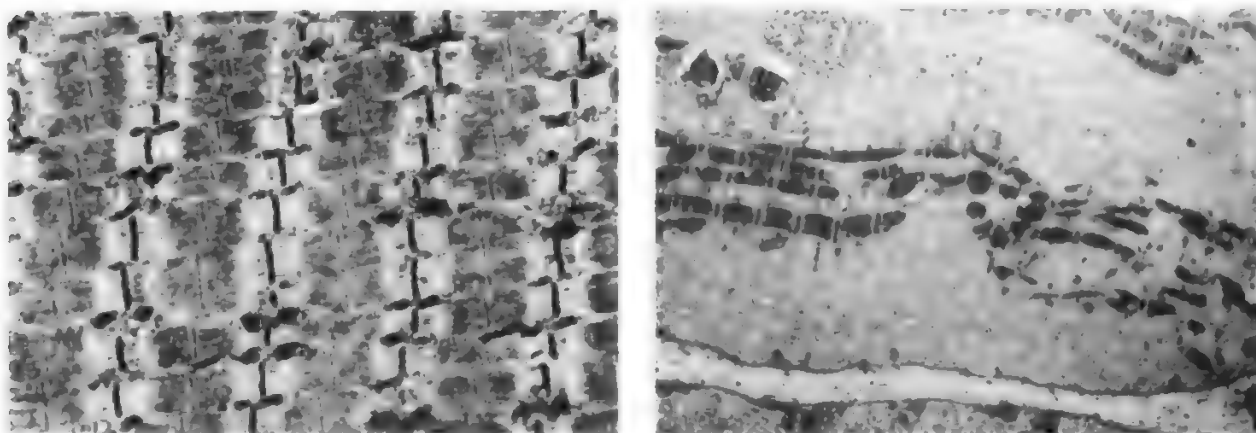


Fig. 4. Quadro elettronmicroscopico di muscolo normale (a sinistra) e di un pezzo biotico prelevato da un bambino affetto da g. di tipo II (a destra). (Osservazione C. Maunder).

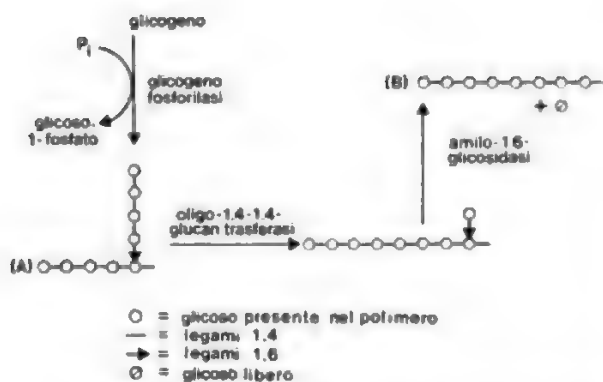


Fig. 5. In A è schematizzata la struttura di due catene esterne della molecola del glicogeno quale risulta da una esocazione della fosforilasi (ossia una destrina al limite dell'azione fosforilasi). A questo punto intervengono due altri enzimi, una transferasi che risistema le unità di glicoso lungo la molecola, ed una 1,6 glicosidasi che spezza l'effettivo legame di ramificazione. Una volta che il punto di ramificazione è stato rimosso, la struttura (B) sarà ulteriormente catabolizzata dalla fosforilasi fino al successivo punto di ramificazione.

α -glicosidasi muscolare e ha quindi confermato il concetto che la forma dell'adulto è in definitiva nell'uomo una miopatia di origine biochimica.

Non è stato finora possibile istituire una terapia per questa malattia: sono stati fatti però alcuni tentativi di somministrare preparazioni enzimatiche di vario tipo. Recentemente sono stati usati dei liposomi (vescicole fosfolipidiche) contenenti enzimi capaci di degradare il glicogeno. L'uso di queste particelle come *carriers* di vari agenti terapeutici è stato recentemente discusso nel lavoro di Tyrrell *et al.* (1976).

Glicogenosi di tipo III

(Sin.: malattia di Forbe; destrinosi-limite; difetto nel sistema degli enzimi deramificanti).

Questa malattia prende il suo nome dalle caratteristiche del glicogeno che si accumula nel fegato e/o nel muscolo in seguito a difetto del « sistema deramificante » che spezza i legami 1-6 (punti di ramificazione) del glicogeno. Questa azione deramificante segue la degradazione del polisaccaride ad opera della fosforilasi, che continua finché le catene esterne sono ridotte al punto che solo quattro molecole di glicoso si trovano da ambedue le parti dei molti punti di ramificazione delle molecole. Questa molecola è chiamata « destrina al limite dell'azione fosforilasi » (*phosphorylase limit dextrin*) da cui il termine « destrinosi limite » (*limit dextrinosis*).

L'azione di deramificazione successiva alla fosforilasi procede per mezzo di due enzimi: una transferasi, che risistema le unità di glicoso da ciascuna parte del punto di ramificazione, e una 1-6 glicosidasi, che spezza l'effettivo legame di ramificazione. Il processo è riassunto schematicamente nella fig. 5. Il difetto nel suo complesso può interessare ambedue gli enzimi o uno solo di essi: poiché il solo fegato o fegato e muscolo possono essere colpiti, esistono numerose sottoclassi della g. tipo III, come del resto hanno documentato Van Hoof e Hers (1967). Questa malattia è generalmente considerata meno grave della g. tipo I, a cui assomiglia abbastanza, con epatomegalia e talora splenomegalia. Frequente è il rilievo di una lieve ipoglicemia con normale lattacidemia e uricemia.

L'iperlipemia non è una caratteristica costante in questa malattia (Fernandes e Pikaar 1969). Nei casi in cui è colpito il muscolo, si ha ipotonia, con la sindrome clinica del *floppy baby*.

La fig. 6 mostra due pazienti affetti da g. tipo III. Sono disponibili recenti messe a punto riguardanti questa malattia, che possono servire da fonte per la bibliografia



Fig. 6. Due bambini affetti da g. tipo III (destrinosi limite di Forbe). A sinistra: tipo III B: epatomegalia senza debolezza muscolare. (Osservazione S. Sherlock). A destra: tipo III A: « floppy baby » con debolezza muscolare e interessamento cardiaco. (Osservazione V. Dubowitz).

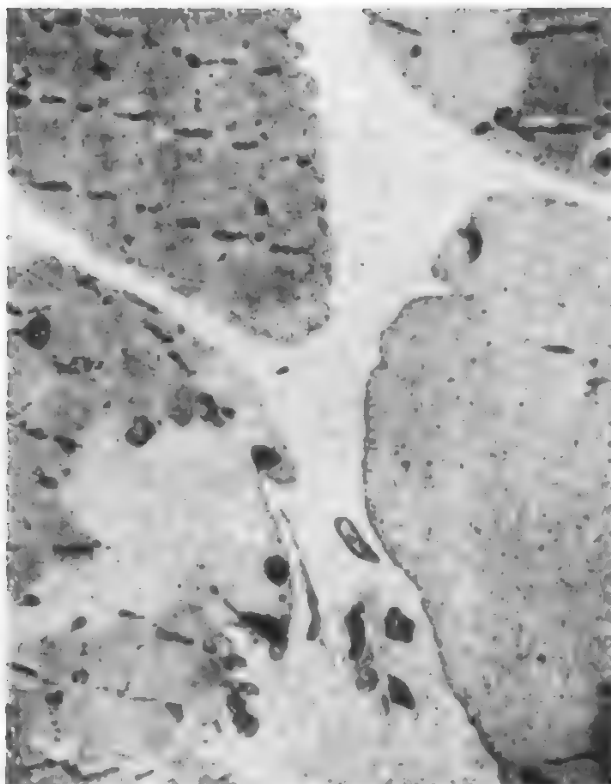


Fig. 7. Quadro elettronmicroscopico di una biopsia muscolare da un paziente affetto di g. tipo III A. Si tratta dello stesso caso della fig. 6, a destra. Larghe aree di tessuto muscolare sono sostituite da accumuli di glicogeno. (Osservazione C. Maunder).

più o meno recente (Ryman, 1976; Huijing, 1975). La maggior parte dei casi vengono dall'Europa e dall'America: alcuni ne sono stati descritti in Giappone, nell'U.R.S.S. e nel Medio Oriente.

La terapia, logicamente, consiste nella somministrazione di una dieta iperproteica per tenere alta la glicemia attraverso la gliconeogenesi. Gli interventi di *shunt* e di trasposizione portacava hanno dato risultati non univoci.

Anche se si è ripetutamente affermato che si possono usare i leucociti per scoprire l'assenza dell'enzima e che il glicogeno eritrocitario appare molto elevato, tuttavia, come spesso accade usando i leucociti, in alcuni casi il comportamento dei dosaggi enzimatici in queste cellule non era parallelo a quanto si osservava nei tessuti colpiti primariamente, fegato e muscolo (Deckelbaum, 1972). L'uso di leucociti e fibroblasti per la diagnosi di questa malattia è soddisfacente quando si abbia una carenza di enzima nel fegato e muscolo; ma quando il difetto non è completo le difficoltà interpretative sono notevoli e quindi è di maggior valore una diagnosi certa basata sulla biopsia epatica e/o muscolare.

Nella fig. 7 si nota l'aspetto anormale del muscolo di un bambino con cardiomegalia che presumibilmente appartiene al tipo III A, anche se in questo caso non è stata eseguita una biopsia epatica.

In questi casi si osserva costantemente un'elevazione delle transaminasi, che invece nel tipo I sono spesso normali. Sono stati descritti casi di cirrosi nel tipo III, anche se generalmente lievi e non progressivi. È spesso presente un aumento del volume dei reni, senza disfunzioni. Si nota ritardo nella crescita, come nel tipo I, ma nel

tipo III il ritardo e l'epatomegalia tendono a scomparire dopo la pubertà. La genetica della g. tipo III è stata studiata da Williams e Field (1968) e da Waaler *et al.* (1970).

Glicogenosi di tipo IV

(Sin.: malattia di Andersen; amilopectinosi; mancanza dell'enzima ramificante).

È una malattia fatale ma fortunatamente molto rara in cui il glicogeno formato è poco ramificato per mancanza dell'enzima ramificante. I punti di ramificazione presenti nella molecola si ritiene siano stati formati attraverso un'azione reversibile dell'enzima deramificante. Sono stati descritti ca. 10 casi, la maggior parte dei quali documentati da Zellweger *et al.* (1972); descritti da Schochet (1970) quadri istopatologici con microscopia ottica ed elettronica: due casi sono stati sottoposti ad autopsia in Giappone (Motoi *et al.*, 1973).

Il quadro clinico comprende incapacità alla suzione, epatomegalia, splenomegalia, ipotonia, cirrosi epatica progressiva. La morte sopravviene presto: uno solo dei casi è sopravvissuto fino all'età di 4 anni.

È presente interessamento cardiaco: nonostante che il glicogeno epatico non sia elevato le transaminasi sieriche sono aumentate, in seguito probabilmente ai disturbi epatici dovuti alla presenza di glicogeno strutturalmente anormale. Questo materiale anormale, secondo alcuni AA., potrebbe causare una reazione ostile da parte dei tessuti dell'ospite, reazione che costituirebbe la base della conseguente cirrosi. Fernandes e Huijing hanno dimostrato un aumento nel contenuto epatico di glicogeno.

Brown e Brown (1972) hanno usato per la diagnosi i fibroblasti, e si ritiene che una diagnosi prenatale possa essere fatta per mezzo dell'esame delle cellule amniotiche. Anche i leucociti possono essere usati come materiale di partenza per il test enzimatico.

Tentativi di terapia sono stati fatti con lo *shunt* portocavale e con la somministrazione di una α -glucosidasi estratta da un fungo nel tentativo di degradare il glicogeno accumulato.

Glicogenosi di tipo V

(Sin.: malattia di McArdle; mancanza di fosforilasi muscolare).

I sintomi caratteristici di questa malattia consistono in un'anormale affaticabilità muscolare, mioglobinuria dopo esercizi muscolari violenti, crampi muscolari, innalzamento dei livelli plasmatici di CPK e LDH. In alcuni casi si è osservata insufficienza renale. Il numero dei casi finora descritti è di ca. 30, la maggior parte dei quali studiati da Brown e Brown (1968). In questa malattia la fosforilasi epatica è normale e quindi è presente il reperto normale di un aumento della glicemia dopo somministrazione di glucagone, che attiva la fosforilasi epatica. Non c'è ipoglicemia. Non si sa se, oltre alla muscolatura scheletrica, anche il miocardio dimostri un'assenza di fosforilasi; sono stati comunque descritti quadri elettrocardiografici anormali in alcuni casi.

Per la biopsia non sono adatti né i leucociti né i fibroblasti, né piastrine né l'epidermide ottenuta producendo flittene sulla cute: la diagnosi è possibile solo con la biopsia muscolare che permette la diagnosi differenziale col tipo VII, molto simile al tipo V. Diversi lavori trattano in dettaglio dell'istopatologia delle g. tipo V e dell'associazione del glicogeno coi mitocondri. Ad essi si rimanda per i particolari (Gruener *et al.*, 1968; Schotland *et al.*, 1965).

È in un certo senso sorprendente che questa malattia non dia segno di sé fino al 2° o 3° decennio di vita: si può

ipotizzare che i soggetti giovani per mantenere il livello di ATP necessario alla contrazione abbiano meno bisogno di glicogeno e fosforilasi degli adulti, o che nei soggetti colpiti la fosforilasi muscolare scompaia per una qualche alterazione del muscolo. Di un certo interesse è il lavoro di Roelofs *et al.* (1972) che ha osservato nelle cellule muscolari in coltura di un paziente affetto da g. tipo V la presenza di un'attività fosforilasica istochimicamente dimostrabile; Dreyfus e Alexandre (1971) hanno dimostrato la presenza di una fosforilasi immunoreattiva in un paziente su due di quelli da loro studiati. Robbins (1960), al contrario, non ha trovato alcun materiale immunoreattivo.

La terapia della g. tipo V include l'esclusione di lavori muscolari pesanti. Alcuni hanno suggerito trattamento con glicoso, fruttosio o isoproterenolo, al fine di aumentare la disponibilità di glicidi, di substrati alternativi o il flusso ematico muscolare. Viskoper *et al.* hanno proposto una dieta ricca di grassi. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva, anche se qualche dubbio deriva dall'alta percentuale di maschi colpiti. Chui e Munsat (1976) hanno riportato recentemente uno studio familiare in cui hanno postulato un'eredità autosomica dominante.

Glicogenosi di tipo VI

(Sin.: malattia di Hers; difetto di fosforilasi epatica e di enzimi attivanti la fosforilasi).

Hers (1959) descrisse per primo dei pazienti con un difetto parziale della fosforilasi epatica, che presentavano epatomegalia con accumulo di glicogeno ma senza l'ipoglicemia che sarebbe stato logico aspettarsi, in quanto il processo della neoglicogenesi era normale. Dal 1968 il tipo VI è stato di nuovo suddiviso in altre sottoclassi, e allo stato attuale può essere così suddiviso:

- 1) deficienza vera della fosforilasi epatica (ereditarietà autosomica recessiva);
- 2) deficienza di fosforilasichinasi (ereditarietà legata all'X);
- 3) deficienza di fosforilasichinasi (ereditarietà autosomica recessiva).

Per una discussione approfondita delle differenze esistenti tra questi tre sottogruppi e per dettagli sulla genetica di queste malattie cfr. Huijing (1975).

1) *Deficienza di fosforilasi.* - La sindrome clinica prodotta da questa malattia è lieve, con un lieve ritardo dell'accrescimento. La fosforilasichinasi è normale, la fosforilasi è bassa.

2) *Deficienza di fosforilasichinasi legata al cromosoma X.* - Caratterizzata da livelli bassi di fosforilasi e fosforilasichinasi. L'epatomegalia scompare con la crescita del paziente: il dato appare difficilmente spiegabile. Il difetto della fosforilasichinasi è presente anche nei fibroblasti e negli eritrociti: Mathieu *et al.* (1973) dissentono su questo punto. Cfr. anche, per i dettagli, i lavori di Koster *et al.* (1974).

3) *Difetto di fosforilasichinasi.* - Questa malattia è stata descritta da Hug *et al.* (1966-1969), che hanno anche descritto altri difetti nel sistema di attivazione della fosforilasi (1970). Si ritiene comunque opportuno studiare meglio queste malattie metaboliche prima di introdurre nuovi sottogruppi di g. Pertanto, nonostante che gli AA. propongano di introdurre per queste malattie il nome di tipo VIII e IX, in questo lavoro non si ritiene opportuna una tale scelta. Nella tab. IV sono riassunte le principali differenze tra queste malattie.

La poca gravità della g. tipo VI permette un trattamento di protezione per l'ipoglicemia con una dieta contenente

TAB. IV. SINTOMI, SEGNI E RISULTATI DI LABORATORIO IN BAMBINI CON CARENZE DELLA FOSFORILASI EPATICA E DEGLI ENZIMI ATTIVATORI DELLA FOSFORILASI

	Carenza della fosforilasi epatica	Carenza legata al cromosoma X della fosforilasichinasi	Carenza autosomica della fosforilasichinasi
Ingrossamento asintomatico del fegato *	+	+	+
Lieve ritardo dell'accrescimento *	+	+	+
Ipoglicemia da digiuno assente o lieve *	+	+	+
GOT e GPT aumentate con normalità di altri test della funzionalità epatica	+	+	+
Trigliceridemia e glicolemia aumentata	+	+	?
Lattacidemia aumentata dopo somministrazione di glicidi	+	+	?
Risposta iperglicemica al glucagone normale		+	+

* Non più presente nei soggetti adulti col difetto di chinasi legato al cromosoma X.

adeguate quantità di proteine e atta a correggere le eventuali alterazioni del metabolismo lipidico.

Glicogenosi di tipo VII

(Sin.: deficienza di fosfofruttochinasi, malattia di Tarui).

Questa g. molto somigliante al tipo V è stata descritta da diversi AA. Sembra che la deficienza di fosfofruttochinasi non sia completa e quindi si può forse ritenere che questa piccola attività residua permetta alla malattia di non essere letale, come ci si aspetterebbe considerando il ruolo chiave esercitato dalla fosfofruttochinasi. Gli eritrociti contenenti due tipi di fosfofruttochinasi dimostrano la mancanza di uno solo di questi nella g. tipo VII.

Tarui e coll., studiando la genetica di questa rarissima malattia, hanno concluso che essa si trasmette con modalità autosomica recessiva.

La terapia consiste nel proteggere il paziente dal lavoro muscolare pesante.

Bibliografia

- Baudhuin P., Hers H. G., Loeb H., *Lab. Invest.*, 1964, **13**, 1140.
 Brown B. I., Brown D. H., in Dickens F., Randle P. J., Whelan W. J. eds., *Carbohydrate Metabolism and Its Disorders*, II, 1968, Academic Press, New York, p. 123.
 Brown B. I., Brown D. H., in Piras R., Pontis H. G. eds., *Biochemistry of the Glycosidic Linkage*, PAABS Symposium, II, 1972, p. 687.
 Burr I. M., O'Neill J. A., *et al.*, *J. Pediatr.*, 1974, **85**, 792.
 Chui L. A., Munsat T. L., *Arch. Neurol.*, 1976, **33**, 636.
 Courtecuise V., Royer P., *et al.*, *Arch. Fr. Pediatr.*, 1965, **22**, 1153.
 Crapek E. E., Deykin D., Salzman E. W., *Blood*, 1973, **41**, 235.
 de Barsey T., *Thèse présentée en vue de l'obtention du grade d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur*, 1976.

- Deckelbaum M. J., Russell A. et al., *J. Pediatr.*, 1972, **81**, 955.
 Dreyfus J. C., Alexandre Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1971, **44**, 1364.
 Ehrlich R. M., *N. Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 1125.
 Fernandes J., *Acta Paediatr. Scand.*, 1974, **63**, 695.
 Fernandes J., Koster J. F. et al., *Arch. Dis. Child.*, 1974, **49**, 186.
 Fernandes J., Pikaar N. A., *Am. J. Clin. Nutr.*, 1969, **22**, 617.
 Fernandes J., Pikaar N. A., *Arch. Dis. Child.*, 1972, **47**, 41.
 Fujimoto A., Fluharty A. L. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1976, **68**, 177.
 Gruener R., McArdle B., Ryman B. E., Weller R. O., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1968, **31**, 268.
 Hers H. G., *Rev. Int. Hepatol.*, 1959, **9**, 35.
 Hers H. G., de Barsy T., in Hers H. G., Van Hoof F. eds., *Lysosomes and Storage Diseases*, 1973, Academic Press, New York, p. 197.
 Hieber V. C., Schmickel R. D., *Pediatr. Res.*, 1974, **8**, 433.
 Howell R. R., in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York, p. 149.
 Hudgson P., Fulthorpe J. J., *J. Pathol.*, 1975, **116**, 139.
 Hue L., Hers H. G., in Piras R., Pontis H. G., eds., *Biochemistry of the Glycosidic Linkage, PAABS Symposium*, II, 1972, Academic Press, New York, p. 681.
 Hug G., *Am. J. Dis. Child.*, 1974, **128**, 607.
 Hug G., Schubert W. K., Chuck G., *Science*, 1966, **153**, 1534.
 Hug G., Schubert W. K., Chuck G., *J. Clin. Invest.*, 1969, **48**, 704.
 Hug G., Schubert W. K. et al., *Am. J. Med.*, 1967, **42**, 139.
 Hug G., Schubert W. K., Soukup S., *Lancet*, 1970, **1**, 1002.
 Hug G., Sper R., Schubert W. K., *Pediatr. Res.*, 1973, **7**, 389.
 Huijing F., *Physiol. Rev.*, 1975, **55**, 609.
 Koster J. F., Fernandes J. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1973, **53**, 282.
 Koster J. F., Slee M. G., Hülsmann W. C., *Clin. Chim. Acta*, 1974, **51**, 319.
 Macnab A. J., Strang L. B. (University College Hospital, London, U. K.), *Personal communication*.
 Mathieu M., Collombel C., Cotte J., *Scand. J. Clin. Invest.*, 1973, **29**, 2348.
 Motoi M., Sonobe H. et al., *Acta Pathol. Jpn.*, 1973, **23**, 211.
 Öckerman P. A., *Isr. J. Med. Sci.*, 1967, **3**, 494.
 Odievre M., *Rev. Int. Hepatol.*, 1966, **16**, 1.
 Robbins P. W., *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 193.
 Roelofs R. I., Engels W. K., Cauvin P. B., *Scienze*, 1972, **177**, 795.
 Ryman B. E., *J. Clin. Pathol.*, 1974, **27**, (Suppl. Roy. Coll. Pathol.), **8**, 106.
 Ryman B. E., in Wilkinson J. H. ed., *The Principles and Practice of Diagnostic Enzymology*, 1976, Arnold, London, chap. 17, p. 503.
 Ryman B. E., Chung T., *Enzyme Studies in Type I and Type V Glycogen Storage Disease. 6th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, Madrid*, 1969, Abs. 278.
 Ryman B. E., Whelan W. J., *Adv. Enzymol.*, 1971, **34**, 285.
 Sadeghi-Nejad A., Presente E. et al., *J. Pediatr.*, 1974, **85**, 49.
 Salle B., Mathieu M. et al., *Arch. Fr. Pediatr.*, 1972, **29**, 67.
 Schochet S. S., McCormick W. F., Zellweger H., *Arch. Pathol.*, 1970, **90**, 354.
 Schotland D. L., Spiro D. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1965, **24**, 629.
 Seiler D., Kelleter R. et al., *Experientia*, 1973, **29**, 972.
 Shanske S., Shanske A., Nitowsky H. M., *Pediatr. Res.*, 1974, **8**, 395.
 Sidbury J. B., *Prog. Med. Genet.*, 1965, **4**, 32.
 Spencer-Peet J., Norman M. E. et al., *Q. J. Med.*, 1971, **40**, 95.
 Tyrrell D. A., Heath T. D. et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **457**, 259.
 Van Creveld S., *Ned. Maandschr. Geneesk.*, 1928, **15**, 349.
 Van Hoof F., Hers H. G., *Eur. J. Biochem.*, 1967, **2**, 265.
 Von Gierke E., *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.*, 1929, **82**, 497.
 Waaler F. E., Garatun-Tjeldst O., Moe P. J., *Acta Paediatr. Scand.*, 1970, **59**, 329.
 Williams C., Field J. B., *J. Pediatr.*, 1968, **72**, 214.
 Wyss S. R., Koster J. F., Hülsmann W. C., *Clin. Chim. Acta*, 1971, **35**, 277.
 Zellweger H., Mueller S. et al., *J. Pediatr.*, 1972, **80**, 842.

BRENDA E. RYMAN

GLICOLI

F. glycols. - I. glycols. - T. Glykole. - S. glicoles.

Generalità e nomenclatura

Nel 1859 Wurtz descrisse per primo il più semplice alcol (v. ALCOLI) bivalente, l'1,2-diossi-etano; per esso e per gli

altri composti dello stesso tipo Wurtz propose la denominazione di *glicoli* intendendo così indicare che la loro posizione è intermedia tra quella degli alcoli monovalenti e quella degli alcoli trivalenti, il cui rappresentante più tipico è appunto il glicerolo. Tra i g. non vengono compresi quei composti nei quali sono contenuti due ossidrili legati allo stesso atomo di carbonio (ad es., cloralio idrato) (v. CLORALIO), né i fenoli (v.) bivalenti, in quanto, in questi due tipi di sostanze, i due ossidrili non hanno natura alcolica; infatti nel primo caso si tratta di *funzioni carboniliche* in forma idrata, nel secondo di *ossidrili fenolici*.

In base alla convenzione chimica internazionale di Ginevra i composti contenenti 2 ossidrili vengono contraddistinti con la desinenza *-diolo* seguita da numeri indicanti la posizione degli ossidrili; così la denominazione ufficiale del g. etilenico è etandiolo-1,2. La denominazione *dioli* non è sinonimo di g., in quanto indica solo la presenza di 2 ossidrili, ma non la loro natura.

Secondo la posizione relativa occupata dai 2 ossidrili si hanno gli α -glicoli, i β -glicoli, etc.

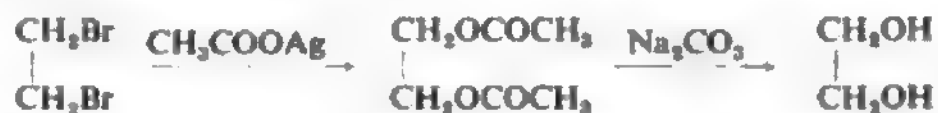
Stato naturale

Alcuni processi fermentativi danno origine a g. Così il propandiolo-1,3 (detto comunemente g. trimetilenico) si trova accanto al glicerolo ottenuto sia per fermentazione glicerica dei monosi (v. GLICIDI) che per saponificazione (v. IDROLISI) dei grassi (v. LIPIDI); esso prende origine probabilmente da una riduzione enzimatica del glicerolo. Il butandiolo-2,3 ($\text{CH}_3\text{—CHOH—CHOH—CH}_3$) si forma nella fermentazione del glicoso (v.) o del fruttosio (v.) ad opera di certi microrganismi come *Bacillus asiaticus mobilis*, *B. subtilis*, *Proteus*. Per quanto concerne un importante g. del gruppo degli steroidi (v.), il *pregnandiolo*, si rimanda alla voce *SESSUALI ORMONI*.

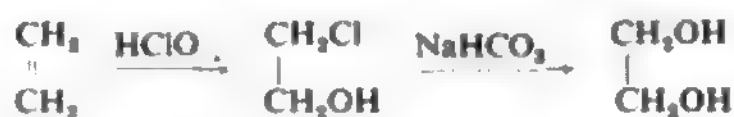
Preparazione

Riportiamo in primo luogo, schematicamente, i principali metodi generali:

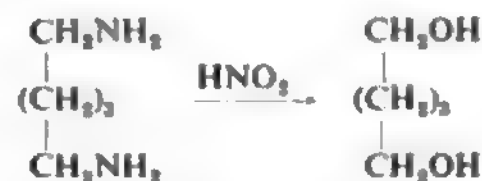
1) Idrolisi di derivati α -dialogenati, β -dialogenati, etc. Per riscaldamento di questi con soluzioni alcaline acquose non si ottengono sempre i g. con rese soddisfacenti. Più generalmente si fa reagire il derivato dialogenato con acetato di Ag o di K e il diacetilderivato del g., così ottenuto, viene poi sottoposto ad idrolisi. Ad es.:



2) Riscaldamento delle *cloridrine* (ottenibili per addizione di ac. ipocloroso, HClO , ai derivati etilenici [v. ETILENE]) con soluzioni di carbonati, o bicarbonati, alcalini, ad es.:

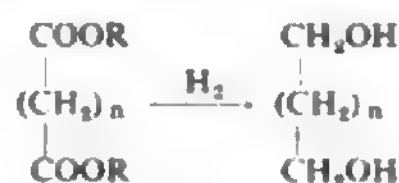


3) Trattamento delle *diamine* (v. AMINE) con ac. nitroso, ad es.:



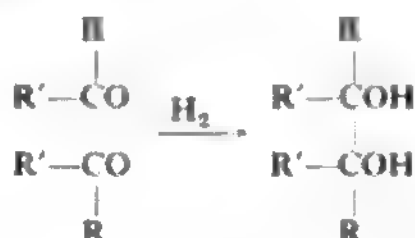
4) Riduzione delle *ossi-aldeidi*, degli *ossi-chetoni*, delle *dialdeidi* e dei *dichetoni* (v. ALDEIDI; CHETONI).

5) Riduzione (con sodio e alcol etilico) degli esteri di acidi dicarbossilici:

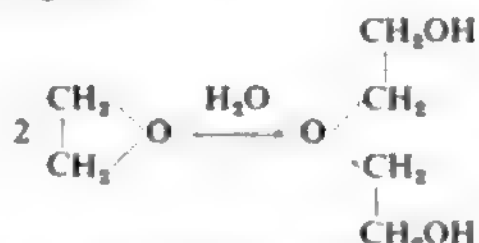


Esistono poi metodi particolari per la preparazione di certi tipi di g.

Così gli α -glicoli biterziari (detti anche *pinaconi*) si ottengono per riduzione dei chetoni con sodio e alcoli o con amalgama di magnesio:



Un'interessante serie di g., il g. dietilenico (o diglicole) e i poliglicoli, risultano dalla reazione dell'ossido di etilene con acqua in presenza di piccole quantità di idrossido di sodio; ad es., per il diglicole:



Analogamente, dall'ossido di propilene si ottengono il g. dipropilenico e i g. polipropilenici.

Proprietà fisiche

Nella serie dei g. primari e secondari i termini inferiori sono liquidi aventi densità e punto di ebollizione molto più elevati dei corrispondenti valori per gli alcoli monovalenti con lo stesso numero di atomi di C; i termini superiori sono solidi. I termini inferiori sono miscibili con l'acqua e con gli alcoli inferiori, immiscibili con l'etere etilico; col crescere del numero di atomi di C diminuisce la solubilità in acqua e aumenta quella in etere. I pinaconi sono solidi cristallini.

Proprietà chimiche

I g. presentano molte delle proprietà degli alcoli (v.) monovalenti ripetute due volte, e in più certe reazioni particolari. Così, per azione degli agenti disidratanti, gli α -glicoli danno aldeidi o chetoni, e solo in condizioni particolari forniscono ossidi ciclici derivanti dalla condensazione di due molecole di g., come ad es., dal g. etilenico, il diossano:



I β -glicoli danno anch'essi aldeidi o chetoni e talvolta ossidi ciclici interni; questi ultimi rappresentano, invece, il prodotto principale di disidratazione dei γ -glicoli, δ -glicoli, etc.

Per ossidazione dei g. si ottengono, a seconda dei casi, ossi-aldeidi, ossi-chetoni, di-aldeidi, di-chetoni e acidi.

Proprietà farmacologiche

Nella serie dei g. primari e secondari, i termini inferiori sono dolci; con l'aumentare del numero di atomi di C il sapore cambia fino a dare una sensazione urente. Pre-

sentano un'azione deprimente sul S.N.C., inferiore, però, a quella degli alcoli monovalenti corrispondenti. Il g. etilenico ha azione tossica caratterizzata da depressione motoria generale; esso subisce nell'organismo un'ossidazione progressiva che conduce ad ac. ossalico (v. OSSALICO ACIDO). Il g. etilenico è impiegato industrialmente come intermedio per fibre sintetiche (fibra poliestere). Il g. propilenico (propandiolo-1,2) è molto meno tossico, ma provoca irritazioni locali; sia questo g. che i termini superiori vengono generalmente accoppiati nell'organismo con l'ac. glicuronico (v. GLICURONICO ACIDO). Il g. propilenico viene inoltre usato come solvente di coloranti alimentari e di altri additivi. Un elevato grado di purezza è richiesto per l'uso come solvente o veicolo per prodotti alimentari, farmaceutici o cosmetici. Una notevole tossicità è mostrata dal g. dietilenico, che produce gravi alterazioni renali ed epatiche.

I g. hanno proprietà antisettiche, già presenti nel g. etilenico, ma ancor più marcate nel g. propilenico.

I g. a più di 6 atomi di C e a catena ramificata hanno proprietà ipnotiche.

Per quanto concerne le proprietà fisiologiche del pregnandiolo v. SESSUALI ORMONI.

Usi

Il g. etilenico viene estesamente impiegato perché, mescolato con l'acqua, fornisce liquidi che congelano a temperatura molto bassa (fino a -49°C); questi servono come anticongelanti nei motori a scoppio. Il g. etilenico trova applicazione, inoltre, come liquido per freni idraulici e per il raffreddamento di motori di aviazione. È usato, infine, come solvente in profumeria e in medicina; la sua tossicità ne limita però le possibilità di impiego a quest'ultimo scopo. In tempo di guerra i suoi prodotti di esterificazione con gli acidi grassi sono stati usati per sostituire i grassi naturali nell'alimentazione.

Il g. propilenico viene usato anch'esso come solvente in profumeria e abbastanza diffusamente anche in medicina; sotto forma di aerosol è adatto per sterilizzare locali pubblici.

Il g. dietilenico trova impiego specialmente nell'industria tessile come lubrificante delle fibre, anticongelante, solvente di coloranti, coadiuvante dell'amido nell'appretto dei tessuti. Prima che se ne conoscessero le proprietà tossiche, il g. dietilenico venne usato come solvente di medicinali causando negli U.S.A. diverse vittime.

I g. polietilenici vengono usati come basi di unguenti o come veicoli per prodotti farmaceutici, supposte, creme protettive, astringenti, da barba. I g. polipropilenici vengono usati come lubrificanti, liquidi per freni idraulici, infine come veicoli per cosmetici.

Gli esteri nitrici dei g. etilenico e dietilenico sono importanti esplosivi, mentre i monoeteri degli stessi g. con alcoli monovalenti inferiori sono anche molto impiegati come solventi per vernici.

Bibliografia

- Curme G. O. jr., Johnston F. eds., *Glycols*, 1951, Reinhold, New York.
 Lebeau P., Courtois G., *Traité de pharmacie chimique*, 1956, 4 ed., Masson, Paris.
 Rowe V. K., *Glycols*, in Patty F. A. ed., *Industrial Hygiene and Toxicology*, II, 1962, 2 ed., Interscience, New York.

GIORGIO CASTELFRANCHI

GLICOLIPIDI: v. LIPIDI; SFINGOLIPIDI.

GLICOLISI

F. *glycolyse*. - I. *glycolysis*. - T. *Glykolyse*. - S. *glucólisis*.

Col termine glicolisi (o fermentazione omolattica) si indica il processo di demolizione anaerobica del glicoso (carboidrati) con formazione finale di ac. lattico.

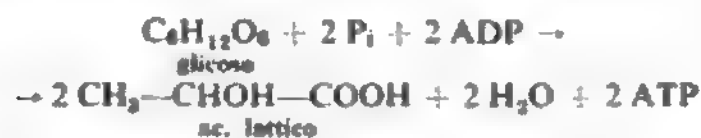
Nella g. (come in tutti i processi fermentativi) non c'è

GLICOLISI

un'ossidazione «netta» della molecola dello zucchero, ma un'ossidazione interna, per cui lo stato di ossidazione del prodotto è lo stesso di quello del substrato. Questo tipo di demolizione del glicoso si ha in molti microrganismi e nelle cellule della maggior parte degli animali superiori.

La g., nel momento della massima attività del muscolo, sovrapponendosi all'ossidazione del glicoso nel ciclo degli acidi tricarbossilici, fornisce l'energia per la contrazione muscolare.

Il bilancio delle reazioni della g. è il seguente:



L'intero processo della g., tenuto conto della concomitante formazione di ATP, avviene con una notevole diminuzione di energia libera (— 32,4 Kcal) ed è quindi un processo essenzialmente irreversibile, con equilibrio spostato verso la formazione di ac. lattico.

Correntemente il termine g. viene usato anche per indicare il *pathway* metabolico generale del glicoso fino alla formazione dell'ac. piruvico.

Per una più approfondita trattazione dell'argomento si rimanda alla voce GLICIDI.

RED.

GLICOPROTEINE

F. *glycoprotéines*. - I. *glycoproteins*. - T. *Glykoproteine*. - S. *glucoproteinas*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 395). - **Costituzione chimica** (col. 396): *Struttura dei proteoglicani*. - *Struttura di altre glicoproteine*. - **Metodi analitici di studio** (col. 399). - **Metabolismo** (col. 400). - **Rapporti tra struttura e funzione biologica** (col. 402). - **Glicoproteine sieriche e urinarie: loro importanza in chimica clinica** (col. 403).

Definizione e generalità

Le glicoproteine sono macromolecole formate da una parte proteica e da una parte glicidica costituita da catene oligo o polisaccaridiche legate alla proteina con legame covalente. Sono largamente diffuse nel mondo animale e sono presenti anche nelle piante e nei microrganismi.

Si ritiene attualmente che le g. includano le mucoproteine. Nella letteratura più antica quest'ultimo termine veniva generalmente impiegato per distinguere i complessi proteina-polisaccaride ad elevata percentuale di carboidrati, dai mucopolisaccaridi, ma ora tale denominazione viene usata raramente.

Sono g. la maggior parte delle proteine plasmatiche, le proteine delle secrezioni mucose, alcuni componenti della matrice intercellulare dei tessuti connettivi, ormoni, enzimi, componenti strutturali delle membrane cellulari ed extracellulari, diverse proteine presenti nel bianco d'uovo, la g. di Tamm e Horsfall presente nell'urina, etc. Si tratta quindi di un gruppo molto vasto di sostanze che si va allargando sempre più man mano che si perfezionano i metodi di analisi e si approfondiscono le conoscenze sulla struttura chimica delle proteine.

Una classificazione biologica delle g. è stata in questi ultimi anni fatta da R. G. Spiro ed è riportata nella tab. I, in cui sono però elencate solo le g. interessanti l'organismo umano.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA DELLE GLICOPROTEINE

Plasma	fetuina, glicoproteina acida α_1 , transferrina, ceruloplasmina, aptoglobina, macroglobulina α_2 , fibrinogeno, β -lipoproteina, globulina legante la tiroxina, globulina legante i corticosteroidi
Immunoglobuline	IgG, IgA, IgM
Sostanze dei gruppi sanguigni	A (tipo I e II), B (tipo I e II), H (tipo I e II), Le ^a (tipo I e II), Le ^b (tipo I e II)
Urina	glicoproteina di Tamm e Horsfall
Latte	α e K caseina
Ormoni	gonadotropina corionica, ormoni gonadotropi (FSH e ICSH), ormone tiroideo, tireoglobulina
Enzimi	ribonucleasi pancreatiche, desossiribonucleasi, γ -glutamminotranspeptidasi renale, β -glucuronidasi epatica, N-acetilglicosaminidasi, colinesterasi serica, atropina esterasi, pepsina e pepsinogeno
Membrane extra-cellulari e cellulari	membrana basale glomerulare, capsula della lente, membrana corneale di Descemet, membrane plasmatiche, membrane intracellulari, membrane delle piastrine, pigmenti visivi
Mucine	glicoproteine di ghiandole salivari, glicoproteine gastriche, duodenali e del colon, glicoproteine di cisti ovarica
Tessuto connettivo	proteoglicani (contenenti come catene glicidiche mucopolisaccaridi), glicoproteine di struttura dell'aorta, dell'osso e della cornea, collageni

Costituzione chimica

La parte proteica di queste macromolecole è generalmente formata da tutti gli aminoacidi che comunemente si ritrovano in natura. La loro percentuale varia a seconda del tipo di tessuto e della specie animale; alcune g. sono caratterizzate da un elevato contenuto di ac. aspartico e ac. glutammico, altre da un elevato contenuto di serina e treonina; largamente rappresentate sono la glicina e la prolina; tipica del collagene è la presenza dell'idrossiprolina e dell'idrossilisina.

I monosaccaridi presenti nelle catene glicidiche possono essere N-acetilglicosamina, N-acetilgalattosamina, D-galattoso, D-mannoso, L-fucoso, gli N- e O-acetil o glicolil derivati dall'ac. neuraminico, e come costituenti minori D-xiloso, D-glicoso, L-arabinoso.

Alcune g. possono contenere basse percentuali di zuccheri, meno dell'1%, in altre la frazione glicidica può superare invece l'80%. Il numero degli zuccheri presenti può variare da due fino a sette e così pure fortemente variabili sono la lunghezza e il numero delle catene glicidiche presenti nelle molecole.

In un gruppo molto importante di g., caratterizzato dalla presenza di catene glicidiche ad elevato peso molecolare, sono inoltre presenti gli acidi uronici, D-glicuronico e L-iduronico. Le g. di quest'ultimo gruppo (indicate anche come mucoproteine) sono nettamente differenziate dalle altre e vengono generalmente indicate con

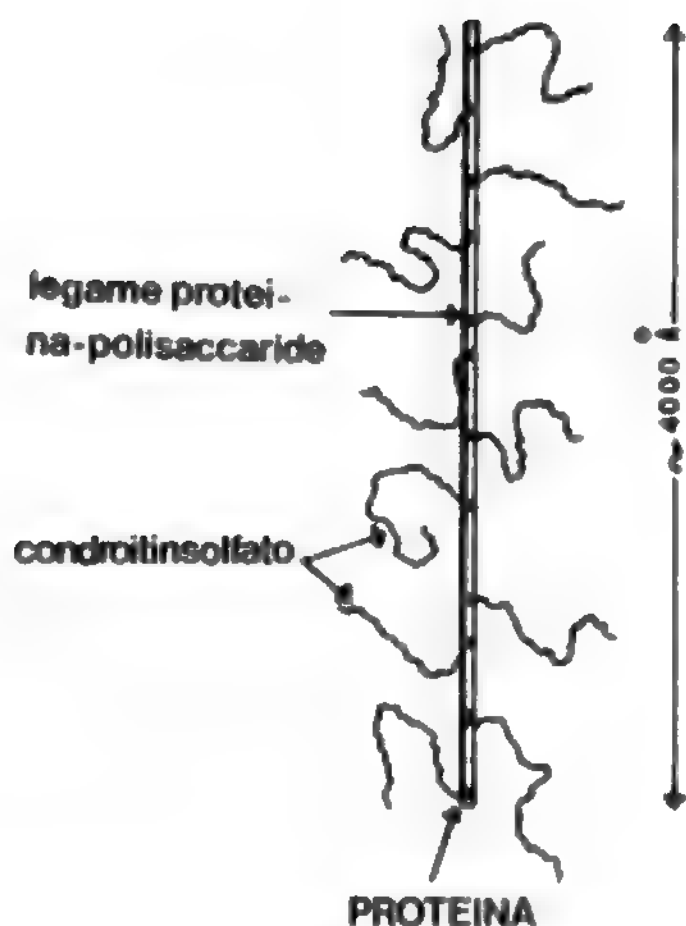


Fig. 1. Struttura della condromucoproteina secondo M. Mathews.

il nome di proteoglicani [PG]. Le catene glicidiche dei proteoglicani vengono solitamente chiamate *mucopolisaccaridi* o *glicosaminoglicani*.

Nella maggior parte dei proteoglicani sono anche presenti gruppi solforici esterificati ai monosaccaridi; la

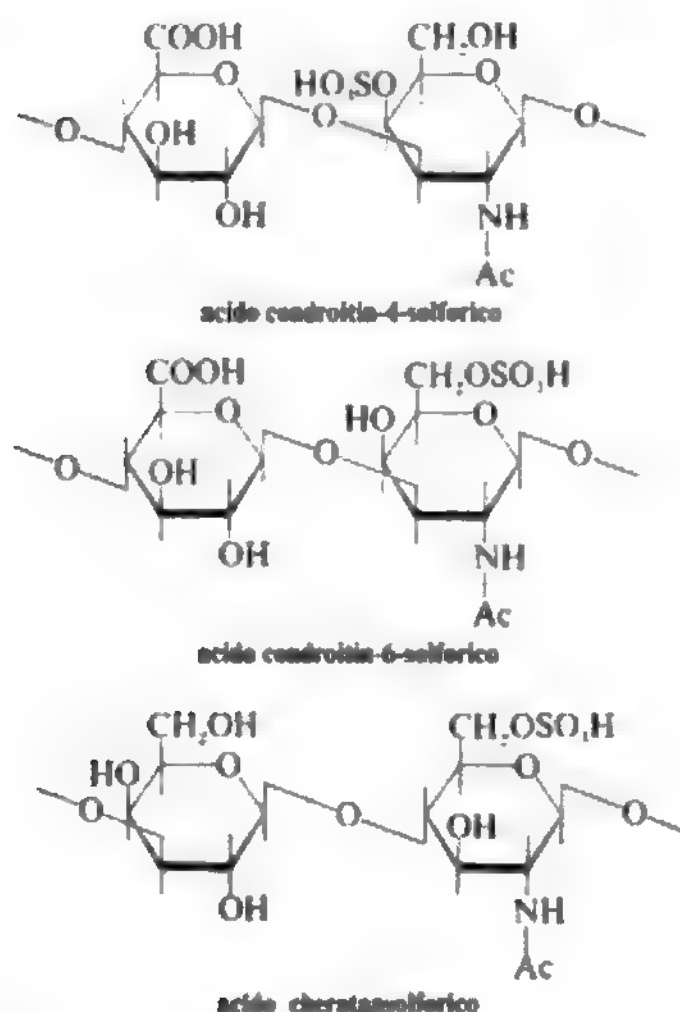


Fig. 2. Unità fondamentali degli acidi condroitin-4-solforico, condroitin-6-solforico e cheratansolforico.

presenza di gruppi solforici non è però esclusiva dei proteoglicani, essi sono stati trovati infatti anche in mucine salivari e in mucine del tratto gastrointestinale.

Struttura dei proteoglicani

La struttura della condromucoproteina, il proteoglicano più largamente studiato ed estratto dalla cartilagine, è riportata nella fig. 1. Alla catena proteica sono legate catene polisaccaridiche relativamente lunghe, rappresentate nel caso specifico dal condroitinsolfato. A queste lunghe catene glicidiche, presenti nei vari proteoglicani, viene appunto dato il nome di *mucopolisaccaridi*; i principali mucopolisaccaridi sino ad ora identificati sono riportati nella tab. I della voce MUCOPOLISACCARIDI.

I mucopolisaccaridi sono formati da un'unità fondamentale disaccaridica che si ripete n volte lungo la catena glicidica: due sono quindi generalmente i principali monosaccaridi presenti nella molecola. Componenti minori tuttavia sono presenti nella catena glicidica e sono a volte di notevole interesse perché spesso situati nella regione della molecola in cui si trovano i legami che uniscono le catene glicidiche alla parte proteica. Nella condromucoproteina, ad es., l'unità disaccaridica (fig. 2) si ripete a volte in modo da raggiungere un p. m. di 20.000-25.000. La catena prende il nome di condroitinsolfato.

Nella zona del legame proteina polisaccaride sono presenti due molecole di D-galattoso e una di D-xiloso e quest'ultimo è legato con legame glicosilico all'ossidride della serina, come appare nella sequenza:

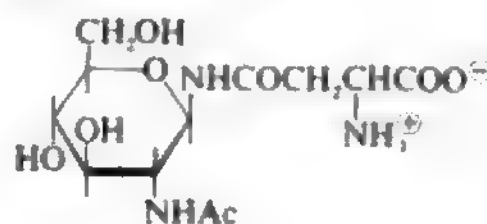


(Per le sigle v. sotto).

Spesso nelle macromolecole, accanto alle catene glicidiche principali, sono presenti anche catene polisaccaridiche minori a struttura diversa. Nella condromucoproteina della cartilagine, ad es., sono presenti anche catene di cheratansolfato, la cui unità elementare disaccaridica è riportata pure in fig. 2 (nel cheratansolfato sono presenti in quantità minori anche il mannosio, il glicoso, l'acetilgalattosamina e l'ac. sialico).

A seconda dell'età dell'animale, dalla cui cartilagine la condromucoproteina viene prelevata, il rapporto tra il numero di catene di condroitinsolfato e quelle di cheratansolfato varia; il cheratansolfato, infatti, aumenta progressivamente durante l'invecchiamento fino a diventare il principale componente; a queste macromolecole ricche di cheratansolfato viene dato anche il nome di «cheratomucoproteine».

Il legame xilosilserina che unisce le catene glicidiche alla proteina è molto diffuso e si ritrova nelle molecole che hanno come principale catena glicidica il condroitin-6-solfato, il condroitin-4-solfato, il dermatansolfato, l'eparina e l'eparitinsolfato, ma non è il solo legame proteina-polisaccaride che si conosca. Nella cartilagine, ad es., le catene di cheratansolfato sono unite alla parte proteica mediante un legame glicosidico tra la galattosamina e l'ossidride della treonina (e in parte anche della serina); nella cornea il cheratansolfato si unisce alla proteina con un legame che coinvolge l'ac. aspartico, una molecola di NH_2 , e la glicosamina.



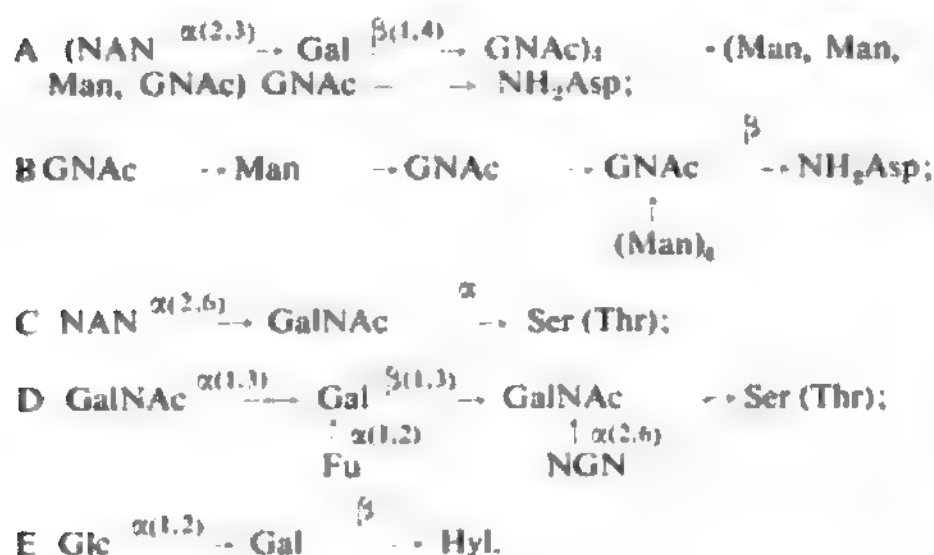
2-acetamido(1-L-β-aspartamido)-1,2-diacetil-β-D-glucosio

GLICOPROTEINE

Questi due ultimi tipi di legame sono molto frequenti nelle altre g., la qual cosa, insieme ad altre caratteristiche, pone il cheralansolfato in posizione intermedia tra la classe dei proteoglicani e quella delle altre g.

Struttura di altre glicoproteine

Le g., diverse dai proteoglicani, non contengono acidi uronici, possono contenere gruppi solforici e hanno catene glicidiche generalmente più corte di quelle dei PG e a volte anche ramificate. Le catene glicidiche sino ad ora identificate sono le seguenti:



(Gal, galattoso; Glc, glicosio; Xil, xiloso; Man, mannosio; Fu, fucoso; GlcUA, ac. glicuronico; GalNAc, N-acetilgalattosamina; GNAc, N-acetilglicosamina; NAN, N-acetilneuraminico acido; NGN, N-glicolilneuraminico acido; NH₂Asp, asparagina; Hyl, idrossilisina; Ser, serina; Thr, treonina).

La catena A è stata identificata nella fetuina, una g. presente nel plasma fetale. La catena II si ritrova nell'ovalbumina, la C nella g. isolata dalla ghiandola sottomascellare di pecora, la D dalla ghiandola analoga del maiale e la E è la catena disaccarica presente nei collagene isolati da diverse fonti.

I legami proteine-polisaccaridi più diffusi sono, come si vede, quello tra N-acetilgalattosamina e treonina (o serina) e quello asparaginilglicosaminico, già descritto per le catene del cheratansolfato della cartilagine e rispettivamente della cornea.

Altro legame è quello, già riportato nello schema (E), fra galattoso e idrossilina presente nel collagene, e un ultimo legame tra proteina e polisaccaride è quello glicosidico descritto in macromolecole delle pareti cellulari di piante superiori, che coinvolge L-arabinoso e l'ossidril dell'idrossiprolina.

La localizzazione delle catene glicidiche lungo l'asse della catena proteica è stata studiata solo per alcune ■ quali la ribonucleasi B, la ribonucleasi del maiale e l'immunoglobulina del mieloma IgG (Eu); la sequenza degli aminoacidi che si trovano intorno al legame tra catene glicidiche e proteine è pure nota solo per alcune g. (immunoglobulina, fibrinogeno, tireoglobulina, ribonucleasi, ovalbumina, ovotransferrina, avidina) contenenti il legame asparaginilglicosaminico. Il numero delle catene glicidiche attaccate alle proteine varia sensibilmente da g. a g.; mentre in alcune g., quali la ribonucleasi, la desossiribonucleasi, l'ovalbumina, troviamo una sola catena glicidica, nelle mucine delle ghiandole sottomandibolari abbiamo fino ad 800 catene per molecola. È così molto variabile anche la periodicità con cui queste catene si legano all'asse principale proteico: mentre nelle mucine sottomandibolari abbiamo una catena glicidica ogni 6-8 aminoacidi, in alcuni tipi di collagene la catena disaccaridica Glc-Gal si ritrova ogni 1000 aminoacidi.

Metodi analitici di studio

Il primo problema da risolvere per lo studio di una g. è quello dell'isolamento allo stato puro. Le g. vengono generalmente estratte dai tessuti con soluzioni saline e

purificate mediante precipitazioni frazionate, metodi cromatografici su colonna ed elettroforesi. Il controllo della purezza può essere fatto mediante elettroforesi di vario tipo e mediante ultracentrifugazione; si ottengono spesso picchi leggermente asimmetrici dovuti alla microeterogeneità delle g.; molecole molto simili possono differire tra loro per piccole variazioni di peso molecolare e per l'assenza di uno zucchero in una o più catene glicidiche; queste variazioni possono essere dovute ad un'irregolarità del processo biosintetico a livello dei siti di glicosilazione.

Una volta ottenuta la g. allo stato puro, se ne determina la sua composizione chimica mediante determinazioni colorimetriche, cromatografiche su colonna o gascromatografiche dei singoli componenti; recentemente sono stati messi a punto metodi automatici di analisi per gli aminoacidi, per gli zuccheri neutri e gli aminozuccheri presenti nelle catene glicidiche.

La determinazione dei pesi molecolari della g. viene generalmente fatta con il *light-scattering*, o mediante il metodo all'ultracentrifuga. Successivamente si passa alla separazione delle singole catene glicidiche, allo studio delle sequenze dei monosaccaridi nelle catene e allo studio dei legami che uniscono le catene glicidiche alla proteina. La macromolecola viene demolita mediante enzimi proteolitici (pronasi, pepsina, tripsina, papaina) e le catene oligo- o polisaccaridiche vengono separate mediante filtrazione su gel e cromatografia su carta o su colonna. La sequenza degli zuccheri nella catena viene stabilita mediante idrolisi parziali, gradual, chimiche o enzimatiche. Gli enzimi usati sono la neuraminidasi, la β -galattosidasi, la α -mannosidasi, la β -xilosidasi, la β -acetilgalattosaminidasi e la β -aspartil-N-acetilglicosamina-amidoidrolasi. Utili indicazioni sulla sequenza degli zuccheri e sul tipo di legame con cui essi sono uniti vengono fornite anche dall'ossidazione con periodato seguita dalla riduzione con NaBH_4 (degradazione di Smith) e dal metodo basato sulla metilazione degli ossidrili liberi dei monosaccaridi.

Metabolismo

La biosintesi della parte proteica della macromolecola avviene con il solito meccanismo valido per le altre proteine; gli aminoacidi veicolati dai tRNA giungono sui polisomi e vengono ordinati dal mRNA (v. NUCLEICI ACIDI). La proteina così formata si muove attraverso i canali del reticolo endoplasmatico ■ ■ livello delle sue membrane s'inizia la glicosilazione cioè l'attacco alla proteina dei monosaccaridi costituenti le varie catene glicidiche.

Gli zuccheri vengono attivati unendosi a nucleotidi uridilici, citidilici nel caso del sialico e guanilici nel caso del fucoso e mannosio.

Nella fig. 3 è riportato lo schema di C. F. Phelps valido sia per la biosintesi delle g. che per quella dei proteoglicani contenenti ac. uronico; in esso si vede chiaramente come tutti i componenti glicidici si formano dal glicoso e dopo essere stati trasformati in nucleotidozuccheri vengono trasferiti sulla macromolecola accettrice. Il trasferimento è catalizzato da enzimi specifici (glicosiltransferasi) che agiscono in serie, prima legando alla proteina il primo zucchero (xiloso, galattosamina, glicosamina, galattoso a seconda della g.) e formando così il legame proteina-polisaccaride, e poi allungando la catena dalla parte non riducente del monosaccaride fino a giungere allo zucchero terminale che in molte g. è il fucoso o un ac. sialico. La specificità delle glicosiltransferasi

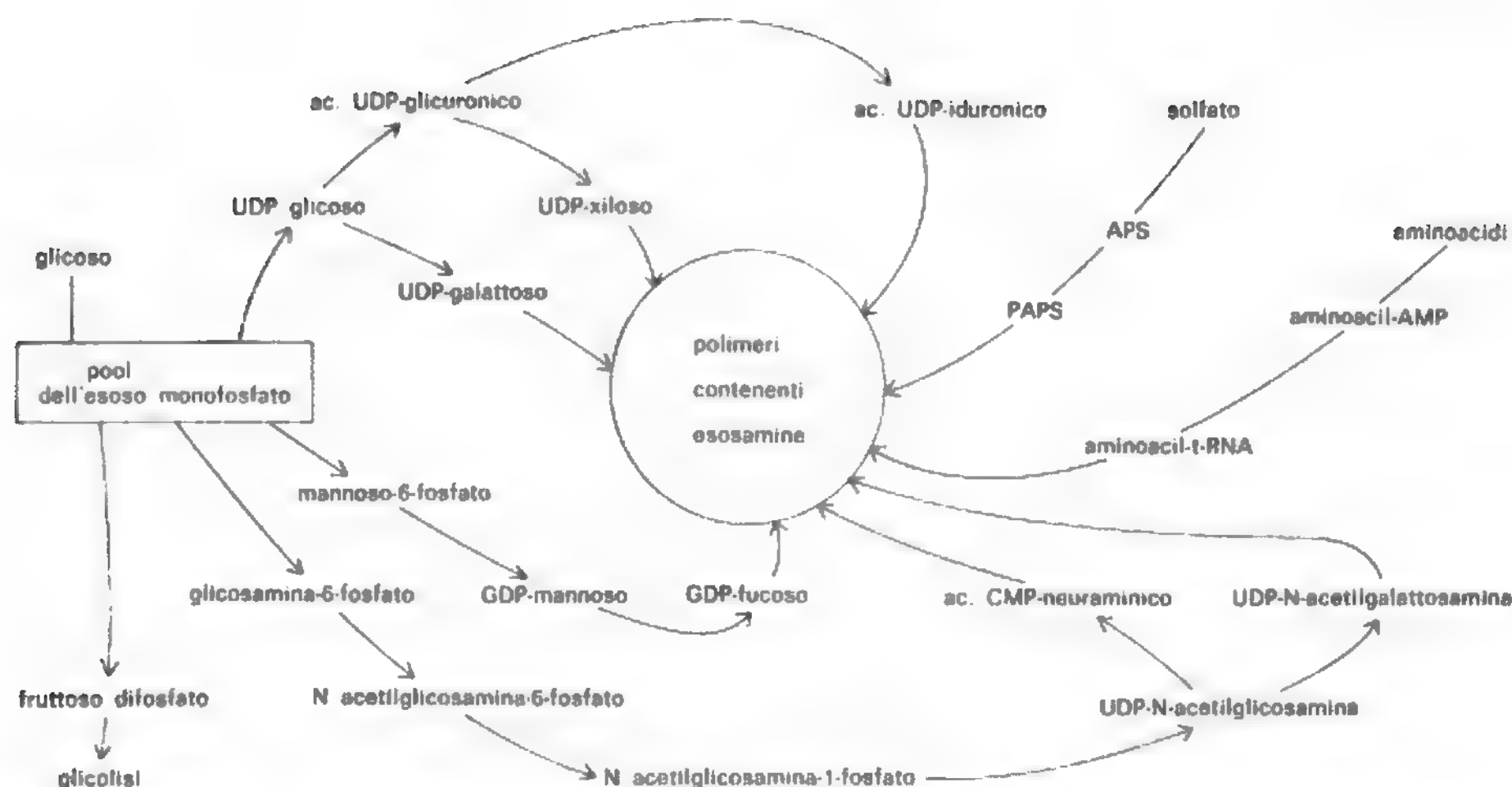


Fig. 3. Ruolo dei nucleotidozuccheri nella biosintesi delle g. (Da C. F. Phelps, ridisegnata).

determina il tipo di catena glicidica. Alcune g. vengono solforate mediante una solfotransferasi che trasferisce lo ione solforico dal fosfoadenosilfosfolato (PAPS) su un ossidrilico della macromolecola.

Man mano che la g. viene completata essa si trasferisce nell'apparato del Golgi, dove si accumula e dal quale poi viene escreta. La mancanza di completamento di una o più catene glicidiche pare dovuta alla velocità con cui la macromolecola passa attraverso i canali e potrebbe essere responsabile delle microeterogeneità osservate per quasi tutte le g. e i proteoglicani studiati. La regolazione della biosintesi delle g. può essere ricercata nella localizzazione e nell'attività delle specifiche glicosiltransferasi o nella regolazione delle attività enzimatiche interessate alla biosintesi dei singoli monosaccaridi; è stato infatti dimostrato che l'UDP-N-acetilglicosamina, bloccando l'enzima interessato alla biosintesi della glicosamina, può regolare la biosintesi di tutte le macromolecole contenenti esosamine e così pure l'UDP-xiloso; bloccando l'enzima che catalizza la trasformazione dell'UDP-glicoso in UDP-glicuronico, può regolare la biosintesi di tutti i proteoglicani contenenti ac. uronico.

Il catabolismo delle g. ha luogo ad opera di enzimi in gran parte localizzati nei lisosomi.

La parte proteica è demolita dalle catepsine mentre le catene glicidiche vengono demolite da endoglicosidasi (tipica la ialuronidasi) e da diverse esoglicosidasi, quali la neuraminidasi, la β -galattosidasi, l' α -N-acetil-galattosaminidasi, la β -N-acetilglicosaminidasi, l' α -fucosidasi, la α -mannosidasi, enzimi questi ultimi che agiscono distaccando lo zucchero terminale non riducente della catena glicidica.

Altri enzimi infine agiscono rompendo il legame proteina-polisaccaride; essi sono la β -aspartil-N-acetil-glicosamina-amidoidrolasi, l' α -N-acetilgalattosaminidasi e la β -xilosidasi, che rompono rispettivamente i legami asparaginilglicosamina, galattosaminilteonina e xilosilserina. La carenza di una di queste attività enzimatiche può produrre

una tesaurismosi e un'abnorme escrezione urinaria di glicopeptidi, come è stato osservato nelle mucopolisaccaridosi, nella fucosidosi e nell'aspartilglicosaminuria.

Rapporti tra struttura e funzione biologica

Osservando la tab. I si vede come le g. siano largamente rappresentate nell'organismo umano e svolgano svariate funzioni biologiche: esse possono avere attività enzimatiche e ormonali, prendono parte all'interazione antigene-anticorpo, servono per il trasporto nel circolo sanguigno di metalli, ormoni, lipidi, svolgono un ruolo fondamentale nella coagulazione del sangue, sono responsabili dei gruppi sanguigni, sono costituenti strutturali fondamentali delle matrici intercellulari dei tessuti e delle membrane extra- e intracellulari, svolgono azione lubrificante e azione protettiva nelle mucose gastrointestinali, ove regolano anche l'assorbimento di sostanze specifiche.

Per molte di queste sostanze è stato dimostrato che la parte glicidica della molecola svolge un ruolo fondamentale per l'attività biologica. L'attività biologica della gonadotropina corionica e dell'ormone follicolostimolante scompare se si rimuove l'ac. sialico che occupa la posizione terminale delle catene glicidiche poiché viene diminuito il tempo di permanenza in circolo. La trasformazione del fibrinogeno in fibrina, reazione fondamentale del processo di coagulazione del sangue, è associata al distacco di una porzione glicidica della molecola del fibrinogeno, che da proteina solubile viene così trasformata nel coagulo di fibrina. La viscosità delle mucine, che conferisce a queste g. la proprietà di lubrificare il tratto gastrointestinale, è dovuta alle catene glicidiche presenti in tali macromolecole e la rimozione di ac. sialico produce un forte calo di viscosità. L'azione protettiva delle g. solforate verso gli agenti proteolitici del succo gastrico è correlata con i gruppi solforici esterificati sulle catene glicidiche della molecola e anche la ben nota attività lubrificante e protettiva dell'ac. ialuronico è dovuta alle sue proprietà chimofisiche (espansione della molecola

dovuta a repulsioni elettrostatiche, capacità di idratazione, etc.) correlate con la struttura chimica della catena polisaccaridica.

Nelle macromolecole presenti negli spazi intercellulari dei tessuti connettivi (proteoglicani) la porzione glicidica svolge un importante ruolo per le proprietà meccaniche e trofiche del tessuto; durante l'invecchiamento il principale mucopolisaccaride della cartilagine, il condroitin-solfato, diminuisce e viene in parte sostituito dal chera-tansolfato; questa modificazione è in gran parte responsabile delle alterazioni che la cartilagine può subire nella vecchiaia (artrosi, etc.). Nel collagene il disaccaride Gal-Glc legato all'idrossilisina sembra svolgere un ruolo diretto nella formazione dei *cross-linkages* delle catene peptidiche ed è pertanto determinante per la formazione di questa proteina fibrillare, che risulta indispensabile per l'architettura del tessuto.

Particolarmente importante sembra essere il ruolo svolto dalle g. presenti nelle membrane biologiche: basti pensare alla membrana basale dei glomeruli renali, che rappresenta il filtro principale tra plasma e urina; la porosità di questa membrana è probabilmente dovuta alla ridistribuzione delle catene peptidiche con le catene glicidiche presenti nelle macromolecole; nel diabete mellito lo spessore di questa membrana aumenta notevolmente e la sua porosità è modificata; in queste condizioni il numero di molecole di idrossilisina e conseguentemente il numero di catene disaccaridiche ad essa legate aumenta considerevolmente.

Nelle membrane plasmatiche che avvolgono le cellule i gruppi ionici presenti nelle g. sono interessati al trasporto attivo di diverse sostanze dagli spazi extracellulari all'interno delle cellule, e nelle stesse interazioni tra le cellule tali gruppi sembrano svolgere un ruolo fondamentale.

Analogamente nelle membrane intracellulari, ad es. la mitocondriale, le g. sembrano interessate al trasporto dello ione calcio dall'esterno all'interno del mitocondrio. L'alterazione delle g. delle membrane cellulari dei linfociti mediante trattamento con glicosidasi fa variare la migrazione di queste cellule dal sangue al tessuto linfoide.

L'insieme di questi risultati induce a pensare che le catene glicidiche delle g. che, con i loro gruppi carbossilici degli acidi sialici e i loro gruppi solforici esterificati agli ossidrili dei monosaccaridi, rappresentano una parte elettricamente molto attiva della molecola, svolgano in generale un ruolo fondamentale per l'attività biologica di queste sostanze.

Glicoproteine sieriche e urinarie: loro importanza in chimica clinica

Usando metodi elettroforetici e metodi di ultracentrifugazione è possibile separare dal siero umano normale un numero molto elevato di proteine (tab. II).

Le alterazioni qualitative e quantitative di queste molecole sono state riscontrate in numerose malattie.

La g. acida α_1 , o orosomucoide, è quella più ricca di carboidrati ed è stata anche la più studiata dal punto di vista strutturale. Contiene il 41% di zuccheri mentre le altre g. sieriche ne contengono quantità variabili dal 3 al 23%. Il livello delle g. sieriche aumenta notevolmente nelle malattie infiammatorie e neoplastiche; tbc attiva, endocarditi batteriche subacute, malattie del parenchima epatico, stati cancerosi avanzati.

I metodi comunemente usati in chimica clinica per evidenziare questo aumento sono generalmente non specifici e validi solo per gruppi di sostanze, e non per singoli componenti; servono tuttavia per identificare l'iperglico-

TAB. II. PROTEINE DEL SIERO UMANO

Alb	= albumina
TrPA	= prealbumina ricca di triptofano
α_{1LP}	= α_1 -lipoproteina
α_{1AGP}	= α_1 -glicoproteina acida
α_{1ATF}	= α_1 -antitripsina
α_{1FGP}	= α_1 -glicoproteina facilmente precipitabile
4,6 S PoA	= 4,6 S-postalbumina
Trp α_1	= α_1 -glicoproteina povera in triptofano
TBG	= globulina legante la tiroxina
Gc	= globulina Gc
α_{1A}	= α_{1A} -glicoproteina
[α]	= inibitore della tripsina inter α
Hp	= aptoglobina
Cer	= ceruloplasmina
Cho	= colinesterasi
α_{2M}	= α_2 -macroglobulina
α_{2LP}	= α_2 -lipoproteine
α_{2HS}	= α_{2HS} -glicoproteina
α_{2ZN}	= Zn- α_2 -glicoproteina
α_{2NGP}	= α_2 -neuraminoglicoproteina
β_{LP}	= β -lipoproteina
Tr	= transferrina
β_{1A} , β_{1C}	= β_{1A} e β_{1C} -globulina (componenti C3 _C e, rispettivamente, C3 del complemento)
Hpx	= emopexina
β_{1E}	= β_{1E} -globulina (componente C4 del complemento)
Pmg	= plasminogeno
β_{2GP}	= β_2 -glicoproteina
C.R.P.	= proteina C reattiva
γG (IgG)	= γG -immunoglobulina
γM (IgM)	= γM -immunoglobulina
γA (IgA)	= γA -immunoglobulina
γD (IgD)	= γD -immunoglobulina

proteinemia associata con i processi infettivi. Generalmente vengono usati metodi elettroforetici su carta e su acetato di cellulosa (*cellogel*) e il glicoforogramma viene sviluppato con la reazione di Schiff specifica per i polisaccaridi; si mettono così in evidenza quattro gruppi di globuline α_1 , α_2 , β e γ .

Con la migrazione elettroforetica su gel d'amido e la rivelazione immunologica è possibile invece separare un numero molto più elevato (30) di componenti e mettere in evidenza altre g. di elevato interesse clinico quali la ceruloplasmina, l'aptoglobina, la transferrina, la proteina C reattiva e le quattro immunoglobuline (IgA, IgG, IgM, IgD).

Mediante questo metodo è possibile pertanto compiere la diagnosi di tutte le pato- e paraproteinemie ed è auspicabile che esso possa divenire di uso comune nei laboratori di analisi biochimico-cliniche.

Nell'urina umana normale vengono generalmente escrete piccole quantità di g. non dializzabili (25 mg/l). Il frazionamento di questo materiale ha portato all'isolamento di una quarantina di frazioni aventi un contenuto di carboidrati variabile dal 43 al 96%. La g. urinaria meglio conosciuta è la g. acida di Tamm e Horsfall (uromucoide), che si forma nel rene, ha un p. m. di 7×10^6 ed è pertanto troppo grande per passare attraverso il glomerulo renale; può essere precipitata dall'urina con l'aggiunta di NaCl (0,58 M) e così viene identificata. Ha la proprietà di inibire l'emoagglutinazione da parte del virus dell'influenza, ma perde questa capacità se viene rimosso l'ac. sialico terminale delle sue catene glicidiche. Le altre g. presenti nell'urina normale in piccole quantità sono albumine e globuline analoghe a quelle trovate nel plasma e che possono essere evidenziate anch'esse per elettroforesi e immunoelettroforesi. Tra queste sono state identi-

ficcate α_{1AGP} , α_{1ATP} , α_{1IP} , α_{27D} , α_{2M} , α_{2H} , Gc, Tr, Hpx, β_{1P} , γA e γG , Cer, Hp e i peptidoglicani contenenti principalmente i condroitin-4 e 6-solfato e in quantità minori condroitina, eparinmonosolfato, dermatansolfato, ac. ialuronico e cheratansolfato, originatisi per proteolisi dei proteoglicani.

In aggiunta a queste macromolecole non dializzabili sono poi presenti numerosi glicopeptidi a più basso peso molecolare (ne sono stati isolati ca. 14) derivati dal catabolismo delle g.; interessanti tra questi il glicopeptide formato da idrossilisina-galattoso-glicosio, certamente derivato dal catabolismo del collagene, l'asparaginilglicosio-amina e la xilosilserina, che come si è visto rappresentano le zone di legame proteina-polisaccaride di diverse g. e proteoglicani e che perciò derivano dal catabolismo di questi composti. In alcune forme patologiche, quando la permeabilità glomerulare è aumentata, anche il contenuto di g. urinarie è più elevato della norma: le proteine plasmatiche che compaiono più abbondantemente nelle urine in questi casi sono l' α_1 -glicoproteina acida e l' α -antitripsina, che per il loro basso p. m. sono le prime a filtrare attraverso il glomerulo. La comparsa di queste g. nelle urine si verifica in genere nei processi infiammatori, negli stati cancerosi avanzati, nell'ipertiroidismo e nei processi infiammatori non infettivi, quali la febbre reumatica e il *lupus erithematosus*. La g. di Tamm e Horsfall (TH) è notevolmente aumentata nelle urine di pazienti con fibrosi cistica del pancreas e aumenta anche nelle tireotossicosi e nella calcolosi renale (in alcuni calcoli renali è presente una g. analoga alla TH ma priva di ac. sialico e in questa anomalia alcuni AA. hanno voluto identificare una delle cause della formazione del calcolo). Particolarmente interessante dal punto di vista diagnostico è la comparsa nelle urine di abbondanti quantità di peptoglicani, che si verifica nelle mucopolisaccaridosi (Hurler, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Scheie, Maroteaux-Lamy). In queste forme il dosaggio quantitativo e il riconoscimento del mucopolisaccaride escreto in quantità abnorme diventa indispensabile per la diagnosi differenziale della malattia. Le urine vengono cromatografate su colonne di Ecteola e negli eluati vengono determinati gli acidi uronici, il galattoso e gli aminozuccheri; questi tre componenti sono generalmente sufficienti per riconoscere il tipo di mucopolisaccaride escreto e quindi il tipo di malattia.

Bibliografia

- Balazs E. A., *Chemistry and Molecular Biology of the Inter-cellular Matrix*, II, 1970, Academic Press, London.
Gottschalk A., *Glycoproteins*, 1966, Elsevier, Amsterdam.
Kent P. W., *Glycoproteine*, in *Enciclopedia della Chimica*, VI, 1977, USES, Firenze.
Mathews M. B., *Biol. Rev.*, 1967, 42, 499.
Phelps C. F., Hardingham T. E., Winterburn P. J., *Expos. Ann. Biochim. Méd.*, 1970, 30, 79.
Schultze H. E., Heremans J. F., *Molecular Biology of Human Proteins*, I, 1966, Elsevier, Amsterdam, p. 173.
Spiro R. G., *Ann. Rev. Biochem.*, 1970, 39, 599.

ALESSANDRO CASTELLANI

GLICOSIDI

F. *glucosides; glucosides vraies* (v. testo). - I. *glycosides; glucosides* (v. testo). - T. *Glykoside; Glukoside* (v. testo). - S. *glucósidos*.

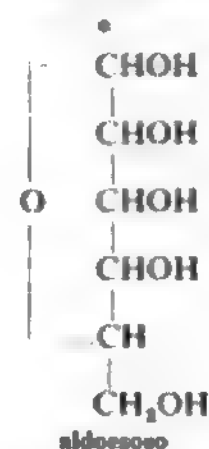
SOMMARIO

Generalità e definizione (col. 406). - Classificazione (col. 406). - Caratteristiche e proprietà chimiche e fisiche (col. 407). - Stato naturale, estrazione e sintesi (col. 407). - Farmacologia (col. 408).

Generalità e definizione

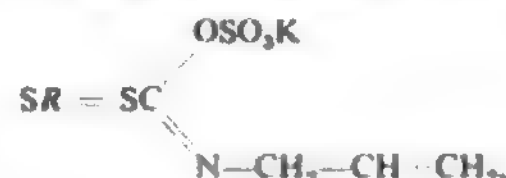
Nel 1830 Leroux isolò dalla corteccia di salice una sostanza da lui denominata *salicina*; Piria mostrò, successivamente, che essa per idrolisi dà origine a D-glicosio e alcol salicilico (alcol o-ossibenzilico). Vennero ben presto ricavate dal mondo vegetale numerose altre sostanze, che, analogamente alla salicina, forniscono per idrolisi (v.), accanto ad una o più molecole di monosi (v. GLICIDI), composti di natura non glicidica. Poiché in un primo tempo era stato riscontrato come componente glicidico il solo glicosio, tali sostanze vennero denominate *glicosidi*; allorché, successivamente, furono isolate sostanze dello stesso tipo ma contenenti *ramnoso, galattoso, riboso*, etc., vennero incluse anch'esse sotto la denominazione generale di g., ma indicate in particolare come *ramnosidi, galattosidi, ribosidi*, etc.

Più tardi venne riconosciuta la caratteristica chimica comune a tutti i g. e atta a distinguerli da altri derivati glicidici; si tratta di un particolare tipo di legame, detto appunto *legame glicosidico*, presente d'altronde anche nei di- e polisaccaridi. Tale legame si ha se nella forma ciclica emiacetalica di un monoso (come nella formula riportata che rappresenta un aldosesio):



(l'atomo di C in posizione 1 è contrassegnato con un asterisco)

il gruppo —OH emiacetalico (situato in posizione 1 negli aldosi, 2 nei chetosi) viene sostituito da un gruppo —OR, —SR o —NRR'. Si usa distinguere, perciò, tra O-glicosidi, come ad es. il *fenil-glicoside* dove OR = OC₆H₅, S-glicosidi, come ad es. la *sinigrina* dove:



e N-glicosidi, come ad es. i *nucleosidi*, componenti fondamentali degli *acidi nucleici*; i disaccaridi e i polisaccaridi possono essere considerati come una categoria speciale di O-glicosidi, nei quali R è un residuo glicidico anch'esso; d'altra parte, diverse sostanze naturali di tipo glicosidico danno per idrolisi due o più molecole di monoso, oltre a composti non glicidici.

Allo scopo di stabilire una distinzione sono state da tempo proposte le denominazioni rispettive di *oliosidi* per i composti che per idrolisi danno origine solo a glicidi, di *eterosidi* per i composti che per idrolisi dei legami glicosidici forniscono anche composti di natura non glicidica, detti comunemente *agliconi*. L'adozione di questa convenzione è tanto più augurabile in Italia, in quanto nella nostra lingua non esiste alcuna distinzione grafica tra g. in generale e g. derivanti dal glicosio, il che si verifica invece in alcune lingue straniere (ad es., in tedesco i primi vengono detti *Glykoside*, i secondi *Glukoside*).

Classificazione

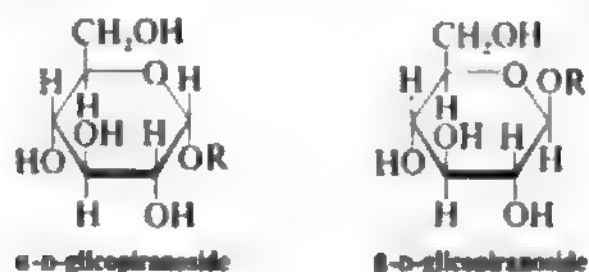
È stato accennato alla divisione in O-glicosidi, S-glicosidi e N-glicosidi. In seno ai primi, che costituiscono il

gruppo più numeroso ed eterogeneo, si possono praticare ulteriori suddivisioni basate sulla natura dell'*aglicone* o del *glicide*. In base alla prima si possono distinguere *g. fenolici* (ad es., arbutina [v.], salicina); *g. ossicumarinici* (ad es., dafnina, esculina [v.]); *antociani* (ad es., cianina, pelargonina, delphinina); *g. ossi-flavonici* (ad es., apiina, quercitrina [v. RUTINA]); *g. ossi-antrachinonici* (ad es., aloine [v. ALOE]); *g. cianogenetici* (ad es., amigdalina, prulaurasina); *cerebrosidi* (cerebro-glicosidi e cerebro-galattosidi; gangliosidi); *g. cardiocinetici* (g. della digitale [v.], dello strofanto [v.; v. anche: DIGITALOIDI], etc.); *saponine* (v.).

In base alla natura della porzione glicidica si possono invece distinguere *g. derivati dei pentosi*, degli *esosi*, dei *desossi-monosi* (ramnoso, timinoso o 2-desossi-D-riboso), degli *acidi uronici* (tra cui in particolare l'ac. glicuronico [v. GLICURONICO ACIDO], che l'organismo degli animali superiori utilizza per liberarsi di sostanze tossiche che, contenendo gruppi ossidrilici, come ad es. il fenolo [v.] e l'ac. salicilico [v. SALICILICO ACIDO E SALICILATI], vengono accoppiate con esso mediante legame glicosidico).

Caratteristiche e proprietà chimiche e fisiche

L'atomo di carbonio situato in posizione 1 negli aldosi, e in posizione 2 nei chetosi, non è asimmetrico nelle *formule carboniliche*; lo diviene invece nelle *formule cicliche emiacetaliche*, rendendo così possibile, per uno stesso monoso (ad es., il D-glicoso), l'esistenza di due forme isomere dette α e β . Questa isomeria (v.) si manifesta naturalmente nei *g.*, in quanto essi derivano dalle forme cicliche dei glicidi. Le formule qui sotto riportate rappresentano nel modo convenzionale le forme α e β di un O-glicoside derivato del D-glicopiranosio.



I *g.* si presentano come solidi cristallini o amorfi. Sono generalmente solubili in alcol etilico più o meno diluito (specie a 70-80 gradi alcolici) e spesso solubili anche in acqua quando il loro p. m. non è troppo elevato. Sono invece in genere poco solubili in etere etilico.

Il legame glicosidico, in relazione con la sua natura acetilica, resiste bene all'azione degli alcali, mentre viene abbastanza facilmente idrolizzato dagli acidi minerali. Spesso è sufficiente riscaldare su bagnomaria con ac. cloridrico o solforico diluiti; nel caso di *g.* particolarmente resistenti occorre operare a $\pm 110-120^\circ\text{C}$ sotto pressione.

L'idrolisi enzimatica dei *g.* costituisce un esempio caratteristico di specificità enzimatica. Esistono infatti, ad es. per i *g.* derivati del D-glicoso, α -glicosidasi capaci di scindere solo il legame α -glicosidico e β -glicosidasi capaci di scindere solo il legame β -glicosidico. La specificità delle glicosidasi è, inoltre, legata ad altre caratteristiche strutturali della porzione glicidica, e in minor grado alla natura dell'*aglicone*.

Stato naturale, estrazione e sintesi

Eccettuati i *nucleosidi*, presenti nelle cellule di tutti gli organismi, i *cerebrosidi* del tessuto nervoso e i prodotti di accoppiamento con l'ac. glicuronico, i *g.* si ritrovano esclusivamente nei vegetali. Quivi essi sono localizzati, secondo i casi, nei frutti, nei fiori, nella corteccia, nella radice o, più raramente, nelle foglie. Sono generalmente accompagnati dalle rispettive *glicosidasi*, che però sono

contenute in cellule separate; quando poi le membrane cellulari si rompono in presenza di acqua si verifica l'idrolisi enzimatica.

Qualora si vogliano estrarre i *g.* integri occorre impedire tale idrolisi: si inattivano perciò gli enzimi riscaldando con acqua, con alcol o con acetone, oppure trattando con sali (come ad es. il solfato ammonico) che rendano insolubili gli enzimi. L'estrazione viene effettuata con alcol a 70-80 $^\circ\text{C}$: distillando poi il solvente si ottiene un residuo dal quale si può isolare il *g.* mediante cristallizzazione dall'alcol al 95%, o più diluito, dall'acetato di etile o dall'acetone. Poiché l'alcol estrae, assieme al *g.*, anche altre sostanze (ad es., tannini, gomme, acidi organici, monosi), si usa spesso, prima di procedere alla purificazione finale, eliminare queste sostanze insolubilizzandole o distruggendole. Ciò può essere effettuato trattando l'estratto alcolico, dopo distillazione del solvente, con idrossido di Ca, ossido di Mg o acetato di Pb, ed estraendo, quindi, nuovamente con alcol o con acetato di etile.

Sono già stati preparati per sintesi moltissimi *g.* naturali e inoltre numerosi *g.* che non si ritrovano presso gli organismi viventi.

I metodi chimici di sintesi, passibili di applicazione più generale, sono i seguenti, esemplificati nel caso dei derivati del D-glicoso.

a) Riscaldando un alcol, o un fenolo, col *penta-acetil-D-glicoso* e cloruro di Zn anidro si ottiene il *tetra-acetil-D-glicoside* corrispondente.

b) Trattando il D-glicoso con bromuro di acetile si ottiene il *tetra-acetil-1-bromo-D-glicoso*.

Questo, reagendo con un alcol o un fenolo e carbonato di Ag (od ossido di Ag), fornisce il *tetra-acetil-D-glicoside* corrispondente. Se il *tetra-acetil-1-bromo-D-glicoso* viene invece trattato con un mercapturo di argento (R-SAg), o col derivato

Ag-sostituito di una base azotata $\left(\begin{smallmatrix} R \\ R' \end{smallmatrix} \right) \text{N}^+\text{Ag}^-$ si ottiene, ri-

spettivamente, un *tetra-acetil-S-D-glicoside* o un *tetra-acetil-N-D-glicoside*.

Entrambi i metodi sopra schematizzati conducono a *tetra-acetil-D-glicosidi*; i gruppi acetilici vengono successivamente eliminati mediante trattamento con idrossido di Na, di NH_3 o di Ca, a temperatura ordinaria o di poco superiore.

Bibliografia

- Armstrong E. F., Armstrong K. F., *The Glycosides*, 1931, Longmans, London.
 Flaschenträger B., Lehnartz E., *Physiologische Chemie*, 1951, Springer, Berlin, bibl.
 Grignard V., Dupont G., Locquin R., *Traité de chimie organique*, VIII, 1, 1938, Masson, Paris.
 Lebeau P., Courtois G., *Traité de pharmacie chimique*, IV, 1957, Masson, Paris, bibl.
 McIlroy R. J., *The Plant Glycosides*, 1951, Arnold, London.
 Ohle Heinz, *Die Chemie der Monosaccharide und die Glykoside*, 1931, Bergmann, München.
 Van Rijn J. J. L., Dieterle H., *Die Glykoside*, 1931, Bornträger, Berlin.

GIORGIO CASTELFRANCHI

Farmacologia

I *g.* farmacologicamente importanti sono tutti di origine vegetale e vengono per lo più classificati a seconda dell'azione farmacoterapeutica, o della natura chimica dell'*aglicone*, che è determinante agli effetti dell'attività farmacologica.

Il più importante gruppo di questi composti è costituito dai *g. cardiocinetici*, o *g. sterolici*, le cui genine (dette genericamente genine digitaliche) contengono il nucleo del ciclopentanoperidrofenantrene, idrocarburo policiclico condensato, ufficialmente denominato gonano (o sterano), comune a molte sostanze biologicamente molto importanti (vitamine D, ormoni sessuali, ormoni corticosteroidali, saponine). I *g. cardiocinetici* più noti sono contenuti nella digitale (v.), nello strofanto (v.), nella scilla (v.), nell'adonide (v.), nel mughetto, etc.; come dice

il loro nome, agiscono prevalentemente sul muscolo cardiaco, fissandosi elettivamente sul sincizio miocardico e modificandone in senso negativo il crono-, il dromo- e il batmotropismo, in senso positivo l'inotropismo (v. CUORE; DIGITALE; DIGITALOIDI). Alcuni g. cardiocinetici presentano attività citotossica, come i cardenolidi *apocanoside* e *cimarina*, isolati da *Apocynum cannabinum*, la *calotropina* contenuta in *Asclepias carassovica* L., etc.

Notevole importanza pratica hanno anche i g. *purgativi*, che si distinguono in *antracenici* e *resinosi*. Nei primi, contenuti nell'aloe, sena, rabarbaro, frangula, cascara sagrada, etc. (v. ANTRACENE E ANTRACENICI PURGANTI), l'aglicone è costituito da prodotti di ossidazione, variamente metilati, dell'antrachinone; nei secondi — gialappa (v.), scammonia, coloquintide (v.), podofillina (v.), etc. — l'aglicone è dato da acidi organici o anidridi acide poco note. Si tratta, in genere, di purganti drastici, che agiscono prevalentemente sulle ultime porzioni dell'intestino.

I g. *solforati* contenuti nella senape nera e bianca sono di per sé inattivi, ma, in seguito ad idrolisi, liberano isotiocianati (di allile, di *p*-ossibenzile) che esercitano una energica azione rivulsiva (rubefacente o vescicatoria).

Interesse prevalentemente tossicologico presentano i g. *cianogenetici* o nitrilglicosidi, quali quelli contenuti nelle mandorle amare e nei semi di molte altre rosacee-prunoidee (pesco, ciliegio, albicocco, etc.); per idrolisi si libera ac. cianidrico, facile causa di gravi avvelenamenti.

Carattere glicosidico hanno anche i principi attivi di molte sostanze amare ad azione stomachica (v. EUPEPTICI), come la genziana (v.), il condurango, il calamo aromatico, etc. Numerosi sono anche i g. di tipo fenolico, che, sebbene abbiano, come tali, scarsa o nulla applicazione pratica, contengono, invece, nei propri agliconi, principi di notevole interesse farmacoterapeutico: così l'*idrochinone* (v.) è l'aglicone contenuto nell'arbutina dell'uva ursina, l'alcol salicilico è l'aglicone della salicina del salice, il salicilato di metile quello della gaultherina della *Gaultheria procumbens* (v. GAULTHERIA), etc. Tra i g. vanno annoverati, infine, alcuni antibiotici, come la *streptomina* (v.), la *kanamicina* (v.), la *neomicina* (v.), etc.

I g. costituiscono, dunque, un gruppo di farmaci molto eterogeneo, la cui comune caratteristica chimica, il legame glicosidico, ha un'importanza del tutto secondaria agli effetti dell'azione farmacologica, che dipende invece quasi unicamente dalla natura dell'aglicone. La condensazione eterosidica porta, infatti, più che altro, rispetto all'aglicone, a modificazioni farmacodinamiche quantitative che possono variare da un notevole aumento fino alla completa scomparsa. Ciò dipende in parte da modificazioni della solubilità (che in genere aumenta), in parte dall'eventuale blocco di gruppi attivi della molecola dell'aglicone interessati nel legame glicosidico.

Introdotti nel tubo digerente i g. vengono in parte idrolizzati nell'ambiente acido gastrico e alcalino intestinale, in parte assorbiti come tali. Poco si sa del loro metabolismo: alcuni si fissano tenacemente nei tessuti e vengono a poco a poco totalmente distrutti, altri vengono eliminati, immutati o dopo idrolisi, per via renale.

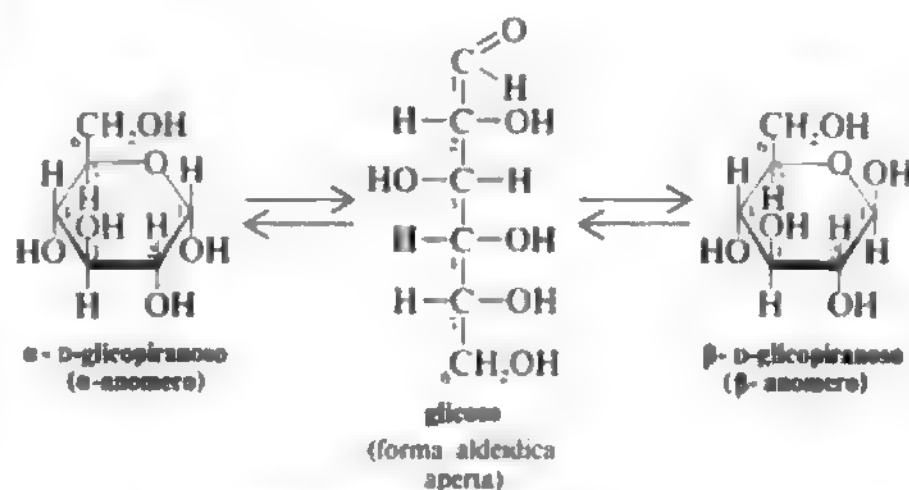
ENRICO ADAMI

GLICOSO

Sin.: D-glicosio; glicosio; glucoso; glucosio; destroso; destrosio; zucchero d'uva; zucchero di amido. - *τ.* *glucose*; (*glycose*); *sucre d'amidon*; *dextrose*; *sucre de raisin*. - *ι.* *glucose*; *dextrose*. - *τ.* *Glucose*; *Glukose*; *Traubenzucker*; *Dextrose*; *Stärkezucker*. - *s.* *glucosa* (*glicosia*); *azúcar de uva*; *dextrosa*.

Principali proprietà chimiche e fisiche

È un aldoseso (v. GLICIDI), destrogiro, appartenente alla serie D, *D*(+)*glicosio*, corrispondente alla formula molecolare $C_6H_{12}O_6$ e alle formule di struttura:



È il monosaccaride più importante per il regno animale, perché rappresenta l'unica ■ la principale forma sotto la quale qualsiasi glicide può essere utilizzato dalle cellule. Si trova nel sangue di tutti gli animali in una concentrazione pressoché costante e in piccolissima quantità negli altri tessuti. Anche nel regno vegetale è il monosaccaride più diffuso sia allo stato libero sia in combinazioni più o meno complesse.

Industrialmente viene preparato per idrolisi dell'amido (di mais, di riso, etc.) con H_2SO_4 o HCl , diluito, sotto pressione; ad idrolisi avvenuta, si neutralizza con calce e si concentra; si separa il solfato di calcio mentre il g. cristallizza per raffreddamento.

In soluzione acquosa il D-glicoso esiste in due forme stereoisomeriche: α -D-glicoso con $[\alpha]_D^{20} = +112,2^\circ$ e β -D-glicoso con $[\alpha]_D^{20} = +18,7^\circ$. Quando l'uno o l'altro di questi due stereoisomeri, isolati allo stato puro, viene sciolto in acqua, la rotazione ottica varia col tempo per raggiungere l'equilibrio definitivo in corrispondenza di $[\alpha]_D^{20} = +52,7^\circ$. Questo fenomeno, noto come *mutarotazione*, è dovuto alla formazione di una miscela in equilibrio costituita da 1/3 ca. di α -D-glicoso e 2/3 ca. di β -D-glicoso. I due stereoisomeri α e β hanno struttura ciclica (v. sopra *formule*) e s'identificano con i semiacetali fra gruppo carbonilico 1 e gruppo ossidrilico alcolico 5.

La formazione di detti semiacetali (intramolecolari) crea un nuovo atomo di carbonio asimmetrico (carbonio 1) e l'esistenza, appunto, delle due forme stereoisomeriche che vengono designate *anomeri* α e β rispettivamente.

La forma aldeidica a catena aperta costituisce la forma di transizione fra i due anomeri α e β . L'esiguità della forma aperta, rispetto alle forme anomeriche, spiega perché il g. non dà tutte le reazioni caratteristiche delle aldeidi.

Gli acidi e gli alcali diluiti accelerano la mutarotazione e quindi il raggiungimento dell'equilibrio soprascritto. Il *Penicillium notatum* contiene un enzima, la *mutarotasi*, che esplica la stessa azione catalizzatrice in maniera più specifica.

La ciclizzazione semiacetalica, interessando preferenzialmente gli atomi di carbonio 1 e 5, data la loro vicinanza sterica ove si tenga conto dell'angolatura dei legami covalenti fra atomi di carbonio, porta alla formazione preponderante di anelli esaatomici con 5 atomi di C e 1 di O: *forma piranosica* e in minor quantità alla formazione di anelli pentaatomici con 4 atomi di C e 1 di O: *forma furanosica*.

Il g. cristallizza allo stato anidro dalle soluzioni alcoliche e da quelle acquose concentrate, in cristalli aghiformi appartenenti al sistema ortorombico. La forma prevalente è l' α -D-glicosio: p. m. 180,16; d 1,56 (20 °C); p. f. -146 °C (si decompone); è assai solubile in acqua (1 g in 1,1 ml a +25 °C; in 0,8 ml a +30 °C; in 0,178 ml a +90 °C), poco solubile in alcol assoluto, etere e acetone; solubile in ac. acetico caldo, piridina e anilina. Presenta mutarotazione: $[\alpha]_D^{20} = -112,2^\circ \rightarrow +105^\circ$ (5 min) $\rightarrow 52,5^\circ$ (24 h); il valore finale viene raggiunto rapidamente in presenza di OH-ioni.

Per ricristallizzazione dell' α -glicosio dall'ac. acetico glaciale si ottiene il β -D-glicosio. Questo può prepararsi anche sciogliendo g. in piridina calda; col raffreddamento cristallizza un complesso glicosio-piridina, dal quale la piridina evapora lasciando β -glicosio. I cristalli, aghiformi, fondono a +150 °C; presenta mutarotazione: $[\alpha]_D^{20} +18,7^\circ \rightarrow +52,5^\circ$; in acqua è più solubile della forma α .

Il g. può cristallizzare con una molecola di acqua (*monoidrato*), $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$, p. m. 198,2. Contiene il 9,1% di H_2O . Cristallizza in tavolette monocline; d 1,54 (25 °C); fonde nella sua acqua di cristallizzazione a +86 °C ca. È solubile in acqua (1 g in 1 ml ca.) e in alcol (1 g in 60 ml ca.).

Il fenilosazione del g. è uguale a quello del mannoso e a quello del fruttosio (v. GLICIDI), e fonde a +205 °C. I tre esosi possono trasformarsi l'uno nell'altro mediante la cosiddetta *inversione di Walden*, fenomeno che consiste nella rotazione attorno ad un atomo degli elementi ad esso legati. Tale processo, ottenibile con opportuni mezzi in laboratorio, si verifica anche nell'organismo vivente ed ha importanti conseguenze fisiologiche; una delle più interessanti, per il campo medico, consiste nel fatto che l'organismo animale può utilizzare, nel caso di grave stato ipoglicemico, altrettanto bene, sia il g. che il mannoso e, seppure in misura un po' minore, il fruttosio.

Importanza biochimica e fisiologica del glicosio

Il g. può essere considerato come la forma di trasporto dei glicidi, nel senso che questa categoria di sostanze si forma e si distribuisce nell'organismo animale sempre come g. È dal g. che il fegato e altri tessuti possono formare il *glicogeno* (v.), le ghiandole mammarie il *lattoso* (v.), e così pure è dal g. che si forma il *D-riboso* dei nucleotidi (v. NUCLEICI ACIDI), il *galattoso* (v.) dei cerebrosidi (v. SFINGOLIPIDI), etc. Per queste sue molteplici funzioni la sua concentrazione nel sangue viene mantenuta il più possibile costante grazie ad un complesso meccanismo di regolazione facente capo a fattori ormonici, enzimatici o metabolici.

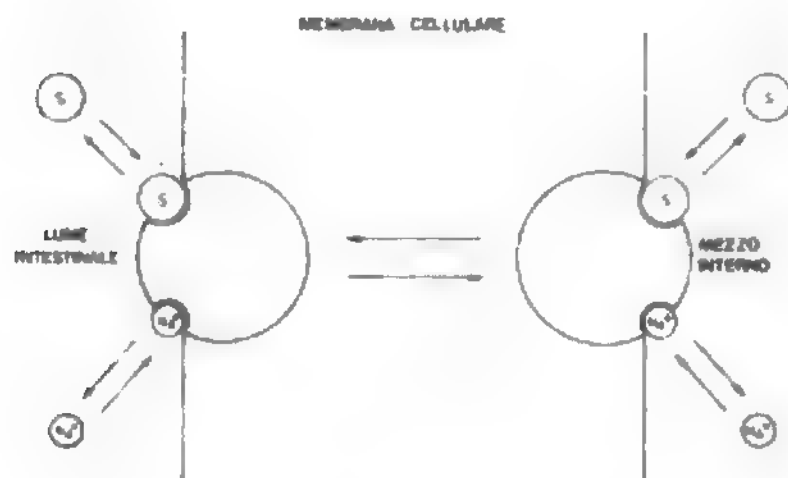


Fig. 1. Modello molecolare di *carrier* mobile del g. operante nell'assorbimento intestinale. Sono evidenziati due siti: uno specifico per il substrato (S) ed uno per il Na^+ .

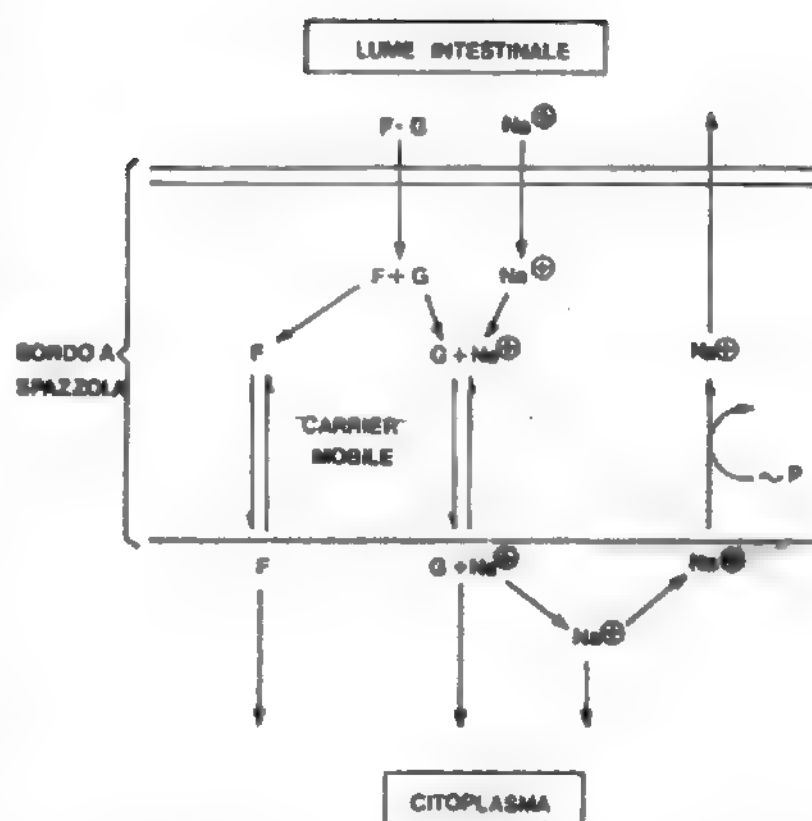


Fig. 2. Rappresentazione schematica del trasporto del g. attraverso il «bordo a spazzola» della cellula epiteliale intestinale. G) glicosio; F) fruttosio; $\sim P$) radicale fosforico ricco di energia; F-G) saccarosio.

L'assorbimento intestinale del g. è controllato da un meccanismo di trasporto attivo non ancora completamente conosciuto, operante a livello delle cellule epiteliali dell'intestino e precisamente del bordo «a spazzola» di queste cellule. Questo trasporto attivo assicura la possibilità di un assorbimento anche contro gradiente, cioè anche quando la concentrazione del g. nel lume intestinale è inferiore a quella del sangue. Protagonista principale del trasporto del g. attraverso le cellule epiteliali dell'intestino è una proteina trasportatrice «mobile» (*mobile carrier*) che, in presenza di ioni Na (Na^+) lega il g. in corrispondenza della superficie esterna per veicolarlo fino alla lamina propria, cioè alla superficie interna della membrana del bordo «a spazzola». In assenza di Na^+ il *carrier* del g. è molto meno efficiente e l'assorbimento del g. è pressoché inibito. Per razionalizzare a livello molecolare la fondamentale funzione dello Na^+ nel trasporto del g. si ammette che la proteina trasportatrice sia dotata di due siti, uno specifico per lo Na^+ e uno per il g. (fig. 1).

L'incorporazione di Na^+ nel loro specifico sito è condizione necessaria perché il g. possa essere legato al *carrier*.

È inoltre noto che l'assorbimento intestinale del g. è un processo richiedente energia: esso si arresta infatti quando vengano inibiti i processi produttori ATP della cellula intestinale epiteliale.

L'assorbimento intestinale del g. dipende dunque dalla disponibilità di Na^+ e di energia. Essendo d'altronde noto che il trasporto transcellulare degli Na^+ è esso stesso un processo richiedente energia (pompa del sodio), si ritiene che l'energia richiesta per l'assorbimento del g. sia in effetti quella necessaria per riportare indietro gli Na^+ dalla superficie interna a quella esterna.

Questi concetti sono schematizzati nella fig. 2. Da questa appare anche che il fruttosio viene assorbito, a differenza del g., per semplice diffusione, cioè in favore di gradiente e indipendentemente dalla disponibilità di Na^+ e di energia.

Le membrane vascolari sanguigne e linfatiche non costituiscono una barriera alla diffusione del g.: la concentrazione di questo monosaccaride nella linfa, nei trasudati e nel liquido dell'edema, è la stessa di quella del sangue. Anche la concentrazione del g. nel liquor cefalorachidiano, sebbene non identica a quella del sangue, riflette tuttavia tutte le variazioni che il g. ematico subisce, sebbene con un certo periodo di latenza, che rispecchia la bassa diffusibilità della sostanza attraverso la barriera ematoencefalica. Nei tessuti si trova sempre una concentrazione di g., per unità di peso di acqua, inferiore a quella del sangue; le variazioni della glicemia influiscono sensibilmente sul tasso di g. dei vari tessuti specialmente di quello epatico. La principale funzione del g. nell'organismo è la *funzione energetica*. La quasi totalità dell'energia animale proviene infatti dalle trasformazioni cataboliche del g. e degli acidi grassi.

Non va tuttavia sottovalutata la funzione anabolica del g., quando questo monosaccaride, trasformandosi negli aminoacidi glicogenici, concorre alla sintesi proteica, o quando viene incorporato come tale nei glicolipidi e nelle glicoproteine.

Impieghi terapeutici del glicoso

Il g. trova largo impiego nella pratica medica, o specificamente in relazione alla sua natura di monosaccaride indispensabile per l'organismo, o aspecificamente, come sostanza osmoticamente attiva. Ci limiteremo a ricordare le indicazioni principali.

La somministrazione di esso si rende indispensabile nelle *ipoglicemie* di varia origine e nel coma ipoglicemico da iperdosaggio di insulina (v. GLICEMIA; DIABETE MELLITO).

Quando il g. viene somministrato per via endovenosa a forti dosi (ad es., 50 ml di una soluzione al 50%) si da superare la soglia renale, si ottiene una considerevole *azione diuretica* (v. DIURETICI). Va ricordato tuttavia, a questo proposito, che l'impiego di soluzioni di g. fortemente ipertoniche può determinare lesioni degenerative a carico delle cellule che rivestono i tubuli contorti di secondo ordine. L'edema cerebrale, lo shock, e il collasso circolatorio sono le tre principali condizioni nelle quali l'uso del g. come diuretico osmotico trova le maggiori indicazioni.

Nell'avvelenamento acuto mercuriale, in quello da barbiturici, da tetracoloro di carbonio, da salicilici, e in altri avvelenamenti acuti e cronici, la somministrazione di soluzioni glicosate assolve il duplice compito di accentuare la diuresi, e quindi l'eliminazione del veleno, e di proteggere la cellula epatica determinando in essa un maggiore accumulo di glicogeno.

Negli *stati di disidratazione* il g., somministrato in soluzione ipertonica, determina una diminuzione dell'*inspissatio sanguinis* per richiamo di acqua dai tessuti; agisce, inoltre, come *antichetogeno*, riducendo lo stato di chetosi (v. ACIDOSI E ALCALOSI; CHETONEMIA) che sempre accompagna gli stati di disidratazione con vomito, e fornisce all'organismo un prezioso materiale energetico.

Nel *morbo di Addison* (v. ADDISON, MORBO DI), specialmente durante la crisi addisoniana, il g. viene somministrato massivamente per ridurre lo stato d'ipoglicemia.

Nelle numerose altre indicazioni che il g. trova in terapia valgono meccanismi d'azione uguali, o analoghi, a quelli suaccennati.

In Italia il prodotto officinale è il g. *puro anidro*. Le preparazioni principali sono: la soluzione *isotonica* (5 g sciolti in 100 ml di acqua bidistillata e successiva sterilizzazione in autoclave a $\pm 110^\circ\text{C}$ per 15 min); la solu-

zione *ipertonica* (30 g sciolti in 100 ml di acqua bidistillata); la soluzione *salino-glicosata isotonica* (25 g di g. in 500 ml di soluzione fisiologica di cloruro di Na, da portare a 1 l con acqua bidistillata). V. anche: SOLUZIONI INFUSIONALI.

Bibliografia

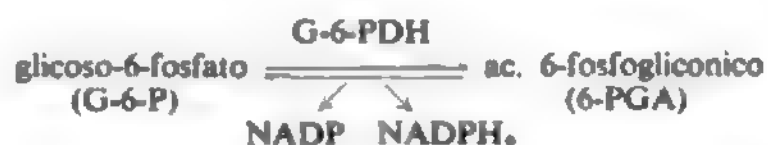
- Crane R. K., *Digestion and Absorption of Carbohydrates*, in Dickens F., Randle P. J., Whelan W. J. eds., *Carbohydrate Metabolism and Its Disorders*, I, 1968, Academic Press, London.
Lehninger A. L., *The Biosynthesis of Carbohydrates*, in Lehninger A. L., *Biochemistry*, 1970, Worth, New York, p. 485.
Percival E., *The Monosaccharides*, in Florkin M., Stotz E. H. eds., *Comprehensive Biochemistry*, V, 1963, Elsevier, Amsterdam.
Siliprandi N., *Chimica biologica*, 1977, Ed. Ricerche, Roma.

NORIS SILIPRANDI

GLICOSO-6-FOSFATODEIDROGENASI

F. *glucose-6-phosphatedehydrogenase*. - t. *glucose-6-phosphate dehydrogenase*. - r. *Glukose-6-Phosphatdehydrogenase*. - s. *glucoso-6-fosfato-deidrogenasa*.

La glicoso-6-fosfatodeidrogenasi (G-6-PDH) è l'enzima che catalizza l'ossidazione del glicoso-6-fosfato ad ac. 6-fosfogliconico, utilizzando come accettore di idrogeno il coenzima NADP, nicotinamideadeninucleotide-fosfato:



Questa reazione costituisce la prima tappa del cosiddetto ciclo degli esosomofosfati (HMP *shunt*), o ciclo dei pentosi, processo che fa parte del metabolismo intermedio del glicoso accanto alle principali vie metaboliche della glicolisi anaerobia e del ciclo ossidativo di Krebs (v. CICLI METABOLICI; GLICIDI).

L'enzima si trova praticamente in tutti i tessuti animali e nei microrganismi. Ne sono particolarmente ricchi gli eritrociti, la ghiandola mammaria allattante, il tessuto adiposo, le surrenali, la milza, il timo. La localizzazione intracellulare dell'enzima è quella citoplasmatica, tipica della maggior parte degli enzimi del ciclo dei pentosi.

È stata dimostrata l'esistenza di forme multiple dell'enzima eritrocitario, separabili elettroforeticamente. In circa il 20% dei negri americani vi è una frazione eritrocitaria rapida (denominata A +), mentre nella restante percentuale dei soggetti e nei caucasici vi è una frazione più lenta (denominata B +). Mediante elettroforesi, e in base alle loro caratteristiche catalitiche, sono state identificate oltre 200 varianti dell'enzima.

Il ciclo degli esosomofosfati non è molto importante dal punto di vista puramente energetico. La sua funzione principale è piuttosto quella di dare luogo alla formazione di prodotti molto importanti per la vita cellulare, come i pentosi che entrano nella sintesi degli acidi nucleici. Inoltre gli enzimi chiave del ciclo, G-6-P-deidrogenasi e 6-fosfogliconicodeidrogenasi, utilizzano come coenzima accettore di idrogeno il NADP: questo coenzima è indispensabile nella sua forma ridotta (NADPH₂) per permettere lo svolgimento d'importanti processi metabolici in certi tipi di cellule, soprattutto negli eritrociti. È anzi proprio nello studio del metabolismo eritrocitario che trova maggiore interesse la determinazione dell'attività della G-6-PDH, da quando è stato scoperto che certe forme di anemia emolitica congenita sono dovute alla deficienza di questo enzima negli eritrociti dei soggetti

affetti da tale malattia. Nell'eritrocita il NADPH_2 prodotto durante le reazioni catalizzate dagli enzimi del ciclo degli esosofosfati, e precipuamente dalla G-6-PDH, viene utilizzato in vari processi metabolici, tra i quali i più importanti sono la riduzione del glutatione ossidato (GSSG) a glutatione ridotto (GSH), e il mantenimento dell'emoglobina in forma ridotta attraverso le reazioni governate dalla metemoglobina-riduttasi (MetHb-R). Il glutatione (v.) è un tripeptide costituito da ac. glutammico, cisteina e glicina: nella forma ridotta (GSH) questo composto funge da coenzima in vari processi metabolici, ed ha soprattutto la funzione di protettore della cellula nei confronti di svariati agenti lesivi chimici e fisici. Il GSH partecipa anche al mantenimento dell'emoglobina in forma ridotta, attraverso la GSH-perossidasi: questo enzima impedisce infatti l'ossidazione dell'Hb da parte del perossido di idrogeno, e utilizza come donatore di idrogeno il GSH, convertendolo a GSSG.

Il mantenimento dell'emoglobina (v.) in forma ridotta è un requisito essenziale per la funzione del trasporto dell'ossigeno ai tessuti. Il normale legame tra emoglobina e ossigeno è infatti labile, non è una vera e propria ossidazione chimica, appunto per permettere, a livello dei tessuti, una facile e pronta cessione dell'ossigeno dall'eritrocita alle cellule dei tessuti. La labilità del legame tra emoglobina e ossigeno, nonché il mantenimento nella forma ridotta dell'emoglobina che ha ceduto l'ossigeno possono realizzarsi grazie ad un continuo processo attivo di sistemi enzimatici nell'eritrocita che impediscono l'ossidazione dell'emoglobina con formazione di metemoglobina (MetHb). L'enzima principale che catalizza la riduzione dell'emoglobina è la MetHb-riduttasi, che, come il glutatione, utilizza come donatore di idrogeno il NADPH_2 , anche se può servirsi di altri donatori di idrogeno.

Questi cenni permettono di comprendere come la G-6-PDH rivesta nell'eritrocita un ruolo assai importante, e come la deficienza di questo enzima possa causare alterazioni metaboliche della cellula tali da compromettere la vita della cellula stessa e indurre un'anemia emolitica. La deficienza della G-6-PDH è dovuta ad un difetto congenito ereditario legato al cromosoma X del sesso. È diffusa in particolari aree geografiche, tra le quali di particolare interesse per la nostra popolazione certe aree del bacino mediterraneo come la Sardegna e la Sicilia. È caratteristica di questo difetto enzimatico di non dare, nella maggior parte dei casi, manifestazioni cliniche spontaneamente, bensì dopo somministrazione di particolari tipi di farmaci ad azione ossidante (sulfamidici, antimalarici, etc.) o, specialmente in Sardegna, dopo l'ingestione di fave (v. FAVISMO; ANEMIE). Queste sostanze che, nelle dosi consuete, nella popolazione normale non provocano effetti dannosi, mettono in evidenza la deficienza dei processi di protezione dell'eritrocita cui sopra si è accennato, e determinano la comparsa delle manifestazioni cliniche dell'emolisi con anemia e crisi emolitiche.

Data la diffusione relativamente elevata di questa forma di deficienza enzimatica — si calcola che nel mondo più di 100 milioni di persone ne siano affette, di cui 3 milioni sono stati accertati negli U.S.A. — e poiché il 2% dei soggetti affetti hanno anemia cronica anche senza l'esposizione ai farmaci scatenanti, è giustificato l'interesse diagnostico per l'allestimento di metodi di laboratorio per il dosaggio dell'attività G-6-PDH negli eritrociti. A questo scopo sono stati sviluppati svariati metodi dei quali alcuni sono più semplici e rapidi, poco dispendiosi ma attendibili, adatti per indagini su un grande numero di soggetti; altri sono più precisi, più specifici e quan-

titativi. Tra i metodi *screening* ricordiamo: il *test dei corpi di Heinz*: gli eritrociti vengono messi ad incubare con acetilfenilidrazina, una sostanza che ha azione analoga ai farmaci scatenanti, avendo azione ossidante. Gli eritrociti vengono quindi opportunamente preparati e osservati al microscopio: se vi è deficienza di G-6-PDH il 40% o più delle cellule presenta un gran numero di granulazioni o aggregati, mentre nelle emazie normali non si osservano queste granulazioni, o tutt'al più se ne osservano solo una o due per cellula. Questo test può dare risultati falsamente positivi in un certo numero di condizioni, ed è oggi sostituito da altre metodiche più soddisfacenti. Il *test di stabilità del glutatione* (Beutler) consiste nel dosare il tasso del glutatione negli eritrociti prima e dopo esposizione delle cellule alla fenilidrazina: nelle emazie G-6-PDH-deficienti il tasso del glutatione decresce rapidamente e marcatamente dopo tale trattamento. Anche questo test può dare false positività, e può d'altro canto dimostrare risultati normali in una percentuale piuttosto elevata di soggetti affetti dall'anomalia. Di più recente introduzione sono i metodi basati sulla modificazione o scomparsa di colore, di una sostanza colorata, per riduzione di questa da parte del NADPH_2 prodotto dalla reazione catalizzata dalla G-6-PDH (*test di Motulsky, Beutler, Marks*).

Per ottenere risultati più attendibili e quantitativamente accurati è necessario ricorrere al test spettrofotometrico nell'ultravioletto. A questo scopo, come del resto anche per altri metodi cui sopra si è accennato, viene preparato un emolisato del campione di eritrociti da esaminare mediante agenti ad azione emolitica come la saponina o la digitonina. Dopo centrifugazione o filtrazione per allontanare i residui stromali un'aliquota dell'emolisato viene aggiunta ad una soluzione tampone di trietanoloamina-EDTA; si aggiunge una quantità nota di NADP e di glicosio-6-fosfato: al momento dell'aggiunta di quest'ultimo reagente, che funge da substrato e avvia la reazione enzimatica, si misura l'assorbanza alla lunghezza d'onda di 340 o di 366 m μ . La lettura fotometrica viene ripetuta a determinati intervalli di tempo per alcuni minuti. Il metodo si fonda sul principio che la forma ridotta NADPH_2 presenta una banda di assorbimento specifica a 340 e a 366 m μ , mentre la forma ossidata NADP non presenta assorbimento a tali lunghezze d'onda: l'aumento dell'assorbanza osservata è quindi una misura del NADPH_2 formato, ed è quindi proporzionale all'attività della G-6-PDH che ha prodotto la riduzione del NADP. Negli eritrociti normali l'attività G-6-PDH è 120-240 mU./10⁹ eritrociti (1 mU. è l'attività enzimatica che a 25 °C trasforma in 1 min 1 nmole di substrato); nel siero l'attività va da 0 a 180 mU./ml.

La determinazione dell'attività G-6-PDH nel siero offre minore interesse rispetto a quella negli eritrociti in patologia. È di valore diagnostico nell'infarto del miocardio, perché il suo aumento si osserva in fase piuttosto tardiva, quando le altre attività enzimatiche caratteristiche di questa malattia (transaminasigluttammico-ossalacetica, latticodeidrogenasi, creatinfosfochinasi, etc.) sono già ritornate a valori normali. L'attività G-6-PDH nel siero normale è pressoché nulla: l'aumento nell'infarto può essere di entità considerevole. Non si riscontrano aumenti dovuti a interessamento epatico. Per la determinazione nel siero viene impiegato lo stesso metodo descritto per la determinazione sull'emolisato.

Tecnica di determinazione spettrofotometrica dell'attività della G-6-PDH

Reattivi. — 1) Tampone pH 7,6: TRIS 0,05 M e EDTA 0,005 M. Si sciolgono 1,212 g di TRIS [tris-(idrossimetil)-amino-

metano] in 75 ml di HCl 0,1 N. Aggiustare accuratamente il pH a 7,6 con HCl. Aggiungere 0,38 mg di EDTA (etilendiaminotetracetato, sale disodico, diidrato). Diluire la soluzione a 200 ml. 2) Soluzione di NADP, 0,012 M. Sciogliere 5 mg di NADP in 5 ml di acqua. È preferibile conservare la soluzione a -20°C . 3) Soluzione di glicoso-6-fosfato, 0,042 M. Sciogliere 12,5 mg di sale disodico, anidro, di glicoso-6-fosfato in 1 ml di acqua. Conservare a -20°C . 4) Soluzione satura di digitonina in acqua (ca. 20 mg/100 ml). 5) Soluzione fisiologica (0,9% di NaCl). 6) Attivatore, soluzione di MgCl_2 , 0,4 M. Sciogliere 4,1 g del sale in 50 ml di acqua.

Sono disponibili in commercio opportune confezioni di reattivi pronti per l'uso.

Procedimento. - Lavare tre volte 0,2 ml di sangue con 2 ml di soluzione fisiologica. Dopo ogni lavaggio centrifugare per 10 min a 3000 r.p.m. Risospendere gli eritrociti lavati e centrifugati in 0,5 ml di soluzione di digitonina (4). Lasciare riposare 15 min a $+4^{\circ}\text{C}$ e, infine, centrifugare per 10 min a 6000 r.p.m. Per l'analisi s'impiegano 0,05 ml del sovrantante.

In provette di reazione si mettono rispettivamente:

	Campione ml	Bianco ml
soluzione (1)	2,85	3,00
soluzione (2)	0,10	—
emolisato	0,05	0,05
soluzione (6)	0,05	—

Termostatare per 5 min a 25°C . Quindi si aggiungono alla provetta del campione 0,05 ml di soluzione (3). Si mescola e si misura l'assorbanza del campione contro il bianco a 340 m μ , in una cuvetta spettrofotometrica di 1 cm di cammino ottico. Contemporaneamente si prende il tempo con un cronometro. Si ripete la misura esattamente dopo 1, 2, 3 min, e si calcola il valore medio delle differenze di assorbanza per min ($\Delta A/\text{min}$).

Per il calcolo dell'attività enzimatica (A) vale la seguente formula:

$$A = \frac{1000 \cdot V}{6,2 \cdot v} \cdot F \cdot \Delta A/\text{min} \quad (\text{mU./ml}),$$

dove V è la somma dei volumi indicati nello schema (3,10 ml); v è il volume di emolisato di eritrociti (0,05 ml); F è il fattore di diluizione (emolisi di 0,2 ml di sangue con 0,5 di soluzione di digitonina); 6,2 è il coefficiente di estinzione del NADPH₂ a 340 m μ ($\text{cm}^2/\mu\text{mole}$). Se ne deduce che:

$$30.000 \Delta A/\text{min} = \text{mU./ml di sangue.}$$

Se il numero di eritrociti in 1 ml di sangue è $4,5 \cdot 10^6$ si ha:

$$\frac{30.000}{4,5} \Delta A/\text{min} = \text{mU./}10^6 \text{ eritrociti.}$$

Per determinare l'attività enzimatica nel siero, vale il procedimento descritto con le seguenti modifiche: si esegue la determinazione su di 1 ml di siero (invece dell'emolisato); si riduce il volume di tampone a 1,85 ml e si usa 0,1 ml di soluzione (6). Per il calcolo vale la formula precedentemente indicata (omettendo ovviamente il fattore di diluizione F). Ne risulta:

$$500 \Delta A/\text{min} = \text{mU./ml di siero.}$$

Bibliografia

Beutler E., *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase*, in Stanbury J. B., Fredrikson D. S. eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1966, 2 ed., McGraw-Hill, New York, p. 1061.
Beutler E., Mathai C. K., Smith J. E., *Blood*, 1968, **31**, 131.
Beutler E., *Enzyme Tests in Haematological Diseases*, in Wilkinson J. H., *The Principles and Practice of Diagnostic Enzymology*, 1976, Arnold, London.

Beutler E., West C., Blume K. G., *J. Lab. Clin. Med.*, 1976, **88**, 328.

Bonsignore A., Fornaini G. et al., *G. Biochim.*, 1961, **10**, 212.

Burlina A., *Metodi di chimica clinica*, 1, 1969, Piccin, Padova.

Carson P. E., Flanagan C. L. et al., *Science*, 1956, **124**, 484.

Contu L., Lenzerini L., *Recenti Progr. Med.*, 1961, **29**, 325.

Dacie J. V., *The Hemolytic Anemias. Congenital and Acquired*, Part IV, 1967, 2 ed., Grune & Stratton, New York.

Grossbard L., Marks P. A., *Enzymes in Hematologic Diseases*, in Coodley ed., *Diagnostic Enzymology*, 1970, Lea & Febiger, Philadelphia.

Loehr G. W., Waller H. D., in Bergmeyer H. U., *Methoden der Enzymatischen Analyse*, 1, 1974, 3 ed., Verlag Chemie, Weinheim.

Marks P. A., *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Its Properties and Role in Mature Erythrocytes*, in Bishop C., Surgeon D. M. eds., *The Red Cell*, 1964, Academic Press, London, p. 211.

Motulsky A. G., Stamatoyannopoulos G., *Ann. Intern. Med.*, 1966, **65**, 1329.

Tarlov A. R., Brewer G. J. et al., *Arch. Int. Med.*, 1962, **109**, 209.

Tizianello A., Panacciulli I. et al., *Vox Sang.*, 1963, **8**, 47.

MARIO TARANTINO

GLICOSURIE

F. glycosuries. - I. glycosurias. - T. Glykosurien. - S. glucosurias.

SOMMARIO

CLINICA

col. 418

Definizione e generalità (col. 418). - **Classificazione** (col. 419): *Glicosurie iperglicemiche*. - *Glicosurie renali*. - *Meliturie da zuccheri diversi dal glicoso*.

CHIMICA CLINICA

col. 424

Premessa (col. 424). - **Metodi qualitativi per la determinazione del glicoso (e delle altre sostanze riducenti)** (col. 425). - **Identificazione degli zuccheri nelle urine** (col. 426): *Glicoso*. - *Fruttosio*. - *Lattoso*. - *Galattoso*. - *Pentosio*. - **Identificazione degli zuccheri per mezzo della cromatografia su carta** (col. 427). - **Metodi quantitativi per la determinazione del glicoso nell'urina** (col. 428): *Metodo di Benedict*. - *Metodo di Hultman, modificato*. - *Cromatografia a scambio ionico* (col. 431).

CLINICA

Definizione e generalità

Per glicosuria s'intende la presenza di glicoso nelle urine, svelabile con i metodi di uso corrente nell'indagine clinica (v. sotto: *chimica clinica*).

Secondo le indagini condotte da Schersten et al. su soggetti a digiuno, la g. normale oscilla tra 2 e 20 mg/100 ml. Comunemente, si può considerare normale un'escrezione fino a 150 mg/24 h di glicoso, oltre a quantità minime di altri zuccheri (lattoso, saccarosio, galattoso, fruttosio, L-xiluloso, D-ribosio, ribuloso e arabinosio). Tale g., che potremmo definire fisiologica, non può essere svelata mediante i metodi abitualmente impiegati in clinica: infatti, il reattivo di Benedict è sensibile a concentrazioni di glicoso superiori a 100 mg/100 ml, mentre l'impiego delle strisce di carta, impregnate di glicoso-ossidasi può evidenziare concentrazioni di glicoso di ca. 20 mg/100 ml. È da tenere presente che la glicoso-ossidasi reagisce con il solo glicoso e che tale reazione è rallentata da larghe concentrazioni di ac. ascorbico, mentre la soluzione di Benedict può evidenziare altre sostanze riducenti, purché presenti in concentrazioni significative, quali zuccheri (lattoso, fruttosio, galattoso, maltoso, mannoso, pentosi), ac. urico, creatinina, glicuronidi, ac. ascorbico, cefalotina, cloramfenicolo, tetraciclina, isoniazide, ac. nalidixico, penicillina, streptomina, etc.

La ricerca quantitativa e qualitativa delle minime quantità di zuccheri presenti nelle urine, in condizioni normali, può essere fatta solo mediante alcuni sistemi enzimatici complessi o con tecniche cromatografiche o spettrofotometriche.

Secondo Froesch, Renold e Fine, la g. raggiunge una significatività clinica quando superi almeno i 150 mg al giorno; pertanto, una g. evidenziata dai metodi correntemente impiegati in clinica esprime di regola un evento anormale.

Viene frequentemente definita g. anche la presenza nelle urine di zuccheri diversi dal glicoso, mentre in tal caso si dovrebbe usare un termine specifico, quale galattosuria, pentosuria, etc., in rapporto alla sostanza interessata. Quando si voglia indicare la perdita urinaria di zuccheri, indipendentemente dalla loro natura, si dovrebbe usare il termine *melituria*.

Per quanto riguarda il meccanismo della g., si ricordi che il glicoso ematico è filtrato dal glomerulo e riassorbito dal tubulo prossimale e che quando la quantità del glicoso filtrato supera la capacità di riassorbimento del tubulo (*tubular mass*, Tm), si ha g. Poiché in un dato individuo i valori della filtrazione glomerulare restano praticamente costanti, il carico che arriva al tubulo è condizionato dall'entità della glicemia; il valore glicemico al quale compare g. è comunemente definito soglia renale e, in condizioni normali, oscilla tra 160 e 190 mg/100 ml (glicoso plasmatico). Ciò corrisponde ad un carico tubulare di glicoso di 200-240 mg/min; peraltro, quando si determina la Tm del glicoso (TmG) mediante infusione endovenosa, si hanno valori sui 325 mg/min, come se la soglia renale al glicoso fosse in effetti più alta di quanto si rileva nell'iperglicemia da carico orale. La discrepanza tra questi valori non è chiara.

Classificazione

Risulta da quanto si è detto che la g. può essere riconducibile a due eventi fondamentali: aumento della glicemia (*g. iperglicemica*) o riduzione della capacità tubulare a riassorbire il glicoso (*g. renale*); la perdita urinaria di altri zuccheri in quantità significativa presenta aspetti peculiari e va considerata a parte. Pertanto le g. saranno esaminate secondo lo schema seguente: *g. iperglicemiche*, *g. renali*, *meliturie da zuccheri diversi dal glicoso*.

Glicosurie iperglicemiche

Sono caratterizzate dalla presenza di glicoso nelle urine in seguito ad un incremento della glicemia al di sopra della cosiddetta soglia renale del glicoso. Esse comprendono i seguenti tipi di g.

1. *Glicosuria insulare*. - È dovuta ad un'iposecrezione d'insulina inferiore alle necessità dell'organismo e si realizza tipicamente nel *diabete mellito* (v.).

2. *Glicosuria neurogena*. - Si manifesta in seguito a stimolazione dei centri glicoregolatori bulbari e diencefalici, dai quali partono stimoli che attraverso il sistema nervoso simpatico inducono liberazione di catecolamine dalla midollare del surrene e di norepinefrina dalle terminazioni simpatiche. Tali ormoni, in particolare l'epinefrina, incrementano la glicogenolisi epatica mentre inibiscono l'iposecrezione d'insulina, provocando iperglicemia e g. L'effetto sulle cellule epatiche si attua mediante l'attivazione dell'enzima adenilciclasi che trasforma l'ATP in AMP-ciclico; questo, a sua volta, attiva la fosforilasi epatica che scinde il glicogeno. È classico il famoso esperimento di C. Bernard, il quale osservò appunto che la puntura del pavimento del quarto ventricolo di un cane provocava una g. transitoria.

Lesioni cerebrali di tipo traumatico o di natura vascolare, neoplastica o infiammatoria possono accompagnarsi transitoriamente a iperglicemie più o meno cospicue; ciò può verificarsi anche dopo accessi epilettici violenti o emorragie intracraniche. Ad un meccanismo neurogeno sarebbero da attribuire anche le iperglicemie e le g. che possono comparire nel corso di varie malattie infettive, particolarmente nelle meningiti acute, nonché quelle delle asfissie.

3. *Glicosurie ipofisarie*. - L'ipofisi produce alcuni ormoni ad azione antagonista a quella dell'insulina, quali il somatotropo e l'ACTH (quest'ultimo agisce fondamentalmente attraverso l'ipercrezione di cortisolo dal surrene); quando tali ormoni siano prodotti in eccesso può insorgere, in rapporto anche alle capacità funzionali delle cellule β , una sindrome diabetica con iperglicemia ed eventuale glicosuria (v. ACROMEGALIA; CUSHING, MORBO DI SINDROME DI).

4. *Glicosurie surrenaliche*. - Si osservano in alcune condizioni di iperfunzione surrenalica, quali il morbo di Cushing, il feocromocitoma e l'iperaldosteronismo primario. Il morbo di Cushing si accompagna spesso ad una sindrome diabetica secondaria all'aumentata ipercrezione di corticosteroidi glicocortici; il feocromocitoma è un tumore del tessuto cromaffine che di solito origina nella midollare del surrene e produce un eccesso di epinefrina e norepinefrina, di cui la prima stimola potentemente la glicogenolisi epatica, blocca l'utilizzazione periferica del glicoso e inibisce l'iposecrezione di insulina da parte delle cellule β ; l'iperglicemia che ne consegue può superare la soglia renale, con g. Nell'iperaldosteronismo primario si osserva spesso una ridotta tolleranza glicidica, ma raramente si raggiungono livelli glicemici sufficientemente elevati per produrre g., se non coesiste una ridotta efficienza delle β -cellule. La carenza potassica è ritenuta la causa delle alterazioni glicemiche.

5. *Glicosuria tiroidea*. - Nell'ipertiroidismo si può talora osservare una g. alimentare attribuita ad un più rapido assorbimento intestinale del glicoso o a una aumentata degradazione insulinica, o anche ad una interferenza da parte degli acidi grassi non esterificati, aumentati nell'ipertiroidismo, coll'utilizzazione periferica del glicoso, con iperglicemia sufficiente a superare la soglia renale; è noto, inoltre, che uno stato di ipertiroidismo può aggravare una coesistente sindrome diabetica.

6. *Glicosuria epatica*. - È dovuta all'intensa iperglicemia alimentare che si può osservare nelle varie malattie con insufficienza epatica per la diminuita attitudine del fegato ad immagazzinare i glicidi sotto forma di glicogeno e per l'eventuale coesistenza d'ipertensione portale, con deviazione del sangue portale verso il circolo generale.

7. *Glicosuria da sostanze chimiche*. - Vi sono alcuni farmaci atti ad indurre, con meccanismi vari, una sindrome diabetica in misura tanto più marcata quanto minori sono le riserve funzionali delle cellule β pancreatiche. Il più noto e il più potente tipo di questi farmaci è rappresentato dai cortisonici, che notoriamente stimolano la neoglicogenesi epatica, riducono l'utilizzazione periferica del glicoso, e inducono la mobilitazione di acidi grassi dal tessuto adiposo. Un'azione iperglicemizzante assai più modesta e, di solito, rilevabile in soggetti con diabete mellito latente, è esplicata da molti diuretici (tiazide e derivati, furosemide, ac. etacrinico, etc.) in rapporto alla loro proprietà di ridurre il patrimonio potassico. I contraccettivi orali possono esplicare un certo effetto diabetogeno che sembra essere particolarmente evidente per i preparati contenenti estrogeni sintetici, tipo mestranolo. Soluzioni ipertoniche di sali di sodio, di calcio o di ma-

gnesi, alcuni narcotici (etere, cloroformio, oppio, morfina, cloralio idrato), monossido di carbonio, curaro, etc. possono provocare iperglicemia ed eventuale g. attribuite ad un meccanismo neurogeno.

Glicosurie renali

Sono caratterizzate dalla presenza di glicoso nelle urine, pur essendo normali sia la glicemia a digiuno che quella alimentare, e sono attribuite ad una ridotta attitudine del tubulo a riassorbire il glicoso dalla preurina. Esse comprendono le seguenti forme.

1. *Diabete renale.* - È trattato ampiamente nella voce DIABETE RENALE.

2. *Glicosurie da anomalie tubulari.* - Possono insorgere per affezioni che colpiscono il tubulo renale primitivamente, oppure secondariamente nel contesto di anomalie metaboliche generalizzate o di malattie del parenchima renale.

La g. da anomalie tubulari primitive è rappresentata tipicamente dalla sindrome di Fanconi-De Toni-Debré (o diabete fosfo-amino-glicosurico) (v. FANCONI-DE TONI-DEBRÉ, SINDROME DI), caratterizzata da aminoaciduria, g., aumento della clearance dei fosfati, rachitismo nei bambini od osteomalacia negli adulti.

La g. da anomalie tubulari secondarie può essere rilevata nel morbo di Wilson, nel mieloma e per intossicazione da metalli pesanti, nonché nel corso di nefropatie croniche quali la glomerulonefrosi, la glomerulonefrite e la pielonefrite, con l'instaurarsi di un danno tubulare più pronunciato di quello glomerulare.

3. *Glicosuria da florizina.* - La florizina è il solo veleno che riduca la capacità del tubulo a riassorbire il glicoso provocando una g. più o meno abbondante e protratta, in rapporto alla dose somministrata, senza che la glicemia subisca alcun incremento e nell'assenza di altre anomalie metaboliche significative. È questo un problema esclusivamente sperimentale, poiché la g. da intossicazione florizinica nell'uomo non si riscontra mai.

4. *Glicosuria gravidica.* - Nel 15-25% delle gravide, specialmente nel III trimestre, compare una g. di regola modesta (6-12 g nelle 24 h), intermittente o continua, che non è dovuta ad iperglicemia e che scompare rapidamente dopo il parto. La somministrazione di un carico di glicoso *per os* a donne gravide determina nella grande maggioranza dei casi una g. più o meno evidente, nell'assenza di ogni abnorme aumento della glicemia. Welsh e Sims ritengono che tale g. dipenda dall'incremento del filtrato glomerulare tipico della gravidanza, associato ad una preesistente riduzione della TmG, poiché dalle loro indagini non risulterebbe che la gravidanza di per sé induca un abbassamento della capacità del tubulo a riassorbire il glicoso; ciò non è facilmente comprensibile considerando l'elevata incidenza della g. gravidica.

Tale g. è benigna e non riveste alcun significato patologico; tuttavia è necessario ricordare che la gravidanza, per le sue ben note influenze sul ricambio glicidico, è atta a favorire l'esordio clinico del diabete potenziale o latente. Pertanto, prima di considerare benigna la g. di una gravida, è indispensabile praticare una curva glicemica da carico di glicoso al fine di escludere l'esistenza di una vera sindrome diabetica.

Nella gravidanza lo zucchero che compare nelle urine è sempre glicoso, ma negli stadi terminali può trattarsi anche di lattoso (v. sotto: *lattosuria*).

Meliturie da zuccheri diversi dal glicoso

In pazienti con valori glicemici nei limiti della norma sia a digiuno che dopo i pasti e che eliminino zuccheri

con le urine, occorre prima di tutto stabilire di quale zucchero si tratti. Infatti, i reattivi più comunemente impiegati per ricercare zucchero nelle urine, cioè quello di Benedict e il dinitrosalicilato, svelano la presenza di sostanze riducenti, sebbene in tempi e a temperature diverse; ad es., i pentosi riducono il Benedict a 50-60 °C in 10 min e a temperatura ambiente nello spazio di alcune ore, mentre il fruttosio riduce rapidamente questo reattivo a 50-60 °C, ma molto più lentamente dei pentosi a temperature inferiori a 40 °C. Di notevole utilità è la glicosio-ossidasi, che permette di stabilire se si tratti di glicoso oppure no; altri metodi, quale quello di Seliwanoff per il fruttosio, quello di Bial per i pentosi e il galattoso, sono stati sostituiti da tecniche cromatografiche o spettroscopiche, di più sicura interpretazione.

È ovvio che in indagini che si prefiggano di evidenziare una melituria è necessario adoperare un metodo aspecifico, mentre quando si sia interessati alla g. vera e propria, la prova della glicosio-ossidasi è in grado d'identificarla con certezza, nei limiti della sua sensibilità ricordati precedentemente.

Le meliturie da zuccheri diversi dal glicoso sono qui elencate.

1. *Fruttosuria.* - Il fruttosio è ingerito abitualmente con i cibi che lo contengono (frutta, saccaroso, verdure) e la sua presenza nel sangue e nelle urine in condizioni normali è del tutto trascurabile; solo dopo ingestione di forti quantità di cibi ricchi di fruttosio (miele, uva) si può osservare una lieve fruttosuria, specie in pazienti affetti da insufficienza epatica, poiché il fegato è l'organo principalmente interessato all'utilizzazione di questo zucchero.

Si ritiene che nell'uomo il fruttosio urinario sia sempre di origine alimentare; ma non si può escludere che, almeno in piccola parte, possa essere di origine endogena e tale evenienza è stata riscontrata nel diabete mellito con glicemia e g. elevata.

Una fruttosuria significativa è rilevabile tipicamente in tre affezioni ereditarie: a) fruttosuria essenziale; b) intolleranza ereditaria al fruttosio; c) intolleranza familiare al fruttosio e al galattoso.

a) *Fruttosuria essenziale.* - È una condizione benigna e asintomatica, assai rara, che si trasmette ereditariamente con carattere recessivo autosomico; essa è caratterizzata dalla presenza di una fruttosuria che, dopo i pasti, può raggiungere anche i 2 g/100 ml, mentre a digiuno può mancare del tutto o essere rilevabile solo con metodi particolarmente sensibili. Si ritiene che tale affezione dipenda dalla carenza congenita della fruttochinasi epatica, enzima deputato a catalizzare la conversione del fruttosio a fruttosio-1-fosfato, prima tappa per la sua principale utilizzazione metabolica; nonostante tale carenza, ca. l'80% del fruttosio ingerito viene metabolizzato, probabilmente per l'azione vicaria di esochinasi tissutali che trasformano il fruttosio in fruttosio-6-fosfato, avviandolo quindi nella via glicolitica. L'importanza clinica di questa malattia consiste unicamente nella sua possibilità di essere confusa con una g. diabetica (Froesch).

b) *Intolleranza ereditaria al fruttosio.* - Si tratta di una malattia ereditaria dovuta a carenza della fruttosio-1-fosfato-aldolasi e che in alcuni casi si trasmette con carattere autosomico recessivo e in altri casi con carattere autosomico dominante, e che si manifesta di regola nell'infanzia nel corso di allattamento artificiale o al termine dell'allattamento al seno. Essa è caratterizzata dal fatto che l'ingestione di fruttosio o di cibi che lo contengono provoca nausea, vomito, anoressia, dolore epigastrico; nei casi più pronunciati insorgono i sintomi di una crisi ipoglicemica fino alle convulsioni e al coma (Froesch).

Col passare del tempo, se l'alimentazione non viene corretta, compaiono epatosplenomegalia, ittero, proteinuria, aminoaciduria, oltre che fruttosuria; lo sviluppo mentale è ritardato e le condizioni di nutrizione subiscono un progressivo deterioramento.

L'anomalia metabolica basale consiste nella carenza della fruttosio-1-fosfato-aldolasi epatica o in un difetto strutturale

della sua costituzione che ne impedisce l'attività; per conseguenza, il fruttosio-1-fosfato non può essere scisso in α -gliceraldeide e di-idrossi-aceton-fosfato, e si accumula nei tessuti più ricchi di fruttochinasi, cioè il fegato, l'intestino ed il rene, che ne subiscono il danno maggiore. L'ipoglicemia che segue alla somministrazione di fruttosio è dovuta ad un ostacolo alla immissione di glicoso in circolo da parte del fegato, per un'azione inibente sugli enzimi della glicogenolisi esplicata dall'accumulo di fruttosio-1-fosfato; l'insulinemia appare diminuita, al pari dell'utilizzazione periferica del glicoso.

La diagnosi della malattia è formulata in base al riscontro di ipoglicemia, ipofosfatemia (causata dal sequestro di fosfato per l'accumulo di fruttosio-1-fosfato), fruttosemia abnormemente elevata, con fruttosuria, ed incremento del piruvato e del lattato plasmatico successivo alla somministrazione di fruttosio per via endovenosa; la dose da impiegare è di 0,3 g/kg di peso corporeo e, di regola, non provoca disturbi soggettivi molesti, a differenza di quanto accade quando il fruttosio è assunto per os.

La terapia consiste nella drastica eliminazione di tutti i cibi contenenti fruttosio e, se ciò è fatto precocemente, la prognosi della malattia *quoad valetudinem* è ottima; tra l'altro, è segnalata la estrema rarità di carie dentaria, attribuita appunto alla completa eliminazione dei dolci. È da tenere presente la necessità di evitare dolcificanti contenenti sorbitolo, poiché questo in parte è trasformato in fruttosio ad opera della sorbitolodeidrogenasi epatica.

c) *Intolleranza familiare al fruttosio e al galattoso.* - È stata descritta da Dormandy e Porter nel 1961 e costituisce una condizione assai rara, caratterizzata dal fatto che l'ingestione di fruttosio o di galattoso produce spiccata ipoglicemia, senza alcun disturbo dell'apparato digerente.

2. *Galattosuria.* - Il galattoso, consumato nella dieta sotto forma di lattoso (formato appunto da glicoso e galattoso), è assorbito rapidamente dall'intestino e captato con avidità dal fegato; in presenza di ATP, la galattochinasi, presente nel cervello e nel rene, oltre che nel fegato, lo trasforma in α -galattoso-1-fosfato. In condizioni d'insufficienza epatica, il carico orale di galattoso provoca un incremento della galattosemia e della galattosuria più spiccata che di norma (la soglia renale del galattoso è di ca. 15 mg/100 ml).

Una galattosuria significativa è rilevabile in una malattia congenita, denominata *galattosemia* (v.). Questa è caratterizzata dalla carenza dell'enzima α -galattoso-1-fosfato-uridil-transferasi, deputato a catalizzare la trasformazione del galattoso-1-fosfato in glicoso-1-fosfato; in conseguenza di ciò, l' α -galattoso-1-fosfato si accumula in quantità abnorme nel fegato, nei neuroni, nel parenchima renale, nei globuli rossi e nel cristallino.

Per una più ampia trattazione dell'argomento v. GALATTOSEMIA.

3. *Lattosuria.* - Il lattoso può essere reperibile nelle urine di neonati in piccola quantità, probabilmente per un'abnorme permeabilità della mucosa e uno sviluppo incompleto delle disaccaridasi intestinali. Dopo la prima settimana di vita o poco più tardi, la quantità di lattoso ed, eventualmente, di saccarosio (spesso i due zuccheri compaiono insieme nelle urine) reperibile nelle urine non supera i 100 mg nelle 24 h; se questa quota viene superata, è assai probabile l'esistenza di qualche alterazione intestinale.

In alcuni casi si tratta di «lattosuria neonatale transitoria» attribuita ad una ritardata comparsa della lattasi intestinale; il bambino presenta vomito intenso, diarrea, febbre, lattosuria più o meno cospicua, talora associata a saccarosuria e/o aminoaciduria. Se si elimina il lattoso dalla dieta, i disturbi suddetti scompaiono e il bambino presenta uno sviluppo normale; dopo 8-10 settimane, o più tardi, la somministrazione di lattoso può essere ripresa senza alcun disturbo e senza lattosuria.

Sono stati pure descritti casi d'intolleranza ereditaria al lattoso, con sintomi simili a quelli sopra descritti, nei quali la lattosuria può essere presente o mancare (Lifshitz), ed è stato pure dimostrato che talora questo quadro clinico può manifestarsi nell'età adulta, spesso secondariamente ad altre affezioni del tubo digerente (gastroenteriti, sindromi da malassorbimento, etc.).

L'eliminazione di lattoso con le urine è molto comune negli

ultimi giorni della gravidanza e dopo il parto; inoltre, nel corso dell'allattamento, la lattosuria compare fisiologicamente. Si ritiene che il lattoso urinario in tal caso sia di origine endogena, prodotto dalle ghiandole mammarie, riassorbito nel sangue ed eliminato con le urine. La lattosuria della gravidanza non pone alcun problema clinico ad eccezione della sua differenziazione da una g. vera e propria.

4. *Saccarosuria.* - La presenza di saccarosio nelle urine può essere rilevata in età neonatale insieme a quella di lattoso (v. sopra: *lattosuria*) e anche per affezioni enteriche che compromettano l'attività delle varie disaccaridasi. Una deficienza selettiva di saccarasi, con intolleranza al saccarosio e saccarosuria, è molto più rara che non quella della lattasi (Neale et al., 1965).

È stata definita «saccarosuria alimentare» una sindrome caratterizzata da sete intensa, dimagrimento, eliminazione di urine ad elevata densità (1070), contenenti saccarosio e non altri zuccheri, senza disturbi significativi dell'apparato digerente; tale sindrome viene completamente curata mediante l'abolizione del saccarosio alimentare.

Esistono in letteratura diversi casi ben documentati di saccarosuria spiccata (anche fino a 200 g al giorno) e persistente anche dopo l'abolizione di saccarosio dalla dieta (Elmer et al., Rosenfeld et al.), nei quali si deve ammettere una sintesi endogena di saccarosio, apparendo di solito normale la tolleranza alimentare ai glicidi e l'attività della saccarasi intestinale. È di estremo interesse rilevare che i casi di saccarosuria descritti nella letteratura presentavano qualche affezione pancreatica, ma non vi è alcun elemento che consenta di collegare i due eventi.

5. *Pentosuria.* - Dopo ingestione di elevate quantità di frutta ad elevato contenuto in pentosi (uva, ciliege, susine), piccole quantità di pentosi possono essere riscontrate nelle urine (L-xiloso, L-arabinoso, L-xiluloso, D-riboso e D-ribuloso); anche nella distrofia muscolare progressiva si può avere l'eliminazione urinaria di piccole quantità di D-riboso, sebbene per la sua incostanza tale evenienza non costituisca una prova diagnostica di grande utilità (Towers et al.).

Esiste una malattia ereditaria denominata «pentosuria cronica essenziale», caratterizzata dalla perdita urinaria di 1-4 g di L-xiluloso al giorno (v. PENTOSURIA).

La malattia viene diagnosticata in base al reperto dell'eliminazione con le urine di sostanze riducenti che non sono glicosi e alla successiva identificazione del L-xiluloso mediante metodi cromatografici, enzimatici o spettrofotometrici.

Bibliografia

- Dormandy T. L., Porter R. G., *Lancet*, 1961, I, 1189.
 Elmer A. W., Krasowskaia M., Ptaszech L., *Acta Med. Scand.*, 1939, 101, 596.
 Field R. A., Skyler J. S., in Ellenberg M., Rigkin H., *Diabetes mellitus*, 1970, McGraw-Hill, New York, p. 546.
 Fine J., *Br. Med. J.*, 1965, 1, 1209.
 Froesch E. R., in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York, p. 131.
 Froesch E. R., Renold A. E., *Diabetes*, 1956, 5, 1.
 Gitzelmann R., *Lancet*, 1965, II, 670.
 Hiatt H. H., in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York, p. 119.
 Isselbacher K. J., Anderson E. P. et al., *Science*, 1956, 123, 635.
 Lifshitz F., *J. Pediatr.*, 1966, 69, 229.
 Neale G., Clark M., Levin B., *Br. Med. J.*, 1965, 2, 1123.
 Richardson R., Bitter R. S., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1932, 24, 362.
 Rosenfeld E. L., Lukomskaya I. S. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1965, 11, 195.
 Schwarz V., Goldberg L. et al., *Biochem. J.*, 1956, 62, 34.
 Schersten B., Fritz H., *J.A.M.A.*, 1967, 201, 949.
 Tower D. B., Peters E. L., Pogorelskin M. A., *Neurology*, 1956, 6, 37.
 Welsh G. W., Sims E. A., *Diabetes*, 1960, 9, 363.

GIUSEPPE CORSINI

CHIMICA CLINICA

Premessa

L'urina viene normalmente sottoposta ad esame preliminare (basato sul rilevamento di sostanze «riducenti»,

o sull'impiego di speciali cartine (v. sotto) per rivelare la presenza di glicoso. Altri zuccheri e molte altre sostanze «riducenti», dotate cioè della proprietà di ridurre, in soluzione alcalina e a caldo, gli ioni rameici, si possono trovare, normalmente o in particolari condizioni, nelle urine. Tali sostanze, di cui si dà un elenco parziale, in relazione alla loro importanza e frequenza (tab. I), interferiscono spesso nella determinazione del glicoso.

Per quanto riguarda più particolarmente gli zuccheri, giova ricordare che il galattoso è presente nelle urine dei bambini affetti da *galattosemia* (v.), condizione caratterizzata dalla mancata capacità di metabolizzazione del galattoso. Il lattoso è qualche volta presente nelle urine di donne durante il periodo dell'allattamento ed eccezionalmente verso la fine della gravidanza. Il fruttosio può essere presente nelle urine dopo ingestione di frutta, miele, sciroppi. Fruttosuria (v. sopra) è rilevabile in affezioni congenite, assai rare. I pentosi possono trovarsi nelle urine dopo ingestione di certe frutta, come ciliegie, prugne. Il maltoso può essere presente qualche volta assieme al glicoso nelle urine di pazienti affetti da diabete.

Metodi qualitativi per la determinazione del glicoso (e delle altre sostanze riducenti)

Trommer, nel 1841, introdusse per primo l'uso della reazione di riduzione dei sali rameici per la determinazione degli zuccheri nelle urine. Su questo principio, per oltre un secolo, si basarono la maggior parte delle tecniche che ebbero successo e diffusione nella pratica medica. Le metodiche per vari aspetti più importanti sono legate ai nomi di Fehling e di Benedict. Il metodo di Benedict (1944) rimane tuttora la prova qualitativa di routine più comune per le sostanze riducenti delle urine.

Metodo qualitativo di Benedict. - Il reattivo per il metodo qualitativo di Benedict è a base di ioni rameici complessati con citrato in soluzione alcalina. Il glicoso e le altre sostanze riducenti riducono gli ioni rameici a ioni rameosi, con formazione di idrato rameoso o di ossido rameoso.

Reattivo: si sciolgono 17,3 g di solfato di rame ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) in 100 ml di acqua calda. Si sciolgono 173 g di citrato di sodio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e 100 g di carbonato di sodio (Na_2CO_3) in ca. 800 ml di acqua, a caldo. Si lascia raffreddare e si versa, agitando, quest'ultima soluzione nella prima. Si porta al volume di 1 l. Il reattivo è stabile.

Procedimento: si mettono in una provetta 5 ml di reattivo e si aggiungono 0,5 ml di urina. Si agita e si pone la provetta in un bagno di acqua bollente per 5 min. Si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si osserva il colore. I risultati vengono rappresentati e interpretati come segue:

Colore	Indicazione	Concentrazione approssimativa g/100 ml
Azzurro	negativa	<0,1
Verde	tracce	0,25
Verde con precipitato giallo	+	0,5
Verde-scuro	++	1
Arancio-scuro	+++	1,5
Rosso-mattone	++++	2

In commercio è possibile reperire anche reattivi già pronti, sotto forma di compresse contenenti solfato anidro di rame, idrato di sodio, ac. citrico e bicarbonato di sodio. Se sono

TAB. I. SOSTANZE RIDUCENTI
EVENTUALMENTE PRESENTI NELL'URINA

Fruttosio	Corpi chetonici
Lattoso	Solfanilide
Galattoso	Ac. ossalico
Maltoso	Ac. ippurico
Xiloso	Ac. omogentisico
Riboso	Ac. glicuronico
Ac. urico	Formaldeide
Ac. ascorbico	Salicilati
Creatinina	
Cisteina	

aggiunte all'urina, danno una reazione simile a quella descritta per il metodo qualitativo di Benedict, e costituiscono un saggio non specifico per le sostanze riducenti.

Il procedimento è il seguente: si mettono 5 gocce di urina in una provetta, diluendo con 10 gocce di acqua. Si aggiunge una pasticca di reattivo e si scalda all'ebollizione. Dopo 15 sec si agita dolcemente e si confronta il colore della soluzione con una graduazione di colori indicati sulla confezione dalla stessa casa fornitrice del prodotto e corrispondenti approssimativamente a 0, 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2 g/100 ml di glicoso.

Identificazione degli zuccheri nelle urine

È evidente che l'applicazione del metodo descritto non può avere un valore significativo per le diagnosi specifiche delle meliturie. Queste infatti implicano una precisa identificazione delle sostanze riducenti, con analisi differenziate per ciascuno dei vari zuccheri che possono essere presenti. Le tecniche di separazione e d'identificazione degli zuccheri comprendono l'applicazione della prova della fermentazione, di reazioni chimiche specifiche, dell'analisi cromatografica.

Glicoso

L'identificazione del glicoso può essere raggiunta per mezzo della reazione enzimatica o della reazione dell'osazone.

Col **metodo enzimatico** (v. GLICEMIA), la glicoso-ossidasi ossida il glicoso ad ac. gluconico con formazione di acqua ossigenata. Successivamente l'acqua ossigenata, in presenza della perossidasi, ossida la *o*-toluidina trasformandola in un composto colorato. Come si è detto, si trovano in commercio cartine indicatrici usate per la determinazione qualitativa, specifica, del glicoso nelle urine, per via enzimatica. I reattivi tamponati opportunamente sono stati fatti assorbire in strisce di carta assorbente. Il procedimento è il seguente: si immerge la superficie della cartina che contiene il reattivo nell'urina e la si toglie immediatamente, facendo gocciolare via l'eccesso di liquido; dopo 10 sec si osserva il colore della superficie della cartina che è venuto a contatto con l'urina. Il campione dell'urina deve essere fresco. La sensibilità e la velocità della reazione possono essere influenzate dal pH dell'urina, dalla temperatura, dalla concentrazione di eventuali sostanze inibitrici presenti e dalla concentrazione dell'ac. ascorbico. Per questa ragione il saggio è valido solo nel senso qualitativo rispetto alla presenza o meno del glicoso, senza permetterne una stima quantitativa.

La **prova dell'osazone** si basa sulla reazione degli zuccheri con la fenilidrazina con formazione dei corrispondenti osazoni. Il glicoso e il fruttosio danno un osazone identico, che si presenta sotto forma di aghi cristallini di colore giallo-oro. Il fruttosio può venire differenziato dal glicoso con la reazione di Seliwanoff.

Fruttosio

L'identificazione del fruttosio viene raggiunta con la reazione di Seliwanoff. In una provetta si mettono 0,5 ml di urina e 5 ml di reattivo di Seliwanoff (50 mg di re-

sorcinolo in 33 ml di HCl concentrato, diluito ad 1 l). Contemporaneamente si possono apprestare due controlli, uno con urina sicuramente priva di fruttosio e uno con urina addizionata del 0,1% di fruttosio. Si scaldano le tre provette appena all'ebollizione. La presenza di fruttosio è rivelata dalla comparsa di una colorazione rossa e di un precipitato rosso solubile in alcol. È da tener presente che una concentrazione di glicoso del 2% dà la stessa colorazione corrispondente ad un contenuto del 0,1% di fruttosio. Inoltre la reazione è comune ai cheto-zuccheri.

Lattoso

Il lattoso, come il galattoso, reagisce positivamente al test dell'ac. mucico. Una prova per il lattoso è quella di Rubner: a 10 ml di urina si aggiungono 3 g di acetato di piombo. Si mescola e si filtra. Si porta il filtrato all'ebollizione e si aggiungono 2 ml di idrato di ammonio concentrato. Quando è presente lattoso appare una colorazione rosso-mattone seguita da formazione di un precipitato rosso.

Galattoso

L'identificazione del galattoso può essere fatta per mezzo della formazione di un idrazone, quando viene fatto reagire con *o*-toluil-idrazina, che si presenta in forma nettamente specifica. Il galattoso reagisce positivamente al test dell'ac. mucico. A 50 ml di urina si aggiungono 12 ml di ac. nitrico concentrato e si scalda in un bagno ad acqua bollente fino a ridurre il volume a 10 ml. La formazione di un precipitato cristallino bianco rivela la presenza di galattoso o lattoso.

Pentosi

I pentosi reagiscono positivamente al test di Bial. In una provetta si mettono 5 ml di reattivo di Bial (0,4 g di orcinolo disciolti in 200 ml di ac. cloridrico concentrato a cui è stato aggiunto 0,5 ml di una soluzione al 10% di cloruro ferrico) e 0,5 ml di urina. Si scalda all'ebollizione e si aspetta 5-10 min. In presenza di pentosi compare una colorazione verde, o un precipitato azzurro, quando la quantità è rilevante. La reazione però non è specifica in quanto possono interferire positivamente gli acidi uro-nici che si decompongono a caldo con ac. cloridrico formando pentosi.

Da Lasker e Enklewitz è stato proposto un metodo di identificazione dei pentosi per mezzo del reattivo di Benedict: 1 ml di urina viene aggiunto a 5 ml di reattivo in una provetta che viene posta in un bagno a 50 °C. Si nota il tempo che occorre per la formazione del precipitato giallo. Gli AA. riportano che i tempi relativi allo xilochetoso, fruttosio, xiloso, arabinoso, glicoso, lattoso, nella concentrazione di 0,3%, sono rispettivamente 4-8, 20, 43, 58, 68, 88 min. Tuttavia il tempo richiesto dalla reazione è inversamente proporzionale alla concentrazione dello zucchero. È stato descritto anche un metodo enzimatico per la determinazione dello xilochetoso, solo o in presenza di altri zuccheri, che si basa sulla specificità della NADP-xilitolodeidrogenasi.

Identificazione degli zuccheri per mezzo della cromatografia su carta

I test chimici indicati e usati per l'identificazione degli zuccheri presenti nelle urine in condizioni patologiche mancano spesso di specificità e quasi sempre la loro sensibilità non va al disotto dello 0,1% di zucchero. In qualche caso, come per il galattoso, informazioni oltre questo limite possono essere di considerevole importanza clinica. A questo punto la cromatografia (v.) può essere di inso-

stituibile utilità fornendo i mezzi per metodi che accomunano la specificità e la sensibilità necessarie. La cromatografia ascendente o discendente su carta può venire impiegata convenientemente per la separazione analitica degli zuccheri presenti nelle urine.

Si ritiene utile descrivere nei dettagli una delle tante metodiche di cromatografia su carta comunemente impiegate.

Apparecchiatura: vasca di vetro cilindrica con diametro di ca. 20 cm e alta ca. 45 cm, provvista di copertura a tenuta.

Reattivi: 1) solvente per la cromatografia: costituito da una miscela al 46% di *n*-butanolo, 31% di piridina, e 23% di acqua. Si mette nella vasca una quantità tale da raggiungere un'altezza di ca. 0,7 cm e si lascia equilibrare per almeno 30 min; 2) reattivo da spruzzare per il rilevamento delle macchie cromatografiche: sciogliere 0,5 g di ac. 3,5-dinitrosalicilico in 100 ml di soda al 4%; 3) soluzioni standard di zuccheri: sciogliere 1,75 g di glicoso, fruttosio, galattoso, maltoso, lattoso, xiloso, ciascuno in 100 ml di una soluzione di ac. benzoico allo 0,2%. Tali soluzioni sono stabili per mesi se tenute in frigorifero.

Procedimento: 1) quando necessario, diluire il campione dell'urina fino a che la concentrazione dello zucchero sia di ca. l'1%. Se la concentrazione è inferiore all'1%, aumentare proporzionalmente la quantità di campione da applicare per la cromatografia; 2) su di un foglio di carta Watman n. 1, approssimativamente di dimensioni 25 × 35 cm, tracciare con una matita una linea parallela al lato di 25 cm, a ca. 3 cm dal bordo. Segnare su questa linea, distanti fra loro almeno 2,5 cm, dei punti che indicheranno le posizioni di partenza dei campioni di riferimento dei vari zuccheri e del campione di urina; 3) applicare nei rispettivi punti 10 µl di ogni soluzione standard e del campione di urina, metà per volta, per mantenere il più piccolo possibile il diametro di espansione del liquido. Lasciare seccare completamente; 4) mettere la carta, arrotolata e fissata a forma di tubo, nella vasca, con la linea di applicazione dei campioni verso il fondo, e coprire la vasca. Lasciare sviluppare il cromatogramma per ca. 16 h, a temperatura ambiente; 5) togliere il foglio e tracciare una linea lungo il fronte del solvente. Lasciare seccare all'aria per ca. 4 h; 6) spruzzare il foglio con il reattivo all'ac. salicilico, e lasciare seccare all'aria per ca. 4 h; 7) mettere il foglio per 10 min in una stufa a 100 °C; gli zuccheri appaiono con macchie scure su fondo giallo; 8) misurare la distanza dalla linea di partenza di ogni macchia, e la distanza fra la linea di applicazione e la linea del fronte del solvente. Si calcola il rapporto, R_f , fra:

$$\frac{\text{distanza percorsa dalla macchia del soluto}}{\text{distanza percorsa dal fronte del solvente}}$$

I valori degli R_f variano leggermente da esperienza ad esperienza, e per questa ragione si debbono applicare ogni volta campioni di riferimento noti.

Valori approssimativi medi di R_f per alcuni zuccheri sono i seguenti:

lattoso	0,22
maltoso	0,28
galattoso	0,36
glicoso	0,41
fruttosio	0,46
xiloso	0,52

Metodi quantitativi per la determinazione del glicoso nell'urina

I metodi classici per la determinazione quantitativa del glicoso nell'urina (metodo di Benedict) non sono affatto specifici per tale zucchero, ma determinano piuttosto le sostanze riducenti presenti. Recentemente sono stati proposti diversi metodi fra cui quello enzimatico alla glicosio-ossidasi, assolutamente specifico per il glicoso (la metodica è quella descritta per il sangue, nella voce GLICEMIA, previa diluizione 1:100 delle urine), ed il metodo di Hultman che si basa sulla reazione con la *o*-toluidina.

Quest'ultimo attualmente ha raggiunto una notevole diffusione, anche se la reazione non è specifica per il glicoso, ma è sensibile a tutti gli aldosesi, fra cui, tuttavia, il glicoso è lo zucchero largamente predominante nelle urine.

Metodo di Benedict

Principio: si basa sulla riduzione degli ioni rameici con scomparsa del colore blu della soluzione e formazione di un precipitato bianco di solfocianato rameoso.

Reattivo: si sciolgono in ca. 800 ml di acqua 100 g di carbonato di sodio anidro, 200 g di citrato di sodio, e 125 g di solfocianato di potassio. Si sciolgono in ca. 100 ml di acqua 18 g di solfato di rame e si versa lentamente, agitando continuamente, questa soluzione in quella preparata precedentemente. Si aggiungono 5 ml di una soluzione al 5% di ferrocianuro di potassio, si raffredda e si porta ad 1 l; 25 ml di tale reattivo vengono ridotti da 50 mg di glicoso.

Procedimento: si diluiscono 10 ml di urina a 100 ml, con acqua, e un'aliquota si mette in una buretta graduata da 50 ml. In una capsula di porcellana si mettono 25 ml di reattivo, 10 g di carbonato di sodio anidro e un po' di pomice in polvere. Si scalda all'ebollizione mescolando con una bacchetta di vetro, fino a completo scioglimento del carbonato. Dalla buretta si fa scaricare gradualmente l'urina nella capsula di porcellana, fino a completa scomparsa del colore blu del reattivo.

Calcolo: « sostanze riducenti », espresse come g di glicoso/100 ml di urina, uguale a:

$$\frac{100}{\text{ml di urina diluita usata nella titolazione}} \cdot D \cdot 0,05$$

D essendo il fattore di diluizione dell'urina.

Metodo di Hultman, modificato

Reattivi: reattivo di Benedict per l'analisi qualitativa del glicoso nell'urina (v. sopra).

Reattivo alla o-toluidina: 5 g di tiourea e 90 ml di o-toluidina diluita a 1 l di ac. acetico glaciale.

Soluzione standard di glicoso: 100 mg/100 ml.

Procedimento: eseguire un test qualitativo per le sostanze riducenti col metodo di Benedict (v. sopra) e diluire il campione di urina, a seconda del risultato, come segue:

test qualitativo	diluizione
4 +	1:25
3 +	1:10
2 +	1:5
1 +	nessuna

Preparate 4 provette, distinte con x (campione), s (standard), b (bianco) e bx (bianco urina), porre 5 ml di reattivo alla toluidina nelle prime 3 provette e 5 ml di ac. acetico glaciale nella quarta. Aggiungere poi rispettivamente 0,2 ml di cam-

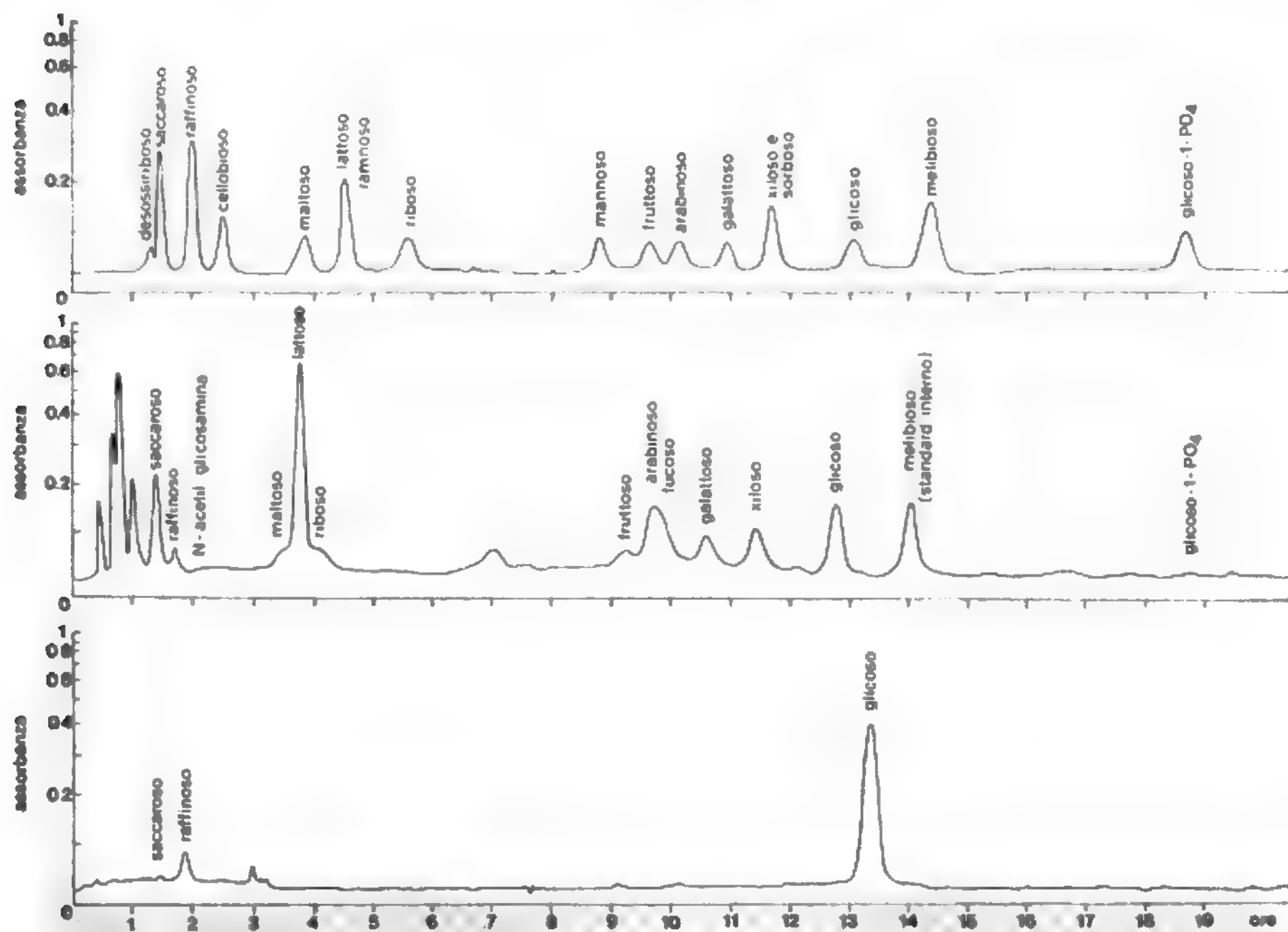


Fig. 1. Tipici cromatogrammi, ottenuti da una analisi automatica di zuccheri con cromatografia a scambio ionico, che mostrano la differenza tra l'urina e il siero di sangue. In alto: cromatogramma di una miscela standard di zuccheri (0,62 μ M ad eccezione del melibiosio e del glicoso-1-PO₄: 1,25 μ M). Al centro: cromatogramma ottenuto dalla analisi di un campione di urina (grandezza del campione: 12,4 ml). In basso: cromatogramma ottenuto da un campione di siero (grandezza del campione: 1,6 ml). Assorbanza a 490 nm. (Da Scott, ridisegnata).

pione diluito (come sopra descritto), 0,1 ml di soluzione standard e 0,1 ml di acqua, 0,2 ml di acqua, 0,2 ml di urina. Agitare e porre le provette in un bagno termostatico a 100 °C, lasciandovele per 10 min. Tolle le provette si lasciano raffreddare a temperatura ambiente. Si legge l'assorbanza del campione (Ax), dello standard (As) e del bianco urina (Abx) contro il bianco reagente. Si calcola la concentrazione del glicoso nell'urina, in g di glicoso/100 ml, dalla relazione:

$$\frac{Ax - Abx}{As} \cdot \frac{0,1}{1000} \cdot \frac{100}{0,2} \cdot D,$$

dove D rappresenta il fattore di diluizione.

Cromatografia a scambio ionico

Recentemente sono state sviluppate con successo tecniche cromatografiche su resine a scambio ionico, anioniche, in forma di borato, con colonne ad alta pressione, per la separazione e la determinazione quantitativa, automatica degli zuccheri (mono-, di- e trisaccaridi).

Il procedimento di separazione cromatografica è attuato mediante eluizione con tamponi borato, a gradiente di concentrazione e di pH o mediante eluizione scalare di tamponi borato a diversa concentrazione e a pH alcalino (sodio tetraborato-ac. borico, pH 8,5; la concentrazione varia da 0,170 a 0,845 M in ione borato). Il tampone borato è necessario per complessare i carboidrati e dare loro proprietà ioniche tali da permetterne la separazione per cromatografia a scambio anionico.

Il contenuto dello zucchero nell'eluato viene determinato mediante la reazione colorimetrica con ac. solforico e fenolo (od orcinolo).

Il sistema comprende anche: a) una colonna di reazione in cui vengono mescolati eluato e reagenti; b) un bagno di reazione a 100 °C in cui passa la miscela di reazione; c) un colorimetro con cella a flusso che misura in modo continuo l'assorbanza a 480-490 nm.

Questo sofisticato procedimento analitico è stato utilizzato anche per la determinazione degli zuccheri presenti nei fluidi fisiologici.

Un tipico cromatogramma che indica la differenza qualitativa del contenuto di zuccheri del siero e dell'urina è mostrato nella fig. 1.

Bibliografia

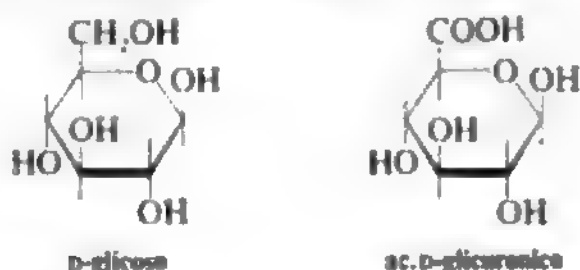
- Henry R. J., Cannon D. C., Wilkelman J. W., *Clinical Chemistry Principles and Technic*, 1974, 2 ed., Harper & Row, New York.
 Scott C. D., *Automated High Resolution Analyses for the Clinical Laboratory by Liquid Column Chromatography*, in Bodonsky O., Latner A. L. eds., *Advances in Clinical Chemistry*, XV, 1972, Academic Press, New York.

GINO MORISI

GLICURONICO ACIDO

F. *acide glycuronique*. - I. *glycuronic acid*. - T. *Glykuronsäure*. - S. *ácido glicurónico*.

L'ac. glicuronico è l'ac. uronico derivato dal glicoso, per ossidazione del gruppo alcolico primario terminale $-\text{CH}_2\text{OH}$ a gruppo carbossilico $-\text{COOH}$:



Per quanto riguarda le sue caratteristiche chimiche, basterà dire che, avendo il gruppo aldeidico, responsabile

delle reazioni caratteristiche del glicoso, liberamente reattivo, l'ac. g. ha molte delle proprietà del glicoso, e soprattutto le proprietà riducenti. Esiste nelle due forme anomeriche α e β ed è ossidabile ulteriormente ad ac. saccarico (ac. glucarico).

Come gli altri acidi uronici, anche l'ac. g. non si trova quasi mai in natura allo stato libero, ma esiste, nella forma isomera D, come costituente di molecole composte in cui esso è legato con legame glicosidico. Solo recentemente sono state scoperte alcune vie metaboliche che lo utilizzano come tale.

In ordine di tempo, i primi composti in cui è stata riconosciuta la presenza dell'ac. g., sono stati alcuni prodotti di disintossicazione (v. DETOSSICAZIONE). In seguito esso è stato identificato come componente di mucopolisaccaridi e di glicoproteine (v.). Infine è stato scoperto il suo ruolo di precursore dell'ac. ascorbico negli animali capaci di sintetizzare la Vit. C ed è stato chiarito un nuovo ciclo metabolico, la via del glicuronato-xiluloso, che ha l'ac. g. come importante intermediario. Non è invece ancora perfettamente conosciuto il meccanismo di formazione dell'ac. g. stesso dal glicoso. Esamineremo ora questi diversi aspetti della biochimica dell'ac. g. in maniera più particolareggiata.

Acido glicuronico come agente disintossicante

Gli animali usano l'ac. g. come mezzo per eliminare numerose sostanze, spesso tossiche, dall'organismo. Si tratta soprattutto di sostanze contenenti un $-\text{OH}$, o di tipo alcolico o fenolico o enolico, oppure un gruppo carbossilico; ma recentemente si è visto che anche sostanze provviste del gruppo aminico ($-\text{NH}_2$) o tiolico ($-\text{SH}$) sono capaci di reagire con l'ac. g. In tutti i casi è caratteristico che il gruppo reattivo sia collegato a un nucleo aromatico, che rende poco solubile in acqua, e quindi difficilmente eliminabile come tale, la sostanza. Il prodotto di disintossicazione si genera dalla formazione di un legame β -glicosidico tra il carbonio emiacetalico dell'ac. g. e il gruppo ossidrilico o carbossilico o aminico o tiolico della sostanza da eliminare. Il glicoside, ac. glicuronico o β -glicuronide, può essere allora escreto con l'urina e con la bile perché, essendo provvisto di un gruppo acido, è considerevolmente più solubile della sostanza non coniugata. Se il gruppo accettore dell'ac. g. è un ossidrilico, alcolico o fenolico o enolico, il glicuronide è detto di tipo *etere*; se è un gruppo carbossilico, di tipo *estere*: ad ogni modo identici sono il meccanismo di formazione e di scissione, in cui intervengono gli stessi enzimi per ambedue i tipi di glicuronidi. La sintesi avviene ad opera della *glicuroniltransferasi*, che catalizza il trasferimento di un residuo di ac. g. dal donatore, che è l'ac. uridindifosfoglicuronico (UDPGA, in cui l'ac. uronico è legato con legame α -glicosidico al nucleotide uridindifosfato), all'accettore, ROH o RNH_2 :



L'UDPGA si forma per deidrogenazione dell'UDP-glicoso (UDPG), ad opera dell'*UDPG-deidrogenasi*.

Nei glicuronidi il legame è β -glicosidico e può essere scisso dalle *β -glicuronidasi*.

Tra i fenoli, gli alcoli e gli enoli coniugati dall'ac. g. nell'organismo, vi sono sostanze estranee all'organismo, introdotte soprattutto a scopo medicamentoso, come la canfora, il cloralio idrato, il mentolo, la morfina, ma anche molecole endogene che devono essere eliminate. Tali sono i prodotti tossici del metabolismo proteico della flora intestinale riassorbiti dall'organismo, come il fe-

nolo, lo scatossile e l'indossile, e gli ormoni steroidi, soprattutto gli estrogeni e i corticosteroidi, che vengono prima parzialmente modificati e poi escreti nell'urina sotto forma di glicuronidi. I glicuronidi di tipo etere delle sostanze endogene sono responsabili di una costante quota giornaliera di ac. g. che si ritrova nelle urine e che ammonta a ca. 0,5-1 g. Le amine aromatiche più importanti eliminate sotto forma di glicuronidi sono i sulfamidici. Fra i glicuronidi di tipo estere eliminati con l'urina sono quelli dell'ac. benzoico e dell'ac. fenilacetico, importanti perché sono idrolizzati in alcali, dando ac. g. libero, che

riduce i comuni reattivi usati per la determinazione della glicosuria (v. GLICOSURIE) e quindi interferisce con il dosaggio del glicoso nelle urine. A questo proposito va ricordato che ac. g. e glicuronidi possono essere rivelati e misurati, distinguendoli così dagli altri riduttori urinari, mediante una reazione colorata con naftoresorcinolo a caldo in HCl concentrato. Ma il più importante glicuronide di tipo estere non è escreto con l'urina, bensì nel tubo intestinale con la bile. Si tratta del diglicuronide della bilirubina (v. BILIRUBINEMIA), il prodotto di degradazione della parte protetica delle emoproteine, che viene

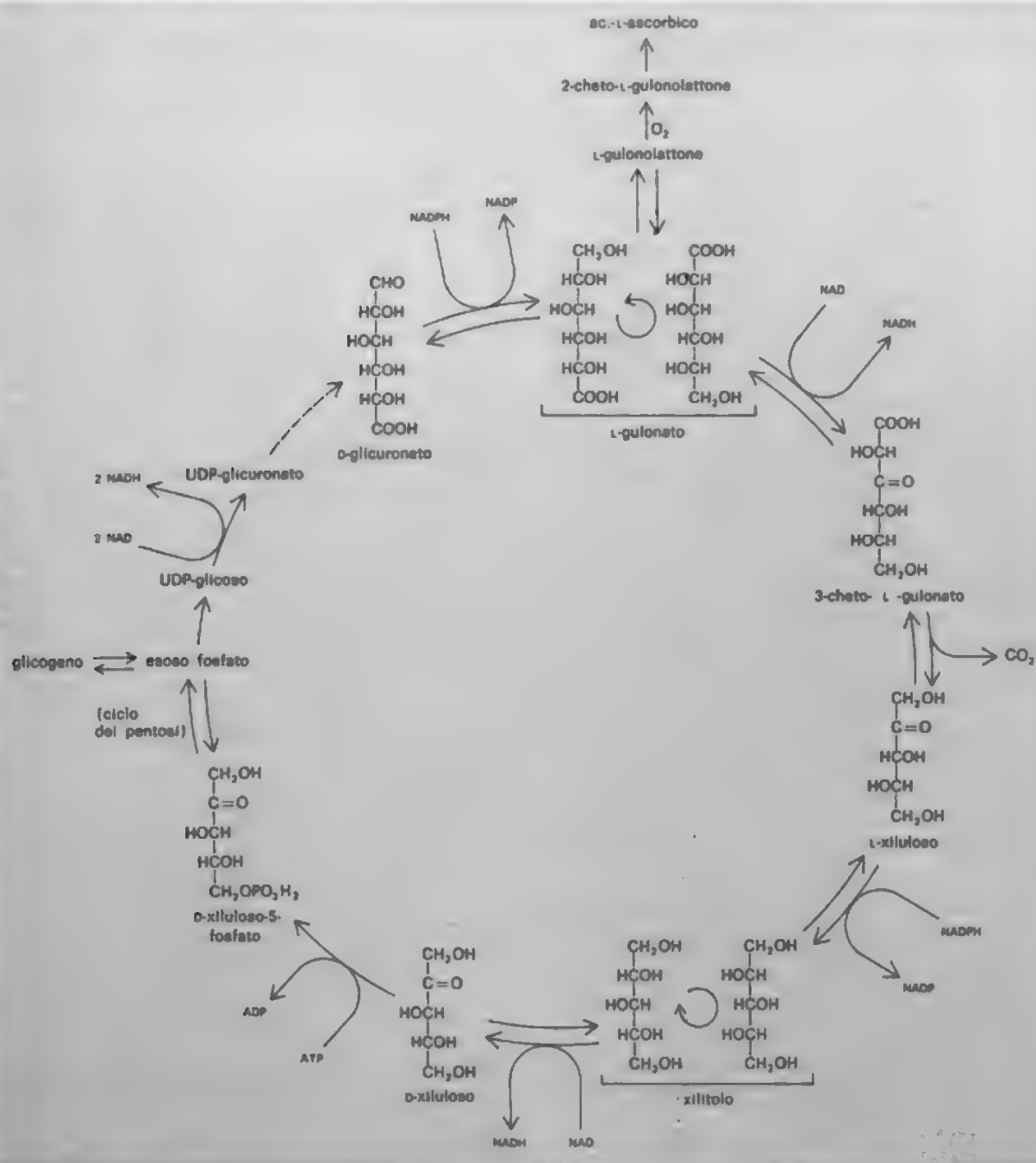


Fig. 1. Ciclo del glicuronato-xilitolo (v. testo, a col. 436).

trasportata nel plasma legata all'albumina. Nel fegato essa è liberata da questo legame e concentrata nel citoplasma dell'epatocita, dove avviene la coniugazione con l'ac. g. I gruppi accettori sono i carbossili delle due catene laterali di ac. propionico della bilirubina. Questa reazione trasforma la bilirubina dalla forma « indiretta », cioè determinabile con il diazoreagente di van den Bergh solo dopo trattamento con alcol, che la solubilizza, nella forma « diretta », cioè reattiva rapidamente in soluzione acquosa. La forma « diretta » è escreta con la bile, con un meccanismo non chiarito ma che comunque esclude l'escrezione della bilirubina non coniugata. In certe malattie epatiche si ritrova nel sangue anche una forma parzialmente coniugata di bilirubina, il monoglicuronide, che avendo una solubilità in acqua intermedia fra le due precedenti è responsabile delle diazo-reazioni cosiddette « dirette ritardate ».

Sia la glicuronil-transferasi che le β -glicuronidasi, essendo gli enzimi regolatori d'importanti fenomeni di controllo endogeno (ad es., la bilirubina libera è assai tossica per i centri nervosi ■ gli ormoni steroidi hanno potenti azioni su distretti essenziali del metabolismo), sono stati recentemente oggetto di numerose osservazioni che confermano e chiariscono il ruolo funzionale dell'ac. g. La *glicuronil-transferasi* ha sede essenzialmente nel reticolo endoplasmatico epatico, ma ■ presente anche nel rene e nella mucosa gastrica; sono queste perciò le sedi dei processi di glicuronilconiugazione. La sua attività può essere indotta da parecchie delle sostanze candidate alla coniugazione ed ■ inibita dai prodotti della coniugazione stessa, ad es., dai glicuronidi steroidi presenti in gran quantità nel plasma durante la gravidanza. Essa è scarsamente attiva nel feto ■ nel neonato, come del resto anche l'UDPG-deidrogenasi, e queste carenze sono responsabili del lieve ittero fisiologico dei neonati, che non è emolitico ed è dovuto alla bilirubina libera che si accumula nel plasma non potendo passare nella bile. Esistono anche difetti genetici di glicuronil-transferasi (*malattia di Crigler-Najjar* o iperbilirubinemia non emolitica costituzionale).

Le β -glicuronidasi sono abbastanza ubiquitarie nell'organismo, e si trovano nella frazione subcellulare dei lisosomi e dei microsomi. Esse sono indotte dagli ormoni estrogeni e dal testosterone, almeno negli animali da esperimento. Vengono usate in diagnostica per idrolizzare i glicuronidi urinari in sostituzione della meno soddisfacente idrolisi con acido minerale a caldo.

Acido glicuronico come costituente di polisaccaridi

L'ac. g. è componente di numerosi eteropolisaccaridi, soprattutto dei mucopolisaccaridi, la cui principale caratteristica chimica è rappresentata da una struttura costituita dall'alternarsi di molecole di ac. uronico e di amino zuccheri. Essi sono: l'ac. ialuronico (v. IALURONICO ACIDO), composto di D-glicosamina e ac. D-glicuronico uniti con legame β -glicosidico; il *condroitinsolfato*, costituente principale della cartilagine, costituito da D-galattosamina e ac. D-glicuronico, con legame β -glicosidico; l'*eparina* (v.), anticoagulante fisiologico, contenente fra l'altro D-glicosamina e ac. D-glicuronico; l'ac. *teicuronico*, polisaccaride della parete cellulare di *Bacillus subtilis*. L'ac. g. è contenuto anche nei polisaccaridi delle alghe verdi, e nei polisaccaridi delle capsule batteriche. È spesso presente nella componente glicidica delle glicoproteine (v.).

Acido glicuronico nel metabolismo

L'importanza metabolica dell'ac. g. risiede principalmente nel suo ruolo di intermediario nelle sequenze metaboliche

che vanno dal glicoso all'ac. ascorbico (negli animali capaci di sintetizzare la Vit. C) e all'alcol a 5 atomi di carbonio xilitolo. Per quanto riguarda la prima l'ac. g. si trasforma in ac. gulonico per mezzo di NADPH che ne riduce la funzione aldeidica ad alcolica; l'ac. gulonico è il diretto precursore dell'ac. ascorbico con una serie di reazioni che mancano nella cavia e nei primati. Per quanto riguarda la seconda sequenza, essa è importante perché la carenza ereditaria di xilitolo-deidrogenasi porta alla condizione morbosa nota con il nome di pentosuria, caratterizzata dall'eliminazione giornaliera di 1-4 g di xiluloso con le urine (v. GLICOSURIE). Queste vie metaboliche interessanti l'ac. g. sono state coordinate in un unico ciclo, detto ciclo del *glicuronato-xilitolo* (fig. 1).

I passaggi rappresentati da una freccia tratteggiata indicano i punti non ancora completamente chiariti. Come si vede essi comprendono proprio l'origine dell'ac. g. libero dal glicoso. Si pensa che esso abbia origine dall'UDPGA, cioè dalla molecola che, come è stato sopra ricordato, fornisce l'ac. g. ai β -glicuronidi dell'urina e della bile, ■ serve anche come donatore di residui glicuronilici per i mucopolisaccaridi. Questa derivazione sarebbe provata dal fatto che sostanze che, essendo eliminate come glicuronidi, inducono la sintesi del nucleotide, aumentano anche l'escrezione di ac. ascorbico nel ratto e di xiluloso nell'uomo pentosurico. Secondo gli AA. favorevoli a questa origine dell'ac. g., esso si formerebbe dall'UDPGA tramite un composto intermedio che potrebbe essere un ac. glicuronico-1-fosfato o un glicuronide, i quali verrebbero poi idrolizzati o da una fosfatasi o

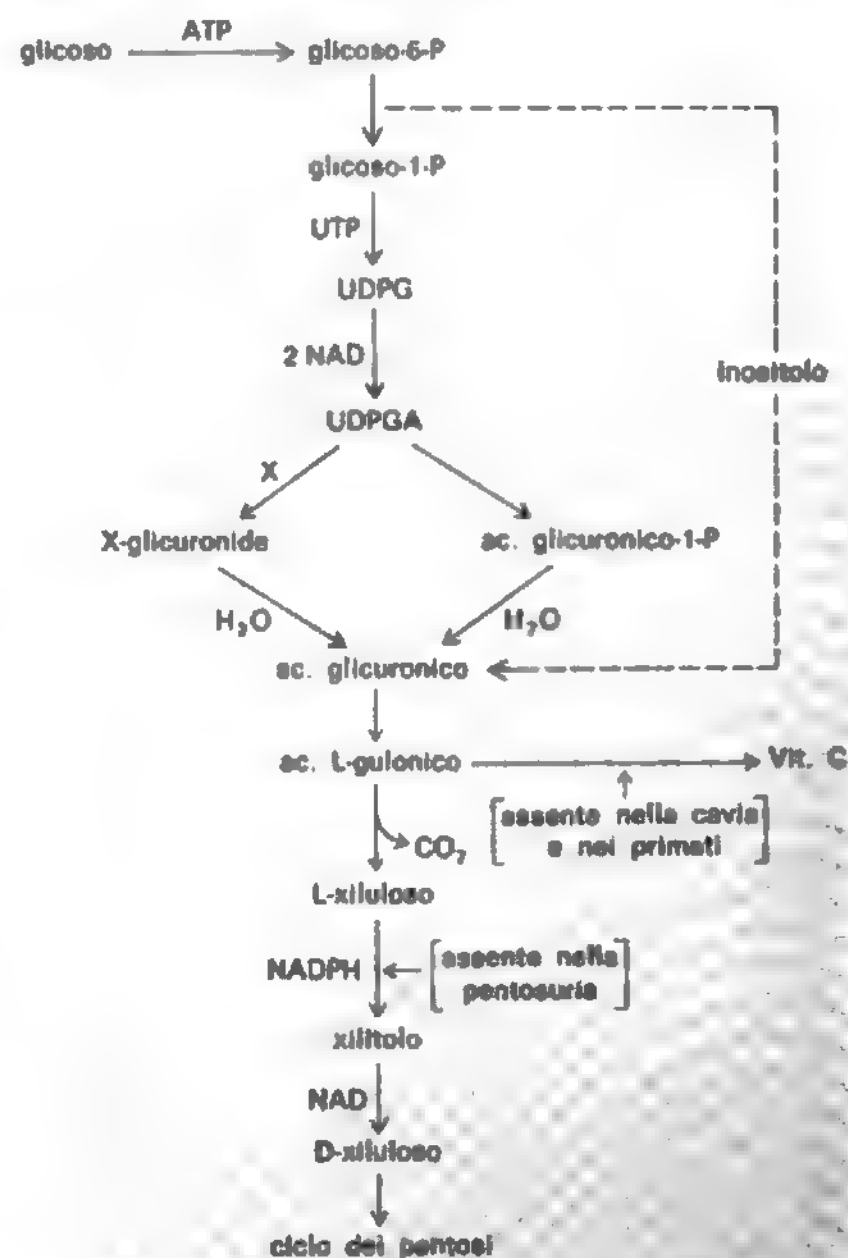


Fig. 2. Possibile derivazione dell'ac. g. dal glicoso.

da una β -glucuronidasi (fig. 2). Non si può tuttavia escludere come fonte dell'ac. g. l'alcol ciclico inositolo, che può essere sintetizzato dal glicosio e trasformato in ac. g. da alcuni tessuti animali.

Quanto alla funzione del ciclo del glicuronato-xilitolo negli organismi che non producono Vit. C, essa non può essere essenziale, dato che il soggetto pentosurico non soffre alcun disturbo. Potrebbe servire a livello delle xilitolo-deidrogenasi, che possono avere sia il NAD che il NADP come coenzimi, per trasferire idrogeno dal NADP al NAD, e permettere così l'ossidazione intramitocondriale degli equivalenti di riduzione legati al NADP.

L'ac. g. può essere ossidato ad ac. glucarico nell'organismo per mezzo dell'*urolattonasi*, che lo trasforma nel suo lattone, il quale a sua volta è deidrogenato per mezzo della *glicuronolattone-deidrogenasi* NAD-dipendente. Si forma il lattone dell'ac. glucarico, che poi si idrolizza ad ac. glucarico.

Bibliografia

- Dutton G. J., *Glucuronic Acid, Free and Combined*, 1966, Academic Press, New York.
 Florkin M., Stotz E. H. eds., *Comprehensive Biochemistry*, V, 1963, XVII, 1969, Elsevier, Amsterdam.
 White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1968, McGraw-Hill, New York.

GIUSEPPE ROTILIO

GLIOBLASTOMA: V. NERVOSO TESSUTO; ENDOCRANICI TUMORI (V, 1936; 1945; 2061).

GLIOMA: V. NERVOSO TESSUTO; ENDOCRANICI TUMORI (V, 1936; 1945; 2059).

GLOBULINA ANTIEMOFILICA

f. *globuline antihémophilique*. - t. *antihemophilic globulin*. - t. *antihämophilisches Globulin*. - s. *globulina antihemofilica*.

La globulina antiemofilica è una glicoproteina del plasma umano normale che porta l'attività del fattore VIII della coagulazione del sangue. I complessi proteici con attività di fattore VIII che si possono isolare dal plasma umano contengono anche l'attività del fattore von Willebrand e, iniettati in animali, stimolano la produzione di anticorpi specifici; essi hanno cioè un'attività antigene che viene indicata come « antigene correlato al fattore VIII ».

Legaz *et al.*, utilizzando fattore VIII purificato ca. 500 volte da crioprecipitato (v.) di plasma umano, hanno trovato che il suo peso molecolare, determinato con il metodo dell'equilibrio di sedimentazione, è di $1,12 \cdot 10^6$, e che le molecole di fattore VIII sono formate da subunità di p. m. 240.000 (determinato per elettroforesi in gel di poliacrilamide con SDS [Sodio Dodecil Solfato]).

Shapiro *et al.*, utilizzando fattore VIII altamente purificato, ridotto con beta-mercaptoetanolo e analizzato con elettroforesi in gel di poliacrilamide con SDS e con il metodo dell'equilibrio di sedimentazione, hanno trovato che le subunità avevano, rispettivamente con i due metodi, un p. m. di 195.000 e 202.000.

Marchesi *et al.*, usando fattore VIII purificato da crioprecipitato, hanno trovato che esso è una macromolecola glicoproteica risultante dall'unione di subunità di p. m. 240.000 contenenti 1% di ac. sialico, 2,80% di esosamina, 1-2% di esosi e meno del 5% di lipidi; la composizione in aminoacidi risultava quella riportata nella tab. I.

Questa e altre ricerche simili hanno portato alcuni a pensare che il fattore VIII sia una singola macromolecola formata da subunità con tutte le attività sopra descritte, mentre altri hanno ritenuto che si tratti di un complesso formato da due molecole di cui una, di alto p. m. con

TAB. I.

Aminoacidi	mmoli/g di proteina
aspartico	1,03
glutammico	0,946
treonina	0,461
serina	0,700
prolina	0,644
alanina	0,506
glicina	0,772
valina	0,639
metionina	0,087
isoleucina	0,345
leucina	0,488
tirosina	0,193
fenilalanina	0,253
lisina	0,437
arginina	0,358

attività von Willebrand, trasporta l'altra di più basso p. m. (240.000) con l'attività del fattore VIII, e altri ancora hanno pensato che siano in gioco due distinte macromolecole formate da subunità legate da ponti disolfuro.

Recentemente, Newman, Harris e Johnson (1976), usando plasma freschissimo e l'ultrafiltrazione quantitativa rapida, hanno potuto dimostrare che le proteine native che portano l'attività del fattore VIII e quella von Willebrand sono entità separate e hanno, rispettivamente, un p. m. di ca. 240.000 e ca. 280.000. Essi hanno potuto anche dimostrare che la permanenza a bassa temperatura (4 °C) determina l'aggregazione delle molecole; così si spiega perché precedentemente il p. m. del fattore VIII, ottenuto dai crioprecipitati, era stato trovato molto più alto: nei crioprecipitati, in realtà, sarebbero presenti aggregati di molecole di p. m. 240.000 e 250.000 ca. e non macromolecole di p. m. superiore al milione, composte da subunità di 240.000 di p. m.

Nelle comuni preparazioni di crioprecipitato la g. a. è scarsamente concentrata; è prescritto che esse debbono contenere non meno di 3 unità di fattore VIII per ml, essendo la concentrazione nel plasma normale di 1 U. per ml.

Preparazioni molto più concentrate e purificate possono essere ottenute per mezzo della precipitazione con PEG (glicole di polietilene) o glicina, ma in questi casi la perdita di fattore VIII, durante il processo di purificazione, è molto alta: si può recuperare anche solo il 10% della quantità di fattore VIII presente nel plasma di partenza.

Le preparazioni purificate e concentrate sono molto richieste perché facilitano la terapia essendo somministrabili con una comune iniezione endovenosa dato che forti quantità di fattore VIII sono contenute in un volume molto piccolo.

Poiché, però, la produzione di tali preparazioni altamente purificate comporta perdite troppo forti della sostanza, oggi, in linea di massima, si preferisce produrre preparazioni più concentrate rispetto a quelle prodotte artigianalmente, ma non altamente purificate, anche perché altrimenti si rischierebbe, almeno in certe regioni, di non avere prodotti sufficienti per tutti i malati che ne hanno bisogno.

V. anche: COAGULANTI (IV, 245); COAGULAZIONE DEL SANGUE (IV, 248); CRIOPRECIPITATO (IV, 1496); EMOFILIA (V, 1391).

GLOBULINE

Bibliografia

- Legaz M. E., Schmer G. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1973, **248**, 3946.
 Marchesi S. L., Shulman N. R., Gralnick H. R., *J. Clin. Invest.*, 1972, **51**, 2151.
 Newman J., Harris R. B., Johnson A. J., *Nature*, 1976, **263**, 612.
 Shapiro G. A., Andersen J. C. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1973, **52**, 2198.

IGNAZIO LIOTTA

GLOBULINE

F. *globulines*. - I. *globulins*. - T. *Globuline*. - S. *globulinas*.

Generalità e cenni storici

Le globuline rappresentano una grande e importante classe di proteine semplici, alcune delle quali sono solubili in acqua (*pseudoglobuline*) e altre in soluzioni acquose saline diluite (*euglobuline*).

Precipitano in soluzioni quasi sature di sali neutri quali NaCl, Na₂SO₄, MgSO₄, e in soluzione semisatura di (NH₄)₂SO₄. Generalmente coagulano al calore. Molte sono state isolate in forma cristallina. Contengono tutti gli aminoacidi comuni delle proteine; la tireoglobulina è tipica per il suo contenuto di aminoacidi iodati.

Sono largamente diffuse, di solito associate con l'albumina. Negli animali sono presenti nei liquidi interstiziali, nei muscoli, e forse in tutto il protoplasma. Sono presenti nel latte e nelle uova. Nelle piante si trovano a concentrazioni elevate nei semi.

La storia della scoperta delle g. s'inizia agli albori della chimica delle proteine, tra il 1840 e il 1900, quando si credeva che le g. derivassero dall'albumina. Nel 1859 Denis scoprì che molte sostanze proteiche sono solubili in soluzioni di sali neutri. Tra il 1862 e il 1884 Ritthausen estrasse molte g. dai semi di piante e la sua ricerca fu proseguita da Osborne *et al.* dal 1891 al 1924. La legumina del pisello fu estratta per la prima volta da Braconnot nel 1827 e Maschke nel 1858 isolò dalla nocciolina brasiliana la eccelsina in forma cristallina. Altre g. isolate in forma cristallina sono: l'edestina (Ritthausen, 1881), la faseolina (Osborne e Campbell, 1894), l'aversalina (Osborne, 1892), la cucurbitina (Grüber, 1881), la pomelina (Saunders, 1931) e l'eveina (Archer, 1960).

La presenza di una g. nel siero di sangue fu dimostrata per la prima volta da Panum nel 1852. Il fibrinogeno (v.), scoperto nel plasma da Denis nel 1859, fu identificato come una g. da Hammerstan nel 1879. Nel 1886 Pohl stabilì le differenze tra euglobuline e pseudoglobuline sieriche in base alla solubilità, differenze che furono confermate da Marcus nel 1899 mediante dialisi. Nel 1937 Tiselius propose la nomenclatura di α , β e γ -g. in base alla mobilità elettroforetica. L'inadeguatezza di questo sistema divenne evidente quando Hewitt (1934-38) dimostrò la presenza nel siero di mucoproteine e Macheboeuf (1939) di lipoproteine. Cohn *et al.* (1940-50) svilupparono tecniche di frazionamento mediante cromatografia ed elettroforesi, che portarono alla identificazione di molte altre proteine plasmatiche quali le crioglobuline (v. CRIOGLOBULINEMIE) (Wertheimer e Stein, 1944), il plasminogeno (Christensen, 1945), la transferrina (v.) (Schade e Caroline, 1946), l'accelerina (Ware *et al.*, 1947), la proteina C reattiva (v.) (McCarty, 1947), la ceruloplasmina (v.) (Holmberg e Laurell, 1948), le macroglobuline (v. MACROGLOBULINEMIE) (Waldenström, 1952), l'inibitore della tripsina (Shulman, 1955), la g. antiemoflica (Seegers *et al.*, 1958) e le immunoglobuline (v.) (Heremans, 1959-60).

Una g. del latte fu evidenziata per la prima volta da Sebelien nel 1885 e cristallizzata da Palmer nel 1934. Smith, nel 1946, dimostrò la presenza di un'immunoglobulina nel colostro. Nel 1928 Heketoen e Cole accertarono per primi la presenza di g. nel bianco d'uovo, e Cannan e MacInnes nel 1940 ne separarono elettroforeticamente tre, denominate G1, G2, G3. G1 era il lisozima (v.) (enzima litico) già scoperto da Fleming nel 1922 e così chiamato per la sua attività batteriolitica. G2 e G3 sono g. tipiche.

La presenza di proteine nel tuorlo d'uovo era già stata di-

mostrata da Fourcroy nel 1782, ma solamente nel 1908 Plimmer vi identificò una g. e la denominò livetina. Martin *et al.* dimostrarono nel 1957 che essa esiste in tre forme: α , β e γ . Berzelius nel 1830 scoprì una g., che chiamò cristallina, nella lente del cristallino. Morner (1894) distinse la presenza di una α - e una β -cristallina.

La tireoglobulina fu isolata dalla ghiandola tiroide da Oswald nel 1901. Il gruppo prostetico attivo, la tiroxina, fu scoperto da Harington e Salter nel 1930 e la triiodotirpina da Roche *et al.* nel 1952.

Una g. muscolare, la miosina, fu evidenziata da Kühne nel 1859. Szent-Györgyi, nel 1941, distinse due miosine, A e B, di cui la seconda fu chiamata actomiosina (v. MUSCOLO). L'azione adenosintrifosfatase della miosina A fu dimostrata da Engelhardt e Ljubimova nel 1939. Sono state identificate anche altre g. muscolari quali la g. X da Weber e Meyer nel 1933, le actine G e F da Straub nel 1942-43 e la tropomiosina da Bailey nel 1948. La tropomiosina è stata separata in due frazioni denominate A (paramiosina) e B.

Le proteine urinarie della mielomatosi furono evidenziate per la prima volta da Bence Jones nel 1847 e cristallizzate da Magnus-Levy nel 1900. Le proteine sieriche corrispondenti sono associate con le immunoglobuline.

Distribuzione

Le g. dei semi sono distribuite come segue:

	seme	% rispetto alle proteine totali
Monocotiledoni:	orzo	10-20
	mais	5-6
	avena	80
	riso	2
	segala	5-10
	grano	6-10
Dicotiledoni:	grano saraceno, cotone, arachidi, soia, zucca, etc.	85-95

Nella chiara d'uovo di gallina l'ovoglobulina costituisce ca. il 10% e il lisozima il 2,8% delle proteine totali; nel tuorlo la livetina il 20-25%. La lattoglobulina bovina rappresenta ca. il 20% delle proteine totali del latte e il 50% delle proteine totali del colostro.

La miosina A costituisce ca. il 50%, l'actina il 12-15% e la g. X ca. il 20% delle proteine muscolari. Nella lente del cristallino, l' α -cristallina rappresenta il 31% e la β -cristallina il 53% delle proteine totali.

Nel plasma umano normale con proteine totali di 6-8 g%, la distribuzione delle g. è, approssimativamente, la seguente:

α_1 -globuline	5%
α_2 -globuline	8%
β -globuline	13%
γ -globuline	11%
fibrinogeno (ϕ)	6%

(Nella fig. 1, che si riferisce al siero di sangue, non appare, ovviamente, il fibrinogeno).

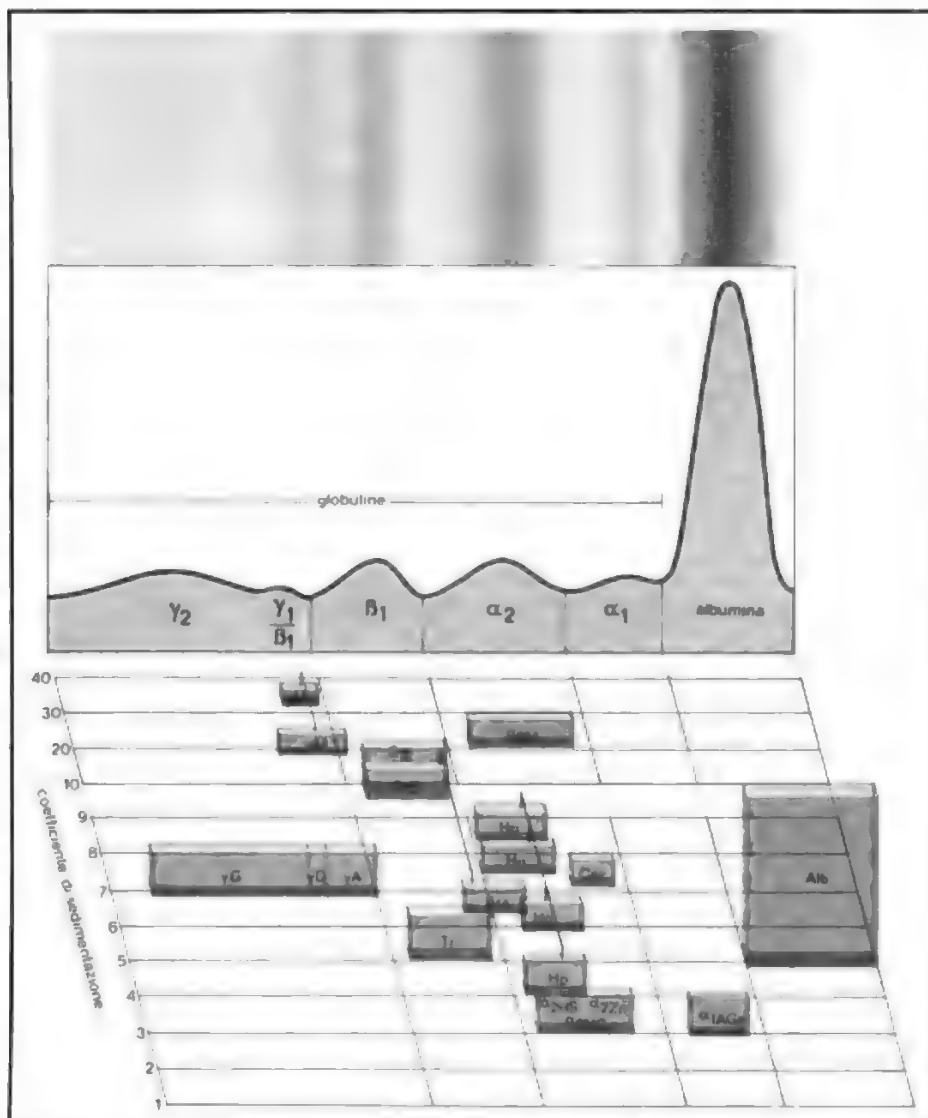
L'accelerina raggiunge valori inferiori allo 0,7% delle plasmoproteine totali. La proteina C reattiva è assente nel siero normale e la properdina costituisce meno dello 0,03% delle proteine del siero.

Proprietà

Molte g. sono state isolate allo stato cristallino mediante dialisi, per raffreddamento di una soluzione proteica saturata o per salatura; per es. le g. dei semi: edestina, eccelsina, faseolina, avenalina, cucurbitina, pomelina ed eveina, la β -lattoglobulina, il lisozima, la tropomiosina, alcune g. sieriche e le proteine di Bence Jones (v. BENCE JONES,

Fig. 1. Rappresentazione schematica delle g. presenti nel siero umano normale: non tutte le frazioni globuliniche sono rappresentate (ad es. non sono indicate alcune frazioni del complemento né la properdina; ovviamente manca anche il fibrinogeno in quanto l'analisi si riferisce al siero e non al plasma). *In alto*: separazione elettroforetica su carta delle proteine sieriche di sangue umano normale. *Al centro*: tracciato della scansione densitometrica della stessa. *In basso*: schema delle frazioni di alcune g. (e dell'albumina) ottenibili mediante ultracentrifugazione.

Alb: albumina;
 $\alpha_1\text{Acp}$: α_1 -glicoproteina acida;
 $\alpha_2\text{M}$: α_2 -macroglobulina;
 $\alpha_2\text{HS}$: α_2 -glicoproteina;
 $\alpha_2\text{Zn}$: Zn- α_2 -glicoproteina;
 $\alpha_2\text{Ncp}$: α_2 -neuraminoglicoproteina;
 $\beta_1\text{A}$: $\beta_1\text{A}$ globulina (componente C3c del complemento);
 $\beta_1\text{C}$: $\beta_1\text{C}$ globulina (componente C3 del complemento);
 $\beta_1\text{E}$: $\beta_1\text{E}$ globulina (componente C4 del complemento);
 Cer: ceruloplasmina;
 Hp: aptoglobina;
 Tr: transferrina;
 γG : γG -immunoglobulina;
 γM : γM -immunoglobulina;
 γA : γA -immunoglobulina;
 γD : γD -immunoglobulina.



PROTEINE DI). Tutte le g. sono solubili in soluzioni acquose saline, per es. in NaCl al 5-10%, e le pseudoglobuline anche in acqua e in soluzioni saline molto diluite, come le proteine di Bence Jones, il fibrinogeno, la ceruloplasmina, la cristallina, la tropomiosina, la miosina A, il lisozima, la livetina. Precipitano generalmente in soluzioni di sali neutri quali NaCl, Na_2SO_4 , etc., vicino alla saturazione e in $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a ca. il 70% di saturazione, a $\approx 20^\circ\text{C}$. La tropomiosina e il lisozima precipitano in soluzioni di $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ a concentrazioni superiori al 50% di saturazione. La lattoglobulina, per quanto riguarda la sua solubilità, si comporta come l'albumina. La maggior parte delle g. precipitano in etanolo al 50% (v/v). In soluzione acquosa coagulano per riscaldamento a 100°C , tranne la legumina e le proteine di Bence Jones urinarie. La maggior parte è stabile a pH tra 6 e 10. A valori di pH superiori a 10 e inferiori a 4-6 sono soggette a processi di denaturazione in relazione anche alla forza ionica del solvente.

Per quanto concerne alcune altre proprietà fisiche delle g., la molecola può essere essenzialmente globulare, come nelle g. dei semi, oppure decisamente fibrosa come nel fibrinogeno, plasminogeno, miosina A, F-actina e

actomiosina. Le costanti di sedimentazione possono raggiungere valori elevati fino a 200 S per l'actomiosina e a 17-20 S per le macroglobuline e per la tireoglobulina. Il punto isoelettrico, pI , è di solito compreso tra 5 e 7; quello del lisozima eccezionalmente è uguale a 11. Le determinazioni della configurazione elicoidale delle catene polipeptidiche indicano che l' α elica è assente nell' α -cristallina e presente per il 35-63% nella β -cristallina, per il 56-63% nella miosina A e per il 98% nella tropomiosina.

Sono state determinate le strutture primarie del lisozima, della β -lattoglobulina, delle catene leggere k e λ delle proteine di Bence Jones e, parzialmente, del fibrinogeno, di alcune immunoglobuline e della miosina. Tipico per le g. è l'alto contenuto di ac. glutammico e, per quelle dei semi, di arginina e di ac. aspartico. La cistina è presente a basse concentrazioni nell' α -cristallina e in molte g. dei semi. Gli aminoacidi dell'eveina del lattice di *Hevea* sono distribuiti in una sequenza particolare, sotto certi aspetti simile a quella delle γ -g. La tireoglobulina è particolare per il suo contenuto di iodio ($\approx 0,6\%$), presente nei derivati iodati della tirosina in percentuali variabili. Molte g. contengono il 5-10% di

idrati di carbonio, per es. le α_2 -macroglobuline, la ceruloplasmina (v.), la transferrina, il fibrinogeno, la protrombina e le γ -g. (γ G 3%, γ A 10%, γ M 10%, γ E 10%). Alcune possiedono un'affinità specifica per gli ioni di metalli pesanti come la ceruloplasmina, la transferrina e la miosina A. Il lisozima è particolarmente resistente all'idrolisi. L' α_1 -antitripsina è un inibitore della tripsina e della chimotripsina, mentre il plasminogeno è il proenzima di una proteasi che agisce sul fibrinogeno. La g. anti-tiemo-filica (AHG), assente negli emofili, è un fattore indispensabile per la coagulazione del sangue. L'accelerina (Ac) = g. acceleratrice è necessaria per l'attivazione della protrombina a trombina. La proteina C reattiva (CRP) è una γ -g. che reagisce col polisaccaride C del pneumococco ed è presente nel siero nella fase acuta di pazienti affetti da febbre reumatica. Rappresenta un indice dello stato di necrosi del miocardio nelle trombosi coronariche. La properdina è un'euglobulina dotata di proprietà battericide e virus-inibitrici, di alto peso molecolare (> 1 milione), con un $S_{20} \approx 27$ in grado di dissociarsi in componenti 3 S.

Tra le g. del plasma, particolare importanza hanno le diverse frazioni del complemento (v.).

I progressi negli studi biologici e chimici delle immunoglobuline (anticorpi) hanno reso necessarie una nomenclatura e una classificazione adatte alle nuove esigenze che ne sono derivate. È oggi dimostrato che la struttura fondamentale di un'immunoglobulina è un tetramero costituito di due catene leggere (L) e di due catene pesanti (H), legate insieme da ponti disolfuro e da legami non covalenti.

L'argomento delle γ -g., qui appena accennato, viene dettagliatamente sviluppato sotto le voci IMMUNOGLOBULINE e IMMUNITÀ.

Bibliografia

- Alkjaersig N., *Biochem. J.*, 1964, **93**, 171.
 Azari P., Baugh R. F., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1967, **118**, 138.
 Bull. WHO, 1964, **30**, 447.
 Bundy H. F., Mehl J. W., *J. Biol. Chem.*, 1959, **234**, 1124.
 Cohn E. J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 465.
 Dayhoff M. O., *Atlas of Protein Sequence and Structure*, IV, 1969, Nat. Biomed. Res. Found., Silver Spring.
 Dayhoff M. O., *Ann. Rev. Biochem.*, 1967, **36**, 365; 1968, **37**, 497; 1969, **38**, 415.
 Holmberg C. G., Laurell C. B., *Acta Chem. Scand.*, 1948, **2**, 550.
 Jeppson J.-O., *Biochem. Biophys. Acta*, 1967, **140**, 468.
 Johnansson B. G., *Acta Chem. Scand.*, 1969, **23**, 683.
 Kekwick R. A. et al., *Biochem. J.*, 1955, **60**, 671.
 Larson B. L., Jenness R., *Biochem. Preps.*, 1955, **4**, 23.
 Martin W. G., Vandegaer J. E., Cook W. H., *Can. J. Biochem. Physiol.*, 1957, **35**, 241.
 Orekhovich W. N., Firforova K. F., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, **41**, 209.
 Pace J., *Seed Proteins*, in *Moderne Methoden der Pflanzenanalyse*, IV, 1955, Springer, Berlin.
 Pillemer L. et al., *Science*, 1954, **120**, 279.
 Tollan W. H., Stein W. H., *J. Biol. Chem.*, 1953, **200**, 507.
 Ue N., Torutani O., *J. Biochem.*, 1961, **50**, 508.
 Seegers W. H. et al., *Am. J. Physiol.*, 1957, **190**, 1.
 Szent-Györgyi A., *Chemistry of Muscular Contraction*, 1951, 2 ed., Academic Press, New York.
 Ware A. G., Seegers W. H., *J. Biol. Chem.*, 1948, **172**, 699.
 Wisse J. H. et al., *Biochem. J.*, 1966, **99**, 179.
 Wood H. F., McCarty M., Slater R. J., *J. Exp. Med.*, 1954, **100**, 71.

GORDON E. YOUNG

GLOMANGIOMA

Sin.: tumore glomico. - f. *glomangioma*. - i. *glomangioma*. - t. *Glomangioma*. - s. *glomangioma*.

Il glomangioma, descritto per la prima volta da P. Masson (1924), è un amartoma vascolare, con punto di par-

tenza dal glomo neuro-mio-arterioso della cute e anche da altre comunicazioni arterovenose.

Sintomatologia

Esistono due tipi di g. distinti l'uno dall'altro per varie caratteristiche anatomocliniche: *solitario* e *multiplo*.

Il tipo *solitario* è il più comune. Si osserva spesso oltre i 7-10 anni di vita, con predilezione per il sesso maschile. Si localizza di solito alle estremità, specialmente al letto ungueale (25% dei casi). Eccezionalmente sono state notate altre sedi extracutanee (stomaco, utero, polmone, ossa). Si presenta come una chiazza bluastra, viola, a volte rilevata, o come una lesione papulonodulare di diametro 0,2 - 1,5 cm, di consistenza molle. Un elemento che merita attenzione è il fatto che il g. è una neoplasia dolorosa, spontaneamente e alla pressione e al cambiamento di temperatura. I dolori possono durare qualche minuto o parecchie ore, possono essere localizzati o irradiati a distanza.

Il tipo *multiplo* si osserva molto più raramente (50 casi pubblicati). Al contrario del tipo solitario, questo è più frequente nei primi anni di vita.

Si manifesta come noduli bluastrici di varia grandezza, a sede intra- o sottocutanea, con, in genere, non più di 8-10 formazioni. Esiste una forma *regionale*, limitata di solito alle mani o ai piedi, dolorosa, e un'altra *diffusa*, in diverse zone cutanee, non dolorosa o solo scarsamente.

Sono stati descritti casi di g. multiplo familiare, caratterizzati da una trasmissione autosomica dominante (Connant e Wiesenfeld). Inoltre, a favore di una possibile ereditarietà, ci sono rare osservazioni in cui coesistono, nello stesso paziente, g. multipli con varie malformazioni di origine sicuramente ereditaria (Caro).

Anatomia patologica

Il tipo solitario si presenta come una formazione angiomatosa, circondata da una capsula fibrosa, contenente numerosi lumi vascolari con un unico strato di cellule endoteliali appiattite.

L'elemento caratteristico è costituito dalla presenza perivascolare di 2-3 o parecchi strati di « cellule glomiche ». Tali cellule hanno un aspetto epitelioido con un citoplasma pallido, eosinofilo, con un nucleo ovoidale o cuboidale (fig. 1).

Nello stroma circostante, spesso edematoso, si nota un modesto infiltrato infiammatorio composto da rare cellule linfoidi, fibroblasti e mastociti. Inoltre alcuni AA. hanno osservato un numero aumentato di fibre nervose in prossimità della zona tumorale.

Nel tipo multiplo, in contrasto con la forma solitaria, gli spazi vascolari sono molto più larghi, gli strati di cellule glomiche sono pochi o addirittura assenti, non esiste capsula periferica e non si osservano fibre nervose.

Istogenesi

Il g. deriva dal segmento arterioso (canale Suquet-Hoyer) del glomo neuro-mio-arterioso della cute (Lever). Al microscopio ottico tale segmento presenta un lume stretto, circondato da 4-6 strati di cellule glomiche; all'osservazione al microscopio elettronico la cellula glomica, sia del glomo normale sia del g., si presenta come una cellula muscolare liscia, che contiene numerosi miofilamenti nel citoplasma (Pearson; Toker; Goodman e Abele).

Diagnosi differenziale

Il tipo solitario deve essere differenziato da vari angiomi, specialmente dall'emangiopericitoma, dal melanoma maligno e da diversi tumori dolorosi come il leiomioma, lo spiradenoma eccrino, il neuroma. Di solito, la presenza di una formazione angiomatosa e dolorosa a sede ungueale fa pensare a un g. Nel dubbio l'esame istologico conferma facilmente la diagnosi.



Fig. 1. Aspetto istologico di un g. (Osservazione Balus).

Il tipo multiplo, quando è costituito da noduli di grosse dimensioni, si differenzia difficilmente da vari tipi di angioma cavernoso specialmente della varietà detta *nevo blu a bolla gommosa* (Soblet e Mascarò). Anche l'esame istologico può non dirimere i dubbi.

Evoluzione

Il g. è un tumore benigno, a sviluppo molto lento, anche di parecchi anni. Non sono conosciute trasformazioni maligne. Tra le rare complicazioni possibili va ricordata la rarefazione della trama ossea della falangetta osservabile nella forma a localizzazione ungueale.

Trattamento

Si consiglia l'asportazione chirurgica, che permette una facile guarigione. Il g. è radioresistente.

Bibliografia

- Caro W., *Dermatology*, II, 1975, Saunders, Philadelphia, p. 1391.
 Connant M. A., Wiesenfeld S. L., *Arch. Dermatol.*, 1971, 103, 481.
 Goodman T. F., Abele D. C., *Arch. Dermatol.*, 1971, 103, 11.
 Lever W., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
 Masson P., *Tumeurs humaines*, 1956, Maloine, Paris, p. 230.
 Pearson B., Mazza J. J., *Arch. Dermatol.*, 1975, 111, 893.
 Soblet M., Mascarò J. M., *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 1967, 94, 75.
 Toker C., *Cancer*, 1969, 23, 487.

LAURIAN BALUS

GLOMERULONEFRITI: v. NEFROPATIE MEDICHE.

GLOMO AORTICO

F. *glomus aortique*. - I. *aortic bodies*; *glomera aortica*. - T. *Glomus aorticum*. - S. *glom aórtico*.

Formazione chemosensibile i cui gruppi cellulari — non sempre facilmente individuabili macroscopicamente — si trovano distribuiti in prossimità dell'arco aortico fino all'origine dell'arteria succlavia sinistra. A causa di questa dispersione, gli A.A. anglosassoni parlano di glomi aortici (*aortic bodies*). Sotto lo stesso termine vengono compresi anche i gruppi di cellule cromaffini esistenti ai lati dell'aorta nella regione dell'arteria mesenterica inferiore.

La struttura istologica e le funzioni del g. a. sono molto simili a quelle del glomo carotideo (v.) anche se non del tutto corrispondenti: infatti, J. H. Comroe e L. J. Mortimer (1964) hanno osservato nel cane che lo stimolo ipossico provoca iperpernea per intervento dei glomi carotideo e aortici, ma che questi ultimi determinano anche tachicardia e aumento della pressione arteriosa, cioè effetti opposti a quelli causati dal glomo carotideo. Si rimanda alle voci CIRCOLATORIO APPARATO e RESPIRATORIO APPARATO per una trattazione organica delle funzioni di questi chemocettori.

RED.

GLOMO CAROTIDEO

F. *glomus carotidien*. - I. *carotid body*; *carotid gland*; *intercarotid ganglion*. - T. *Glomus caroticum*; *Karotisdrüse*. - S. *glom carotideo*; *glándula carotídea*.

SOMMARIO

Definizione (col. 446). - **Anatomia** (col. 446). - **Embriologia** (col. 450). - **Fisiologia** (col. 451). - **Patologia e clinica** (col. 455): *Sindrome da iperreffettività dei glomi carotidei*. - **Tumori del glomo carotideo**. - **Chirurgia** (col. 458): *Glomectomia per asma bronchiale*. - *Asportazione di chemodectoma*.

Definizione

Il glomo carotideo è una minuscola formazione anatomica situata presso la biforcazione dell'arteria carotide comune, la cui funzione è stata per molto tempo oggetto di discussione. Incluso inizialmente (Kohn, 1900) nel sistema cromaffine quale paraganglio simpatico, oggi lo si considera, riprendendo l'ipotesi di De Castro (1926), quale chemocettore. Ancora aperta, tuttavia, rimane la discussione circa il ruolo sostenuto dai singoli costituenti anatomici del g. c. nello svolgimento di tale funzione.

Sembra inoltre fondata l'ipotesi che al g. c. competa anche un'attività endocrina o endocrinosimile.

Anatomia

Il g. c. è un corpicciolo grigio-roseo di forma ovoidale il cui diametro maggiore può arrivare a 8,5 mm e quello minore a 3-5 mm.

È situato di norma dorsalmente all'angolo di biforcazione della carotide comune cui è collegato da un breve peduncolo fibro-adiposo (legamento di Mayer). Il g. c. è abbondantemente irrorato da numerose e piccole arterie provenienti sia dalla stessa biforcazione sia dall'arteria carotide esterna. Le vene sono tributarie di solito delle vene linguali, faringee e laringee. Il g. c. è avvolto e penetrato da numerosi filuzzi nervosi (fig. 1) provenienti dal IX paio dei nervi cranici (tramite il nervo intercarotideo o nervo del seno di Hering) (v. GLOSSOFARINGEO NERVO), dal X paio e dal ganglio cervicale

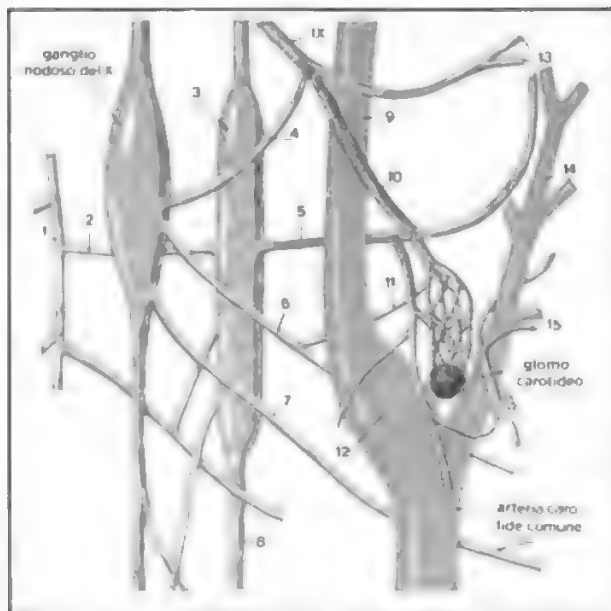


Fig. 1. Schema dell'innervazione della regione del plesso carotideo. 1) Plesso cervicale; 2) ramo comunicante; 3) ganglio cervicale superiore; 4) anastomosi tra il ganglio nodoso ed il IX; 5) ramo glomico del ganglio cervicale superiore; 6 e 7) rami di origine del nervo laringeo superiore; 8) tronco del simpatico; 9) arteria carotide interna; 10) nervo intercarotideo (di Hering); 11) rami vagali per il g. c.; 12) seno carotideo; 13) plesso faringeo; 14) arteria carotide esterna; 15) plesso pericarotideo esterno. (Da Battaglia, ridisegnata).

superiore dell'ortosimpatico. Non tutti questi filuzzi però vi si arrestano; alcuni lo attraversano soltanto per raggiungere la regione del seno carotideo (v.).

Dal punto di vista microscopico il g. c. non si presenta uniforme nelle varie specie animali, potendo il suo parenchima assumere ora una disposizione a nidi o cordoni cellulari separati tra loro da abbondante stroma riccamente vascolarizzato e innervato (ad es., nell'uomo, nel coniglio, etc.) (fig. 2), ora una disposizione a massa più compatta di cellule (ad es. nel ratto, nel gatto, etc.).

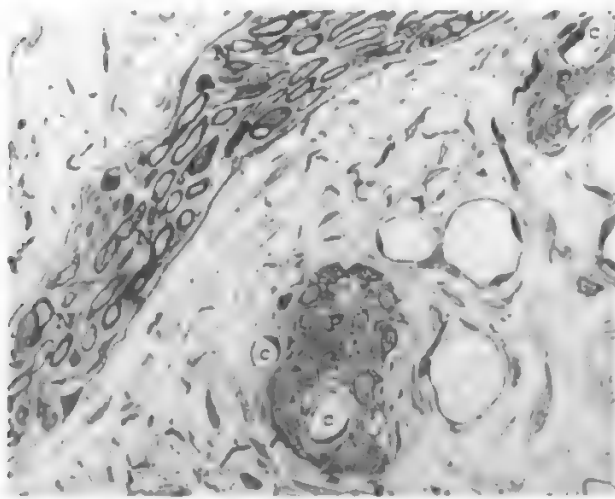


Fig. 2. G. c. di coniglio adulto. Due nidi cellulari (P) provvisti di capillari sanguigni (c) ed un grosso fascio di fibre mieliche (N). (Osservazione Muratori).

Il parenchima glomico è costituito da due tipi fondamentali di cellule, già diversamente indicati dai vari AA., ma che oggi si preferisce denominare come cellule del tipo I o principali e cellule del tipo II o periciti o cellule di sostegno.

Le cellule del tipo I, nell'uomo, tendono a disporsi in isolotti che vengono attorniti da uno strato discontinuo di cellule del tipo II, restando in tal modo incompletamente separati dallo stroma circostante.

Le cellule del tipo I hanno un corpo sferoidale da cui si dipartono alcuni prolungamenti digitiformi i quali, attraversando gli spazi intercettati dalle cellule del tipo II, arrivano a contatto dei capillari sanguigni e delle terminazioni nervose stromali.

Caratteristica principale delle cellule del tipo I è la presenza nel loro citoplasma di numerose *granulazioni*, dense agli elettroni, attorniate da una membrana osmiofila continua, di forma in genere rotondeggiante, con diametro medio sui 1400-1600 Å. Si osservano peraltro anche cellule con granulazioni di forma molto irregolare (a virgola, a rene, a semiluna, etc.) e di diametro diverso.

Basandosi su alcune diversità di comportamento delle granulazioni (diametro, numero, forma, densità agli elettroni) Morita e coll. (1969) hanno potuto distinguere, nel gatto, quattro sottotipi di cellule principali, mentre, nel ratto, usando parametri leggermente diversi, sia Hellström (1975), sia McDonald e Mitchell (1975) sono riusciti a distinguerne soltanto due.

Nell'uomo (Capella e Solcia, 1971) la quasi totalità delle cellule principali possiede granuli rotondeggianti il cui diametro medio si aggira sui 1500 Å (con valori estremi tra i 70 e i 2500 Å), mentre in poche i granuli sono molto irregolari con diametro leggermente inferiore (sui 1300 Å con valori estremi tra i 40 e i 2300 Å).

Le granulazioni contengono amine biogene (soprattutto dopamina e, in misura inferiore, serotonina), il che spiega la loro caratteristica fluorescenza.

La positività delle reazioni argentaffine, cromaffine e iodaffine, già descritta da Kohn (1900) e in seguito da molti altri (Muratori, 1960; Niemi e Djala, 1964; Chiocchio e coll., 1966, etc.), sembra sia legata alla presenza di cellule le cui granulazioni contengano adrenalina e/o noradrenalina.

Nell'uomo (Capella e Solcia, 1971) sembra che la maggior parte delle cellule a granuli rotondeggianti, argirofili e non argentaffini, contenga dopamina, mentre la serotonina sarebbe contenuta nelle cellule a granuli molto irregolari e argentaffini.

Le granulazioni rispondono inoltre a tutta una serie di particolari metodiche (colorabilità con ematossilina al piombo, metacromasia mascherata, assunzione e decarbossilazione dei precursori delle amine biogene, particolare presenza di alcune attività enzimatiche, quali l' α -glicerosfato-deidrogenasi, le esterasi aspecifiche e, spesso, le colinesterasi). Tale comportamento ha indotto Pearse a includere le cellule glomiche del tipo I in quel particolare raggruppamento di cellule endocrine da lui denominato *APUD* (dalle iniziali di una loro caratteristica comune: *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*; v. SISTEMA APUD).

Dato che le cellule APUD hanno, fra l'altro, anche la caratteristica di elaborare un ormone peptidico, si pensa che anche le cellule glomiche principali debbano produrre un'analoga sostanza. Purtroppo ancor oggi nulla o quasi si conosce su questo ipotetico peptide che dovrebbe essere contenuto nelle granulazioni cellulari; qualche A. (per primi Tramezzani e coll., 1971, e poi altri) ne avrebbe comunque ipotizzato la funzione quale fattore stimolante l'eritropoiesi.

Per quanto concerne le altre caratteristiche ultrastrutturali, le cellule del tipo I posseggono un ergastoplasma modesto, mentre abbondante vi è il reticolo endoplasmatico liscio. L'apparato del Golgi vi è ben rappresentato e i mitocondri in genere sono rotondeggianti, non mancando peraltro il riscontro di forme allungate con creste longitudinali (Battaglia, 1968). Sono inoltre presenti abbondanti ribosomi liberi, corpi multivescicolari, centrioli e, spesso, uno o più ciglia (Briscoe e Stehbens, 1966). Le superfici cellulari adiacenti sono molto

irregolari e possono presentare sia le comuni giunzioni (in genere desmosomi) sia particolari giunzioni molto simili alle sinapsi interneuroniche.

Le cellule del tipo II hanno dimensioni in genere minori rispetto alle cellule principali e forma molto più irregolare con un piccolo corpo cellulare (ove risiedono il nucleo e i comuni organuli citoplasmatici) da cui si dipartono prolungamenti lamellari che vanno ad avvolgere i nidi di cellule principali cui forniscono, come si è detto, una sorta di capsula incompleta. Queste cellule di sostegno contraggono, inoltre, intime connessioni con le fibre nervose stromali nei cui riguardi si comportano alla stessa stregua delle cellule di Schwann.

Nel parenchima glomico si descrive infine la presenza di alcune cellule gangliari, di tipo orto- e parasimpatico.

Uno dei problemi ancora molto dibattuti è quello dell'innervazione del g. c. Assodata ormai la provenienza delle fibre nervose (principalmente dal nervo intercarotideo del IX e, in misura minore, dal X e dall'ortosimpatico), i vari AA. non sono affatto d'accordo sull'interpretazione funzionale delle sinapsi che si descrivono tra le varie terminazioni nervose e le cellule glomiche del tipo I. Per alcuni (De Castro, 1926; Verna, 1973, etc.) esse sarebbero del tipo afferente o recettore per cui le cellule glomiche sarebbero da interpretare quali vere cellule sensoriali chemocentriche. Per altri, invece, (Briscoe e Stehbens, 1966, etc.) esse sarebbero da interpretare come di tipo efferente, per cui le cellule glomiche, anziché da chemocettori, dovrebbero fungere da mediatori o regolatori della funzione chemocentrica. Mediante un'accurata indagine sperimentale, nel ratto, McDonald e Mitchell (1975) hanno dimostrato che la maggior parte delle cellule del tipo I contrae sinapsi soltanto con terminazioni afferenti provenienti dal IX paio (fig. 3). Soltanto in alcune cellule, in aggiunta a questo tipo di sinapsi, se ne riscontra un'altra del tipo efferente

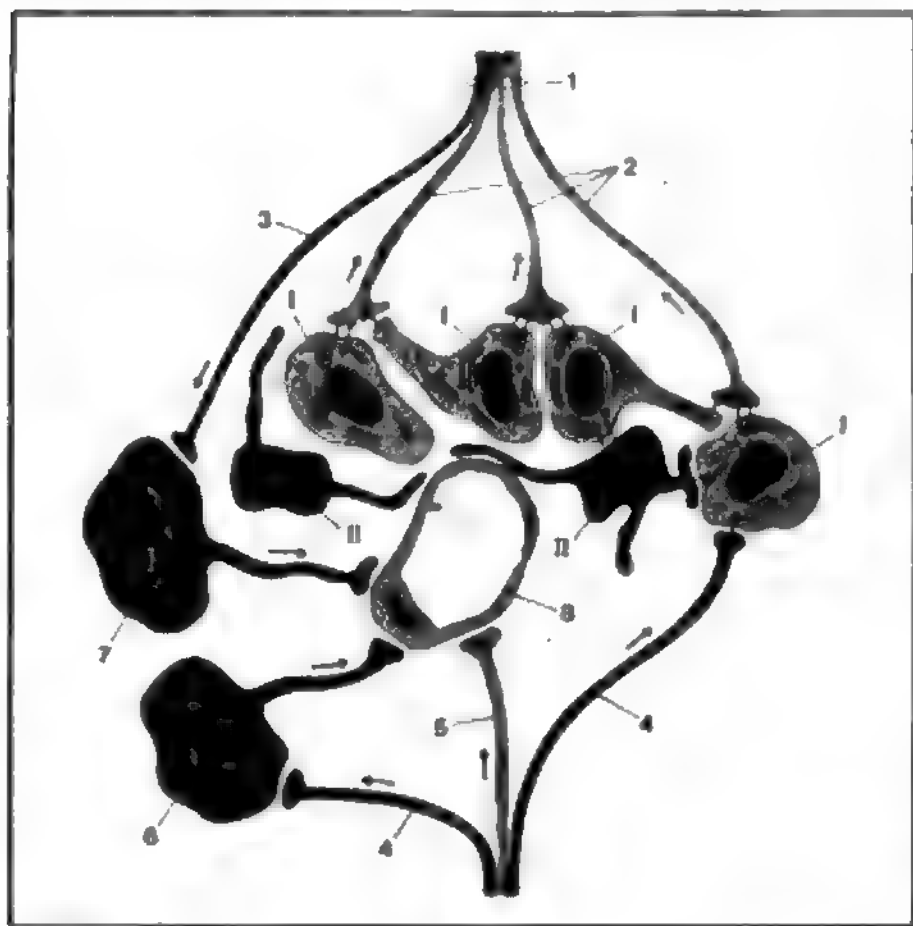
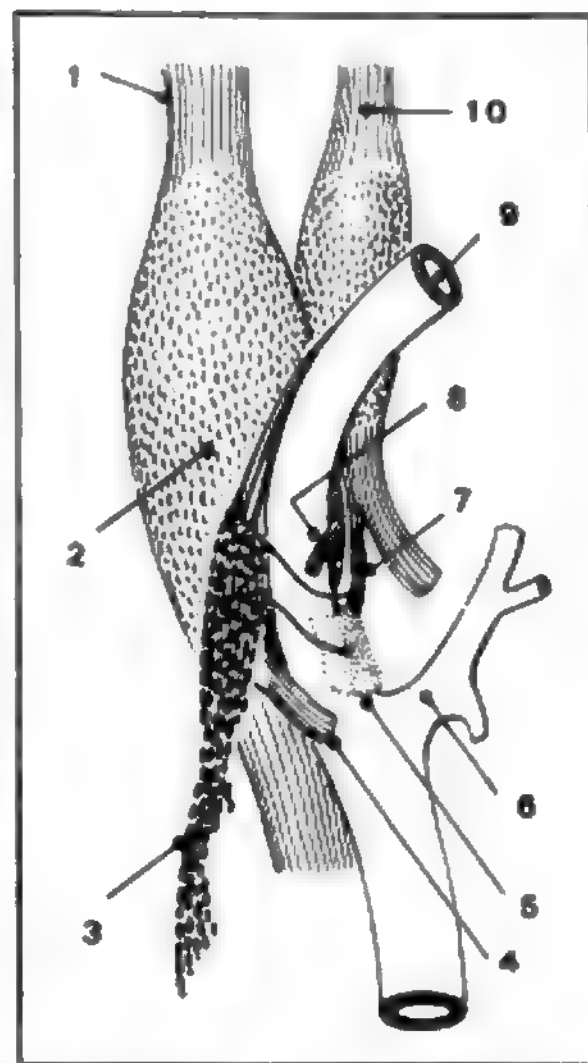


Fig. 3. Schema delle connessioni reciproche tra le cellule glomiche e dei loro rapporti con i capillari sanguiferi e le terminazioni nervose. 1) Cellule glomiche del I tipo; II) cellule glomiche del II tipo. 1) Nervo glossofaringeo; 2) fibre afferenti chemocentriche; 3) fibra pregangliare parasimpatica; 4) fibre pregangliari ortosimpatiche; 5) fibra postgangliare ortosimpatica; 6) cellula gangliare ortosimpatica; 7) cellula gangliare parasimpatica; 8) capillare sanguigno. Le frecce indicano il senso della trasmissione dell'impulso. (Da McDonald e Mitchell, ridisegnata).

Fig. 4. Ricostruzione grafica della regione della biforcazione carotidea in un embrione umano di 19 mm che dimostra l'addensamento mesodermico del tratto iniziale della carotide interna (abbozzo del g. c.) e le sue connessioni nervose. 1) nervo vago; 2) ganglio nodoso; 3) tronco simpatico; 4) nervo laringeo superiore; 5) addensamento mesenchimale alla radice della carotide interna (9); 6) carotide esterna; 7) ramo carotideo del glossofaringeo; 8) ramo faringeo del vago; 9) carotide interna; 10) nervo glossofaringeo. (Da Boyd).



con fibre ortosimpatiche pregangliari. Al g. c. arrivano, inoltre, per l'innervazione vascolare, sia fibre postgangliari ortosimpatiche sia fibre pregangliari parasimpatiche, che trovano sinapsi nelle cellule gangliari intraglomiche. Questi AA. interpretano le cellule glomiche del tipo I quali speciali cellule nervose del tipo internunciale paragonabili alle cellule amacrine della retina, ai neuroni internunciali del bulbo olfattorio e a quelli dei gangli ortosimpatici. Sulla base delle loro osservazioni essi avanzano le seguenti ipotesi interpretative: a) la funzione chemocentrica verrebbe svolta dalle terminazioni nervose afferenti del IX paio; b) le cellule glomiche del tipo I sono neuroni internunciali dopaminergici che modulano la sensibilità delle terminazioni afferenti con cui si trovano in reciproca sinapsi; c) il complesso terminazione nervosa afferente - cellula glomica servirebbe a creare un sistema a *feedback* così funzionante: la stimolazione di una terminazione nervosa afferente (provocata dall'ipossia o dall'ipercapnia ematica) libererebbe un mediatore capace di stimolare l'emissione di dopamina da parte delle cellule glomiche; la dopamina, a sua volta, ha azione inibitrice sulle terminazioni nervose afferenti; d) le fibre ortosimpatiche si comportano in maniera inversa a seconda che siano pre- o postgangliari. Infatti le prime hanno azione inibitrice sulla funzione chemocentrica in quanto stimolano la liberazione di dopamina, mentre le seconde hanno azione attivante agendo sui vasi in senso vasocostrittivo.

Queste ipotesi, comunque, lasciano aperta la possibilità che le cellule glomiche possano esse stesse comportarsi da chemocettori e non escludono una eventuale funzione di tipo endocrino.

Embriologia

L'abbozzo del g. c. appare, nell'uomo (Boyd, 1937), in embrioni di 12-13 mm C.R. (*Crown-Rump*: misura della lunghezza del feto dalla sommità del cranio sino al podice), sotto forma di un addensamento del mesoderma della parete del 3° arco aortico, distalmente all'origine della carotide esterna (fig. 4). Sin dall'inizio s'instaurano rapporti con fibre nervose del IX paio. Procedendo nello sviluppo l'addensamento aumenta di volume sino a rendersi indipendente dalla parete vascolare. In stadi successivi s'instaurano anche rapporti con le fibre del X paio (allo stadio di 22-30 mm C.R.) e con quelle dell'ortosimpatico (allo stadio di 30-36 mm C.R.).

Lungo le fibre nervose sono state osservate piccole cellule dotate di un nucleo molto ricco di cromatina, le quali sono state interpretate come preneuroblasti.

Utilizzando un'originale metodo sperimentale, Le Douarin e coll. (1972) e Pearse e coll. (1973) hanno dimostrato che le cellule glomiche del tipo I, nell'embrione di pollo, derivano dalla componente neuroectodermica delle creste neurali, i cui elementi, migrando lungo le fibre nervose, colonizzano il primitivo abbozzo mesodermico. Questa dimostrazione confermerebbe la primitiva ipotesi di Pearse secondo cui tutte le cellule della serie APUD avrebbero un'origine comune, appunto dalle creste neurali.

V. anche: SENO CAROTIDEO; GLOSSOFARINGEO NERVO.

Bibliografia

- Battaglia G., *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 1968, 73, 155.
 Boyd J. D., *Contrib. Embryol. Carnegie Inst.*, 1937, 26, 1.
 Briscoe T. J., Stichens W. E., *J. Cell Biol.*, 1966, 30, 563.
 Capella C., Solcia E., *Virchows Arch. (Zellpath.)*, 1971, 7, 37.
 Chiochio S. R., Biscardi A. M., Tramezzani J. N., *Nature*, 1966, 212, 834.
 De Castro F., *Trav. Lab. Rech. Biol. Univ. Madrid*, 1926, 24, 365.
 Hellström S., *J. Neurocytol.*, 1975, 4, 77.
 Kohn A., *Arch. Mikr. Anat.*, 1900, 56, 81.
 Le Douarin N., Le Lièvre C., Fontaine J., *C.R. Acad. Sci. (D) (Paris)*, 1972, 275, 583.
 McDonald D. M., Mitchell R. A., *J. Neurocytol.*, 1975, 4, 177.
 Morita E., Chiochio S. R., Tramezzani J. H., *J. Ultrastruct. Res.*, 1969, 28, 399.
 Muratori G., *Atti Soc. Ital. Anat.*, suppl. *Monit. Zool. Ital.*, 1960, 68, 17.
 Niemi M., Djala K., *Nature*, 1964, 203, 539.
 Pearse A. G. E., et al., *Histochemie*, 1973, 34, 191.
 Tramezzani J. H., Morita E., Chiochio S. R., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1971, 68, 52.
 Verna A., *J. Microsc.*, 1973, 16, 299.

TINDARO RENDA

Fisiologia

I chemocettori del g. c. sono sensibili allo stimolo chimico della riduzione d'ossigeno nel sangue circolante (ipossiemia), e secondariamente all'aumento della pressione parziale di CO₂ e alla diminuzione del pH sanguigno, cui reagiscono inviando per via nervosa impulsi d'eccitamento ai centri respiratori, provocando risposte riflesse di configurazione complessa, delle quali la più importante è l'aumento della profondità e frequenza degli atti respiratori (iperventilazione). Il ruolo svolto dai glomi aortici nella regolazione del respiro è molto minore di quello dei g. c. (Comroe).

L'importanza dell'ipossiemia quale stimolo fisiologico dei chemocettori periferici risulta dai numerosi dati sperimentali sui meccanismi d'azione con cui gli elementi neurosensibili del g. c. vengono attivati (cfr. Anichkov e Belen'kii). Il g. c. è uno dei tessuti più vascolari del corpo: il suo peso è di mg 2, ma il flusso sanguigno è di ca. 20 ml/min g di tessuto; il flusso è cioè ca. 4 volte quello della tiroide e 30 volte quello del cervello. I tessuti del g. c. consumano 90 ml di O₂/min kg, cioè 3 volte il consumo di ossigeno del tessuto cerebrale. Questo elevato consumo di ossigeno condiziona un regime metabolico altamente instabile nelle cellule glomiche. In esse l'ipossiemia fa risentire i suoi effetti mediante una rapida produzione anaerobica di ac. lattico e quindi di un ambiente acido, che a sua volta è il fattore di eccitamento delle terminazioni neurosensibili a sede pericellulare. Su tale fenomeno è fondata la teoria di Anichkov dei meccanismi d'eccitamento dei chemocettori carotidei in conformità con quella già proposta da Gesell (1939) per i meccanismi d'azione dei centri respiratori (teoria dell'«acidità» intracellulare). A detta teoria confluiscono le altre ipotesi dottrinali, fondate su una particolare ricchezza nei glomi di carboidrati, di citocromo-citocromossidasi e di ATP, tutti composti correlati all'elevatissima attività metabolica dei chemocettori perché atti a fornire il «combustibile» organico (carboidrati), gli strumenti di catalisi delle ossidoriduzioni

(citocromossidasi) e i mezzi di accumulo e rapido dispendio energetico (ATP). Altre teorie sui meccanismi d'azione dei g. c., quali l'adrenergica e la colinergica, hanno minori consensi (Heymans, Comroe, Anichkov).

Tra gli stimoli fisiologici sui chemocettori carotidei, l'ipossiemia costituisce dunque il principale fattore. La riduzione minima d'ossiemia in grado d'eccitare i chemocettori carotidei (stimolo-soglia) varia individualmente ed è di diversa entità anche da un chemocettore all'altro (Heymans, 1933). Nell'uomo, secondo Comroe, una minima attività dei meccanismi riflessi del respiro avviene anche in condizioni fisiologiche. Più recentemente (1966) Severinghaus ha dimostrato che i g. c. sostengono, per una quota del 17%, l'attività respiratoria nell'uomo a riposo. Inoltre, una minima modificazione del regime ventilatorio avviene, per via neuroriflessa carotidea, già ad una riduzione della P₁₂ nel sangue arterioso al di sotto dei 90 mmHg (pari all'89-92% di saturazione ossiemoglobinica). Al di sotto dei 60-70 mmHg (pari a ca. l'85% di saturazione) tutti i chemocettori sono attivati e si apprezza una modificazione evidente della ventilazione, nonostante che il decremento della P₁₂ arteriosa dovuto all'iperventilazione comporti una ridotta stimolazione umorale diretta dei centri respiratori. La regolazione periferica neuroriflessa del respiro da parte dei chemocettori carotidei subentra quindi alla regolazione diretta dei centri respiratori da parte dei fattori umorali — CO₂ e pH del sangue e del liquor — quanto più si aggrava l'insufficienza respiratoria e si riduce l'ossiemia. I chemocettori carotidei rappresentano il meccanismo di compenso *ultimum moriens* nelle fasi terminali dell'insufficienza respiratoria, proprio perché i chemocettori, anziché esaurirsi per sofferenza cellulare ipossica, tendono ad essere sempre più eccitati dall'ipossiemia.

Altri fattori funzionali risultano attivi sperimentalmente sui chemocettori carotidei, ma hanno un ruolo trascurabile nella realtà fisiologica perché agenti ad una soglia troppo elevata: l'ipercapnia, attiva attraverso un aumento d'idrogenioni intracellulari, con soglia di stimolazione carotidea dell'ordine dei 10 mmHg (mentre per i chemocettori bulbari è di 0,075 mmHg); l'acidosi, con soglia di 0,1 unità di pH; l'ipertermia, a meccanismo d'azione legato all'attivazione metabolica e all'aumentato fabbisogno d'ossigeno; infine l'ipotensione, causa di carenza d'ossigeno nel glomo per diminuzione del flusso ematico locale.

Gli impulsi originati nel g. c. decorrono lungo le fibre nervose del plesso omonimo; tali fibre costituiscono il ramo distale di cellule a T indovate per il 90-95% nel ganglio petroso del IX e per il 5-10% nel ganglio nodoso del X paio dei nervi cranici. Il ramo centrale delle cellule a T decorre nel rispettivo nervo (glossofaringeo e vago) fino al nucleo «sensitivo» del IX e del X («ala cinerea» del bulbo). Prima che ogni fibra ascendente centrale raggiunga tale nucleo, invia una fibra discendente nel «fascicolo solitario» e termina nel nucleo omonimo. Da questi nuclei, «sensitivo» e «solitario», gli impulsi afferenti dal glomo vengono trasmessi per correlazione interneuronica ai centri vegetativi, principalmente respiratori. Su questi ultimi, in particolare, l'impulso afferente dai chemocettori periferici agisce non come un vero e proprio stimolo fisiologico, ma come uno «stimolante» (Houssay), in quanto la sua azione consiste nell'aumentare l'eccitabilità dei centri respiratori agli stimoli fisiologici ad essi adeguati, che sono la CO₂ e il pH del sangue e del liquor. I centri, infine, attraverso le vie neurovegetative efferenti, inviano gli impulsi di risposta. Sembra accertato (Biscoe, 1971) che al g. c. giungano fibre

TAB. I. ATTIVITÀ RIFLESSOGENA DEI GLOMI CAROTIDEI

Stimoli fisiologici	Risposte fisiologiche riflesse (effetti eccitatori)
<i>ipossia</i>	<i>effetti principali (eccito-respiratori):</i>
<i>ipercapnia</i>	iperventilazione, per aumento di profondità e di frequenza degli atti respiratori, con aumento del vol./min (Heymans e coll., 1933)
<i>acidosi</i>	broncocostrizione (Nadel e Widdicombe, 1962)
<i>ipertermia</i>	vasocostrizione polmonare, con aumento delle resistenze del piccolo circolo (De Burgh Daly e coll., 1959); aumento dell'ipercapnia surrenalica di adrenalina e dei glicocorticoidi (Anichkov e coll., 1960); splenocontrazione (Belen'kii e Stroikov, 1950); aumento della serotonina in circolo (?); attività eccito-emopoietica sul midollo osseo, mediata dall'eritropoietina renale (?)
<i>ipotensione (Landgren e Neil, 1951)</i>	<i>effetti secondari (eccito-cardiocircolatori):</i> ipertensione sistemica, da vasocostrizione (Bernthal, 1938); tachicardia, da iperventilazione (De Burgh Daly e coll., 1959)

efferti, l'attività delle quali può essere modificata dalla stimolazione dei nervi simpatici cervicali, dal movimento degli arti e da impulsi provenienti dal tronco dell'encefalo.

Se, come appare probabile, gli impulsi efferenti influenzano la risposta afferente dal g. c., ne consegue una migliore adattabilità della sua funzione riflessa alle diverse condizioni dell'organismo.

Dal complesso delle *risposte riflesse* il g. c. appare rivestire un ruolo della massima importanza nel controllo del respiro e di assai minore interesse nella regolazione

dell'attività cardiocircolatoria (Houssay), esattamente al contrario di quanto avviene per il seno carotideo (v.). Le risposte riflesse del g. c. esplicano effetti di variabile intensità ma sempre *eccitatori*, fra cui possono distinguersi effetti principali eccitorespiratori ed effetti secondari eccitocardiocircolatori (cfr. tab. I).

Analizzando gli effetti riflessi chemocarotidei è interessante notarne le singole finalità fisiologiche:

a) *iperventilazione* (Heymans), con incremento del volume/min per aumento sia della frequenza che del volume dell'atto respiratorio: è evidente la finalità di primaria importanza di correggere l'ipossia mediante un incremento della respirazione esterna fino a normalizzazione dell'ossigeno circolante (controllo omeostatico del respiro);

b) *broncocostrizione* (Nadel e Widdicombe; fig. 5), che ha il vantaggio di ridurre lo « spazio morto » respiratorio, pur con un modico incremento della resistenza al flusso aereo (Dekker, 1961; Pinotti, 1962);

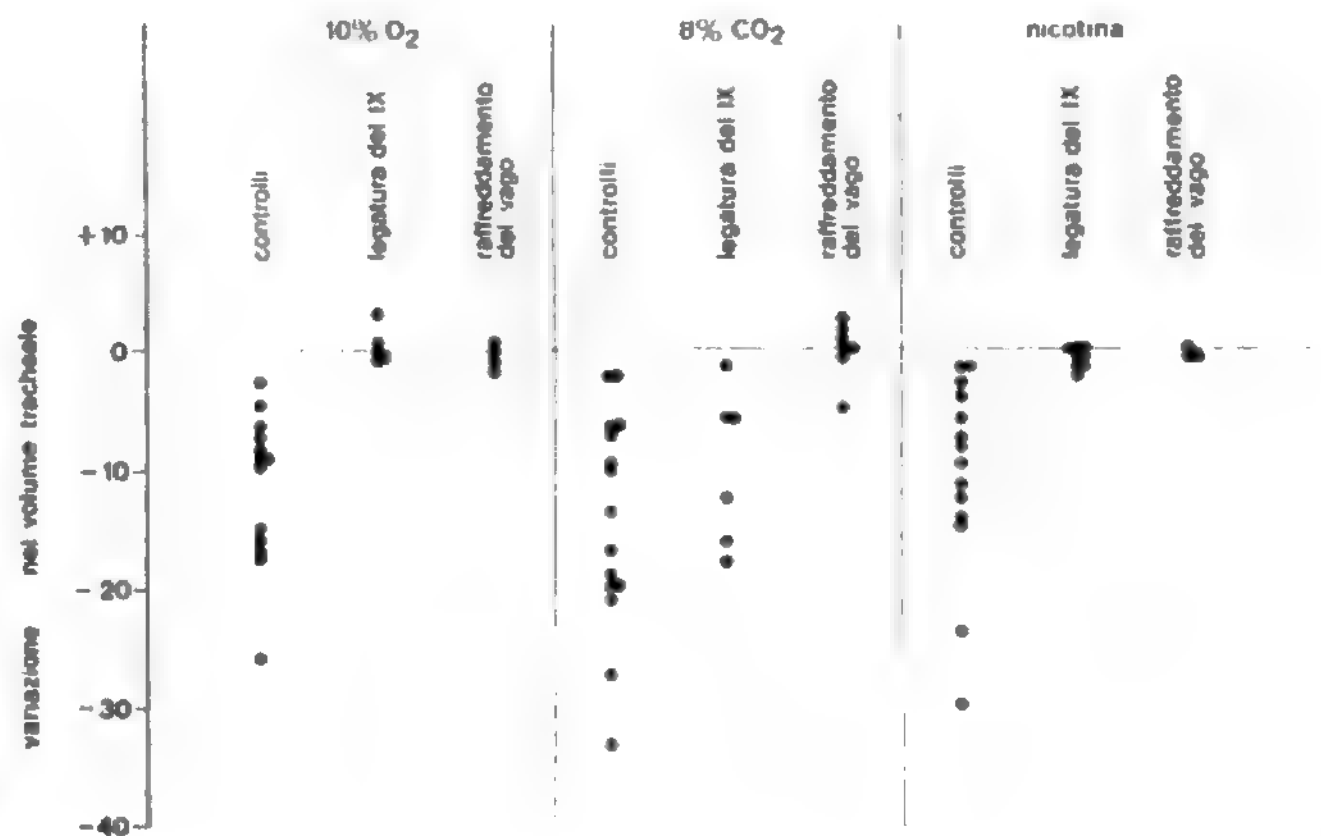
c) *vasocostrizione polmonare* (De Burgh Daly, 1959), utile a mantenere costante il rapporto ventilazione/perfusione costringendo il circolo polmonare ad una maggiore velocità di flusso per adeguarlo all'aumentata quantità d'ossigeno ventilata negli alveoli.

Anichkov ha dimostrato sperimentalmente:

d) effetti incretori riflessi, quali l'ipercapnia surrenalica di adrenalina, per via neurospinalica, e l'ipercapnia corticoadrenale di glicocorticoidi, per mediazione corticotropica ipofisaria stimolata dal glomo. Il significato fisiologico dell'immissione in circolo di adrenalina è per questo A. da riferire all'esigenza di un immediato aumento della glicemia (attuato dall'adrenalina per glicogenolisi epatica) onde fornire l'energia utilizzabile dall'ossigeno iperventilato. L'ipercapnia riflessa di corticotropina ipofisaria, e quindi di glicocorticoidi surrenali, ha anch'essa il fine di arricchire l'organismo di carboidrati, mediante neoglicogenesi epatica dagli aminoacidi. È stata anche dimostrata un'azione eccitoincretorica del g. c. sul pancreas, con aumento dell'insulina circolante, che consente la pronta utilizzazione dei carboidrati (Petrovskaya, 1953; Anichkov); si attua così la correzione dell'insufficienza respiratoria sul piano metabolico;

e) effetti meno importanti e tuttora discussi sono la *splenocontrazione* (Belen'kii e Stroikov, 1950), sia per stimolazione neuroriflessa che per effetto dell'adrenalina mobilitata in

Fig. 5. Esperimento in cani in anestesia generale, con paralisi respiratoria e ventilazione artificiale. Variazioni percentuali dalla norma del volume di un segmento isolato di trachea, in conseguenza di stimolazione dei chemocettori (ipossia, ipercapnia, nicotina intracarotide). Si osserva costantemente una riduzione del volume tracheale nelle tre condizioni di stimolo, mentre tale costrizione tracheale scompare se vengono abolite le vie afferenti dai glomi carotidei (sezione del IX paio di nervi cranici) o le efferenti (raffreddamento dei tronchi vagosimpatici). (Da Nadel e Widdicombe, ridisegnata).



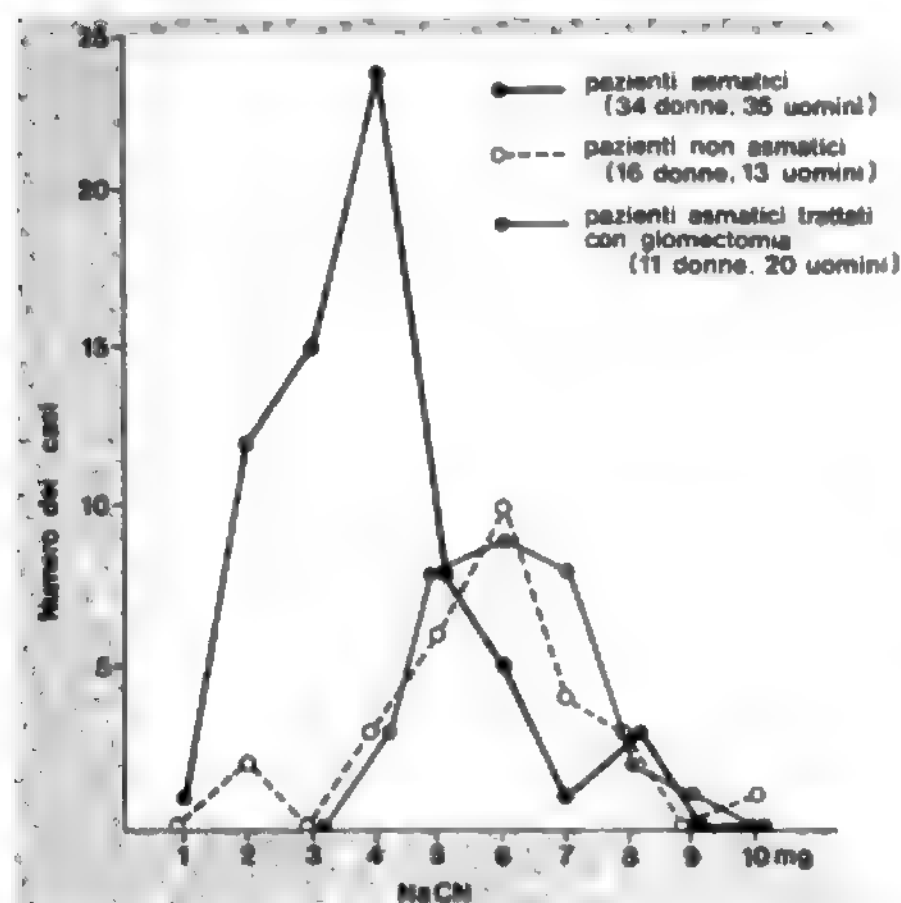


Fig. 6. Grafico delle dosi-soglia del test di chemoeccitabilità carotidea al NaCN in asmatici, non-asmatici e glomectomizzati. Dopo glomectomia la distribuzione della risposta si normalizza. (Da Takino, ridisegnata).

circolo; l'aumento della serotonina circolante, in conseguenza della splenocontrazione che immette in circolo la serotonina, prodotto della piastrinocateresi, e le piastrine, veicoli della serotonina; l'attività eccito-emopoietica sul midollo osseo, mediata dall'eritropoietina renale con la partecipazione dei riflessi chemocettivi (Baciu, 1962);

f) effetti cardiocircolatori, quali la *tachicardia*, secondaria all'iperventilazione (De Burgh Daly, 1959) e prevalente sulla bradicardia eccitata in via riflessa dai g. c. (Comroe, 1967), e l'*ipertensione sistemica*, da vasocostrizione riflessa (Bernthal, 1938) e dalla stessa tachicardia. Ambedue questi effetti, che nell'insufficienza respiratoria compaiono sempre accanto all'iperventilazione, hanno evidentemente il compito di adeguare il circolo sistemico all'attività respiratoria esaltata dai g. c. in funzione compensatoria.

Patologia e clinica

Sindrome da iperreflettività dei glomi carotidei

Uno stato d'iperreflettività dei g. c. è stato prospettato negli asmatici cronici da Takino, saggiando l'eccitabilità chemocettiva periferica mediante la ricerca della dose minima di uno stimolante elettivo (NaCN) in grado d'evo-care una risposta iperventilatoria (fig. 6). In sostanza, esisterebbe una sindrome da iperreflettività del g. c. ad effetto sul respiro, così com'è nota una sindrome da iperreflettività del seno carotideo ad effetto sul circolo.

L'attività riflessa dei g. c. (iperventilazione, broncocostrizione e vasocostrizione polmonare) ha un significato compensatorio nell'individuo normale, ma dannoso nell'asmatico cronico. L'iperventilazione, infatti, aumenta il flusso aereo, ma nell'asmatico determina più un aumento della frequenza che non della profondità del respiro, ed inoltre la velocità del flusso nei bronchi parzialmente ostruiti favorisce più il moto aereo turbolento che quello laminare, creando un supplementare ostacolo dinamico al flusso; va inoltre tenuto conto che il blocco « a valvola espiratoria » dei bronchioli (Dayman, 1951) e la conseguente sequestrazione aerea alveolare (enfisema) sono

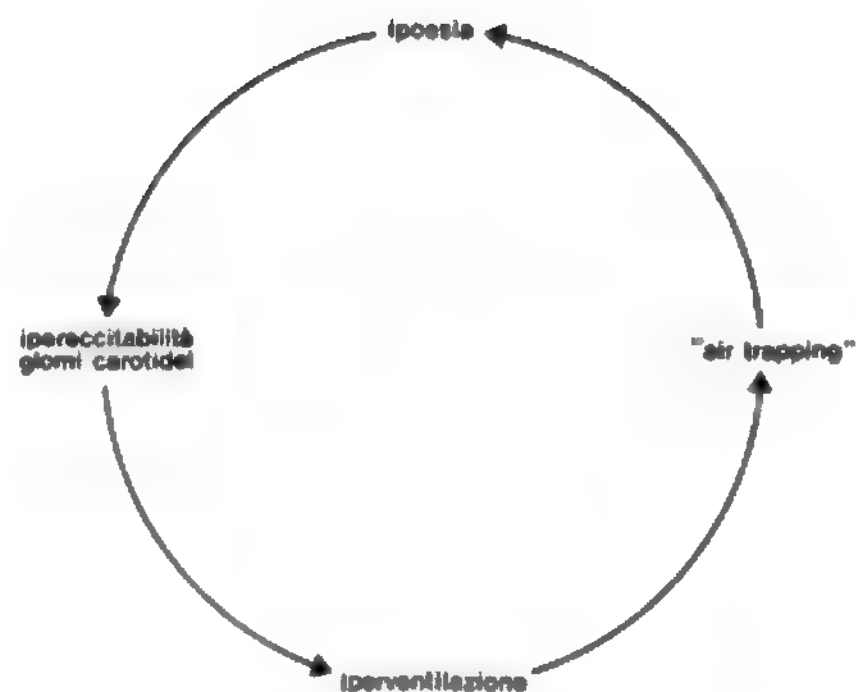


Fig. 7. Schema del processo fisiopatologico evolutivo « a circolo chiuso » fra ipossia ed iperattività dei glomi carotidei, secondo Overholt. (Da Puglionisi et al., ridisegnata).

tanto maggiori quanto più rapida è la ventilazione (Stead, 1952). Anche la broncocostrizione, che nel soggetto sano ha il significato di ridurre lo spazio morto respiratorio, nell'asmatico si sovrappone allo stato broncospastico già esistente, aggravandolo. La vasocostrizione polmonare, a sua volta, anziché contribuire alla regolazione del rapporto ventilazione/perfusione, interviene su uno stato ipertensivo polmonare, aumentando il carico al cuore destro. In sostanza, l'eccesso di lavoro derivante dall'attività riflessa glomocarotidea, specie se i glomi sono ipereccitabili, nell'asmatico si rivela antieconomico, forse contribuendo al disturbo cenestesico (fatica respiratoria, *discomfort*) dell'asma. Su queste basi Overholt (1961) ha ipotizzato un « circolo vizioso » fra attività glomocarotidea e vari fenomeni fisiopatologici del male asmatico (fig. 7).

Tumori del glomo carotideo

Nel 1950 Mulligan, nel descrivere i tumori del g. c., propose il termine *chemodectoma* per intendere le neoplasie delle cellule del sistema chemocettore. Tumori di questo tipo sono stati osservati anche nel glomo giugulare, nel glomo vagale e intravagale, nel glomo aortico, nel glomo ciliare e alla biforcazione aortica. Detti anche paragangliomi, i chemodectomi carotidei, di gran lunga i più frequenti, talora sono stati descritti, impropriamente, come feocromocitomi, neuroblastomi, endoteliomi, periteliomi, angiofibromi, amartomi, etc. Le statistiche più recenti fanno ascendere a ca. 500 i casi (McIlrath e ReMine) di chemodectomi carotidei finora pubblicati, perciò essi sono da considerare tumori piuttosto rari. Essi presentano un'uguale incidenza nei due sessi, interessano l'età media (4° decennio) e solo eccezionalmente l'infanzia o la senilità, e sono quasi sempre unilaterali e senza predilezione di lato.

I chemodectomi carotidei hanno in genere un accrescimento lento ed espansivo, e sono perciò considerati neoplasie benigne nonostante una spiccata tendenza alle

recidive. È indubbio che in alcuni casi il tumore ha assunto un carattere maligno, per un accrescimento insolitamente rapido, infiltrativo e/o per una metastatizzazione linfogenica regionale o, più raramente, ematogena a distanza (Goormaghtigh e Pattyn, Romanski, Fernan-Zegarra, Friedmann e Lau, Westbury). Tuttavia è discusso con che frequenza ciò accada: nel 4,16% secondo Warren, nel 15-20% secondo Gratiot.

Macroscopicamente i chemodectomi si presentano rotondeggianti od ovoidali, capsulati, divisi in lobuli da setti connettivo-vascolari visibili in sezione, duroelastici, roseo-grigiastri o giallastri, talora con aspetto spugnoso per la ricchezza dei vasi ma più spesso omogeneo e compatto (*potato tumour* degli AA. anglosassoni). Il tumore si impianta alla biforcazione carotidea, è a sede inter- o retrocarotidea, intimamente aderente all'avventizia, con la quale esiste però quasi sempre un piano di clivaggio (G. Gordon-Taylor, 1940), raramente inglobante l'intera parete dell'arteria. In genere il tumore è piccolo, ca. 1-3 cm di diametro, ma può crescere fino a dimensioni assai ragguardevoli; allora sviluppandosi verso l'alto tende ad assumere una configurazione a V, ad inglobare le due carotidi e a raggiungere lungo la carotide interna la base cranica. Per la sede profonda il tumore è ricoperto dallo sternocleidomastoideo, ma nei casi in cui esso è voluminoso (sono stati descritti casi di 50 g [Warren] e perfino di 190 g [Reid]), può estendersi fra faringe, angolo della mandibola e apofisi trasverse delle vertebre cervicali.

Microscopicamente i chemodectomi presentano una struttura alveolare, perché la trama connettivo-vascolare suddivide la massa in caratteristici nidi tondeggianti (alveoli) di cellule fondamentali (fig. 8). Nel singolo caso, può prevalere l'una o l'altra delle varietà istomorfologiche individuate da LeCompte (1948): il tipo comune (70%), simile al normale; il tipo adenomatoso (15%), così detto per l'aspetto similepiteliale delle cellule, rotondeggianti e poliedriche; il tipo angiomatico, così nominato a causa della particolare ricchezza di lacune vascolari.

Sintomatologia: nella maggioranza dei casi si tratta di forme asintomatiche, ma talvolta il tumore può provocare disturbi da compressione di strutture adiacenti: tosse e disfonia (nervo ricorrente), sindrome di Horner (simpatico cervicale), aritmie, nausea, vomito, diarrea (vago), emi-atrofia e paralisi linguale (ipoglosso), disfagia (faringe ed

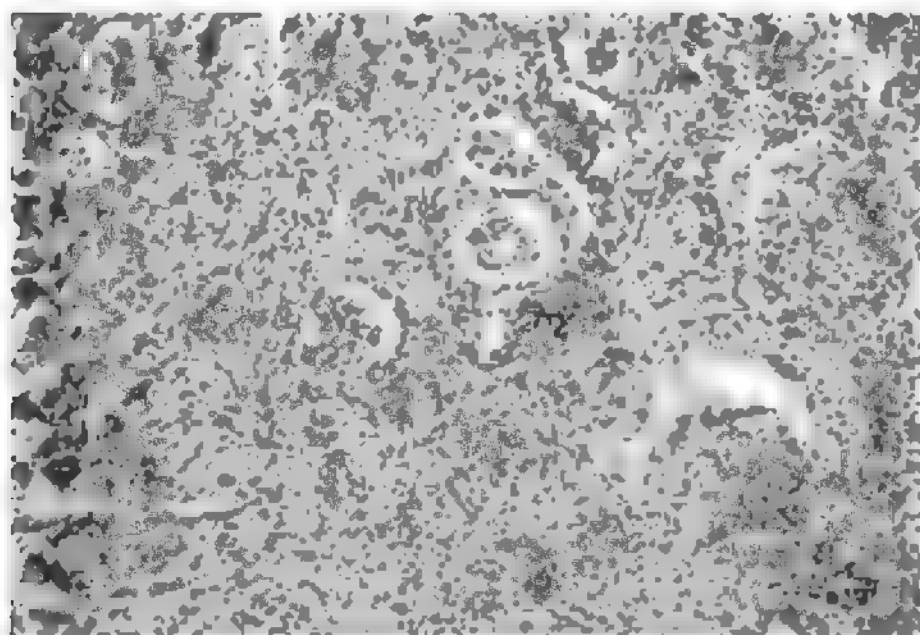


Fig. 8. Esame istologico di chemodectoma carotideo. In seno a una struttura di sfondo connettivale e vascolare si osservano dei nidi cellulari costituiti da elementi a nucleo piccolo e citoplasma discretamente rappresentato, eosinofilo, fra loro suddivisi da una rete di capillari. Gli elementi cellulari presentano un notevole monomorfismo.

esofago), dispnea (laringe e trachea), etc. Può anche comparire, ma è eccezionale, la sindrome da irritazione del seno carotideo, compresso dal tumore, con bradicardia e ipotensione o addirittura con accessi sincopali (v. SENO CAROTIDEO).

La *diagnosi* è confortata dal dato anamnestico e obiettivo di una tumefazione dura in sede laterocervicale accresciutasi lentamente negli anni. La tumefazione è situata sotto l'angolo della mandibola, profondamente allo sternocleidomastoideo, a livello della biforcazione carotidea; essa è indolente e irriducibile. Solo in rari casi una forte pressione esercitata sulla tumefazione può ridurre la sua massa, che ritorna lentamente allo stato precedente con una serie di pulsazioni (segno di Réclus-Chevassu). La tumefazione è a livello della biforcazione carotidea, cioè del margine superiore della cartilagine tiroide, ma si estende in alto oltre tale livello, così che la porzione maggiore della tumefazione viene a situarsi sopra la biforcazione carotidea: questo è un segno differenziale importante con le cisti branchiali laterali (Dunphy). La tumefazione è fissa in profondità, un po' spostabile in senso trasversale, ma non verticale. Superficialmente ad essa è palpabile una grossa arteria che è la carotide esterna (segno di Hudson). La massa è animata da pulsilità trasmessa, ma non espansiva; talora si ascolta un soffio da stenosi arteriosa.

Nella *diagnostica differenziale*, la massa può essere confusa con un aneurisma carotideo, che però ha una pulsilità espansiva, e con altre forme patologiche della regione: linfadenopatie primitive o metastatiche, cisti o tumori branchiali, neurofibromi, tiroidi aberranti, etc. Utile la carotidografia se si pone il dubbio con un aneurisma: il chemodectoma mostra all'angiografia una ricca vascolarizzazione anomala, caratteristica.

La *biopsia*, che teoricamente dovrebbe essere d'importanza fondamentale nell'accertamento della diagnosi, è in effetti scarsamente utile allo scopo: l'esame istologico per congelazione, infatti, non è in grado di stabilire la benignità o la malignità della lesione, e anche quello per inclusione dimostra soprattutto gradi diversi di atipia, che non permettono un giudizio prognostico: infatti la malignità di questi tumori è più biologica che istologica. La biopsia parziale (per incisione), nelle frequenti forme di chemodectoma angiomatico, è controindicata perché l'emorragia che ne risulta può essere difficile da controllare (McIlrath e ReMine). Comunque, l'eventuale fissità della massa per infiltrazione dello sternocleidomastoideo o il repentino mutamento di crescita con rapida comparsa di disturbi da infiltrazione delle strutture circostanti, impongono l'intervento esplorativo immediato nel sospetto di una degenerazione maligna.

La *prognosi* è legata alla natura del tumore, ai suoi rapporti con la carotide interna e alla precocità e completezza dell'exeresi, tenuto conto della marcata tendenza di questi tumori a recidivare.

Chirurgia

Glomectomia per asma bronchiale

Introdotta nel '42 da Nakayama nella cura delle forme croniche medicalmente intrattabili, nel '60 è stata ripresa negli U.S.A. da Overholt, e in seguito si è diffusa in Europa. L'obiettivo terapeutico sarebbe quello di correggere la sindrome da iperreflettività glomocarotidea nell'asma bronchiale.

L'intervento consiste nell'asportazione di uno dei g. c. L'operazione è controindicata 1) nell'asma con ipercapnia irreversibile in cui la glomectomia può risultare nociva

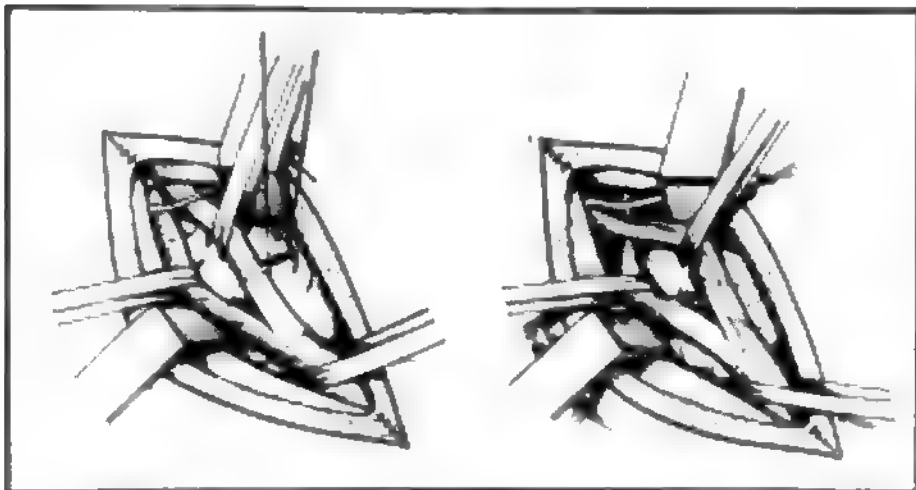


Fig. 9. Glomectomia per asma bronchiale con risparmio dell'avventizia della faccia anteromediale della carotide interna, lungo cui decorre il nervo del seno carotideo di Hering. (Da Puglionisi).

dato che l'ipercapnia cronica deprime i centri respiratori e rende perciò indispensabili i chemocettori carotidei come ultimo baluardo di compenso; 2) nell'enfisema organico assai avanzato, con grave bronchite cronica e con ipoventilazione globale, che è causa di un'ipercapnia più o meno stabilizzata; 3) nell'esistenza di « spine » asmogene organiche intrapolmonari, che vanno allora allontanate; 4) nell'asma cardiaco, in cui il tono bronchiolare lungi dall'essere nocivo è utile in funzione anti-edema polmonare (Rodbard, 1951).

L'intervento viene eseguito ponendo il paziente in decubito supino con spalle sollevate da un piccolo cuscino e testa iperestesa e controrotata. In genere si sceglie il lato destro per le maggiori connessioni nervose del glomo e perché, nell'eventualità, del tutto eccezionale, di una legatura della carotide interna per lacerazione, non vi è pericolo di afasia. È preferibile l'anestesia locale per usufruire della collaborazione del paziente e per le controindicazioni respiratorie alla narcosi. Si esegue un'incisione verticale della cute lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo con centro all'osso ioide, oppure

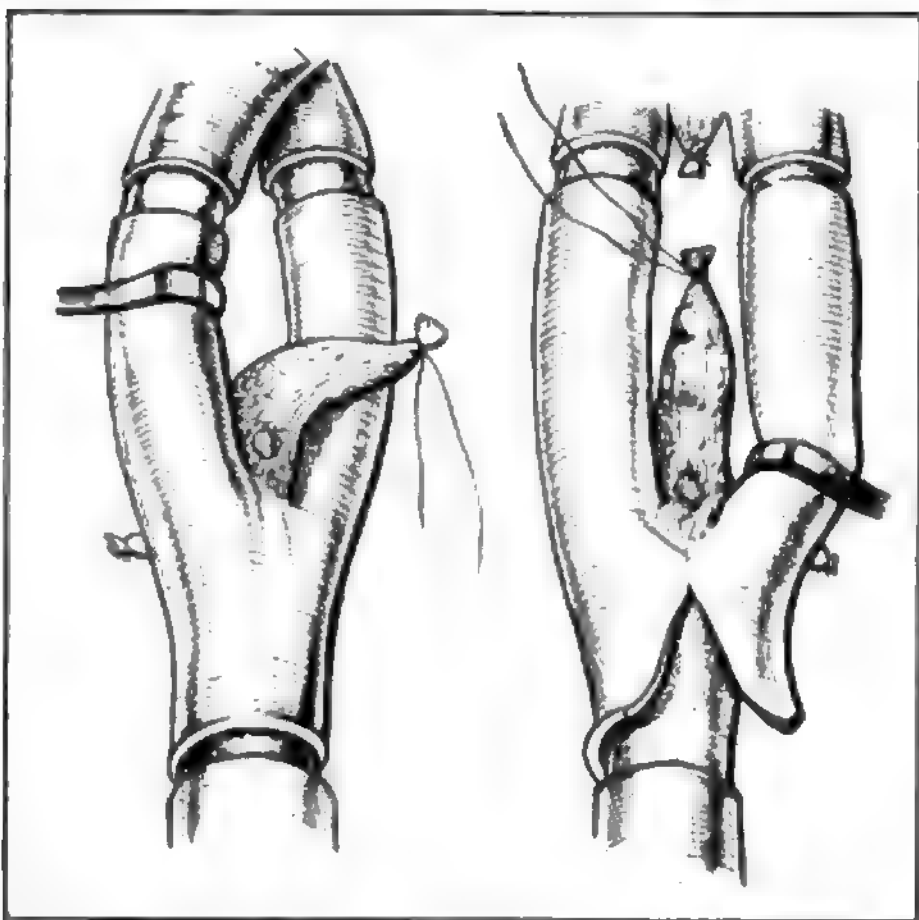


Fig. 10. Glomectomia per asma bronchiale con asportazione completa ed estesa dell'avventizia del carrefour carotideo, oltre che del legamento intercarotideo. (Da Bencini, ridisegnata).

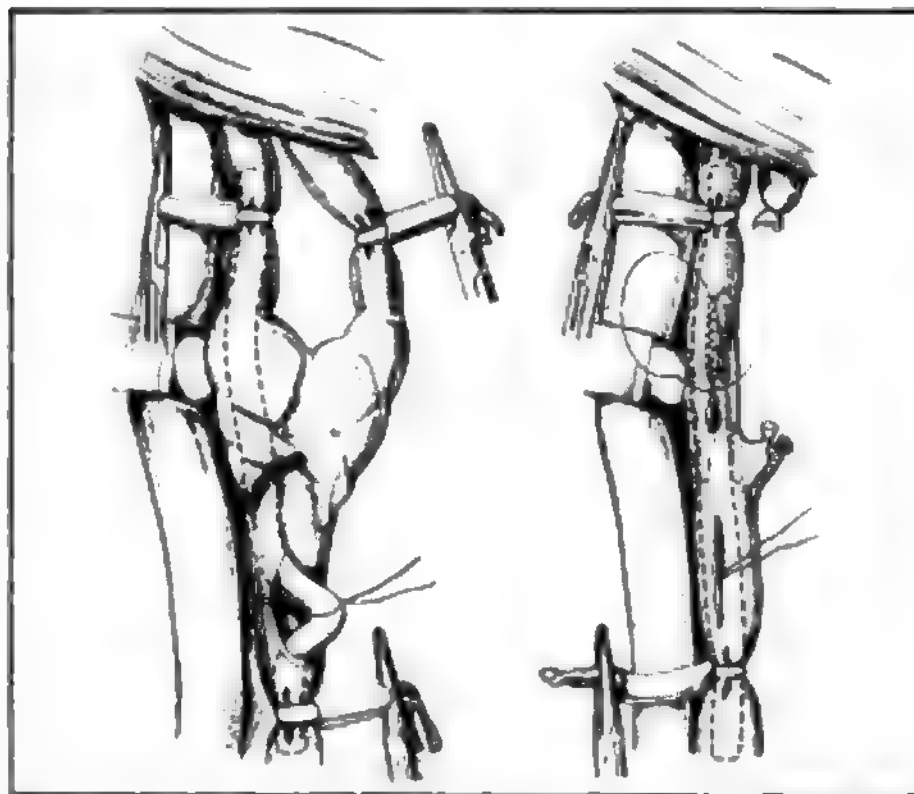


Fig. 11. Asportazione di un chemodectoma carotideo mediante shunt tubulare temporaneo nella carotide interna, che consente il clampaggio del vaso, l'asportazione del tumore insieme ad un tratto della carotide esterna, e la sutura di una breccia della carotide interna. Al termine, lo shunt verrà rimosso e la carotide declampata. (Da Som et al., ridisegnata).

— per motivi estetici — un'incisione curvilinea lunga 7-8 cm in coincidenza con una plica cutanea, 2-3 cm al di sotto dell'angolo della mandibola, in genere a livello del margine superiore della cartilagine tiroide, con centro al margine anteriore dello sternocleidomastoideo. Incisi il pellicciaio e la fascia, oppure la guaina dello sternocleidomastoideo divaricato all'indietro, si seziona il tronco venoso tiro-linguo-facciale e si sposta posteriormente la giugulare interna. Interrotta fra legature l'arteria tiroidea superiore, si circondano con fettucce le carotidi esterna e interna, e si scolla quindi l'avventizia del carrefour carotideo con Novocaina[®], anesttizzando anche il legamento intercarotideo, per evitare una sindrome sincopale da irritazione traumatica del seno. Si asporta quindi l'avventizia del carrefour, contenente il glomo, dapprima sulla faccia anteriore poi su quella posteriore delle carotidi, fatte ruotare mediante trazione sulle fettucce. L'estensione dell'avventiziectomia varia secondo gli AA.: alcuni (Overholt, Bencini) preferiscono, per completezza, asportare l'avventizia da 3 cm sotto a 3 cm sopra la biforcazione lungo l'esterna e l'interna (fig. 10); altri (Nakayama, Puglionisi) rispettano l'avventizia della faccia mediale della carotide interna ove sono situati i pressocettori del seno (fig. 9), considerando che il glomo è in rapporto con la base della sola carotide esterna e che il seno esplica azioni per alcuni versi opposte a quelle del glomo (Asole e coll.). Viene asportato anche il legamento intercarotideo, ove talora è visibile il glomo, simile ad un chicco di riso. Alla base del legamento va legata la sottilissima arteria nutritizia del glomo. Sutura a strati della parete.

Risultati: una notevole discordanza emerge dalle casistiche fra dati clinici e dati funzionali. Molti malati assicurano di « sentirsi meglio » a distanza di anni; ma spesso si tratta di un sollievo respiratorio solo subiettivo, transitorio o variabile. Alcuni AA. riportano dati positivi in ampie casistiche (56% e 74% rispettivamente per Nakayama e per Overholt, a 5 anni dall'intervento), ma altri hanno abbandonato il metodo per l'esiguità dei risultati favorevoli da loro ottenuti (Segal, 1965; Sundberg 1965; etc.).

Asportazione di chemodectoma

Le indicazioni all'exeresi derivano da una parte dal problema della malignità e dall'altra dal rischio dell'opera-

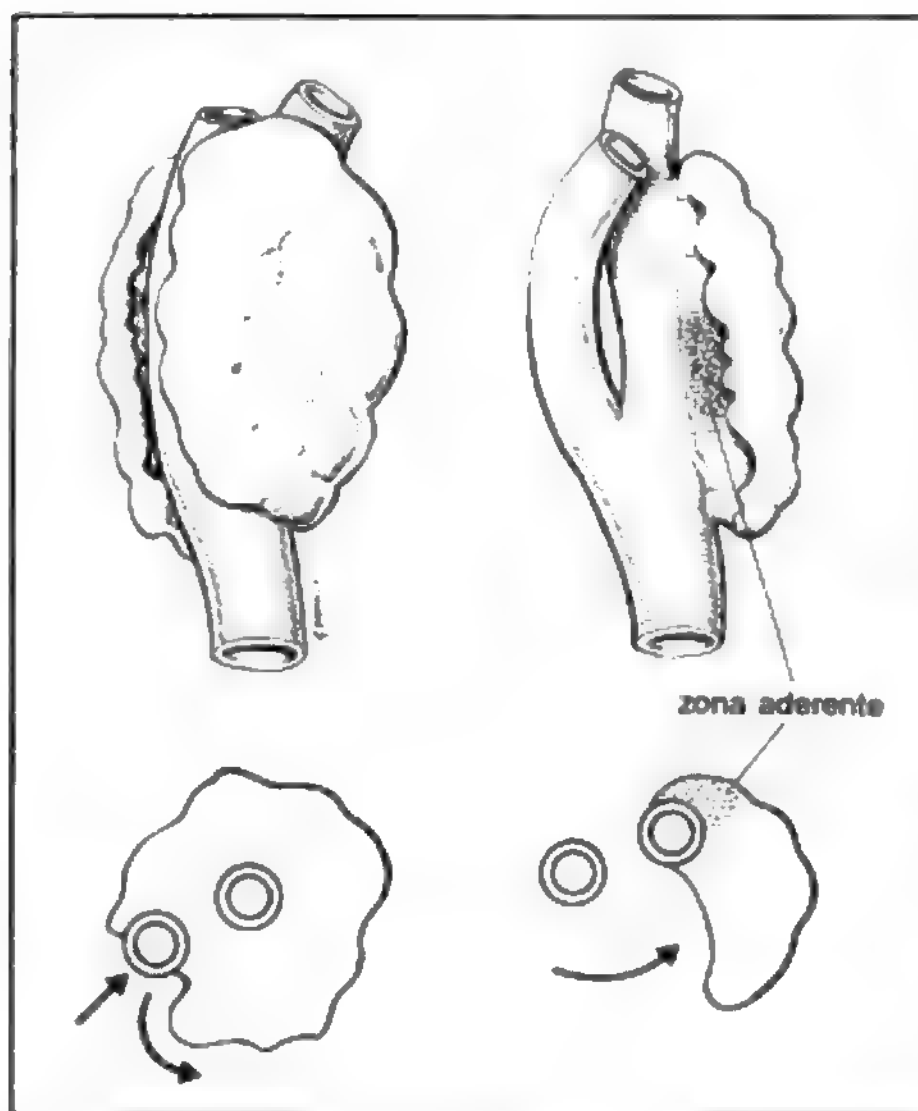


Fig. 12. Asportazione di un chemodectoma carotideo inglobante la biforcazione e ben clivabile, eccettuato un frammento di tumore lasciato aderente al vaso. (Da Weltri, ridisegnata).

zione. Mentre alcuni AA. (Harrington *et al.*), intorno al 1940, credevano che questi tumori fossero sempre potenzialmente maligni e raccomandavano sempre l'operazione anche con il sacrificio delle carotidi quando questo era

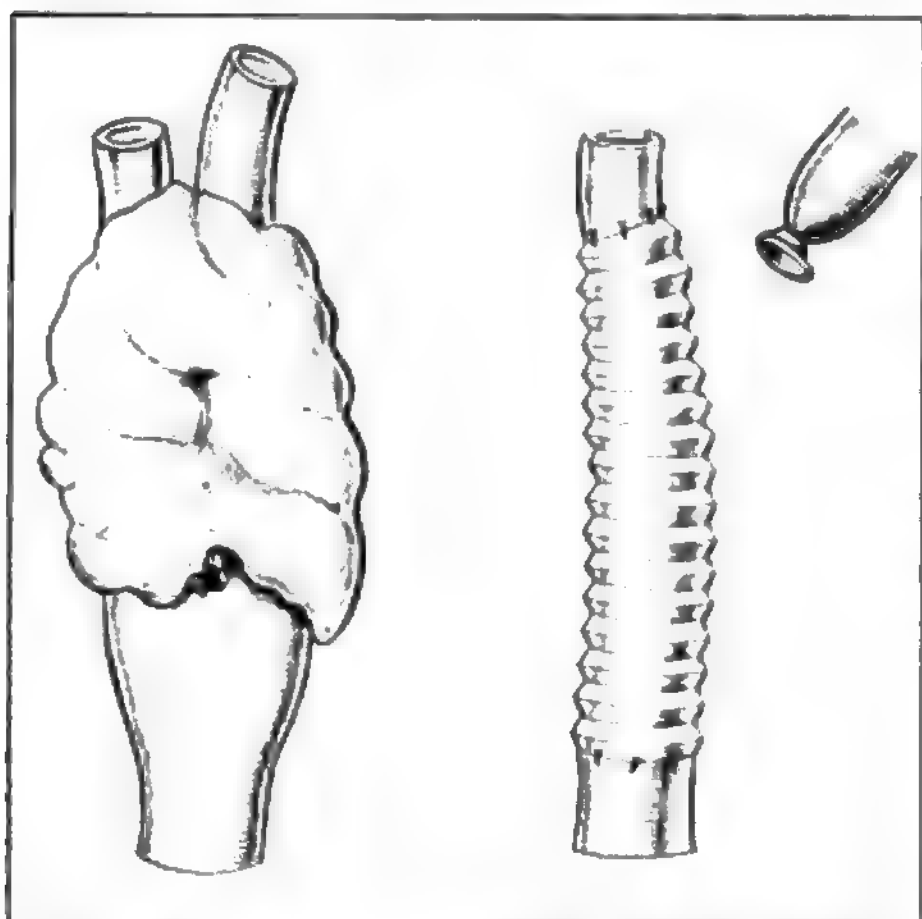


Fig. 13. Exeresi di un chemodectoma carotideo insieme ad un tratto delle carotidi, intimamente interessate dal tumore. Ricostruzione della carotide interna con innesto in dacron. (Da Malan, ridisegnata).

necessario, altri AA. (Pettet *et al.* della Mayo Clinic; Warren della Lahey Clinic; etc.), di fronte alle gravi conseguenze dell'interruzione carotidea, si fecero sostenitori di un comportamento conservativo, sostenendo parallelamente l'eccezionalità dei casi maligni. Anche LeCompte affermava che «erano morti più pazienti per la cura che per il tumore». È innegabile che l'asportazione di un chemodectoma con sacrificio delle carotidi è gravata da una mortalità molto elevata, che si aggira intorno al 30%, e da complicazioni cerebrali immediate e successive. Anche se, nella maggioranza dei casi, un buon piano di clivaggio permette l'exeresi completa del tumore senza sacrificio delle carotidi, anche il rischio del clampaggio di queste non è irrilevante. Infatti la manovra induce sempre una caduta del flusso ematico cerebrale, che varia a seconda delle diverse possibilità compensatorie del caso singolo. Il miglior metodo attuale per clampare la carotide interna mantenendo un sufficiente flusso ematico cerebrale è l'impiego di uno *shunt* tubulare endovasale temporaneo (fig. 11). In tal modo si rende possibile la sutura, diretta o meglio con *patch*, delle soluzioni di continuo dell'arteria, inevitabili nei casi in cui il tumore aderisca in un tratto intimamente alla parete arteriosa. Si evitano così le recidive, piuttosto frequenti nei casi in cui si sia considerata saggia un'exeresi incompleta lasciando adeso alla carotide interna un frammento di tumore, per non ledere il vaso (fig. 12). In una minoranza di casi la resezione della neoplasia in blocco con la biforcazione carotidea è stata seguita dall'applicazione di un innesto protesico (fig. 13) (Conley, Crile e Humphries) e, più recentemente, ciò è stato facilitato dall'uso del *bypass* endoluminale. Tuttavia, per la vicinanza del polo superiore del tumore alla base cranica, questa tecnica non è sempre possibile (Warren, Westbury).

Bibliografia

- Anichkov S. V., Belen'kii M. I., *Pharmacology of the Carotid Body Chemoreceptors*, 1963, Pergamon, Oxford.
 Asole F., *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1969, 74, 841.
 Asole F., *Rif. Med.*, 1972, 86, 2212.
 Asole F., Picciocchi A., Netri G., *Gazz. Int. Med. Chir.*, 1968, 73, 974.
 Bencini A., *Atti Soc. Ital. Chir. Torac.*, 1968, 1, 261.
 Bergan J. J., Trippel O. H., *Surg. Clin. North Am.*, 1963, 43, 288.
 Conley J. J., *Arch. Laryngol. (Chicago)*, 1956, 63, 229.
 Conley J. J., *Arch. Laryngol. (Chicago)*, 1957, 65, 437.
 Crile G. jr., Humphries A. W., *Am. J. Surg.*, 1957, 94, 649.
 Editorial, *Lancet*, 1972, 8 genn., 79.
 Fernan-Zegarra L., *Rev. Pathol. Clin.*, 1957, 2, 171.
 Friedmann Z. N., Lau R., *J. Mount Sinai Hosp.*, 1957, 24, 633.
 Goormaghtigh N., Pattyn S., *Am. J. Pathol.*, 1954, 30, 679.
 Gordon-Taylor G., *Br. J. Surg.*, 1940, 28, 163.
 Gratiot J. H., *Surg. Gynecol. Obstet. Int. Abstr. Surg.*, 1943, 77, 177.
 Harrington S. W., Clagett O. T., Dockerty M. B., *Ann. Surg.*, 1941, 114, 820.
 Heymans C., Bouckaert J. J., Regniers P., *Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique*, 1933, Doin, Paris.
 Houssay B. A., *Fisiologia umana*, 1965, Pensiero Scientifico, Roma.
 LeCompte P. M., *Atlas of Tumor Pathology*, 1951, USAF Inst. of Pathology, Washington.
 McIlrath D., ReMine W. H., *Surg. Clin. North Am.*, 1963, 43, 1135.
 Monroe M. S., *Br. J. Surg.*, 1950, 37, 445.
 Mulligan M., *Am. J. Pathol.*, 1950, 26, 680.
 Nakayama K., *Dis. Chest*, 1961, 40, 595.
 Overholt R. H., *Dis. Chest*, 1961, 40, 605.
 Pettet jr., Woolner L. B., Judd E. S., *Ann. Surg.*, 1953, 137, 465.
 Puglionisi A., *Rif. Med.*, 1972, 86, 2099.
 Puglionisi A., Asole F., Netri G., *Atti Soc. Ital. Chir. Torac.*, 1968, 1, 1.
 Reid M. H., *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1920, 31, 177.
 Romanski R., *Am. J. Pathol.*, 1954, 30, 1.
 Salvadori B., Ravasi G., Talamazzi F., *Minerva Med.*, 1966, 21, 1089.
 Sirtori C., Veronesi U., *Tumori*, 1954, 40, 583.

GLOMO CAROTIDEO

Takino M., Takino Y., *Acta Neurovegetat. (Wien)*, 1965, 27, 326.
Uggeri C., *Arch. Ital. Chir.*, 1957, 82, 54.
Warren K. W., *Surg. Clin. North Am.*, 1953, 33, 677.
Warren K. W., *Surg. Clin. North Am.*, 1959, 39, 621.
Westbury G., *Br. J. Surg.*, 1960, 47, 605.

FILIPPO ASOLE

GLOMO GIUGULARE

F. *glomus jugulaire*. - I. *jugular glomus*. - T. *Jugulardrüse*. - S. *glomus yugular*.

Il glomo giugulare fa parte del gruppo dei paragangli non cromaffini, che sono piccoli nidi di cellule aggregati ad alcuni nervi cranici e ai loro gangli e a vasi derivati, secondo alcuni AA., principalmente dalle arterie degli archi branchiali (Koch, 1931). Queste cellule non contengono sostanza cromaffine né secernono ormoni. In questo gruppo sono compresi: il corpo o glomo carotideo e il corpo o glomo aortico con nota funzione di chemocettori del pH e delle concentrazioni in O₂ e CO₂ del sangue, il glomo vagale e il g. g., che hanno forse la stessa funzione dei due precedenti.

Anatomia

La possibile origine embrionale del g. g. è dall'arteria carotide comune (II-III arco branchiale) e dal IX paio dei nervi cranici. Vi è una considerevole variazione individuale nel numero e nella sede del g. g.: da uno studio di Guild (1941-53) su sezioni istologiche di 88 ossa temporali risulta una media superiore a due glomi per ogni orecchio. I tre quinti di questi erano situati nell'avventizia del bulbo o golfo della vena giugulare interna. Un quinto era situato nell'orecchio medio lungo il nervo di Jacobson (ramo timpanico del glossofaringeo). Gli altri erano disposti lungo il decorso nel nervo di Arnold fino al livello del canale facciale e/o situati nella mucosa del promontorio cocleare dell'orecchio medio.

La struttura istologica del g. g. è caratterizzata da una lamina o da cordoni di cellule epiteliali poliedriche disposte a nidi. Lo stroma consiste di tessuto fibroso e fibroelastico ricco di capillari.

Patologia

La patologia del g. g. è rappresentata esclusivamente dai tumori. In letteratura sono stati riportati più di 300 casi di tumore del g. g., 2/3 dei quali in donne, generalmente di età media. Spesso sono familiari e talora parecchi paragangliomi nascono in diversi paragangli nello stesso paziente. Tali tumori, a crescita lenta (10 anni e più) in genere sono considerati benigni, specie se confinati per parecchio tempo all'orecchio medio senza distruzione della membrana timpanica. Talora, però, sono localmente e/o rapidamente invasivi specie se originati dal golfo della giugulare; in questo caso sono metastatizzanti (Rosenwasser, 1958; Taylor, 1965).

Poiché non vi è alcuna prova per affermare che il g. g. abbia quale unica e sicura funzione quella della chemorecezione, Boyd *et al.*, 1959, considerano erroneo o prematuro definire il tumore del g. g. un chemodectoma (V. GLOMO CAROTIDEO).

Il tumore del g. g. ha origine diversa da caso a caso e talora un'origine multicentrica (Rosenwasser). La localizzazione del tumore varia in rapporto alla sede dei glomi. Per i glomi situati lungo il nervo di Jacobson e in particolare in prossimità del ganglio di questo nervo (ganglio timpanico o di Krause) alcuni AA. hanno voluto isolare un tumore del glomo timpanico che i più preferiscono includere nei g. g.

I tumori del g. g. sono generalmente di color rosso-purpureo, di forma varia, di consistenza dura e sono composti di cellule epitelioidi, con rare figure mitotiche in assetto alveolare con ricca rete vascolare.

I sintomi sono principalmente quelli di compromissione dei nervi cranici: paralisi del IX, X, XI paio (sindrome di Vernet o del foro laceroposteriore), e del XII (emiatrofia linguale).

Per i tumori a sviluppo nell'orecchio medio e interno i sintomi sono: *tinnitus* pulsante, accentuato dall'esercizio, vertigine, sordità, generalmente parziale, paralisi del VII paio dei nervi cranici, visibilità di « polipo » emorragico nel canale uditivo e otite suppurativa. Talora vi può essere reperto di massa palpabile inferoanteriore alla mastoide.

La diagnosi si avvale di:

a) tecniche radiografiche di routine della rocca e della mastoide (allargamento e/o erosione del foro laceroposteriore);

b) stratigrafia e politomografia;

c) angiografia (carotide e arteria vertebrale);

d) giugularografia retrograda;

e) otoscopia pneumatica che a pressioni elevate mette in evidenza pulsazioni della massa nell'orecchio medio, sincrone con il polso;

f) ipotimpanotomia per biopsia.

Le indicazioni terapeutiche della chirurgia sono discusse perché alcuni AA. considerano sproporzionati, per tumori così frequentemente benigni, le demolizioni e il rischio di gravi emorragie. Tuttavia per neoplasie piccole, circoscritte all'orecchio medio, con membrana timpanica integra, la cui sintomatologia è rappresentata essenzialmente dal *tinnitus*, l'asportazione del tumore è stata seguita da successo. In questi limiti d'indicazione è stata usata anche la criochirurgia (Lewis e Cohan, 1967).

Nei casi più avanzati la terapia d'elezione è la radioterapia, preferibilmente con alte energie (⁶⁰Co-teleterapia a dosi totali di 5000 R in ciclo di 4-6 settimane).

Bibliografia

Farrel V. J., Hawkins T. D., *Br. J. Surg.*, 1967, 54, 789.
Guild S. R., *Anat. Rec.*, 1941, 79, suppl. 2, 28.
Guild S. R., *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1953, 62, 1045.
LeCompte P. M., *Atlas of Tumor Pathology*, fasc. 16, 1951, USAF Inst. of Pathology, Washington.
Rosenwasser H., *Arch. Otol.*, 1968, 88, 3.
Rosenwasser H., *Tumors of the Middle Ear and Mastoid*, in Paparella M. M., Shumrick D. A., *Otolaryngology*, II, 1973, Saunders, Philadelphia, p. 13.

MARIA LUCIA PENNIELLO

GLOMO INTRAVAGALE: V. VAGO NERVO.

GLOMO POLMONARE: V. RESPIRATORIO APPARATO.

GLOSSINA GENERE

Ditteri della famiglia *Glossinidae*, sottofamiglia *Glossinae*. Hanno corpo allungato, di colorito variabile, secondo le specie, dal gialliccio al bruno-scuro o nero. Capo largo quasi quanto il torace con fronte più larga nella femmina che nel maschio. Primi due articoli delle antenne corti, 3° articolo lungo, appuntito e ricurvo all'estremità; alla sua base prende origine l'arista, appendice di tre articoli, due dei quali molto piccoli: l'ultimo, cospicuo e lungo, porta una serie di setole pelose che conferiscono all'arista l'aspetto piumoso caratteristico delle glossine. I palpi, concavi, aderiscono alla tromba, diretta orizzontalmente in avanti, la cui struttura è adatta a pungere e a succhiare sangue. Torace macchiato da strisce o macchie grigie o brune; le ali, nel riposo, rimangono incrociate sul dorso

a lama di forbice. Hanno nervature raggruppate nella metà anteriore e disposte in modo peculiare al genere. Addome composto di otto segmenti, il primo dei quali rimane nascosto sotto il torace, l'ultimo presenta ventralmente, nel maschio, una caratteristica sporgenza data dall'apparato copulatore (ipopigio). Le femmine sono larvipare; le larve emesse si trasformano rapidamente in pupe che presentano due caratteristiche protuberanze. Le specie del genere vivono nell'Africa equatoriale; alcune di esse (soprattutto *Glossina palpalis*) sono vettrici della malattia del sonno (v. TRIPANOSOMIASI).

V. anche: MOSCHE.

GIULIO RAFFAELE*

GLOSSITI

F. glossites. - I. glossites. - T. Glossitiden. - S. glositis.

SOMMARIO

Generalità (col. 465). - **Glossiti acute** (col. 465): *Glossiti superficiali (circoscritte e diffuse)*. - *Glossiti profonde*. - **Glossiti croniche** (col. 469): *Glossiti croniche specifiche non micotiche (tbc, lue, actinomicosi, lebbra, linfogranuloma venereo)*. - *Micosi linguali*. - *Granulomi e ulcere linguali da decubito o traumatiche*.

Generalità

Con il termine *glossite* viene definito qualsiasi stato infiammatorio della lingua. Lo stesso termine, inoltre, è spesso usato anche per indicare condizioni patologiche della mucosa linguale a carattere distrofico-degenerativo e/o ipercheratosico. Non trattandosi però in questi casi di lesioni flogistiche, tali forme, dovute sovente a fattori etiopatogenetici complessi e non sempre ben definiti, vanno più propriamente denominate *glossopatie*, termine che ne lascia impregiudicata la natura e la causa determinante. Rientrano in questo gruppo, tanto per citare le più note, le glossopatie sideropeniche, quelle da antibiotici e da antimicotici, la cosiddetta g. di Hunter dell'anemia perniciosa, la glossopatia dei dispeptici e dei cachettici, la lingua nera villosa e la leucoplasia. (Per le glossopatie metaboliche v.: ARIBOFLAVINOSI; PELLAGRA; SPRUE; PLUMMER-VINSON, SINDROME DI; ANEMIE. Per particolari condizioni morbose, quali leucoplachia, lingua nera villosa, v.: LEUCOPLASIA; LINGUA. Per gli aspetti particolari che la lingua assume in alcune malattie infettive, v.: FEBBRE TIFOIDE; MORBILLO; SCARLATTINA; etc.).

Per i caratteri che le contraddistinguono, le glossopatie vanno dunque separate dalla vera g., alla cui esclusiva trattazione è invece dedicata questa voce.

In rapporto ai criteri classificativi adottati (clinici, etiologici, anatomopatologici), le flogosi linguali si distinguono in acute e croniche, specifiche e aspecifiche, superficiali e profonde.

Glossiti acute

Glossiti superficiali (circoscritte o diffuse)

I processi infiammatori acuti superficiali e cioè limitati alla mucosa è raro che interessino la sola lingua. Essi infatti frequentemente derivano dall'estensione alla lingua di una flogosi diffusa del cavo orale.

1. *Glossite catarrale e membranosa*. - La g. superficiale più comune è di tipo *catarrale*. In questi casi la lingua appare tumefatta e arrossata, è in parte ricoperta da una patina spessa e bianco-grigiastra e mostra papille iperemiche e rigonfie. A causa dell'edema restano sulla mucosa le impronte dei denti. Il malato avverte senso di dolore locale, acuito dal contatto con i cibi e dalla masticazione.

Più raramente la g. acquista carattere *membranoso*. In tal caso compaiono sulla mucosa una o più placche grigio-giallastre, di varia ampiezza, circondate da un alone d'intenso arrossamento. Il distacco delle membrane mette a nudo erosioni superficiali dolentissime e talora sanguinanti, che ben presto tornano a coprirsi di essudato fibrinopurulento.

La disfagia è più marcata che nelle forme catarrali e talora si associa anche a scialorrea e a febbre.

L'etiologia delle g. catarrali e di quelle membranose è abitualmente batterica. I germi più spesso in causa sono streptococchi. Molto più raramente il processo flogistico è dovuto a micrococco catarrale e a pneumococco. Nelle forme membranose può essere provocato anche da stafilococchi.

La terapia si basa sull'impiego di antibiotici per via generale, specialmente penicillina (500.000 U.I. ogni 6 h per via intramuscolare), eritromicina alla dose di una capsula da g 0,25 ogni 6 h. Per le forme da stafilococchi penicillinoresistenti potranno essere usate le penicilline semisintetiche (meticillina, oxacillina) o la cefaloridina.

La detersione del cavo orale, necessaria per l'allontanamento degli essudati e di eventuali residui alimentari, potrà essere fatta con soluzione fisiologica, con soluzione di bicarbonato di sodio al 3% o con acqua ossigenata (1 parte di acqua ossigenata a 12 volumi e 2 parti di acqua). Utili anche le pennellature locali con blu di metilene al 2%.

2. *Glossite aftosa*. - Anche la mucosa linguale, analogamente a quanto accade per le altre mucose della cavità orofaringea, può essere colpita dalla cosiddetta aftosi ricorrente della bocca, caratterizzata dalla comparsa di ulcere mucose recidivanti e dovuta a cause ancora oggi del tutto sconosciute.

L'ipotesi etiologica attualmente più seguita è quella virale. Minore seguito ha invece l'ipotesi allergica, secondo cui le afte potrebbero dipendere da sensibilizzazione a farmaci, alimenti, dentifrici, etc.

Secondo molti AA., inoltre, l'insorgenza dell'aftosi sarebbe spesso favorita da squilibri psichici (ansia, depressione, allarme nevrosico, ipocondria), riscontrabili in almeno un terzo di questi pazienti. In circa la metà dei casi la comparsa delle afte è altresì preceduta da stress emotivi.

Anche i disturbi dispeptici di origine gastrointestinale, epatobiliare e pancreatica sono piuttosto frequenti in questi malati, tanto che gli AA. anglosassoni indicano le lesioni aftose con il termine *dispeptic ulcers*. S'ignora però completamente quale parte abbiano questi disordini digestivi nella genesi dell'affezione.

L'aftosi esordisce in genere nell'età giovanile e si manifesta per lo più con 2-5 elementi, ciascuno dei quali giunge a guarigione in 5-20 giorni. Le crisi aftose, inoltre, hanno di regola tendenza a recidivare ad intervalli che sono estremamente variabili non solo da caso a caso, ma anche nel medesimo soggetto; spesso queste recidive si verificano per anni e anni, e talora per tutta la vita del paziente.

L'ulcera aftosa è preceduta dalla comparsa di una piccola area di arrossamento, sulla quale poi affiorano microvescivole che rapidamente finiscono per ulcerarsi; è di forma tondeggianti od ovalare, ha un fondo di colore giallastro, un bordo periferico a picco ed è circondata da mucosa di colore rosso vivo (fig. 1). Il diametro dell'afte è generalmente di pochi millimetri, ma talora essa può anche raggiungere un'estensione notevole. In tali casi, quando guarisce, possono residuare cicatrici molto evidenti.

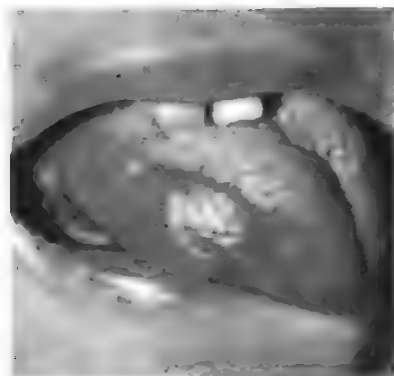


Fig. 1. Ulcera aftosa della lingua. (Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa Editrice).

Le afte linguali si dispongono in corrispondenza dei bordi, sulla superficie ventrale dell'organo e sul frenulo.

All'inizio, nella fase eritematosa, la lesione provoca soltanto un lieve dolore locale. Nella fase ulcerativa, viceversa, i dolori sono assai più vivi, a carattere urente, e vengono acuiti dal contatto con i cibi, specie se acidi, piccanti o salati, e dagli atti della masticazione e della deglutizione. Talora, nelle forme di maggiore gravità, si associano scialorrea e *foetor ex ore*. Mancano invece costantemente fenomeni emorragici. Abbastanza comune, infine, è la comparsa di un'adenite satellite regionale di modesto grado.

Istologicamente, alla necrosi del rivestimento epiteliale della mucosa e dei piani superficiali del corion fa riscontro, negli strati sottostanti di quest'ultimo, una cospicua infiltrazione flogistica, costituita in prevalenza da linfociti e monociti, tra i quali si trovano però anche polinucleati neutrofili, eosinofili e plasmacellule. Molto precoce e costante è anche l'impegno dei vasi coriali piccoli e medi. Dapprima essi appaiono dilatati, congesti e avvolti da infiltrati flogistici. Successivamente le loro pareti vanno incontro a fenomeni degenerativi e persino a necrosi fibrinoidi, cui spesso si associa una trombosi secondaria. L'ischemia derivante dalla vasculite ostruttiva è la principale causa responsabile del processo necrotico-ulceroso che caratterizza l'afte. L'infiltrazione infiammatoria delle terminazioni nervose locali spiega altresì il vivo dolore che accompagna queste lesioni mucose.

Nella diagnosi differenziale dell'aftosi ricorrente della bocca vanno tenute presenti la stomatite erpetica, l'erangina (che è dovuta a virus *Coxsackie*), lo zoster orale, le affezioni aftoidi e ulcerose da decubito (che hanno origine traumatica), l'afte epizootica (molto rara nell'uomo) e infine la malattia di Behçet.

La terapia dell'aftosi orale recidivante è sintomatica. La deterzione accurata del cavo orale con soluzioni tiepide di bicarbonato di sodio e le intuibili precauzioni di ordine dietetico sono le prime misure da adottare.

Gli antibiotici non hanno effetti curativi in questa affezione. Così pure è dubbia l'utilità del lisozima. Un notevole miglioramento, specie per ciò che riguarda i fenomeni dolorosi, si ottiene invece sciogliendo in bocca 4-5 compresse al giorno di emisuccinato sodico di idrocortisone (Emicorlin Perlettes® Glaxo, compresse da 2,5 mg) o applicando localmente triamcinolone acetone (Kenacort A in orabase®). Quest'ultima è un veicolo adesivo in grado di far restare il farmaco per diverse ore a contatto con la mucosa ulcerata.

3. *Glossite difterica*. - Sebbene gli aspetti particolari che la lingua assume nel corso delle varie malattie infettive siano illustrati alle voci corrispondenti, è opportuno qui un rapido cenno sulla difterite linguale, poiché essa possiede tutti i requisiti per essere ascritta al gruppo delle g. acute superficiali.

Si tratta di una localizzazione molto rara e quasi sempre dovuta a diffusione alla lingua di una flogosi difterica tonsillare o laringea o nasale. L'organo, in questi casi, si presenta tumefatto, arrossato, dolente e ricoperto da spesse chiazze membranose bianco-giallastre. Frequentemente si associano lesioni analoghe anche sulla mucosa delle guance e delle labbra.

Il trattamento è identico a quello delle lesioni a sede abituale (v. anche: DIFTERITE).

Glossiti profonde

Anche le g. acute profonde possono essere circoscritte (ascesso linguale) o diffuse (g. acuta parenchimatosa o flemmone della lingua). Si tratta di processi infiammatori che coinvolgono, oltre alla mucosa, la compagine stessa dell'organo e cioè il tessuto muscolare e quello interstiziale.

1. *Glossite acuta parenchimatosa o flemmone linguale*.

Benché la lingua sia continuamente esposta a microtraumi in un ambiente settico qual è il cavo orale, la g. acuta parenchimatosa è un'affezione molto rara, grazie alla particolare efficienza dei poteri difensivi tissutali ed alla ricchezza in anticorpi della saliva.

Piccole ferite, ustioni e infissioni casuali di corpi estranei facilitano la comparsa del processo infiammatorio, specie se coesistono focolai settici in sedi vicine, come ad es. nelle tonsille, nelle gengive e negli alveoli dentari.

Sebbene assai raramente, i germi possono tuttavia giungere nello spessore della lingua per via ematogena, in corso di sepsi o direttamente attraverso un'ulcerazione neoplastica.

In qualche caso, infine, la g. si stabilisce in modo apparentemente primitivo.

L'infiltrazione flogistica, dopo un inizio subdolo, si estende con rapidità a tutto l'organo a causa della mancanza di valide barriere naturali. Ben presto la lingua raggiunge un volume considerevole, fino ad occupare l'intera cavità boccale e a protrudere fra le labbra. Oltre che rigonfia, essa appare arrossata, patinosa e dolentissima, sia spontaneamente che al più piccolo movimento. I linfonodi regionali sono tumefatti. Si associano inoltre febbre elevata e grave compromissione dello stato generale. La respirazione avviene solo per via nasale, ma in qualche caso l'edema flogistico può coinvolgere anche la glottide, esponendo il paziente al rischio dell'asfissia. La deglutizione e la fonazione divengono impossibili ed è pure abituale la comparsa di scialorrea e di alito fetido.

Il processo infiltrativo, che talora si estende anche al pavimento della bocca sotto forma di flemmone, può altresì dar luogo, nel contesto dell'organo, a focolai di colliquazione che acquistano carattere ascessuale.

La terapia della g. acuta parenchimatosa riveste sempre carattere di urgenza. È da sottolineare, peraltro, che assai difficilmente si registrano oggi i quadri drammatici del flemmone linguale osservati in passato. L'uso precoce degli antibiotici, che in queste forme rappresentano la terapia di scelta, consente infatti, nella maggior parte dei casi, di arrestare l'evoluzione del processo infiammatorio nelle sue fasi iniziali, impedendogli di raggiungere l'estensione e la gravità un tempo consuete.

Poiché gli agenti batterici responsabili della g. acuta profonda sono in genere gli stessi che provocano le forme superficiali, il trattamento terapeutico si basa sull'impiego dei medesimi farmaci usati per la cura di queste ultime, ricorrendo eventualmente a dosaggi più elevati.

Se si costituiscono raccolte ascessuali, la terapia medica dovrà essere integrata dallo sbrigliamento chirurgico di tali raccolte, allo scopo di permettere il drenaggio del materiale purulento.

Quando infine la masticazione e la deglutizione divengono impossibili, l'apporto idrico e alimentare deve essere temporaneamente assicurato mediante un sondino gastrico introdotto per via nasale.

I moderni mezzi antibatterici hanno modificato profondamente la prognosi di queste g., consentendone la guarigione senza esiti nella maggior parte dei casi.

2. *Ascesso linguale*. - Quando la flogosi profonda tende a rimanere circoscritta, evolvendo al tempo stesso verso la colliquazione dei tessuti infiltrati, si viene a costituire l'ascesso linguale propriamente detto. Quest'ultimo si presenta come una tumefazione distrettuale dolente, arrossata, più o meno profonda, a limiti sfumati a causa dell'edema circostante, di consistenza dapprima dura e poi teso-elastica quando il focolaio suppurativo si fluidifica. La febbre, la disfagia e la compromissione dello stato generale sono in genere di minore entità che nelle forme diffuse. Lasciato a sé, l'ascesso finisce per aprirsi spontaneamente all'esterno. La terapia, in questi casi, è basata sugli stessi criteri già indicati per il trattamento del flemmone linguale. Quando la raccolta ascessuale si è ormai formata, diviene necessario il drenaggio chirurgico, che permette di giungere più rapidamente alla risoluzione del processo morboso.

Glossiti croniche

Al pari delle g. acute, anche le g. croniche sono in genere classificate seguendo criteri etiologici e anatomicopatologici. Si distinguono, pertanto, g. croniche specifiche e aspecifiche, superficiali e profonde, atrofiche e ipertrofiche.

Qui ci limiteremo a prendere in esame le seguenti forme:

- a) g. croniche specifiche (non micotiche);
- b) micosi linguali;
- c) granulomi e ulcere, da decubito o traumatiche, della lingua.

Glossiti croniche specifiche non micotiche (tbc, lue, actinomicosi, lebbra, linfogranuloma venereo)

1. *The linguale*. - Eccezionalmente la lingua è sede di un complesso primario. Per lo più la tbc linguale è secondaria a localizzazioni polmonari, dalle quali i bacilli di Koch raggiungono l'organo per via circolatoria o direttamente con l'escreato.

I caratteri istologici elementari delle lesioni sono sovrapponibili a quelli che si osservano in altri tessuti e organi.

Dal punto di vista anatomoclinico, il processo può acquistare diversi aspetti. Nelle *forme miliari*, ad una fase iniziale di arrossamento a chiazze della mucosa, fa seguito la comparsa di nodolini della grandezza media di un grano di miglio, dapprima di colore rosso-cupo, poi grigiastri e giallastri man mano che il processo evolve verso la caseificazione. L'apertura all'esterno dei focolai di necrosi provoca, infine, la comparsa delle cosiddette ulcere miliari, talora isolate le une dalle altre, talora invece confluenti a formare ulcerazioni più estese.

La *gomma tubercolare* è invece rappresentata da un nodulo isolato violaceo o rossastro delle dimensioni di un pisello o di una nocciola, per lo più localizzato al di sotto della mucosa del dorso linguale, di consistenza durofibrosa e spesso indolore. Successivamente diviene molle a causa della colliquazione necrotica e infine si apre all'esterno dando luogo alla formazione di una tipica ulcera tubercolare. Istologicamente si tratta di un ammasso di granulomi che evolvono verso la caseosi.

Molto più raro delle forme fin qui descritte è il *lupus linguale*. Si tratta di una lesione a carattere papuloso-vegetante che ha scarsissima tendenza ad ulcerarsi.

L'*ulcera tubercolare*, che costituisce una fase evolutiva sia delle lesioni di tipo miliario che di quelle nodulari, presenta bordi sfrangiati, in genere tagliati a picco e spesso scollati dai piani sottostanti. Il suo fondo, da cui geme abitualmente scarso liquame purissimo, è reso irregolare da piccole salienze multiple, costituite da tessuto granulomatoso specifico.

L'ulcera, che è circondata da tessuti più o meno infiltrati, provoca dolore specie durante la masticazione e la deglutizione; ha uno sviluppo torpido, si accompagna a scialorrea e non ha tendenza alla guarigione spontanea.

Nel materiale prelevato dal suo fondo sono dimostrabili i bacilli di Koch.

Concomita sempre un'adenite satellite che inizialmente è per lo più dovuta a germi comuni; tuttavia, se non s'interviene con la cura specifica, anche i linfonodi regionali finiscono per essere invasi dai bacilli di Koch.

In caso di g. tubercolare la diagnosi differenziale va posta principalmente con le gomme luetiche, con le neoplasie e con l'actinomicosi.

La terapia non differisce da quella impiegata per i processi tubercolari localizzati in altre sedi corporee.

V. anche: TUBERCOLOSI.

2. *Sifilide linguale*. - La lingua, che può essere coinvolta in ogni stadio dell'infezione luetica, è, dopo l'apparato genitale, la sede più comune di localizzazione del sifiloma o granuloma luetico primario. Si tratta inizialmente di un piccolo nodulo, quasi sempre solitario, che tende più o meno rapidamente ad ulcerarsi.

L'ulcera luetica primaria ha bordi netti e infiltrati, presenta un fondo rossastro di consistenza condroide, geme una sierosità rosso-giallastra ricca di spirochete ed è inoltre del tutto indolente.

Costantemente si associa una cospicua adenite satellite regionale.

Nel periodo secondario, le manifestazioni mucose del cavo orale interessano quasi sempre anche la lingua. Sono caratterizzate dalle cosiddette placche mucose, lesioni erosive multiple a superficie liscia, rossastra od opalina, di forma tondeggianti od ovalare, grandi per lo più quanto una lenticchia, pressoché indolenti, talvolta a carattere papulo-erosivo oppure papulo-vegetante o infine papulo-ulceroso. Le singole placche sono circondate da un alone infiammatorio e la sierosità che da esse geme è ricchissima di treponemi.

Nel periodo terziario, infine, possono comparire le g. gommose, quelle sclerosanti e le forme miste (g. sclerogommose).

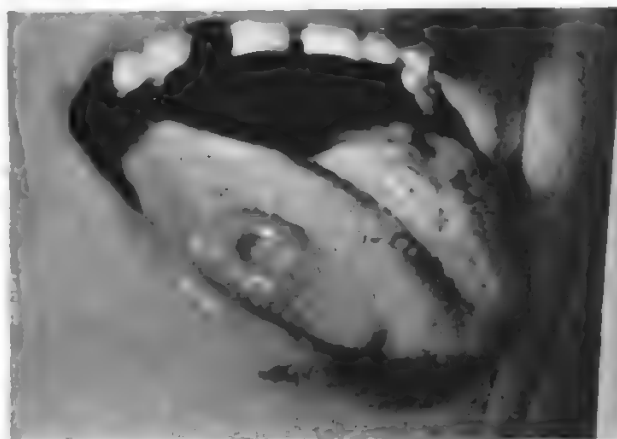


Fig. 2. G. luetica gommosa. (Da Introzzi).

Le gomme, uniche o multiple, superficiali o profonde, si presentano come nodosità di colore rossastro, più o meno sporgenti sulla faccia dorsale della lingua. Dopo una prima fase a carattere infiltrativo, esse vanno incontro a colliquazione. Si formano così ulcere i cui bordi sono piuttosto netti ed il cui fondo è di colore giallastro (fig. 2). Quando guariscono, danno luogo a cicatrici retrattili e talora di aspetto stellare. Durante la fase florida le ulcere si limitano a provocare un modesto dolore locale.

Se le gomme sono multiple, l'infezione luetica terziaria è facilmente sospettabile: oltre che nella lue, infatti, una g. a nodi multipli si osserva quasi esclusivamente nell'ancor più rara actinomicosi. Quando la gomma è solitaria, la differenziazione va fatta invece con la gomma tubercolare, le neoplasie maligne e i tumori solidi benigni.

Decisive per la diagnosi sono in ogni caso le reazioni sierologiche e la biopsia.

La g. sclerosante può essere superficiale o profonda. La forma superficiale è caratterizzata dalla comparsa di zone d'infiltrazione di colore rosso-scuro, che possono ulcerarsi per poi cicatrizzare in placche dure, retratte, di colore biancastro. Nella forma profonda, invece, la mucosa può non essere direttamente interessata, ma l'evoluzione in sclerosi del processo infiltrativo può impartire alla superficie dell'organo un aspetto solcato e mammellonato.

V. anche: SIFILIDE.

3. *Actinomicosi linguale*. - L'actinomicosi è attualmente un'affezione rara, ma ancora più rara deve ritenersi l'actinomicosi linguale, dal momento che quest'ultima si osserva soltanto nel 3% dei casi di malattia provocata da actinomiceti.

L'agente etiologico è rappresentato quasi esclusivamente da *Actinomyces israeli*, un saprofito abituale del cavo orale che occasionalmente può divenire patogeno.

Il granuloma linguale actinomicotico si presenta all'inizio come un piccolo nodulo duro, a lento accrescimento, indovato nello spessore dell'organo, indolente, ricoperto da mucosa normale che successivamente può ulcerarsi.

Il tragitto fistoloso, dal quale fuoriesce un liquame contenente caratteristici «granuli gialli», tende in seguito ad obliterarsi spontaneamente, anche se solo in via temporanea. Quando ciò accade, il granuloma actinomicotico si propaga in altre direzioni, dando luogo allo sviluppo di nuovi seni fistolosi che si costituiscono in genere senza provocare dolore.

Con l'estensione del processo granulomatoso possono comparire disfagia ed eventualmente dolori locali.

La precisa identificazione dell'agente etiologico può essere ottenuta attraverso l'esame culturale.

La penicillina a dosaggio elevato (fino a 20 milioni di U.I. al dì) per almeno 6 settimane o fino a quando le lesioni risulteranno guarite, resta ancora il trattamento di scelta. L'associazione con streptomina può potenziare l'effetto terapeutico della penicillina.

A seconda dei casi può essere altresì necessario ricorrere alla resezione o alla revisione chirurgica dei tessuti cronicamente infetti.

V. anche: ACTINOMICOSI.

4. *Glossite leprosa*. - Nelle non rare localizzazioni linguali il granuloma leproso solitario esordisce come una formazione nodulare che prima o poi si ulcera sanguinando con facilità.

Quando i granulomi sono multipli, la lingua assume un aspetto bernoccolato.

La deformazione linguale tende in seguito ad accentuarsi a causa dell'evoluzione cicatriziale delle lesioni.

V. LEBBRA.

5. *Linfogranuloma venereo linguale*. - Il linfogranuloma venereo linguale, estremamente raro, deriva dal contatto diretto orogenitale. Nelle forme recenti esso è caratterizzato da piccole ulcerazioni multiple, superficiali, poco dolorose, a localizzazione prevalente in corrispondenza della punta dell'organo.

Nelle forme di più vecchia data, accanto alle ulcere si ritrovano placche cicatriziali retratte e papule lichenoidi di colore grigiastro.

Frequenti la disfagia e la dislalia nonché le adeniti cervicali satelliti, che evolvono frequentemente verso la fistolizzazione.

Micosi linguali

1. *Mughetto*. - È la più comune delle flogosi micotiche del cavo orale. Si tratta di una mucosite dovuta a lieviti del genere *Candida*, quasi sempre *Candida albicans*.

Questi miceti, ospiti abitualmente innocui delle mucose del tubo digestivo, divengono patogeni soprattutto quando diminuiscono i poteri di difesa dell'organismo. Il dismicrobismo orale conseguente all'impiego di chemioantibiotici, spesso associato a carenza di riboflavina, è un altro dei fattori che contribuisce a rendere attualmente queste g. micotiche assai più frequenti che in passato.

La g. da *Candida* non è mai isolata, ma si associa o spesso è preceduta da una stomatogenivite della stessa natura.

Dopo una prima fase durante la quale la lingua appare arrossata, disepitelizzata ed edematosa, compaiono punteggiature e chiazze di colore bianco-latte, lievemente rilevate e variamente distribuite, che tendono talora a confluire in placche di maggiore estensione e che spiccano sul fondo rosso-cupo della mucosa (fig. 3). Il materiale di cui le chiazze sono costituite e che risulta formato da ammassi di colonie fungine aderisce dapprima con molta tenacia alla superficie d'impianto, mentre in un secondo tempo può essere allontanato meccanicamente con maggiore facilità.

Il malato avverte senso di notevole asciuttezza della lingua, vivo bruciore e dolore locali, acuiti dal contatto con i cibi e dalla masticazione.

Le colonie di miceti restano in superficie, limitandosi a provocare gravi fenomeni di degenerazione e di necrosi dell'epitelio di rivestimento della mucosa e nel corion un'infiltrazione flogistica parvicellulare.

Solo in casi eccezionali si verifica la diffusione di questi miceti nel circolo sanguigno, con conseguente comparsa di una vera e propria sepsi.

La prognosi della g. da *Candida* è di regola favorevole anche se il suo decorso è condizionato dalle circostanze che ne hanno favorito l'insorgenza. L'accurata pulizia della bocca ha un peso determinante nel prevenire la



Fig. 3. G. da *Candida* (in una lingua plicata). (Da Becker et al., «Atlante di otorinolaringologia e broncoesofagologia», 1970, Minerva Medica, Torino; per gentile concessione della Casa Editrice).

comparsa di questa g. Allo scopo di evitare il ristagno di residui alimentari, è opportuno perciò ricorrere al ripetuto lavaggio del cavo orale con soluzioni alcaline, ad es. di bicarbonato di sodio.

La nistatina (Mycostatin®) rappresenta il mezzo terapeutico di scelta. Se la micosi è limitata al cavo orale, è preferibile l'uso del farmaco in sospensione, poiché quest'ultima consente un ripetuto e prolungato contatto della nistatina con le mucose interessate.

Utili risultano anche i toccamenti locali con violetto di genziana all'1%.

2. *Altre micosi.* - Altre infezioni da miceti in grado di dar luogo a g., come ad es. l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi, la blastomicosi, etc., sono estremamente rare nelle nostre regioni. Tali forme, pertanto, non vengono prese in esame.

Granulomi e ulcere linguali da decubito ■ traumatiche

Il granuloma sottolinguale, o malattia di Riga-Fede, è l'unica forma clinica appartenente a questo gruppo che meriti di essere ricordata.

Si tratta di una formazione nodulare del solco sottolinguale che si localizza, in genere, in corrispondenza del frenulo e che si osserva nella prima infanzia dopo l'eruzione degli incisivi inferiori.

Istologicamente la lesione è caratterizzata da un'infiltrazione flogistica costituita da mononucleati, tra i quali si ritrovano anche granulociti eosinofili, e dalla presenza di una discreta quantità di fibre collagene neoformate.

Gli AA. italiani ritengono che l'affezione consista in una flogosi cronica aspecifica di tipo produttivo che si stabilisce, forse con il concorso di condizioni predisponenti individuali, in seguito ai ripetuti microtraumi che la zona corrispondente della lingua subisce per l'urto contro gli incisivi inferiori. La conferma della natura traumatica del granuloma sottolinguale sembra derivare dal fatto che esso generalmente scompare dopo l'estrazione dei denti suindicati o dopo la loro limatura.

La lesione si presenta all'inizio come una piccola placca dura, rilevata, indolente, ricoperta da una patina biancastra. Con il tempo può anche ulcerarsi e l'ulcera, che provoca dolore, può ricoprirsi con una pseudomembrana fibrinosa, giustificando così il termine subglossite difteroidale con il quale, in questa fase, il granuloma sottolinguale viene anche indicato.

La malattia provoca spesso serie difficoltà nella suzione e nella deglutizione.

Bibliografia

- Beeson P. B., McDermott W., *Textbook of Medicine*, 1975, Saunders, Philadelphia.
 Birch C. A., *Practitioner*, 1969, 263, 5.
 Introzzi P., Marinone G., *Glossiti*, in Introzzi P., *Malattie del canale digerente e del peritoneo*, - *Trattato di medicina interna*, 1971, USES, Firenze.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
 Nazzaro P., *Boll. Ist. Derm. S. Galliciano*, 1967, 4, 1.

LUCIANO PERSICO

GLOSSODINIA

F. *glossodynne*. - I. *glossodynia*; *glossalgia*; *lingual pain*. - T. *Zungenschmerz*; *Glossodynne*; *Glossalgie*. - S. *glossodinia*; *glossalgia*.

La glossodinia consiste in una sensazione di dolore alla lingua, che non può essere riferita ad alcuna causa locale o generale obiettivamente. Sono quindi esclusi da questo termine i dolori linguali in corso di glossiti varie, di

glossopatie metaboliche, di ragadi, ulcere, ustioni, etc., nonché le glossalgie da compressione, o infiltrazione neoplastica o infiammatoria o meccanica del V e IX nervo cranico.

Nella g. i dolori sono per lo più intensi, brucianti o lancinanti, parossistici ■ continui, esacerbati dai movimenti di masticazione, deglutizione, fonazione. Essi possono durare mesi e anni ■ colpiscono soprattutto le donne dai 50 ai 70 anni.

Nulla di obiettivo si rivela a carico della lingua. A volte il dolore è unilaterale e in tal caso può essere in rapporto con una nevralgia essenziale del V o del IX. In altri casi è bilaterale, localizzato soprattutto al terzo anteriore e si manifesta più spesso in soggetti depressi o neurastenici o ansiosi o isterici, a volte perseguitati dall'ossessione di avere un cancro alla lingua.

In caso di nevralgia l'infiltrazione novocainica o alcolica del nervo interessato o del ganglio sfenopalatino provoca la cessazione temporanea del dolore. Risultati più radicali si ottengono con la neurectomia.

Di scarso effetto sono le applicazioni locali, pennellazioni o pastiglie di procaina. La somministrazione di Vit. B₁₂ è a volte efficace.

Quando esistano alla base disturbi di tipo neurotico-psicotico, si dovrà intervenire con metodi psicoterapici.

Per gli aspetti di tipo nevralgico in cui entra in diagnosi differenziale la nevralgia del glossofaringeo, v. GLOSSOFARINGEO NERVO.

RED.

GLOSSOFARINGEO NERVO

F. *nerf glossopharyngien*. - I. *glossopharyngeal nerve*. - T. *Nervus glossopharyngicus*. - S. *nervio glossofaringeo*.

SOMMARIO

Anatomia (col. 474). - Cenni di fisiologia (col. 478). - Semiotologia e clinica (col. 478). - Nevralgia del glossofaringeo (col. 480): *Etiopatogenesi*. - *Sintomatologia e diagnosi*. - *Terapia*.

Anatomia

Il nervo glossofaringeo (IX paio dei nervi cranici) è un nervo misto sensitivo e motore. La porzione motrice è in parte somatica e in parte viscerale, la porzione sensitiva è principalmente viscerale e in piccola parte somatica.

Le fibre motrici somatiche partecipano all'innervazione dei muscoli della faringe e di alcuni muscoli della lingua. Le fibre motrici viscerali sono destinate all'innervazione della parotide.

Le fibre sensitive somatiche (incerte) ■ quelle sensitive viscerali partecipano all'innervazione della faringe, del velo palatino e della mucosa della lingua, concorrendo a dare a questi organi la sensibilità generale, mentre forniscono la sensibilità gustativa al terzo posteriore della lingua.

Il n. g. partecipa inoltre all'innervazione dei particolari recettori situati nella regione della biforcazione carotidea.

Origine reale. - Le fibre motrici somatiche si originano dalla parte superiore del nucleo ambiguo (posto nel bulbo). Le fibre motrici viscerali si originano dal nucleo salivatorio inferiore di Kohnstamm (situato nel bulbo fra il nucleo ambiguo e la paraoliva dorsale).

Le fibre sensitive, somatiche e viscerali, si originano dalle cellule a T del ganglio superiore o di Ehrenritter, e del ganglio inferiore, o petroso o di Andersch. I prolungamenti centripeti di queste cellule terminano nella porzione più craniale del nucleo sensitivo dell'ala cinerea e nel nucleo del tratto solitario.

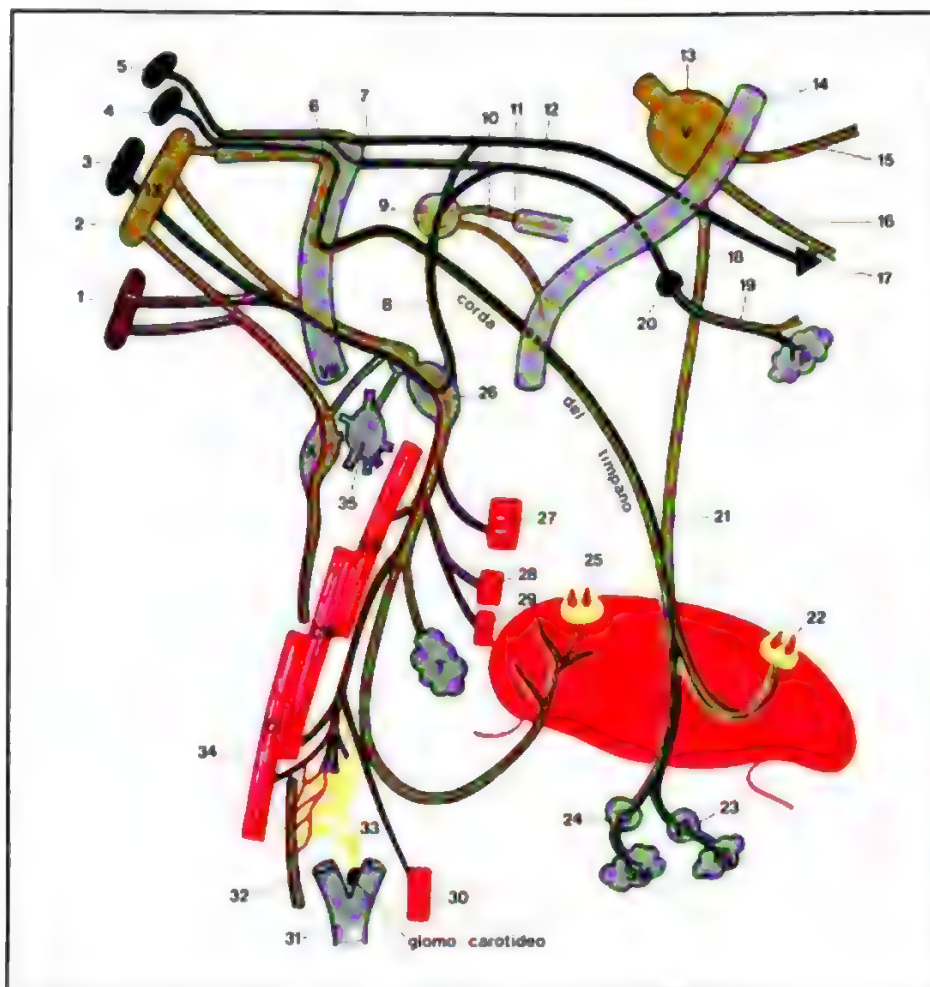


Fig. 1. Costituzione, anastomosi e distribuzione del n. g. 1) Nucleo ambigu; 2) nucleo del tratto solitario; 3) nucleo salivatorio inferiore; 4) nucleo salivatorio superiore; 5) nucleo mucolacrimalmonale; 6) ganglio genicolato; 7) nervo grande petroso superficiale; 8) nervo timpanico; 9) rami sensitivi timpanici; 10) rami carotico-timpanici; 11) rami tubarici; 12) nervo piccolo petroso superficiale; 13) ganglio semilunare di Gasser; 14) arteria carotide interna; 15) nervo oftalmico; 16) nervo mascellare; 17) ganglio sfenopalatino; 18) nervo mandibolare; 19) nervo auricolo-temporale; 20) ganglio otico; 21) nervo linguale; 22) calici gustativi dei $\frac{2}{3}$ anteriori della lingua; 23) ganglio sottomandibolare; 24) ganglio sottomascellare; 25) calici gustativi del $\frac{1}{3}$ posteriore della lingua; 26) ganglio petroso; 27) muscolo stilofaringeo; 28) muscolo stiloglossa; 29) muscolo palatoglossa; 30) muscolo faringopalatino; 31) biforcazione dell'arteria carotide comune; 32) nervo vago; 33) nervo intercarotideo o di Hering; 34) plesso faringeo; 35) ganglio cervicale superiore dell'ortosimpatico. V) Nervo trigemino; VII) nervo facciale; IX) n. g.; X) nervo vago; P) ghiandola parotide; SM) ghiandola sottomandibolare; SL) ghiandola sottomandibolare; T) tonsilla palatina; CS, CM, CI) muscoli costrittori superiore, medio ed inferiore della faringe.

Origine apparente. - Il n. g. emerge dalla parte superiore del solco retrolivare del bulbo con un numero variabile di fibre (5-6) che costituiscono due tronchi: uno superiore, più grosso, e uno inferiore, più piccolo, i quali, prima di uscire dal cranio per il foro laceroposteriore, si riuniscono in un tronco unico.

Decorso. - Il n. g. dalla sua emergenza dal solco retroolivare si dirige in avanti e lateralmente verso il foro laceroposteriore, vi penetra quindi, piegandosi ad angolo retto, e, dopo averlo attraversato, fuoriesce dalla base del cranio nello spazio retrostiloideo; descrive quindi una curva a concavità anterosuperiore per addossarsi alla faccia profonda del muscolo stiloglossa e giungere alla base della lingua dove termina.

Dei due gangli annessi al n. g. il *ganglio superiore*, o di Ehrenritter, è molto piccolo ed è situato al disopra del foro giugulare nello spessore della radicola superiore del IX paio; il *ganglio inferiore*, o *petroso* o di Andersch, è posto nella fossula petrosa del temporale, all'uscita dal foro giugulare, ove i due tronchi costitutivi del n. g. si fondono in un tronco unico. È di forma ovoidale con un diametro massimo di ca. 3 mm.

Rapporti. - Dal punto di vista dei rapporti si distinguono 3 porzioni:

1) **Porzione intracranica.** - Va dal punto di emergenza del nervo al foro laceroposteriore; in questa porzione il nervo è disposto tra la superficie interna dell'osso occipitale (in avanti) e il flocculo cerebellare (indietro); è avvolto da un rivesti-

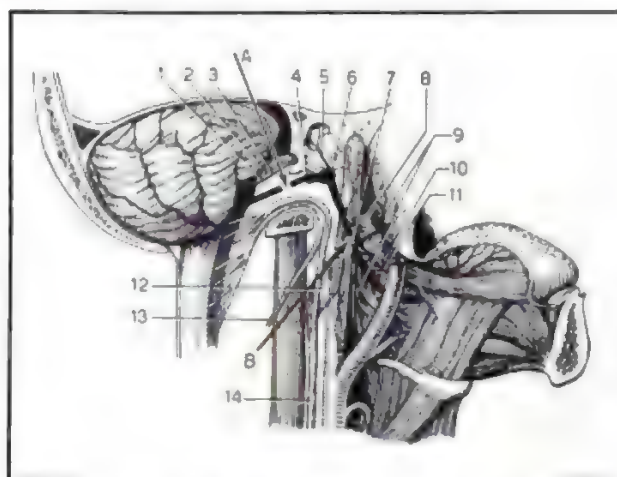


Fig. 2. Tragitto del n. g. A) Sezione endocranica del nervo (operazione di Dandy); B) sezione cervicale del nervo (operazione di Sicard e Robineau). 1) Nervo acustico; 2) nervo intermedio di Wrisberg; 3) nervo facciale; 4) ganglio di Ehrenritter; 5) nervo di Jacobson; 6) ganglio di Andersch; 7) ramo carotideo del n. g.; 8) ramo per il muscolo stilofaringeo; 9) rami faringei; 10) ramo per il muscolo stiloglossa; 11) ramo tonsillare; 12) ganglio cervicale superiore; 13) nervo accessorio spinale (XI); 14) nervo vago (X). (Da Chavany e Welty, ridisegnata).

mento piale e da una guaina aracnoideale comune ai nervi vago e accessorio (tale guaina arriva fino al foro lacero posteriore).

2) *Porzione intraparietale.* - Comprende il tratto del nervo che decorre nello spessore del foro laceroposteriore; il n. g. è situato nella parte mediale e anteriore di detto foro in rapporto, anteriormente, con il seno petroso inferiore, e lateralmente con il X e XI paio dei nervi cranici e con la vena giugulare interna, dai quali è separato mediante un setto fibroso (a volte cartilagineo o osseo).

3) *Porzione cervicale.* - Si estende dal foro giugulare alla base della lingua. Il n. g. è situato dapprima nella loggia retrostiloidea dello spazio mandibolo-faringeo (delimitato in avanti dall'aponeurosi stilofaringea, in fuori dalla faccia profonda del ramo della mandibola rivestito dai muscoli pterigoidei, del muscolo sternocleidomastoideo e del muscolo digastrico, indietro dalla colonna vertebrale, medialmente dalla parete della faringe), in rapporto con i vasi e i nervi contenuti in questo spazio; più precisamente il IX paio è situato su un piano anteriore alla vena giugulare interna, lateralmente all'arteria carotide interna. A questo punto il IX paio è separato dal X paio dal seno petroso inferiore. Dirigendosi in avanti il n. g. descrive una curva a concavità anterosuperiore avvicinandosi alla parete faringea, passa sulla faccia laterale del muscolo stilofaringeo tra i muscoli costrittore superiore e medio della faringe. Quindi, applicato alla faccia profonda del muscolo stiloglosso, il n. g. raggiunge la base della lingua ove termina.

Anastomosi. - Il n. g. si anastomizza: con il X paio dei nervi cranici (attraverso un piccolo ramo che si origina dal ganglio petroso e a volte mediante un altro ramo che si porta al ramo auricolare del vago), con il simpatico cervicale (per mezzo del nervo giugulare che raggiunge il ganglio petroso), con il nervo facciale (con un ramo che forma l'ansa di Haller).

Distribuzione. - Nel suo decorso fornisce rami collaterali e rami terminali.

I *rami collaterali* sono rappresentati dai nervi seguenti.

Nervo timpanico, o di Jacobson, che si origina dalla parete anterolaterale del ganglio petroso e penetra nel canalicolo timpanico (posto sulla faccia posteroinferiore della rocca) giungendo così nella parte inferiore della cavità del timpano; si accolla quindi alla faccia mediale del promontorio e si divide in 6 filamenti. Di questi i due rami posteriori si portano alla mucosa della cassa del timpano, l'uno verso la finestra rotonda, e l'altro verso la finestra ovale. I due rami anteriori si portano, l'uno alla mucosa della tuba auditiva (di Eustachio), l'altro (nervo carotico-timpanico), dopo aver attraversato la parete del canale carotideo, si porta al plesso simpatico, che circonda la carotide interna. I due rami superiori costituiscono il grande nervo petroso profondo e il piccolo nervo petroso profondo, dei quali il più interno (grande nervo petroso profondo) si anastomizza con il grande nervo petroso superficiale (ramo del facciale) costituendo il nervo vidiano che si porta al ganglio sfenopalatino, il più esterno (piccolo petroso profondo) si unisce al nervo piccolo petroso superficiale (ramo del facciale) e si porta al ganglio otico.

Questi due rami superiori trasportano le fibre parasimpatiche pregangliari originatesi nel nucleo salivatorio inferiore. Più cospicuo è il contingente di esse che perviene al ganglio otico, da cui traggono origine le fibre postgangliari che, tramite il nervo auricolo-temporale (ramo del nervo mandibolare), pervengono all'innervazione eccitosecretrice della ghiandola parotide.

Ramo stilofaringeo. - È destinato al muscolo stilofaringeo, anastomizzandosi con il ramo linguale del nervo facciale; talvolta innerva anche il muscolo stiloioideo e il ventre posteriore del digastrico.

Ramo per il muscolo stiloglosso.

Rami faringei. - Questi rami, unendosi a quelli del vago e a quelli del simpatico, costituiscono il *plesso faringeo* il quale contiene rami motori per i muscoli costrittori della faringe (e, secondo alcuni AA., per taluni muscoli del palato molle), rami sensitivi per la mucosa faringea e rami vascolari.

Rami carotidei. - Sono rappresentati da alcuni filamenti nervosi che, anastomizzandosi con rami del nervo vago e rami provenienti dal ganglio cervicale superiore della catena laterovertebrale, costituiscono nell'insieme il cosiddetto nervo intercarotideo o di Hering o di Pagano-Hering. Rappresentano un importante dispositivo in gran parte afferente e, sembra, in parte anche efferente, destinato all'innervazione dei recettori (pressocettori, chemocettori) situati nella zona di biforcazione dell'arteria carotide comune (v. GLOMO CAROTIDEO; SENO CAROTIDEO).

Rami tonsillari. - Questi rami si distribuiscono alla mucosa della tonsilla e dei pilastri palatini.

I *rami terminali* sono rappresentati da numerosi filamenti nervosi i quali costituiscono il *plesso linguale*, situato in vicinanza della V linguale, chiamato per questo anche plesso del foro cieco del Valentin. Da esso si originano i rami destinati all'innervazione della base della lingua in quella zona che è interposta tra l'epiglottide e la V linguale, sia per quanto riguarda la sensibilità generale che per quanto concerne la sensibilità gustativa. V. anche: GUSTO.

GIAN CESARE BRESSAN *

Cenni di fisiologia

In base ai risultati ottenuti dalle neurotomie e radicotomie eseguite nell'uomo si è potuto stabilire che le fibre motrici del n. g. innervano, nella maggior parte dei casi, i muscoli glossostafilino (o palatoglosso), faringostafilino (o faringopalatino), stilofaringeo e che, insieme al vago, partecipano all'innervazione del costrittore superiore della faringe. Le fibre secrete innervano la parotide.

Il territorio sensitivo è omolaterale e comprende la metà della base della lingua al di dietro della V linguale, le pareti laterale e posteriore della faringe e una parte del velo del palato. Pare che esista anche un territorio sensitivo corrispondente alla tromba di Eustachio e alla cassa del timpano, mentre è molto più discutibile l'esistenza di una zona cutanea in corrispondenza dell'orecchio esterno. Il territorio gustativo è omolaterale e corrisponde alla zona posteriore alla V linguale.

Il n. g., inoltre, mediante il nervo di Hering (v. sopra: *anatomia*) e i recettori (barocettori e chemocettori) carotidei interviene nella regolazione delle funzioni circolatoria e respiratoria (v. GLOMO CAROTIDEO; SENO CAROTIDEO; CIRCOLATORIO APPARATO; RESPIRATORIO APPARATO).

Semeiologia e clinica

Si distinguono nell'uomo una sindrome deficitaria e una irritativa. La sindrome deficitaria è raramente isolata perché si accompagna il più delle volte a fenomeni deficitari anche nel campo del X e XI paio.

I disturbi motori consistono essenzialmente in un abbassamento leggero del velo del palato omolaterale e in una paresi del costrittore superiore della faringe che provoca una disfagia, soprattutto per i cibi solidi, e si traduce semeiologicamente nel classico movimento a tendina della parete posteriore della faringe (deviazione trasversale della parete posteriore della faringe verso il lato sano), quando si tenga l'ammalato con la lingua abbassata e gli si faccia pronunciare la vocale *a*. Secondo le recenti acquisizioni neurochirurgiche, basate sulle neurotomie, tale segno non viene mai riscontrato nelle lesioni isolate del IX paio, ma solo quando esse siano associate a lesioni del vago.

I disturbi sensitivi consistono in una ipo- o ageusia limitata alla zona retrostante alla V linguale. I disturbi della sensibilità generale determinano un'ipoestesia della base della lingua al di dietro della V linguale, delle pareti laterale e posteriore della faringe, della fossa tonsillare, dei pilastri posteriore e anteriore del velo palatino. Esiste anche un'ipoestesia della tromba di Eustachio.

Nell'ambito della semeiotica strumentale va eseguita una gustometria (v. anche: GUSTO, *semeiotica*): questa può essere *soggettiva* cioè determinata con stimoli chimici (dolce, amaro, salato, acido); si noti che la superficie mediodorsale della lingua è priva di papille e quindi di possibilità gustative, che la sensibilità per il dolce è alla punta, quella per l'amaro nella porzione posteriore e quella per il salato è diffusa; la gustometria soggettiva può essere attuata anche con stimoli elettrici (elettrogustometria) secondo la tecnica di Krarup: la sensibilità sapida è legata all'elettrolisi della saliva ed è definita come un sapore acido-metallico: lo stimolo va somministrato secondo precise caratteristiche e modalità. Esiste inoltre una gustometria *oggettiva* basata su studi elettrofisiologici e in particolare riflessologici: a) riflesso gusto-salivatorio, b) riflesso psicogalvanico, c) rilievo di potenziali d'azione (dalla corda del timpano e solo in corso di chirurgia otorinolaringoiatrica), d) potenziali evocati corticali, che vengono registrati dalle zone gustative con precise tecniche che permettono di distinguere il potenziale sensoriale da quello sensitivo. È stato tentato lo studio elettromiografico della muscolatura di pertinenza del IX paio, tuttavia occorrono alcune accortezze: anestesia locale, aghi corti, etc., che rendono poco produttivo l'accertamento.

La *sindrome irritativa* è rappresentata esclusivamente dalla nevralgia del n. g.; essa consiste in un dolore pungente che si scatena specialmente nei movimenti di deglutizione e di sbadiglio, o per irritazione meccanica della mucosa in vicinanza della tonsilla palatina o dell'orificio tubarico, e si irradia alla radice della lingua, alle pareti della faringe e, spesso, alla cute del padiglione dell'orecchio del lato affetto.

Clinicamente esistono 4 gruppi di lesioni che possono interessare il n. g.

1. *Lesioni sopranucleari*. - (Per interessamento delle fibre corticobulbari). Nelle lesioni unilaterali del fascio corticobulbare non si hanno evidenti fenomeni deficitari del IX paio; quando, invece, la lesione è bilaterale, come avviene nella paralisi pseudobulbare, intervengono disturbi del n. g. uniti a quelli di altri nervi cranici bulbari.

2. *Lesioni nucleari*. - (Per interessamento dei nuclei bulbari). Non esiste praticamente un'alterazione patologica che interessi unicamente i nuclei del n. g., poiché quest'ultimo fa parte, anatomicamente, di colonne grigie cellulari ininterrotte che appartengono anche al X e XI paio (*nucleo ambiguo*) e, per la parte gustativa, anche al VII paio (*nucleo del tratto solitario*).

Fra le affezioni infiammatorie che possono ledere i nuclei del n. g. nel bulbo, ricordiamo la poliomelite e la paralisi bulbare acuta (polioencefalopatia emorragica inferiore di Leyden); fra le affezioni degenerative croniche la paralisi labio-glosso-faringea (malattia di Duchenne), che interessa progressivamente i nuclei motori del midollo allungato (fra cui il nucleo ambiguo), e le forme ad inizio bulbare della sclerosi laterale amiotrofica; tra le affezioni displastico-degenerative ricordiamo la siringobulbia, nella quale la gliomatosi cavitaria, nell'estendersi alla sostanza reticolare grigia bulbare, interessa inevitabilmente il nucleo ambiguo determinando in tal caso una sindrome di Avellis (paralisi velo-faringo-laringea).

Alterazioni vascolari, infiammatorie, croniche, produttive (tubercoli, gomme, ascessi), o blastomatose (tumori) possono interessare in vario grado i nuclei del n. g. Ricordiamo fra le sindromi vascolari la sindrome retrolivare di Wallenberg dovuta a lesioni dell'arteria della fossetta laterale del bulbo, nella quale si hanno anche disfagia e paralisi velo-faringo-laringea per interessamento del nucleo ambiguo.

3. *Lesioni nel tragitto intrabulbare*. - Le lesioni della zona retrolivare interessano, oltre al nucleo ambiguo, anche le fibre radicolari del IX, X e XI paio; in tal caso, oltre ai sintomi della sindrome di Avellis, esistono alterazioni sensitivo-sensoriali (ageusia, anestesia palato-laringo-faringea) dovute all'interessamento delle fibre di senso che decorrono nei filamenti radicolari dei nervi.

V. anche: ALTERNE SINDROMI.

4. *Lesioni nel tragitto extrabulbare*. - Agenti etiologici vari (ferite o fratture della base, tumori, trombosi della vena giugulare) che interessino il forame lacero posteriore, possono determinare una sindrome irritativa e deficitaria a carico dei tre nervi cranici (IX, X e XI paio) che fuoriescono dal cranio attraverso detto forame (*sindrome di Vernet*). I sintomi principali sono: 1) paralisi dei muscoli trapezio, sternocleidomastoideo, elevatore del velo palatino, muscoli intrinseci della laringe (XI paio); 2) paralisi del costrittore superiore della faringe (IX e X paio); 3) ipoestesia sensitiva e sensoriale del terzo posteriore della lingua e ipoestesia della mucosa del velo palatino, della faringe, del vestibolo laringeo (IX paio); 4) alterazioni del ritmo cardiaco (X paio); 5) ipersalivazione (IX paio).

Nevralgia del glossofaringeo

La muscolatura ad innervazione dipendente dal IX paio può essere interessata in corso di malattie della giunzione neuromuscolare o per patologia muscolare (miastenia, sindromi miasteniche, miopatie e polimiositi).

Etiopatogenesi

Si distinguono una forma essenziale e una forma sintomatica. La forma *essenziale* colpisce in genere persone di media età senza alcuna predilezione di sesso e, al pari della nevralgia trigeminale, è oscura nella sua etiopatogenesi.

La forma *sintomatica*, o secondaria, è generalmente in relazione a neoplasie del rinofaringe o della base della lingua, che interessano il nervo nel tragitto esocranico, o di aracnoiditi e tumori che ledono il tronco nervoso nel tragitto endocranico.

Sintomatologia e diagnosi

Nevralgia essenziale. - Insorge in genere in modo parossistico con accessi dolorosi della durata di 20-30 sec. Nelle forme tipiche (forme faringee) il dolore, come già riferito nella parte semeiologica generale, s'inizia bruscamente nella regione della base della lingua e della tonsilla palatina e di là si irradia verso l'angolo della mandibola e verso l'orecchio, ed è frequentemente scatenato dall'ingestione di cibi solidi, dallo sbadiglio, starnuto, etc. In molti casi esiste una zona della mucosa faringea, *trigger zone*, la cui stimolazione scatena la crisi nevralgica; immediatamente dopo la cessazione della crisi dolorosa, la *trigger zone* diviene inecceccabile per un certo periodo di tempo e tale intervallo viene denominato periodo d'inibizione o refrattario. Durante la crisi nevralgica sono frequenti disturbi vasomotori facciali e secretori (specialmente secchezza delle fauci).

La sindrome evolve con periodi di remissione e di

riacutizzazione; questi ultimi possono essere caratterizzati da accessi nevralgici di lieve entità, ma il più delle volte sono di media o forte entità, non tendono affatto a regredire ■ il paziente è obbligato a ricorrere a una terapia radicale.

Nevralgie essenziali atipiche. - Ricordiamo la forma timpanica od otitica, nella quale la sintomatologia ha le stesse caratteristiche semeiologiche e di evoluzione delle forme tipiche salvo che il dolore è particolarmente localizzato alla zona profonda auricolare e manca una *trigger zone*.

Nevralgia sintomatica. - La nevralgia può essere accessoriale, come nelle forme essenziali, e in tal caso la diagnosi differenziale deve basarsi sulla presenza di altri sintomi associati, pertinenti alla malattia fondamentale. Nella maggior parte dei casi, però, la nevralgia è continua, con *poussées* parossistiche, ed ha una evoluzione progressiva; le caratteristiche della nevralgia, la comparsa di segni da focolaio e l'interessamento di altri nervi cranici ci condurranno allora verso la diagnosi di *forma sintomatica*.

Terapia

Nelle forme sintomatiche la terapia deve tendere naturalmente a rimuovere la causa della lesione del IX paio. Nelle forme essenziali esistono una terapia medica e una chirurgica.

La *terapia medica* è basata essenzialmente sull'uso di carbamazepina (Tegretol[®]) alla dose di una compressa da 200 mg 3-4 volte al dì; si possono associare fenitoina e altri analgesici tradizionali. Le infiltrazioni di alcol e procaina nella *trigger zone* sono sintomaticamente efficaci perché prolungano per lo meno il periodo refrattario. La fisioterapia con la ionizzazione calcica o di altre sostanze non dà risultati costanti o comunque rimarchevoli.

La *terapia chirurgica* è la terapia di elezione; consiste nella resezione del nervo nel tragitto esocranico (neurotomia cervicale) se il dolore ha sede prevalentemente faringea, nel decorso endocranico (neurotomia nella fossa posteriore) quando anche la parte profonda dell'orecchio è interessata (Jefferson).

Bibliografia

- Dandy W. E., *Arch. Surg.*, 1927, 15, 196.
 Deparis M., *Névralgies du glossopharyngien*, 1949, Masson, Paris.
 Freyss G., *Cah. ORL*, 1971, 7, 745.
 Jefferson G., *Lancet*, 1931, 2, 397.
 Krarup B., *Acta Otolaryngol.*, 1958, 49, 249.

GIORGIO MACCHI E LUIGI SINIBALDI

GLOTTIDE

F. *glotte*. - I. *glottis*. - T. *Glottis* - S. *glottis*.

Per glottide s'intende lo spazio delimitato dalle corde vocali inferiori e dalle cartilagini aritenoidi (V. LARINGE).

Le corde vocali inferiori delimitano la g. propriamente detta, o g. vocale, la quale si presenta sotto forma di triangolo isoscele con l'apice diretto in avanti. Ha un diametro di 5 mm nella donna e 8 mm nell'uomo, che varia a seconda dello stato di dilatazione o di restringimento. Le cartilagini aritenoidi, con la faccia mediale, costituiscono la g. interaritenoidica, o g. respiratoria, che ha forma rettangolare e un diametro di 4-5 mm nella donna e 6 mm nell'uomo.

Per le infiammazioni della g., V. LARINGITI; per la restante patologia, V. LARINGE.

RED.

GLUCAGONE

F. *glucagone*. - I. *glucagon*. - T. *Glukagon*. - S. *glucagón*.

Premessa

La presenza di un fattore iperglicemizzante in alcune preparazioni gregge d'insulina venne riconosciuta fin dai primissimi anni dopo la scoperta dell'insulina. La somministrazione di tali preparazioni causava infatti un fugace aumento della glicemia a cui seguiva l'effetto ipoglicemizzante.

Questo fattore iperglicemizzante, denominato appunto glucagone, venne isolato nel 1955 (Staubb *et al.*) e la sua struttura determinata l'anno successivo (Bromer *et al.*). Dieci anni dopo Wunsch riusciva ad ottenerne la sintesi chimica.

Caratteristiche fisicochimiche

Il g. è un polipeptide costituito da 29 aminoacidi riuniti in una sola catena (fig. 1); ha un p.m. di 3485. Cristallizza sotto forma di cristalli appuntiti, si presenta stabile per ampie variazioni del pH ed è fortemente termostabile. L'integrità della molecola appare essenziale all'attività fisiologica; non contiene, allo stato naturale, metalli o gruppi prostetici, ma si combina facilmente con lo zinco dando luogo a un prodotto con emivita e azione biologica prolungata. La struttura del g. umano non è stata ancora definitivamente accertata, ma si ritiene molto simile a quella del g. di origine suina o bovina.

Sede di produzione e dosaggio

Il g. viene secreto nel torrente circolatorio dal pancreas dove è contenuto all'interno del citoplasma delle cellule α_2 . Queste cellule contengono numerosissimi granuli che in seguito a stimoli adeguati si svuotano immettendo il g. in circolo (V. anche: PANCREAS).

La misurazione delle concentrazioni plasmatiche del g.

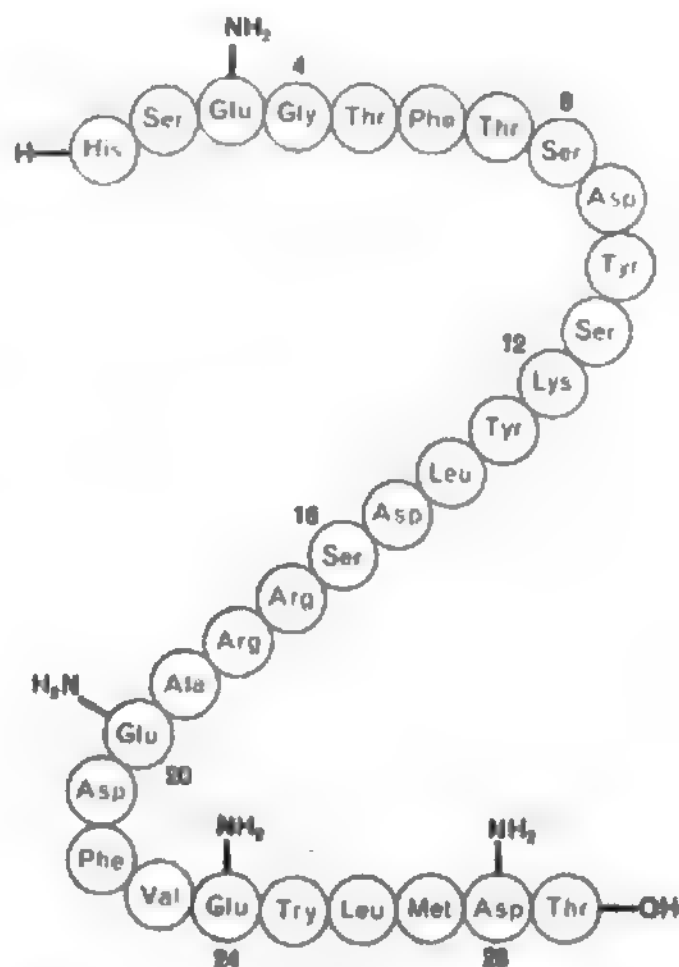


Fig. 1. Sequenza degli aminoacidi del g. di origine suina. La composizione risulta identica a quella del g. di altre specie di mammiferi.

compiuta in passato con metodi biologici (capacità di produrre iperglicemia o AMP ciclico), viene oggi attuata con le metodiche radioimmunologiche. L'attendibilità dei risultati conseguiti mediante il dosaggio radioimmunologico è grandemente aumentata da quando si è riusciti a disporre di antisieri molto specifici che non presentano reazione crociata con il g. prodotto a livello delle prime vie digerenti e conosciuto con il nome di *enteroglucagone* (v. GASTROINTESTINALI ORMONI). In condizioni di base le concentrazioni plasmatiche di g. sono comprese tra 0,1 e 0,3 µg/ml; più recentemente vari studi hanno fatto ipotizzare che i livelli normali siano più bassi, dell'ordine di 50 pg/ml; studi ulteriori, che utilizzino antisieri più specifici, potranno risolvere questo problema.

Fisiologia e effetti metabolici

L'azione del g. è opposta e complementare a quella dell'insulina. Questa serve a depositare il glicoso nel fegato, nei muscoli e nel tessuto adiposo; il g. invece, mediante un'azione *gliconeogenetica*, *glicogenolitica* e *lipolitica*, tende, facendo riversare glicoso nel fluido extracellulare, a soddisfare i bisogni energetici dell'organismo.

Il tasso plasmatico di g. si abbassa notevolmente quando la glicemia supera i 160 mg/100 ml; aumenta significativamente quando la glicemia scende sotto i 50 mg/100 ml. Durante il digiuno prolungato, particolarmente nella prima settimana si osserva il massimo incremento della glucagonemia, alla quale fa riscontro una spiccatissima riduzione dell'insulinemia (Alford *et al.*). La somministrazione *per os* di aminoacidi determina un aumento sia della secrezione insulinica sia di quella glucagonica: gli aminoacidi glicogenici sembrano essere i più attivi. Parte della stimolazione fisiologica alla secrezione del g. è dovuta alla pancreozimina, che è capace di stimolare anche la secrezione d'insulina.

La secretina sembrerebbe bloccare nel cane la secrezione di g. Di notevole interesse sono le possibilità di un controllo neuroendocrino della messa in circolo del g. Anche se a questo riguardo non si dispone ancora di prove conclusive, l'aumento della secrezione di g. che si osserva dopo stimolazione del sistema adrenergico, dopo stimolazione dell'ipotalamo (nel ratto) o del sistema autonomo del pancreas, indirizza le opinioni in tal senso.

Di notevole interesse è anche l'effetto esercitato sulla increzione del g. dalla somatostatina, un peptide di origine ipotalamica inibente la secrezione di g. e insulina.

Durante l'attività muscolare si assiste a un marcato aumento del g. nel sangue pur mantenendosi i valori della glicemia nei limiti della norma. In tali condizioni, l'aumento della produzione di g. accresce la glicogenolisi epatica (anche di 3-4 volte rispetto ai valori basali) e soddisfa in tal modo le necessità periferiche di glicoso. Questo incremento di secrezione del g. viene inibito dalla somministrazione di un farmaco bloccante i recettori β-adrenergici, il propranololo: è quindi ipotizzabile che lo stimolo per una maggiore produzione sia mediato dal sistema adrenergico tramite i recettori di tipo β.

Il meccanismo d'azione del g. a livello cellulare consiste nell'attivare il sistema dell'adenilciclastasi stimolando la produzione di 3-5 AMP ciclico (v. ADENILICO CICLICO ACIDO).

La clearance ematica del g. si compie a livello epatico mediante una degradazione ad opera dei sistemi enzimatici degli epatociti. Il g. marcato introdotto nel torrente circolatorio ha una semivita di 6-8 min.

Nei pazienti con diabete mellito i valori ematici del g. corrispondono a quelli del soggetto sano pur essendo in un certo senso inappropriati, dato che i valori della gli-

cemia sono più elevati. Nei pazienti con chetoacidosi, invece, i livelli plasmatici del g. appaiono notevolmente aumentati. Ugualmente aumentati sono nell'acromegalia, nel feocromocitoma e nei tumori pancreatici glucagone-secerenti.

Uso clinico

Il g. può essere utilmente impiegato in associazione al glicoso nel coma ipoglicemico indotto dalla somministrazione d'insulina (v.). In questa condizione può essere somministrato per via sottocutanea, intramuscolare o endovenosa: quest'ultima è da preferire per la costanza e la rapidità di azione. La dose di g. da somministrare è di 1-2 mg. Si dispone attualmente di preparazioni commerciali contenenti 1 mg per fiala. Il risveglio dal coma avviene entro 15-20 min: in mancanza di tale effetto si deve considerare la possibilità che si sia istituito un danno irreversibile o che si sia determinata una grave deplezione di glicogeno epatico. Anche per questo motivo è opportuna, in questi casi, la somministrazione contemporanea di glicoso per via endovenosa.

Il g. esplica un importante effetto cronotropo e inotropo positivo sul miocardio (Linhart *et al.*), particolarmente utile nelle forme d'insufficienza acuta. Tale effetto può essere importante in condizioni d'insufficienza cardiaca indotta da farmaci bloccanti i recettori β-adrenergici in quanto, a differenza delle catecolamine, l'azione del g. si esplica per una via diversa da quella adrenergica.

Il g. possiede un'azione rilassante a carico della muscolatura liscia del tubo digerente: il meccanismo di tale azione è sconosciuto. Questo effetto del g. viene sfruttato per eseguire la duodenografia ipotonica (Miller *et al.*), nel trattamento della diverticolite acuta (Daniel *et al.*) e, almeno sperimentalmente, per eliminare la vasocostrizione da digitale a livello del circolo splancnico (Levinsky *et al.*). Il g., infine, può essere impiegato quale test farmacologico per la diagnosi di feocromocitoma e di alcune forme di glicogenosi.

Seppure non frequentemente, l'iniezione di g. può causare nausea e vomito. Sono disponibili in commercio due preparazioni, contenenti 1 mg di g. per fiala, il Glucagone Lilly[®] e il Glucagone Novo[®].

V. anche: GLICIDI, *metabolismo*.

Bibliografia

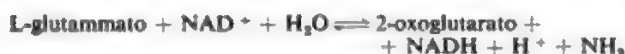
- Alford F. P., Bloom S. R. *et al.*, *Lancet*, 1974, 2, 974.
 Boxello O., Cigolini M., Rossi G., *Recenti Progr. Med.*, 1975, 58, 289.
 Bromer W. W., Sinn L. G. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 3858.
 Daniel O., Bsu P. K., Al-Samarrae H. M., *Br. Med. J.*, 1974, 3, 720.
 Glick G., Parmley W. W. *et al.*, *Circ. Res.*, 1968, 22, 789.
 Larner J., Haynes R. C. jr., *Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs*, in Goodman L. S., Gilman A. eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York, p. 1507.
 Levinsky R. A., Lewis R. M. *et al.*, *Circulation*, 1975, 52, 130.
 Linhart J. W., Barold S. S. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1968, 22, 706.
 Magnani B., Ambrosioni E. *et al.*, *Atti Soc. Ital. Biol. Sper.*, Pavia, 1970, p. 175.
 Miller R. E., Chernish S. M. *et al.*, *Radiology*, 1972, 180, 35.
 Staubb A., Sinn L., Behrens O. K., *J. Biol. Chem.*, 1955, 214, 619.
 Williams R. H., Porte D., *The Pancreas* in Williams R. H., ed., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 5 ed., Saunders, Philadelphia.
 Wunsch E., Weinges K. F., *The Synthesis of Glucagon, Properties of Synthetic Glucagon*, in Lefebvre P. J., Unger R. H. eds., *Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications*, 1972, Pergamon, Oxford, p. 31.

ETTORE AMBROSIONI

GLUTAMMATODEIDROGENASI

F. *glutamodeshydrogénase*. - I. *glutamate dehydrogenase*.
- T. *Glutamat Dehydrogenase*. - S. *glutamato-dehidrogenasa*.

La glutammatodeidrogenasi (GIDH) [EC 1.4.1.3 L-glutamato: (NADP⁺) ossidoreduttasi] è un enzima a localizzazione mitocondriale tipica (viene ritenuto infatti un « marcatore » di tali organuli subcellulari). È presente in tutti gli esseri viventi e nei mammiferi, prevalentemente nel fegato, rene, muscolo cardiaco, corteccia cerebrale, muscolo scheletrico, leucociti. Si tratta di un metallo-enzima (legato allo zinco), a p. m. insolitamente elevato (1.000.000), che catalizza la rimozione dell'H⁺ dal L-glutamato per formare il corrispondente cheto-iminoacido (il quale spontaneamente si idrolizza a 2-oxo-glutarato) secondo la seguente reazione:



Oltre che il L-glutamato, l'enzima può deaminare altri aminoacidi (L-norvalina, L-leucina, etc.).

L'enzima di origine umana può essere frazionato in almeno sei isoenzimi (su agar-gel). Quelli di origine cardiaca, renale e splenica consistono di due larghe bande anodiche più tre di minore entità; quello epatico presenta invece una fondamentale banda catodica e cinque frazioni minori più veloci.

Nel siero umano normale la GIDH è presente solo in tracce: l'attività aumenta invece in presenza di danno mitocondriale, essenzialmente epatocitario.

Metodi di determinazione

Poiché sia il NAD⁺ che il NADP⁺ possono fungere da coenzimi e la reazione, come si è visto, può decorrere nei due sensi, sono possibili quattro metodi di determinazione spettrofotometrica. Il più seguito è quello basato sull'impiego di α -chetoglutarato (come substrato) in presenza di NADH e di adenosindifosfato (come attivatore). Un metodo « attivato » è stato messo a punto dalla Deutsches Gesellschaft für Klinische Chemie (1972) per la temperatura di 25 °C; altri miglioramenti sono ottenibili con l'aggiunta di L-leucina. Sotto l'aspetto strettamente tecnico va tenuto presente che non sono utilizzabili sieri lipemici (l'emolisi non interferisce) e che l'attività enzimatica perdura immutata per almeno 3 giorni a + 4 °C. I procedimenti « attivati » sono molto più semplici dei vecchi metodi e quindi attuabili con larghezza nella routine.

I particolari tecnici del metodo di determinazione più attendibile sono i seguenti.

a) *Reattivi*. - (1) Soluzione di α -chetoglutarato, 7 mM.; (2) soluzione in tampone acetato (3) di ADP, 1 mM, NADH, 0,2 mM e LAD ≥ 2 U/ml; (3) tampone trietanolamina 50 mM, EDTA 2,5 mM e ammonio acetato 100 mM a pH 8.

b) *Procedimento*. - A 2,5 ml di miscela ADP, NADH, LAD in tampone-acetato (nei kit del commercio questa miscela è predosata ed è sufficiente portarla a soluzione) aggiungere 0,5 ml del siero in esame. Dopo 3 min leggere e segnare (A_1) l'assorbanza a 340 nm (celletta a cammino ottico di 1 cm). Dopo altri 5 min ripetere la lettura e segnare l'assorbanza come A_2 . Aggiungere quindi alla miscela 0,10 ml di chetoglutarato e misurare il nuovo valore di assorbanza (A_3). Dopo altri 5 min esatti ripetere la lettura (A_4). Le operazioni descritte vengono eseguite alla temperatura di 25 °C. La differenza di assorbanza 5 min si ottiene sottraendo la differenza ($A_1 - A_2$) dalla differenza ($A_3 - A_4$). Questo dato va moltiplicato per un fattore di calcolo ricavato sperimentalmente e che nelle condizioni descritte è 197. Si ottengono così i valori di attività glutammatodeidrogenasica in U/l a 25 °C.

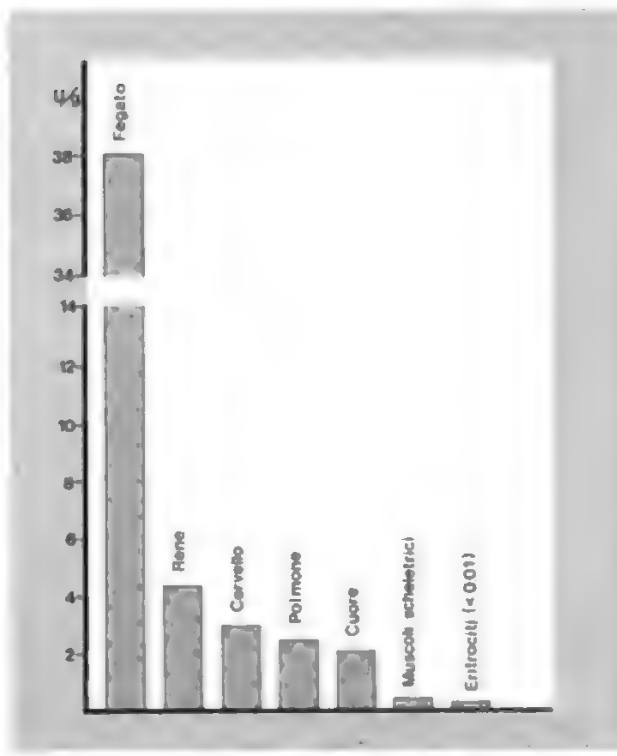


Fig. 1. Istogramma che illustra il contenuto di GIDH in vari organi.

Significato diagnostico

La GIDH è un enzima utilizzabile nella diagnostica epatologica con notevoli risultati. Ciò è legato a due importanti ragioni: la prima è che l'enzima è presente nel fegato in quantità di gran lunga superiore a quelle degli altri tessuti: è quindi un enzima organospecifico (cfr. istogramma della fig. 1). La seconda ragione è che la sua localizzazione intracellulare è strettamente mitocondriale: si tratta quindi di un enzima anche organulo-specifico. Il suo p. m. è molto elevato per cui non passa nel plasma né in condizioni normali né per lesioni cellulari (di membrana) lievi. La sua presenza ha quindi sempre significato di necrosi.

L'intervallo di riferimento (cosiddetti valori normali) è compreso, per le determinazioni a 25 °C, fra le 0 e le 4 U/l.

Si hanno aumenti di attività glutammatodeidrogenasica nelle epatiti virali acute (con ritorno ai valori normali più precoce delle due transaminasi); nelle epatiti acute da tossici; nelle fasi di esacerbazione delle epatiti croniche persistenti e attive; nelle cirrosi; nei tumori del fegato. Gli aumenti più significativi dell'enzima si hanno nelle forme di colestasi da ostruzione extraepatica delle vie biliari: questo reperto non ha ancora trovato spiegazione soddisfacente, perché contrasta con gli aumenti, in genere poco significativi, dell'enzima in corso di lesioni parenchimali. Va ricordato comunque che la GIDH ha un comportamento diagnostico inverso rispetto alle transaminasi: queste infatti risultano scarsamente alterate nelle forme colestatiche (con GIDH elevata) e significativamente elevate nelle epatiti (con GIDH di poco aumentata).

Bibliografia

Barman T. E., *Enzyme Handbook*, I, 1969, Springer, Berlin.
Burlina A., *Quad. Slavo Diagn.*, 1965, I, 449.

GLUTAMMATODEIDROGENASI

Burlina A., *Metodi di chimica clinica*, I, 1969, Piccin, Padova.
 Coodley E. L., *Diagnostic Enzymology*, 1970, Lea & Febiger, Philadelphia.
 Persijn J. P., Van der Slik W. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1970, 30, 377.
 Schmidt E., Schmidt F. W., *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 1974, 12, 391.
 Struck J., Sizer I. W., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1960, 86, 260.
 Van der Helm H. J., *Nature (London)*, 1962, 194, 773.

ANGELO BURLINA

GLUTAMMICO ACIDO

F. *acide glutamique*. - I. *glutamic acid*. - T. *Glutaminsäure*.
 - S. *ácido glutámico*.

SOMMARIO

Biochimica (col. 487): *Proprietà. Distribuzione. Ruolo metabolico*. - *Ac. glutammico e sistema nervoso*. - *Aspetti farmacologici e terapeutici* (col. 491).

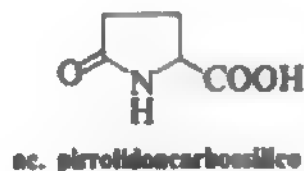
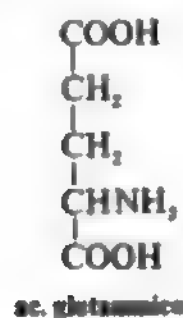
Biochimica

Proprietà. Distribuzione. Ruolo metabolico

L'ac. glutammico è uno dei due aminoacidi dicarbossilici largamente presenti nelle proteine e di grande importanza nel metabolismo intermedio quale aminoacido libero (l'altro è l'ac. aspartico).

È l'ac. α -aminoglutarico, la cui forma stereoisomera presente in natura appartiene alla serie L; è destrogiro (+) con $[\alpha]_D^{20} = +31,8$ in HCl N, +12,0 in H₂O; p. m. è 147,13; p. f. è 247-249 °C con decomposizione; è scarsamente solubile in H₂O a 25 °C, a 75 °C la solubilità è di 5,53 g per 100 ml; praticamente insolubile in etanolo, metanolo, ac. acetico glaciale. L'ac. g. è un anfolita che può esistere in 4 forme ioniche, data la presenza in esso di 3 gruppi dissociabili: ha il suo pI = 3,22; pK₁(α -COOH) = 2,19; pK₂(γ -COOH) = 4,25; pK₃(NH₃⁺) = 9,67. Le quattro forme ioniche sono del tutto analoghe a quelle dell'ac. aspartico (v. ASPARTICO ACIDO).

L'ac. g. deve il suo nome a Ritthausen (1866), che per primo lo isolò dalla gliadina (proteina del glutine di grano). Nel 1890 fu ottenuto per sintesi chimica. Esso può essere facilmente cristallizzato da soluzioni acquose che lo contengono in presenza di ac. cloridrico. Se viene portato ad ebollizione in soluzione acquosa, viene convertito in ac. pirrolidoncarbossilico (o ac. pirolglutammico, o ac. 5-cheto, 2-pirrolidoncarbossilico).



L'ac. g., sotto forma di glutammato monosodico, viene aggiunto largamente ai cibi come condimento in quanto migliora il loro sapore.

Esso rappresenta uno dei principali prodotti dell'idrolisi delle proteine in quanto molte proteine ne contengono fino al 10-20% in peso, e alcune proteine vegetali (ad es. la gliadina) ne possono contenere fino al 45%. Queste elevate quantità sono anche dovute alla presenza della glutammina quale unità strutturale delle proteine; questa, infatti, viene idrolizzata facilmente ad ac. g., a seguito dell'idrolisi acida o alcalina delle proteine.

L'ac. g. è presente nel sangue umano nelle seguenti concentrazioni: 0,5-4,4 mg/100 ml; nel latte umano esso è presente in concentrazioni molto elevate, pari a 14-18

mg/100 ml. Viene escreto nelle urine in quantità fino a 61 mg/24 h nell'uomo adulto. Nei tessuti e organi di mammiferi esso è presente in elevate concentrazioni allo stato libero; in particolare nel cervello esso raggiunge concentrazioni pari a 1-1,5 g/kg di organo; nel fegato la concentrazione è di ca. la metà. La sua interconversione con altre sostanze e altri aminoacidi è molto rapida, per cui esso rappresenta un aminoacido non essenziale dal punto di vista nutrizionale: la sua presenza, cioè, non è richiesta nella dieta.

L'ac. D-glutammico, che è lo stereoisomero non naturale, è stato ritrovato in realtà quale costituente del *cell-wall* batterico, in quanto entra nella costituzione di un « muropeptide » che rappresenta un'unità strutturale del *cell-wall* stesso.

Esistono vari antagonisti dell'ac. g., che interferiscono con il suo normale metabolismo e che sono stati impiegati in varie occasioni per lo studio di esso: si ricordano qui, tra gli altri, il solfossido della metionina e l'ac. α -metilglutammico, che è un inibitore della glutammina-sintetasi (v. sotto).

Le vie metaboliche che giungono e che si dipartono dall'ac. g. sono numerose. Innanzitutto vi sono le reazioni di transaminazione (v.) che trasferiscono reversibilmente il gruppo aminico da vari α -aminoacidi sull'ac. α -chetoglutarico con formazione di ac. g., secondo il seguente schema:



Almeno 11 aminoacidi sono in grado di partecipare a questa reazione nel corso del loro catabolismo (alanina, arginina, asparagina, ac. aspartico, cisteina, isoleucina, lisina, fenilalanina, triptofano, tirosina, valina): il coenzima è un derivato della Vit. B₆ (piridossalfosfato). Come si è detto, la reazione è prontamente reversibile, per cui anche dall'ac. g. si può avere il trasferimento del gruppo aminico a vari chetoacidi con formazione dei corrispondenti aminoacidi. Pertanto, attraverso questo tipo di reazione, si ottiene che l'azoto di molti aminoacidi passa sull'ac. g., per cui tale reazione può considerarsi una tappa per la formazione di questo importante metabolita nell'organismo dell'uomo e degli animali superiori. L'ac. α -chetoglutarico, che accetta il gruppo aminico da vari aminoacidi, viene formato nel corso del ciclo citrico di Krebs (o ciclo degli acidi tricarbossilici).

Altra via di formazione dell'ac. g. è per idrolisi dalla glutammina ad opera della glutamminasi.

L'ac. g., oltre che attraverso transaminazione, come sopra descritto, viene essenzialmente catabolizzato attraverso una reazione di deaminazione ossidativa, catalizzata dalla glutammatodeidrogenasi, secondo il seguente schema:



In tal modo si realizza il drenaggio dell'azoto dei vari aminoacidi, che viene così trasformato in ammoniaca, in parte successivamente utilizzata per la sintesi dell'urea (prodotto terminale dell'azoto proteico nei mammiferi) o per altre reazioni metaboliche. Un altro modo per ottenere l'allontanamento del gruppo aminico dell'ac. g. si svolge attraverso una reazione di transaminazione con ac. ossalacetico con sintesi di ac. aspartico; quest'ultimo viene utilizzato in molte reazioni in cui cede a sua volta il gruppo aminico: una di queste reazioni è proprio quella che porta alla formazione di ac. argininosuccinico da ac. aspartico e citrullina, reazione fondamentale del ciclo ureogenetico (v. UREA).

In conclusione, attraverso le varie reazioni di transaminazione e la reazione catalizzata dalla glutammato-deidrogenasi, la coppia di composti ac. g. - ac. α -chetoglutarico rappresenta una centrale di smistamento del gruppo aminico, e quindi dell'azoto proteico nel corso del metabolismo intermedio.

La glutammato-deidrogenasi, a seconda del tessuto e dell'organismo considerato, ha come coenzima, oltre che il NAD, anche il NADP, ed è un enzima allosterico, probabilmente proprio a causa del suo ruolo centrale nel metabolismo intermedio: l'enzima di fegato di bua ha p. m. 280.000 ed è costituito da subunità identiche; esso può dare aggregati fino a p. m. 2,2 milioni. L'ac. α -chetoglutarico, che si forma da questa reazione di deaminazione ossidativa, viene, come si è detto, utilizzato attraverso le reazioni del ciclo degli acidi tricarbossilici o ciclo di Krebs.

Altra reazione di grande interesse metabolico è quella di decarbossilazione, per cui si forma l'ac. γ -aminobutirrico:



Detta reazione, oltre che in piante e in microrganismi, è particolarmente attiva nel cervello dei mammiferi (v. γ -AMINO BUTIRICO ACIDO).

Tra le altre numerose reazioni metaboliche cui partecipa l'ac. g. si ricordano:

a) la sintesi di glutammina ad opera dell'enzima glutamminosintetasi secondo la seguente reazione:



La glutamminosintetasi è un enzima piuttosto complesso, con un peso molecolare molto elevato (500.000-600.000) e la sua attività è altamente regolata. Infatti, essendo la glutammina un precursore di svariati importanti metaboliti, la glutamminosintetasi rappresenta un enzima chiave per l'attività di queste vie metaboliche e la sua regolazione, di tipo allosterico, riveste un interesse e un significato fisiologico del tutto particolare (v. GLUTAMMINA).

La glutamminosintetasi sembra sia anche responsabile della sintesi dell'ac. pirrolidoncarbossilico, che si formerebbe attraverso la seguente reazione:



Questa reazione è particolarmente attiva sull'isomero non naturale dell'ac. g., l'ac. D-glutammico, che, se introdotto negli organismi animali, viene essenzialmente eliminato nelle urine come ac. D-pirrolidoncarbossilico;

b) la conversione reversibile dell'ac. g. in prolina, attraverso l'ossidazione della prolina ad ac. Δ^1 -pirrolin-5-carbossilico, che a sua volta si trasforma spontaneamente in semialdeide glutammica, da cui possono formarsi sia l'ac. g. per ossidazione che l'ornitina per transaminazione;

c) la sintesi del tripeptide glutatione in cui l'ac. g. è legato per il carbossile in γ -, contrariamente a quanto si verifica nelle catene polipeptidiche in cui esso è incorporato. Questi peptidi, che contengono l'ac. g. legato per il carbossile γ -, si chiamano γ -glutammil-peptidi e ne sono stati individuati diversi in vari materiali biologici: il glutatione (v.) è di gran lunga il più importante di essi negli animali superiori;

d) la partecipazione in composti derivati dall'ac. folico, tra cui si ricordano lo stesso ac. pteroilglutammico, gli acidi pteroilpoliglutammici e i loro derivati (v. VITAMINE).

Non sono note specifiche alterazioni metaboliche nell'uomo che siano direttamente collegate al metabolismo dell'ac. g.

Per la bibliografia, v. GLUTAMMINA.

FRANCESCO SALVATORE

Acido glutammico e sistema nervoso

È stato riconosciuto che, rispetto a tutti gli altri aminoacidi, l'ac. g. si trova nel tessuto nervoso in concentrazione eccezionalmente elevata (Krebs, 1949) e la sua concentrazione nel S.N.C. dei vertebrati è maggiore che negli altri tessuti (Tallan, 1962). Esso è il solo aminoacido che il tessuto cerebrale può metabolizzare ossidandolo con aumento del consumo di ossigeno *in vitro* (Weil-Malherbe, 1936).

L'ac. g. è risultato attivo metabolicamente per la sua capacità di rapido ricambio strettamente correlato al metabolismo glicidico e, secondo McKhann e Tower (1959), che ne hanno stabilito la possibile utilizzazione, attraverso i passaggi ac. g. \longrightarrow ac. γ -aminobutirrico \longrightarrow semialdeide succinica \longrightarrow ac. succinico, esso potrebbe intervenire nella regolazione delle energie disponibili per importanti funzioni nervose.

Esisterebbero però, nel tessuto nervoso, due o più compartimentazioni metaboliche, di cui soltanto una sarebbe più strettamente correlata al metabolismo degli idrati di carbonio.

È da tener presente che l'ossidazione dell'ac. g. non può raggiungere *in vivo* livelli quantitativamente significativi nei confronti delle esigenze ossidative del tessuto cerebrale, le quali si realizzano sostanzialmente tutte a spese del glicoso, e che l'ossidazione del glutammato, diversamente da quella del glicoso, non dà apporto alla fosforilazione ossidativa, che è processo fondamentale per l'immagazzinamento di energia. Comunque, a livello del S.N.C., l'importanza del glutammato sotto l'aspetto energetico ossidativo, sia diretta che indiretta, è oggi considerata scarsa o nulla mentre si ritiene che il suo significato nel metabolismo e nelle funzioni del S.N.C. vada piuttosto ricercato in altri tipi di attività: a) quale mediatore chimico dell'attività nervosa; b) come precursore del GABA; c) come disintossicante per l'ammoniaca.

a) Recentemente è stata accertata la possibilità che vari aminoacidi, tra cui l'ac. g., svolgano funzioni di mediazione chimica a livello di talune sinapsi nervose. Nel sistema nervoso dei vertebrati, ad es., tale funzione, a livello di molte sinapsi centrali, sembrerebbe poter essere svolta dalla glicina e dal GABA in senso inibitorio e dall'ac. L-glutammico in senso eccitatorio (Curtis e Watkins, 1965); la mediazione non si realizzerebbe, invece, a livello delle giunzioni neuromuscolari e, inoltre, l'ac. g. polarizzerebbe solo le cellule della corteccia ma non quelle della glia (Krnjević e Schwartz, 1967). Tale funzione di mediazione chimica in senso opposto, svolta da aminoacidi tra loro strettamente correlati sotto l'aspetto metabolico, schiude l'affascinante possibilità di intravedere, in funzione di modeste alterazioni del metabolismo cellulare, l'inversione dell'attività neuronica da eccitatoria in inibitoria o viceversa, attraverso la variata produzione di mediatori stimolanti o inibenti.

A livello di tale possibile interconversione tra GABA e L-glutammato si potrebbe intuire la base della plasticità funzionale del S.N.C. in rapporto all'apprendere, al memorizzare o al dimenticare (Curtis, Graham, Johnson, 1970).

b) L'importanza dell'ac. g. come precursore del GABA e quindi come regolatore del livello del GABA nel S.N.C.

fu dimostrata già in seguito agli studi di Roberts e Franke (1950), i quali riscontrarono nel cervello elevate concentrazioni di decarbossilasi dell'ac. g. (enzima capace di trasformare l'ac. g. in ac. γ -aminobutirrico), e alle ricerche di Elliot e Florey (1956) che condussero al riconoscimento dell'ac. γ -aminobutirrico come fattore interferente nella trasmissione degli impulsi nervosi (v. γ -AMINO-BUTIRRICO ACIDO) e che hanno ricevuto ulteriore valorizzazione dai più recenti studi sull'attività di mediazione chimica tanto del GABA che dell'ac. g. Le osservazioni di Waelsh (1943), Zimmermann e Ross (1944) sul *miglioramento delle funzioni mentali* dei ratti bianchi, di Price e coll. (1943) su casi di epilessia nell'uomo, di Goodman (1946) sulle funzioni mentali dei bambini, di Zimmermann e coll., di Albert e coll. (1946) sugli oligofrenici, di Putnam e coll. (1946) sui mongoloidi, hanno aperto la strada all'applicazione terapeutica dell'ac. g., nonostante i risultati discordi riportati da molti altri ricercatori, come Stellar e McElroy (1948) che contestarono i risultati delle esperienze di Zimmermann sui ratti, Elson, Fuller e Urmston (1950) e Kantor e Boyes (1951), che negarono gli effetti sui bambini ritardati mentalmente. L'ac. g. sarebbe in grado di ridurre le manifestazioni del piccolo male in quanto capace di correggere la chetosi caratteristica di questa condizione.

A tutt'oggi, nonostante successive riconferme di Zimmermann e coll. (1959), il reale valore dell'ac. g. (in genere come tale o come L-glutamina) in questo campo di applicazioni terapeutiche non è stato ben stabilito.

È stato ad ogni modo accertato che, quantunque le fettine di cervello *in vitro* siano in grado di accumulare l'ac. g., questo aminoacido non penetra nelle cellule del S.N.C., né nel liquor, quando viene iniettato in circolo. La presenza di tale *barriera ematoencefalica per l'ac. g.* è stata confermata nonostante si sia potuto dimostrare, tramite l'uso di aminoacidi marcati ^{14}C , qualche scambio capace, sia pure lentamente, di rifornire dal sangue il *pool* cerebrale di ac. g.

L'ac. g. che si trova nel S.N.C. sembra quindi derivare da sintesi diretta *in loco* o dalla glutamina, che può attraversare la barriera ematoencefalica.

c) L'utilizzazione dell'ac. g. *nelle sindromi iperammoniemiche* eventualmente con encefalopatia = in particolare nel coma epatico, trova la sua più diffusa interpretazione nel ritenere che l'eccesso di ammoniaca verrebbe sottratto dall'ac. g. attraverso la formazione di glutamina (v. sopra).

Se l'ammoniaca esercitasse, come alcuni affermano, una tossicità diretta a livello cerebrale sottraendo metaboliti (ad es. l'ac. α -chetoglutarico) e ATP, indispensabili allo svolgimento di processi metabolici fondamentali per la cellula nervosa, l'ac. g., fornito terapeuticamente in dosi elevate, sembrerebbe ovviare a tali carenze eliminando l'iperammoniemia con formazione di glutamina. Non mancano tuttavia pareri discordi rispetto a tale concezione.

Aspetti farmacologici e terapeutici

Nella sua forma naturale L(+) l'ac. g. è stato proposto in terapia per molteplici usi in quanto ne è stata prospettata l'importanza biologica e farmacologica a diversi livelli.

L'ac. g. viene utilizzato come tale, come cloridrato acido, come glutammato (sale monosodico, monopotassico, di calcio, di arginina, etc.) o sotto forma di monoamide, cioè come L-glutamina (v. GLUTAMINA).

Fondamentalmente le sue azioni si svolgono a livello dell'apparato digerente e del S.N.C.

Sotto forma di sale monosodico (glutammato di sodio) è utilizzato in alcune preparazioni farmaceutiche come gli idrolizzati proteici o i preparati di fegato per via orale ed è stato anche proposto nelle diete aclorurate come sostitutivo del cloruro di sodio.

Come cloridrato, capace in soluzione acquosa di liberare ac. cloridrico, viene adoperato nelle ipo- e achilie gastriche in capsule o compresse da ingerire con il dopo i pasti nella dose di 0,3 - 1 g.

È stata anche affermata una marcata azione *ipocolesterolemizzante* del glutammato, che sarebbe specifica rispetto ad altri L-aminoacidi essenziali (Olson, 1966). Tuttavia le modalità attraverso cui tale effetto si realizzerebbe, e che non sono quelle attraverso cui agiscono le diete vegetali, non risultano ben chiarite.

Per quanto riguarda gli impieghi terapeutici dell'ac. g. concernenti la sua attività a livello del S.N.C. si rimanda a quanto esposto nel capitolo precedente.

Per quanto concerne infine la sua *tossicità*, è ben noto che l'ac. g. può provocare inconvenienti (vomito) se somministrato per via endovenosa (in dosi dell'ordine di 100 mg per kg di peso corporeo), specie quando sia iniettato rapidamente. La non tossicità dell'ac. g. se usato per via orale, via per la quale esso è scarsamente assorbito, diversamente dai suoi sali, è stata messa recentemente in discussione in rapporto al vasto impiego che il glutammato ha trovato nel settore alimentare come aromatizzante, per il suo sapore salato, l'odore di carne, e la capacità di esaltare il sapore dei cibi.

Olney, sulla scorta di dati forniti da altri AA. e sulla base di risultati personali ottenuti in studi sperimentali, ha trovato che il trattamento dei topi neonati con soluzioni acquose al 10% per via parenterale produce una necrosi neuronale acuta. Egli ha prospettato l'eventualità che l'uso di GMS (glutammato monosodico) come aromatizzante, in aggiunta a quello che si trova normalmente nei cibi, sia per via indiretta, attraverso l'alimentazione della madre in gravidanza, sia per via diretta, nell'alimentazione infantile, comporti rischi anche per l'organismo umano nell'età evolutiva.

Altri AA., successivamente, sostenevano l'innocuità dell'uso alimentare del GMS (Adamo e Ratner, 1970) o, quanto meno, la mancanza di sovrapposibilità fra la situazione sperimentale studiata da Olney e quella che si realizzerebbe nella dieta umana (Blood e coll., 1969). Olney e coll. ribadivano il loro sospetto (1970) con la dimostrazione istologica di un danno cerebrale ipotalamico a livello del nucleo arcuato in topini trattati per via orale con dosi di 0,25-2 g/kg di GMS o con altri aminoacidi, quali l'ac. aspartico e la L-cisteina, aventi in comune la caratteristica di svolgere un'azione neuroeccitatoria (Curtis e Crawford, 1969).

Per la sua presenza in un piatto in uso nella cucina cinese e nella cui preparazione viene aggiunto in quantità piuttosto elevate, il GMS veniva anche chiamato in causa quale responsabile dell'insorgenza della cosiddetta *sindrome del ristorante cinese* (sensazione urente che dalla base del collo s'irradia agli avambracci e alla parte anteriore del torace, accompagnata a pressione infraorbitale, tensione retrosternale, cefalea, vasodilatazione cutanea improvvisa, sudorazione, lacrimazione, astenia e senso di mancamento).

Anche tali affermazioni sono state contraddette sulla base di ricerche (Morselli e Garattini, 1970) su un gruppo di adulti sani: a seguito dell'ingestione di brodo contenente o meno una dose di 3 g di GMS, non si è osservata alcuna variazione significativa sia soggettiva che oggettiva.

È infine da ricordare che, quando si utilizzano elevate

dosi di GMS (25-50 g *pro die*) nel trattamento del coma epatico, si possono anche indurre alcalosi e ipokalemia in funzione dell'eccesso di sodio introdotto; è quindi importante, in questi casi, controllare continuamente il bilancio elettrolitico in corso di terapia.

Bibliografia

- Adamo N. J., Ratner A., *Science*, 1970, 169, 673.
 Blood F. R., Oser B. L., White P. L., *Science*, 1969, 165, 1028.
 Curtis D. R., Johnston G. A. R., *Control Mechanisms in the Nervous System*, in *Handbook of Neurochemistry*, IV, 1970, Plenum, New York.
 Elliot K. D. C., Jasper H. H., *Physiol. Rev.*, 1959, 39, 383.
 Morselli P. L., Garattini S., *Nature*, 1970, 227, 611.
 Olney J. W., Ollan H., *Nature*, 1970, 227, 609.
 Tallan H. H., in *Amino Acid Pools*, 1962, Elsevier, Amsterdam.
 Ulshafer J. R., *J. Lab. Clin. Med.*, 1958, 52, 718.

GIORGIO SULLI

γ-GLUTAMMILTRANSFERASI

F. *γ-glutamyl transférase*. - I. *γ-glutamyl transferase*. - T. *γ-Glutamyl Transferase*. - S. *γ-glutamyl-transferasa*.

La γ-glutamilmiltransferasi (conosciuta largamente anche come γ-glutamilmiltranspeptidasi) [γ-GT, GGT, EC 2.3.2.2, γ-glutamilmilpeptide: aminoacido γ-glutamilmiltransferasi] è l'enzima che catalizza la reazione di trasferimento di un gruppo γ-glutamilmilico da un γ-glutamilmilpeptide ad un accettore di peptidi o ad un L-aminoacido, secondo una reazione generale di questo tipo:



La GGT catalizza sia reazioni di trasferimento che di idrolisi; le prime sono reversibili. L'enzima ha struttura glicoproteica con un 20% di glicidi e contiene gruppi —SH. Il p. m. è noto per l'enzima di alcuni organi: per quello del rene di maiale è 80.000.

L'enzima è diffuso in numerosi organi umani: il rene ne è il più ricco, seguito dal fegato (epatociti e dotti biliari), dal pancreas, dall'intestino, dal cuore. La localizzazione subcellulare è a livello microsomale.

La GGT può essere separata in diverse frazioni mediante elettroforesi su gel d'amido, gel di poliacrilamide e acetato di cellulosa o mediante cromatografia su colonna. Non risultano però ancora stabiliti né il numero né il significato delle varie bande isoenzimatiche, né se in realtà si tratti di veri isoenzimi. Alcune ricerche parlano di una, altre di otto bande elettroforetiche e i risultati non sono fra loro comparabili.

Metodi di determinazione

I metodi di determinazione della GGT hanno subito un'evoluzione legata all'uso di nuovi substrati: dal glutamione ai γ-glutamilmilaminonitrili, dalla γ-glutamilmilanilide alla γ-glutamilmil-β-naftilamide, alla L-γ-glutamilmil-3-carbossi-4-nitranilide. Questi ultimi sono molto convenienti perché l'anilina o la naftilamina liberate durante la reazione enzimatica possono essere misurate colorimetricamente mediante diazotizzazione e accoppiamento con opportuni cromogeni. Nei metodi più recenti inoltre è stata introdotta la glicilglicina come accettore. Nelle sue linee fondamentali, il metodo di elezione consiste in una reazione in cui il siero viene posto in una soluzione di L-γ-glutamilmil-3-carbossi-4-nitroanilide, glicilglicina, magnesio cloruro, opportunamente tamponata. La formazione di anilina viene seguita in continuo a 405 nm e viene calcolata la differenza di assorbanza/min. Si riporta la descrizione particolareggiata di una tecnica molto affidabile e pratica, facilmente adattabile alla strumentazione automatica.

Reattivo: soluzione 4 mM di γ-glutamilmil-3-carbossi-4-nitroanilide in tampone Tris [tris (idrossimetil) aminometano]-glicilglicina, 100 mM per entrambe le sostanze, a pH 8,25.

Procedimento: a 2 ml di soluzione substrato-tampone si aggiungono 0,2 ml di siero in esame. Si segue al fotometro la variazione di assorbanza a 405 nm (celletta a cammino ottico di 1 cm) per 3 min e si calcola la differenza di assorbanza media/min (è molto opportuno servirsi della registrazione grafica dell'andamento della reazione). Nelle condizioni indicate, i valori di attività enzimatica in U./l, a 25 °C, si calcolano moltiplicando le ΔA/min per il fattore 1158 (ricavato sperimentalmente).

Significato clinico diagnostico

L'ambito diagnostico di questa attività enzimatica è quello delle malattie epatobiliari e pancreatiche.

L'intervallo di riferimento (valori normali) per le determinazioni attuate a 25 °C è compreso fra le 5 e le 30 U./l per l'uomo e le 5 e le 20 per la donna. Nelle epatiti acute virali, la GGT aumenta ma in maniera molto meno marcata delle transaminasi; nelle epatiti croniche attive si osservano aumenti notevoli in un'elevata percentuale di casi; elevazioni molto significative si osservano inoltre nelle epatiti tossiche da alcol e nelle cirrosi di origine alcolica. Di particolare interesse sono le correlazioni messe in evidenza fra ingestione di alcolici e aumenti dell'enzima nel siero, anche all'infuori della vera e propria epatite tossica. Gli aumenti più marcati di GGT nel siero si osservano comunque nella colestasi da occlusione delle vie biliari sia intra- che extraepatiche (questo comportamento valutato unitamente ai valori delle due transaminasi è inverso a quello tipico delle epatiti acute virali).

Nelle malattie pancreatiche (pancreatiti e tumori) si possono avere aumenti dell'enzima sierico di difficile valutazione (lo studio isoenzimatico si presenta di notevole interesse diagnostico differenziale in questo campo) per la possibile concomitanza di lesioni epatiche.

Anche nelle varie fasi dell'infarto miocardico si evidenziano aumenti di GGT ma va in questi casi tenuto conto di possibili lesioni epatiche preesistenti (e anche del dato che il muscolo cardiaco è povero di enzima). Sempre in patologia cardiovascolare, si segnalano aumenti nelle pericarditi, nell'infarto polmonare e nell'insufficienza cardiocircolatoria.

La GGT può essere eliminata con le urine in quantità misurabile e in molti casi indicativa di tumore renale e di altre alterazioni delle vie urinarie. Nel trapianto di rene l'eliminazione urinaria dell'enzima avrebbe significato precoce di rigetto. Le determinazioni enzimatiche urinarie sono comunque ancora tutte soggette a gravi limitazioni di natura tecnica.

Bibliografia

- Adolph L., *Aerztl. Lab.*, 1976, 22, 121.
 Albert Z. et al., *Nature*, 1961, 191, 767.
 Azzopardi G., Jayle M. F., *Clin. Chim. Acta*, 1973, 43, 163.
 Barman Th. E., *Enzyme Handbook*, suppl. I, 1974, Springer, Berlin.
 Burlina A., *Metodi di chimica clinica*, III, 1974, Piccin, Padova.
 Burlina A., Bugiardi R., *Clin. Chim. Acta*, 1978, 85, 49.
 Burlina A., *Clin. Chem.*, 1978, 24, 3, 502.
 Dagenaar C. P., Thijssen C. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1976, 67.
 Hetland O., Andersson T. R., Gerner T., *Clin. Chim. Acta*, 1975, 62, 425.
 Kokot F., Kuska J., *Enzymol. Biol. Clin.*, 1968, 9, 59.
 Naftalin L., Child V. J. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1969, 26, 297.
 Patel S., O'Gorman P., *Clin. Chim. Acta*, 1973, 49, 11.
 Rosalki S. B., Rau D. et al., *Ann. Clin. Biochem.*, 1970, 7, 143.
 Szasz G., Weimann G. et al., *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 1974, 12, 228.
 Tamaoki H., Minato S. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1975, 66, 21.

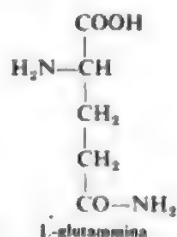
ANGELO BURLINA

GLUTAMMINA

GLUTAMMINA

f. glutamine. - l. glutamin. - T. Glutamin. - S. glutamina.

È la γ -amide dell'ac. glutammico (il gruppo carbossilico in posizione γ -rispetto al gruppo aminico è trasformato in gruppo amidico ($-\text{CO}-\text{NH}_2$)). La glutammina presente in natura appartiene alla serie stereochimica L ed è destrorisa (+), con $[\alpha]_D^{25} = +31,8$ in HCl N e $+6,3$ in H_2O . Il p. m. è 146,15; fonde a 184°C ; è abbastanza solubile in H_2O mentre è praticamente insolubile in etanolo, metanolo, cloroformio, acetato di etile e ac. acetico glaciale. La sua formula è:



È un anfolita con $\text{pI} = 5,65$ e con pK_1 ($-\text{COOH}$) = 2,17 e pK_2 ($-\text{NH}_3^+$) = 9,13.

La g. è stata isolata da materiali biologici 17 anni dopo l'isolamento dell'ac. glutammico (Schulze e Bossard, 1883), mentre la sua presenza nelle proteine, pur sostenuta in precedenza, fu dimostrata solo nel 1932 da Damodaran e coll., che la isolarono da idrolizzati di edestina. La sintesi della g. fu ottenuta nel 1933. La g. si accumula in notevoli quantità in certe piante superiori, e rappresenta uno degli aminoacidi più diffusi nel sangue dei mammiferi. Una caratteristica della g., nei confronti di altre amidi, come ad es. l'asparagina, è la labilità del gruppo amidico e la facile tendenza alla ciclizzazione ad ac. pirrolidonicarbossilico. Oltre ad essere largamente diffusa nelle proteine, la g., come si è detto, è presente in elevate concentrazioni nei tessuti e nei liquidi biologici; ad es. nel sangue umano è presente in concentrazioni pari a 4,6-9,7 mg/100 ml di plasma e nel latte umano in concentrazioni tra 0,69-6,7 mg/100 ml. Viene escreta nelle urine in quantità tra 40-103 mg/24 h.

Si tratta di un aminoacido non essenziale dal punto di vista nutrizionale in quanto viene sintetizzato da ac. glutammico e NH_3 per mezzo dell'enzima glutammina-sintetasi. Comunque è molto importante nella nutrizione cellulare, come è dimostrato dal fatto che è fattore di crescita in vari tipi cellulari, quando siano coltivati *in vitro*. Tra gli aminoacidi la g. è unica nella proprietà di attraversare liberamente la barriera ematoencefalica, così da essere metabolizzata dal tessuto cerebrale, dove, insieme all'ac. glutammico, che deriva dalla g. per azione delle glutamminasi, costituisce l'80% degli aminoacidi liberi. Dal punto di vista nutrizionale si ritiene che il ruolo della g. debba essere meglio approfondito, in quanto è stato variamente riportato che la sua somministrazione è particolarmente benefica nella cicatrizzazione delle ulcere, nell'epilessia (*petit mal*), nei casi di ritardo mentale e nell'alcolismo.

La g. svolge un ruolo del tutto particolare nella fissazione e nel trasporto dell'ammoniaca nell'organismo animale. Nel sangue umano ca. il 20% dell'azoto aminico è dovuto alla g. In generale si può dire che la concentrazione di g. è più alta rispetto all'ac. glutammico nei fluidi dell'organismo, mentre il contrario si verifica nei tessuti. Il gruppo amidico della g. è metabolizzato nel fegato attraverso numerose reazioni che verranno descritte tra

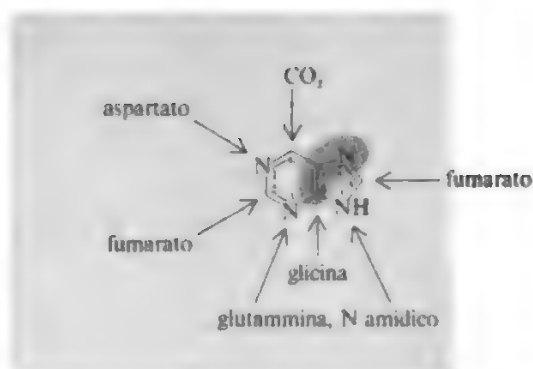


Fig. 1. Partecipazione della g. alla sintesi del nucleo purinico.

breve; esso rappresenta anche dal punto di vista quantitativo il più importante precursore dell'ammoniaca urinaria, come fu dimostrato da Van Slyke fin dal 1943. Circa il 65% dell'ammoniaca formata ed eliminata con le urine deriva dalla g., mentre gran parte del rimanente deriva dal glutammato.

Per quanto riguarda il metabolismo della g., la sua sintesi può essere attuata attraverso la reazione catalizzata dalla glutammina-sintetasi, e la sua idrolisi ad ac. glutammico e ammoniaca si realizza attraverso la glutamminasi (v. anche: GLUTAMMICO ACIDO), enzimi largamente diffusi nei vari organi e tessuti. La g. può subire anche una reazione di transaminazione con distacco del suo gruppo α -aminico, che passa su un chetoacido con formazione dell'aminoacido corrispondente e di ac. α -chetoglutammico, che viene successivamente idrolizzato ad ammoniaca e ac. α -chetoglutarico. La g. partecipa anche alla sintesi della fenilacetilglutammina reagendo con l'ac. fenilacetico che deriva dal metabolismo della fenilalanina (v.).

Una serie di reazioni molto importanti è quella alla quale partecipa la g. donando il suo gruppo amidico, che viene così incorporato come azoto di vari metaboliti. Si riassumono qui di seguito le principali di queste reazioni con l'indicazione dei composti che vengono formati e in cui è presente l'azoto amidico della g.

a) Partecipazione alla sintesi del nucleo purinico: gli azoti 3 e 9 del detto nucleo provengono dall'azoto amidico della g. (fig. 1). L'importanza di queste sintesi risulta chiara dalla considerazione che le basi puriniche sono importanti costituenti dei nucleotidi e degli acidi ribo- e deossiribonucleici.

b) Sintesi del gruppo aminico della guanina e quindi dei suoi derivati (nucleosidi e nucleotidi guanilici).

c) Sintesi del gruppo amidico della nicotinamide nella molecola dei coenzimi piridinici, NAD e NADP.

d) Sintesi di glicosamina-fosfato da fruttosio-6-fosfato.

e) Sintesi del nucleo imidazolico dell'istidina, in particolare nei batteri.

f) Sintesi del gruppo aminico della citosina e dei suoi derivati nucleosidici e nucleotidici.

g) Sintesi del carbamillfosfato.

h) Sintesi di ac. antranilico e ac. paraminobenzoico nei batteri.

Per altre notizie sul metabolismo e sul ruolo funzionale della g. si rimanda alla voce GLUTAMMICO ACIDO. V. anche: AMMONIACA, PIRIMIDINE, PURINE, TRANSAMINAZIONE.

Bibliografia

Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, 1971 e segg., Dekker, New York.

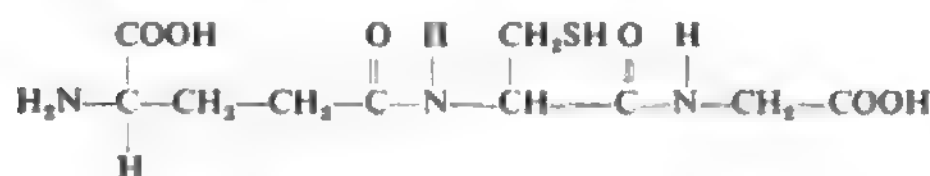
Dawson R. M. C., Elliot D. C. *et al.*, *Data for Biochemical Research*, 1969, 2 ed., Clarendon, Oxford.
 Greenstein J. P., Winitz M., *Chemistry of the Amino Acids*, 1961, Wiley, New York.
 Meister A., *Biochemistry of the Amino Acids*, 1965, 2 ed., Academic Press, New York.
 Sober H. A. ed., *Handbook of Biochemistry*, 1968, Chemical Rubber, Cleveland.
 White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1964, 3 ed., McGraw-Hill, New York.

FRANCESCO SALVATORE

GLUTATIONE

F. *glutathion*. - I. *glutathione*. - T. *Glutathion*. - S. *glutathion*.

Il glutatione è un peptide naturale composto di tre aminoacidi, ac. glutammico, cisteina e glicina, secondo la formula:



La denominazione sistematica del g. è perciò γ -L-glutam-mil-L-cisteinilglicina. Dato che le sue funzioni biologiche più importanti sono associate alla presenza del gruppo sulfidrilico della cisteina, il g. è indicato con la sigla GSH. Fu isolato per la prima volta da lievito, da fegato e muscolo per merito di F. G. Hopkins nel 1921, ma è diffuso ubiquitariamente nelle cellule di tutti gli organismi, insieme a peptidi analoghi (peptidi γ -glutam-milici, specialmente abbondanti nei tessuti vegetali). Il g., possedendo il gruppo sulfidrilico della cisteina liberamente reattivo, può essere ossidato in questo gruppo, dando luogo a diversi derivati. Di questi il più importante, dato che si ritrova nelle cellule come unico prodotto dell'ossidazione biologica del g. (ad opera di vari ossidanti, ma principalmente degli ioni ferrici e rameici), è il disolfuro, costituito da due molecole di g. unite da un ponte $-\text{S}-\text{S}-$ fra i due residui di cisteina, che così si trasforma in un residuo di cistina. Il disolfuro del g. è chiamato comunemente g. ossidato e indicato con la sigla GSSG. Esso si riconverte all'interno dei tessuti nella forma ridotta, che è quella provvista delle attività biologiche più essenziali, ad opera di un enzima, la *glutatione-riduttasi*, fornita di un coenzima allo stato ridotto, che è il FADH (flavina adenina dinucleotide ridotto) per l'enzima dei batteri e delle piante, e il NADPH (nicotinamide adenina dinucleotide ridotto) per l'enzima dei mammiferi.

La sintesi naturale del g. avviene in due stadi. Il primo porta alla formazione di γ -glutam-milcisteina, ad opera di un enzima, *γ -glutam-milcisteina sintetasi*, che attiva il gruppo γ -carbossilico dell'ac. glutammico mediante l'ATP; si forma così un composto intermedio ricco di energia, il glutammilfosfato, che reagisce con il gruppo aminico della cisteina. Questo enzima richiede anche lo ione magnesio come cofattore. Il secondo passaggio è catalizzato dalla *tripeptid-sintetasi* con meccanismo analogo al precedente, cioè attivazione del gruppo carbossilico del residuo cisteinico della γ -glutam-milcisteina mediante l'ATP e successiva reazione con il gruppo aminico della glicina. Ambedue gli enzimi sono stati isolati e sono provvisti di attività *in vitro*.

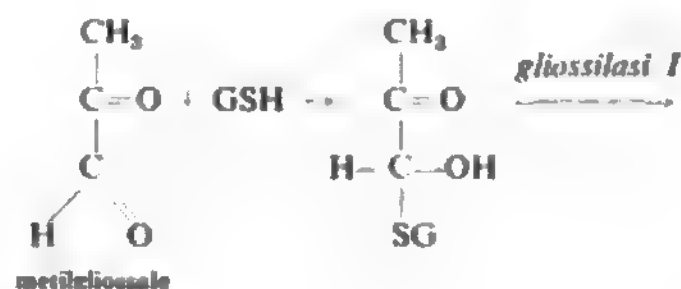
Il g. è inattaccabile dalla maggior parte degli enzimi proteolitici probabilmente a causa del legame γ -glutam-milcisteinico. La scissione del g. avviene perciò tramite la *γ -glutam-miltranspeptidasi*, presente nel rene e nelle cellule ematiche, che trasferisce il residuo γ -glutam-milico ad altri aminoacidi o peptidi. Il rimanente dipeptide

cisteinilglicina è allora rapidamente idrolizzato. La funzione del g. è sempre più o meno direttamente correlata con la presenza nella molecola del gruppo sulfidrilico della cisteina. Possiamo però distinguere, allo stato attuale delle nostre conoscenze biochimiche, due tipi diversi di meccanismi funzionali.

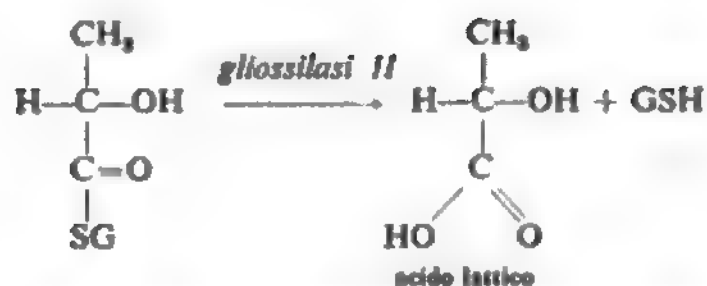
Il primo dipende direttamente dall'attività ossidoriduttiva del gruppo $-\text{SH}$, che può intervenire come donatore di ioni idrogeno e di elettroni a preservare allo stato ridotto sistemi che esplicano il loro ruolo in questo stato: così l'ac. ascorbico, alcuni enzimi il cui sito attivo possiede gruppi sulfidrilici essenziali, e la membrana dei globuli rossi. In quest'ultimo caso, il g. neutralizza i perossidi, che sensibilizzano le membrane all'emolisi, riducendoli per mezzo di una *glutatione-perossidasi*; il g. ridotto si rigenera poi nell'eritrocita ad opera della *glutatione-riduttasi* rifornita di NADP ridotto dalle deidrogenasi del ciclo dei pentosi, particolarmente attivo in questo tipo di cellule. L'azione riducente del gruppo sulfidrilico del g. è anche implicata nell'inattivazione dell'insulina (v.) all'interno delle cellule. I due ponti disolfuro contenuti nell'insulina ed essenziali alla sua attività ormonale sono aperti dal g. ridotto con il concorso di un enzima contenuto nel fegato, la *glutatione-insulina transidrogenasi*. La catena A dell'insulina liberatasi nel processo di riduzione inibisce a sua volta la glutatione-riduttasi, che tenderebbe a riformare il g. ridotto ossidatosi nella reazione con l'insulina, e così limita in maniera autoregolatoria l'inattivazione dell'ormone. Infine l'attività ossidoriduttiva del gruppo sulfidrilico è utilizzata nei processi respiratori dei nuclei cellulari. Il nucleo è provvisto in abbondanza di ac. ascorbico e di g. mentre manca di citocromi. Per questo è stato postulato che il sistema glutatione-ac. ascorbico abbia importanza nella respirazione dei nuclei, specie nelle cellule vegetali, anche se non è stata osservata fosforilazione ossidativa associata.

L'altra categoria funzionale in cui è implicato il gruppo $-\text{SH}$ è costituita dall'intervento del g. come cofattore (v. COENZIMI) in alcune reazioni enzimatiche, non tanto preservando la forma attiva dell'enzima, quanto partecipando direttamente al meccanismo della reazione: in questi casi il sulfidrilico non agisce come riducente.

Gli esempi conosciuti finora comprendono per lo più reazioni di isomerizzazione. Tra queste c'è un'isomerizzazione *cis-trans*, come la conversione da ac. maleilacetoacetico ad ac. fumarilacetoacetico nella sequenza catabolica degli aminoacidi aromatici (v. ALCAPTONURIA); un trasferimento interno di ione idruro come il passaggio da metilgliossalide ad ac. lattico catalizzato dalla gliossilasi; una tautomerizzazione cheto-enolica a carico dei chetoacidi aromatici come l'ac. fenilpiruvico. In tutti questi casi viene modificato un gruppo chetonico vicino ad un gruppo che è capace di legarsi all'SH del cofattore e perciò il meccanismo d'azione è probabilmente simile. Esso è conosciuto con certezza solo per la *gliossilasi*. Dapprima il gruppo sulfidrilico del g. si addiziona non-enzimaticamente alla funzione aldeidica del metilgliossale formando un tioemiacetale. Il secondo passaggio, catalizzato dalla gliossilasi I, è la migrazione interna di un idrogeno sotto forma di ione idruro dal carbonio tioemiacetalico al gruppo chetonico. Infine la gliossilasi II opera l'idrolisi del tioestere così formatosi, con produzione di lattato e rigenerazione del g.



GLUTATIONE



Il g. interviene anche, con meccanismo non ben noto, nella reazione catalizzata a NAD dalla *formaldeide deidrogenasi*.

L'importanza del g. in chimica clinica non è molto rilevante, a parte il fatto che esso costituisce una quota importante dei cosiddetti « saccaroidi », cioè delle sostanze riducenti che interferiscono nella determinazione della glicemia (v.) con i metodi classici della riduzione in soluzione alcalina a caldo. La diminuzione della glutationemia (ca. 30 mg per 100 ml di sangue totale nell'individuo normale) si riscontra nel diabete e nelle epatopatie e sembra utilizzabile per distinguere gli itteri occlusivi dagli itteri cellulari, nei quali la diminuzione sarebbe assai minore che nei primi. Inoltre il rapporto g. ridotto/g. ossidato, che nel normale è uguale a 10, si altera nelle disfunzioni tiroidee, aumentando nell'ipertiroidismo e diminuendo nella condizione opposta. Quando si determina il g. nel sangue, occorre ricordare che esso si trova esclusivamente negli eritrociti, e che perciò variazioni del normale rapporto plasma/globuli rossi possono portare a risultati errati se non viene tenuta in conto la reale quota cellulare. Anzi è stato suggerito che al posto del valore del g. si indichi il cosiddetto *indice glutationico*, dato dal rapporto *mg glutatione per 100 ml/prime due cifre del numero degli eritrociti per mm'*. Questo indice è normalmente 0,7.

La determinazione del g. totale si ottiene generalmente facendo reagire in soluzione acida con un ossidante come il ferricianuro di potassio un campione di sangue deproteinizzato con ac. tungstico. L'ossidante reagisce con il g. ridotto, in cui si trasforma anche la piccola quota di forma ossidata in equilibrio. La quantità di ferricianuro consumata dal g. viene poi misurata mediante titolazione iodometrica (*metodo di Gabbe*). Molto laboriosa è la determinazione del rapporto g. ridotto/g. ossidato (*metodo di Binet e Weller*) in quanto presuppone la precipitazione separata della forma ridotta e della forma ossidata, trasformata in ridotta con cianuro di potassio e di cadmio. La precipitazione avviene mediante l'aggiunta di lattato di cadmio a campioni di sangue deproteinizzati con ac. tricloroacetico; i precipitati ridisciolti in ac. fosforico sono poi titolati iodometricamente. Il metodo non è specifico in quanto determina anche cistina e cisteina, le quali però sono presenti in quantità minime rispetto al g.

Un metodo altamente specifico per la determinazione del g. sfrutta la reazione della gliossilasi.

Bibliografia

Colowick S. P., Lazarow A. *et al.*, *Glutathione*, 1954, Academic Press, New York.
Crook E. M., *Glutathione*, 1959, University Press, Cambridge.
Knox W. E., *Glutathione*, in Boyer D. P., Lardi H., Myrback K. eds., *The Enzymes*, II, 1960, Academic Press, New York, p. 253.

GIUSEPPE ROTILIO

GLUTELINE: v. PROTEINE.

GLUTETIMIDE: v. ANTIEPILETTICI FARMACI (II, 289); IPNOTICI.

GLUTINE

v. gluten. - *l. gluten.* - *T. Kleber; Gluten.* - *s. gluten.*

Il glutine è la massa proteica elastica e viscosa che si forma durante l'impasto delle farine di cereali.

Il g. infatti non esiste allo stato di composto naturale nelle farine, ma piuttosto come un complesso di proteine insolubili in acqua, che danno origine ad una sostanza colloidale, tenace ed elastica allorché si aggiunge acqua alla farina e s'impasta la miscela.

Il g. può essere separato dall'amido mediante lento e prolungato lavaggio: lascia un residuo umido grigiastro composto per due terzi di acqua e per un terzo di sostanza glutinosa.

Il residuo secco contiene dal 70 all'85% di proteine, il 10% di lipidi, il 3% di amido, piccole quantità di altri polisaccaridi, ed è privo di albumine e di globuline.

Le proteine del g. di frumento sono costituite da quantità quasi uguali di gliadina (prolamina solubile in alcol) e di glutenina (glutelinina solubile in alcali).

Il g. può pertanto essere considerato come una miscela complessa di proteine, estremamente eterogenee riguardo al p. m. Le proteine di p. m. maggiore sono formate da subunità legate insieme da ponti disolfuro, che possono essere separate per trattamento con agenti dissocianti. Queste proteine, al momento dell'impasto, si associano mediante formazione di legami idrogeno e interazioni idrofobiche proteina-proteine e proteina-lipidi, determinando la formazione di fibrille, che, riunite insieme in una struttura tridimensionale, conferiscono agli impasti estensibilità, elasticità e capacità di trattenere i gas di fermentazione che determinano la lievitazione della pasta.

Le proteine del g. hanno un elevato contenuto di ac. glutammico e di prolina, mentre i livelli di lisina, triptofano e metionina sono estremamente bassi.

Non esistono altri cereali capaci di formare un agglomerato colloidale con proprietà chimicofisiche paragonabili a quelle del g. di frumento e altrettanto adatte all'impasto e alla panificazione.

Il g. viene impiegato per la preparazione di prodotti dietetici ad alto contenuto proteico e poveri di sostanze amilacee.

V. anche: ALIMENTI.

Bibliografia

Jones R. W., Taylor N. W., Santi F. R., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, **84**, 363.
Orh R. A., Bushuk K., *Cereal Chem.*, 1972, **49**, 268.
Pomeranz V., *Industrial Uses of Cereals*, in *Sympos. Proc. Am. Ass. Cereal Chemists*, 1973, St. Paul, Minn.

VILMA PACE

GLUTINE, ENTEROPATIA DA

F. entéropathie par gluten. - *l. gluten enteropathy.* - *T. Gluten-Enteropathie.* - *s. enteropatia de gluten.*

Il termine enteropatia da glutine è usato in maniera appropriata per indicare il morbo celiaco del bambino (v. GEE E HERTER, MALATTIA DI) e la sprue non tropicale dell'adulto.

Nonostante la sostanziale unicità etiopatogenetica, queste due malattie sono trattate separatamente, date le differenze cliniche e la particolare importanza in pediatria della malattia di Gee e Herter.

Si tratta di malattie caratterizzate da una sindrome da malassorbimento a insorgenza nell'età infantile o in quella adulta: va però ricordato che nella forma dell'adulto oltre il 25% dei casi hanno sofferto nell'infanzia di diarrea o steatorrea.

La sintomatologia clinica è dominata dalla sindrome di malassorbimento e dalle sue conseguenze: osteoporosi, disturbi della coagulazione, ipocalcemia, malnutrizione.

Il ruolo patogenetico del glutine (v.) è stato dimostrato da Dicke (1950): più recentemente è stata dimostrata la responsabilità della frazione III AF della gliadina.

Le teorie patogenetiche sull'effetto nocivo svolto dalle proteine del glutine e da loro idrolisati possono essere distinte in due gruppi: una « tossica », l'altra che invece ipotizza un meccanismo immunitario. Di fatto i pazienti affetti da questa malattia dimostrano carenza di una peptidasi intestinale, carenza che impedisce l'idrolisi di polipeptidi a dipeptidi e aminoacidi; questi polipeptidi sembrano danneggiare gravemente le cellule della mucosa intestinale.

Il reperto di un'inflammazione monocitica della mucosa intestinale, il benefico effetto dei cortisonici, il rilievo di anticorpi antigliadina nei pazienti affetti sono stati invece portati a fondamento della teoria immunitaria.

Il quadro anatomopatologico è abbastanza tipico ma non specifico, con appiattimento della mucosa del digiuno, scomparsa dei villi, infiltrazione della sottomucosa e delle lamine proprie.

Per quanto concerne la trattazione più approfondita della patogenesi, i quadri clinici e la terapia, si rimanda alle voci GEE E HERTER, MALATTIA DI; SPRUE.

RED.

GNATHOSTOMA GENERE

Genere della famiglia *Gnathostomidae* (*Spiruroidea*: *Nematoda*) riconoscibile per i seguenti caratteri: estremità cefalica presentante un bulbo armato di uncini semplici; corpo robusto, rivestito per quasi tutta la sua lunghezza di spine cuticolari in forma di lamelle, a bordo libero irregolarmente dentellato, la dentellatura essendo più pronunciata nella regione anteriore del corpo e decrescendo, fino a ridurre le lamelle a semplici spine, col progredire verso l'estremità posteriore; maschio con ali caudali sostenute da 4 paia di grandi papille laterali e da 2 paia di piccole papille ventrali caudali; femmina con vulva nella seconda metà del corpo, lunga vagina, 2 uteri, ovipara; uova a guscio sottile.

Le specie di questo genere sono normalmente parassiti dello stomaco di mammiferi carnivori. Una di esse, in particolare, *Gnathostoma spinigerum* Owen, 1836, interessa la patologia umana in quanto agente etiologico della gnatostomiasi (v.).

MARCELLO RICCI

GNATOSTOMIASI

F. *gnathostomiasis*. - I. *gnathostomiasis*. - T. *Gnathostomiasis*. - S. *gnathostomiasis*.

La gnatostomiasi è una parassitosi dovuta alla presenza nel corpo umano di rappresentanti del genere *Gnathostoma* (v. GNATHOSTOMA GENERE), in particolare di *G. spinigerum* Owen, 1836. Un'altra specie del genere, *G. hispidum* Fedtschenko, 1872, è stata segnalata nell'uomo, una volta a Tokyo e una a Kuang-Chou; la critica moderna ha però posto in dubbio l'identificazione specifica a suo tempo fatta dei parassiti, e propende ad attribuire anche questi due casi a *G. spinigerum*.

G. spinigerum è parassita abituale, allo stadio adulto, del cane e del gatto oltre che di carnivori selvatici. Le uova, venute all'esterno con le feci, si sviluppano in acqua dolce in ca. una settimana; da esse schiude una larva di 1° stadio che, ingerita dal primo ospite intermedio, un *Cyclops* (crostacei copepodi), si trasforma in esso, in 7-14 giorni, in larva di 2° stadio. Secondo ospite intermedio è un pesce, un anfibio o un rettile, che ingerisce il *Cyclops*; in un mese o più la larva raggiunge in esso il 3° stadio e s'incista. L'ospite definitivo s'infesta per ingestione del secondo ospite intermedio o di vari ospiti paratenici (v. PARASSITISMO); le larve, liberate dalla cisti nello stomaco, ne perforano la parete, migrano nella

cavità addominale e quindi nel fegato, nei muscoli e nel connettivo ove proseguono lo sviluppo; dopo ca. 3 mesi tornano nello stomaco, si fissano in gruppi alla parete, provocando come reazione della mucosa un rigonfiamento che finisce per avvolgerli, e raggiungono lo stadio adulto; le prime uova compaiono nelle feci ca. 6 mesi dopo l'infestazione, per cui il completamento del ciclo richiede in natura più o meno un anno.

L'uomo contrae l'infestazione allo stesso modo degli ospiti definitivi, per ingestione, con le carni crude o poco cotte degli animali che le albergano, delle larve di 3° stadio. Il parassita non può però completare in esso la propria evoluzione, in quanto ospite non idoneo; e, dopo un mese ca. di migrazione nei visceri sia addominali che toracici, raggiunge in genere i tessuti sottocutanei.

La g. si manifesta inizialmente, dopo 1-2 giorni dall'infestazione, con malessere all'addome superiore, nausea, vomito, orticaria, etc., ed elevata eosinofilia (fino al 90%). Durante la migrazione del verme si hanno poi disturbi discontinui, con sintomatologia varia a seconda degli organi, momentanea sede dei parassiti; con il raggiungimento del sottocutaneo l'eosinofilia tende rapidamente ad abbassarsi.

Nella localizzazione cutanea gli gnatostomi sono causa di edemi sottocutanei, pruriginosi ma indolori, intermittenti e migranti. La durata dell'episodio edematoso, inizialmente di ca. una settimana, tende successivamente a ridursi, mentre gli intervalli tra un episodio e l'altro si fanno con il tempo sempre più lunghi; gli edemi, indice della sopravvivenza del verme, possono perdurare anche oltre 10 anni. Più raramente gli gnatostomi provocano la cosiddetta *creeping eruption*. Il parassita in sede cutanea abbandona in alcuni casi spontaneamente l'uomo, ora allo stadio giovanile, ora di adulto di dimensioni ridotte (ca. 1 cm di lunghezza) e sessualmente immaturo.

Localizzazione non infrequente degli gnatostomi è quella nella regione oculare, occhio compreso, causa di disturbi della visione, fino alla cecità, di nevralgie e di infiammazione. E ormai parecchi sono i casi descritti di localizzazioni svariate, nel polmone, nell'apparato urinario, nell'utero, nel S.N.C., dovuti a vermi che non sono riusciti a raggiungere il sottocutaneo. Particolare importanza tra essi ha la localizzazione nel S.N.C., riconosciuta causa (Pungagupta e coll., 1968) di mieloencefalite eosinofila: la sintomatologia tipica di essa è data da tormentosi dolori al tronco e alle estremità per pochi giorni, seguiti da paralisi delle estremità; tali caratteri, insieme alla più elevata mortalità, 13% invece di 1,2%, la differenziano dalla angiostrongilosi cerebrale (v. ANGIOSTRONGILOSI).

G. spinigerum è più o meno largamente diffuso in natura nell'area delimitata dall'India, dal Giappone e dall'Australia, e in parallelo casi di g. umana sono stati segnalati in vari dei paesi in essa compresi. La g. è comunque particolarmente frequente in Thailandia e in Giappone, e sia per l'una che per l'altro è stato accertato che la diffusione si deve al consumo di speciali piatti locali confezionati con pesce crudo. Due casi di g., uno a localizzazione cutanea e l'altro nella camera anteriore dell'occhio, sono stati recentemente riportati per il Messico; in ambedue il parassita era una larva di 3° stadio, e l'infestazione è stata di conseguenza attribuita a *Gnathostoma sp.* Si può dire che il numero dei casi di g. riportati nella letteratura medica cominci ormai ad essere abbastanza elevato.

Non si conosce ancora alcun efficace intervento terapeutico che non sia quello chirurgico dell'estirpazione del verme; possibile solo quando il verme sia visibile, esso non è però facile a causa della vivace mobilità del verme nei tessuti.

La diagnosi di g. è principalmente basata sulla presenza degli edemi sottocutanei intermittenti e migranti. Sono stati anche messi a punto, con buoni risultati, test cutanei e una reazione di precipitazione con il siero del paziente.

Bibliografia

Miyazaki I., *Exp. Parasitol.*, 1960, 9, 338.
Swanson V. L., *Gnathostomiasis*, in Marcial-Rojas R. A., *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 871.

MARCELLO RICCI

GNOTOBIOLOGIA

F. *gnotobiologie*. - 1. *gnotobiology*. - T. *Gnotobiologie*. - S. *gnotobiologia*.

SOMMARIO

Definizione (col. 503). - Cenni storici (col. 503). - Requisiti tecnici (col. 504). - Caratteristiche morfologiche e metaboliche degli animali *germ-free* (col. 505). - Applicazioni (col. 507).

Definizione

Si premette che si definisce animale *germ-free* o *axenico* un macroorganismo nel quale non sia possibile dimostrare alcun microrganismo vivente. Se la presenza di un dato microrganismo in un animale ospite così definito potesse essere rivelata mediante una nuova tecnica di saggio, si dovrebbe prendere qualsiasi misura atta a rimuovere tale microrganismo dal corpo dell'animale. In alcuni ceppi di topi *germ-free* sono state indotte forme leucemiche mediante irradiazione con raggi X (Pollard *et al.*, 1964), e si ritiene che l'agente leucemogeno sia un virus. Qualsiasi specie o ceppo di animale in cui si possa ipotizzare la trasmissione verticale di un virus leucemogeno o oncogeno deve essere considerato inadeguato, e pertanto da abolire, come animale *germ-free*.

Ciò premesso, il concetto di *gnotobionte* (o animale *gnotobiotico*) presuppone un animale *germ-free* e uno gnotoforo. Lo gnotoforo è un macroorganismo che ospita (-foro 'che porta') una o più specie di microrganismi noti (gr. *gnōto-*, cfr. *gnōrōs* 'noto') al ricercatore, ma nel quale non si possa rivelare nessun altro microrganismo vivente al di fuori di quelli noti. Ad es., un animale *germ-free* inoculato con una sola specie microbica costituisce un sistema dibiotico, detto animale monognotoforico, mentre un animale *germ-free* inoculato con due specie microbiche è detto animale dignotoforico. La scienza che si occupa del gnotobionte e delle tecniche relative viene chiamata *gnotobiologia*.

Cenni storici

Nel 1885 Pasteur affermò che i batteri erano indispensabili per la vita animale e che la vita stessa sarebbe stata impossibile in loro assenza. Questa affermazione fu criticata da Nencki e Mechnikoff, che consideravano i batteri più dannosi che utili.

Per risolvere il problema della necessità o meno di una flora microbica per il mantenimento di una vita normale negli animali, era necessario ottenere sperimentalmente un animale *germ-free* privo di flora intestinale. Nel 1895, Nuthal e Thierfelder, che condividevano l'opinione di Nencki, costruirono una gabbia sterile e vi allevarono cavie *germ-free* ottenute mediante taglio cesareo. Nel 1908, Schottelius, allievo di Pasteur, allevò pulcini *germ-free* ottenuti facendo schiudere le uova in condizioni di sterilità, senza tuttavia riuscire a farli crescere o sopravvivere a lungo. In seguito Küster allevò delle capre *germ-free* e Cohendy dei polli.

Dopo la I guerra mondiale, Glimstedt allevò delle cavie *germ-free* che usò come substrato per ricerche sul tessuto lin-

fatico. Dopo di lui Balzam allevò dei polli *germ-free* per ricerche ad indirizzo nutrizionale.

Poiché, tuttavia, tutti gli animali usati negli esperimenti su riferiti erano stati mantenuti in stato *germ-free* solo per un breve periodo di tempo, gli esperimenti stessi non furono sufficienti a dimostrare che la vita era senz'altro possibile in assenza di microflora.

Dopo la II guerra mondiale, i gruppi di Reynier negli U.S.A., di Gustaffson in Svezia e di Miyakawa in Giappone, favoriti dallo sviluppo delle ricerche nel campo della nutrizione e dal progresso tecnologico, riuscirono ad allevare vertebrati *germ-free* per periodi di tempo prolungati e anche a mantenerne alcuni per più generazioni.

A tutt'oggi si sono ottenuti animali *germ-free* delle specie seguenti: ratto, topo, coniglio, cavia, cane, suino, capra, pecora, scimmia, pollo, tacchino, quaglia, etc.; le specie che sono state propagate per più generazioni sono: ratto, topo, cavia, coniglio, cane e pollo.

Requisiti tecnici

Tre sono i problemi da risolvere quando si voglia lavorare con animali *germ-free*: 1) ottenere il primo esemplare vivente *germ-free*; 2) potere utilizzare un apparecchio *germ-free* e 3) disporre di cibo *germ-free*.

1. Per ottenere i primi piccoli *germ-free* è necessario, in caso di mammiferi, farli nascere con parto cesareo, a gravidanza a termine, da animali convenzionali, oppure, in caso di uccelli, fare schiudere le uova dopo avere sterilizzato la superficie esterna del guscio: infatti dei piccoli sani, siano essi mammiferi o uccelli, prima della nascita o della schiusa dell'uovo possono essere privi di microrganismi viventi contaminanti.

2. L'apparecchiatura deve essere costruita in modo da consentire di ospitare gli animali *germ-free* per un lungo periodo di tempo e di farli riprodurre per più generazioni. Gli apparecchi *germ-free* o *isolatori* devono essere completamente isolati dal mondo microbico. Possono essere classificati come di tipo metallico chiuso, di tipo metallico aperto, di tipo in plastica.

Il tipo metallico chiuso deve poter sopportare la pressione interna necessaria per la sterilizzazione a vapore; ne sono esempi gli apparecchi di Reynier e di Miyakawa. Essi sono costruiti in acciaio inossidabile, collegati ad una piccola autoclave, attraverso la quale possono essere introdotti cibo e acqua sterili e asportati i rifiuti; sono anche dotati di guanti di gomma che consentono la manipolazione degli animali e di filtri per la sterilizzazione dell'aria immessa.

Il tipo metallico aperto può essere sterilizzato in una grande autoclave con il vapore sotto pressione. Le pareti possono essere sottili e la finestra grande, dato che la pressione all'interno è uguale a quella all'esterno. Ne è un esempio l'apparecchio di Gustaffson. Anche qui vi sono guanti di gomma per le manualità; l'aria è sterilizzata mediante un procedimento combinato di incenerimento e filtrazione: essa passa prima su una colonna di carborundum scaldata elettricamente a 300 °C, quindi su un filtro di lana di vetro.

Il tipo in plastica, infine, può essere fatto di plastica flessibile oppure rigida; quello in plastica flessibile è stato ideato e messo a punto da Trexler, quello in plastica rigida da Phillips. Gli isolatori di plastica, sia flessibile che rigida, sono più economici e più leggeri di quelli metallici; inoltre, rispetto a questi ultimi, la trasparenza della plastica diminuisce le limitazioni nelle possibilità di osservazione e di manipolazione. Sono sterilizzati di routine con una soluzione al 2% di ac. peracetico associato con un detergente non ionico. La sterilizzazione dell'aria è ottenuta mediante passaggio su fil-

tri di lana di vetro. Per le manualità all'interno vi sono, attaccati alla parete di plastica, guanti a lunghezza di braccio.

3. Gli alimenti per gli animali *germ-free* devono essere sterilizzati o col vapore o con radiazioni o con germicidi. Se la dieta è sotto forma di soluzione la si può introdurre nell'isolatore attraverso un filtro batteriologico. L'esperienza, tuttavia, ha dimostrato che il metodo migliore è la sterilizzazione col vapore in autoclave.

Secondo le indicazioni di Wostmann (1959) la dieta deve essere corretta in considerazione dell'assenza di sintesi microbica di fattori nutritivi e degli effetti della sterilizzazione col vapore, che comporta una certa perdita di vitamine e del potere nutritivo delle proteine e di altri componenti.

Due tipi di dieta vengono usati per i mammiferi *germ-free*: una dieta liquida per il periodo che precede lo svezzamento e una dieta solida per il periodo successivo. Si procede in questo modo: ratti o topini neonati, ottenuti con taglio cesareo in un isolatore adibito a questo scopo, vengono trasferiti in un isolatore d'allevamento, dove sono alimentati con una dieta liquida somministrata attraverso un catetere gastrico o una tettarella di gomma. Il catetere viene introdotto lungo la parete posteriore dell'esofago, e quindi si procede ad iniettare lentamente la dieta liquida; tale pratica viene ripetuta sei volte al giorno. Si aumenta giornalmente la quantità di dieta somministrata per i primi dodici giorni; quindi si passa ad una dieta semisolida e infine a quella solida.

Caratteristiche morfologiche e metaboliche degli animali *germ-free*

Da un punto di vista morfologico, i roditori *germ-free* presentano il dato caratteristico di avere il cieco dilatato. Da notare che la distensione cecale è più accentuata nel ratto *germ-free* di prima generazione che non in quelli delle generazioni successive. L'entità della distensione è variabile a seconda del ceppo di roditore e del tipo di dieta. La notevole distensione del cieco può causare volvolo intestinale. Il cieco dilatato contiene una grande quantità di acqua. Si è ipotizzato che nel contenuto cecale di roditori *germ-free* vi sia una sostanza in grado di inibire il riassorbimento dell'acqua o di aumentare la permeabilità capillare; in effetti si sono osservati titoli più elevati di una proteasi capace di liberare kinina.

Gordon (1967) ha sperimentalmente identificato questo enzima come una callicreina fecale. Si presume che la kinina liberata dall'attività callicreina aumenti la permeabilità capillare.

L'iposviluppo del tessuto linfatico è un altro reperto morfologico caratteristico dei vertebrati *germ-free*. Nei mammiferi esso è particolarmente evidente nel tessuto linfatico annesso all'apparato digerente, e cioè le placche del Peyer e i linfonodi mesenterici e cecali. La differenza nello sviluppo del tessuto linfatico rispetto agli animali convenzionali inizia negli animali giovani e aumenta con l'età. Istologicamente c'è una differenza rilevante nel numero di noduli linfoidi provvisti di centro germinativo, nel senso che è raro riscontrare comparsa di tali noduli secondari nel tessuto linfatico dei roditori *germ-free*.

In relazione con l'iposviluppo del tessuto linfatico, la frazione gammaglobulinica delle proteine sieriche ha valori più bassi rispetto a quelli degli animali convenzionali; i valori più bassi sono a carico delle due classi di immunoglobuline IgG e IgA. Kim e coll. (1966) hanno dimostrato che dei porcellini *germ-free*, ottenuti mediante isterectomia effettuata 3-5 giorni prima del termine della gravidanza e privati del colostro, erano completamente privi di immunoglobuline. Secondo dati sulla cavia pubblicati da Sell (1964), i bassi livelli sierici di gammaglobuline negli animali *germ-free* sarebbero dovuti ad un più basso tasso di sintesi.

Miyakawa e coll. (1969) dimostrarono mediante immunofluorescenza che plasmacellule secernenti IgG erano scarse nei cordoni midollari dei linfonodi cecali o mesenterici di ratti *germ-free*, mentre erano numerose nei controlli convenzionali.

Crabbé e coll. (1968), anch'essi con l'immunofluorescenza, dimostrarono che la mucosa intestinale di topi convenzionali era ricca di plasmacellule sintetizzanti IgA, mentre i topi *germ-free* mostravano solamente il 10% o meno di questo tipo di cellule.

Prendendo in esame un prodotto finale del metabolismo proteico, Levenson e coll. (1959), con l'uso di radioisotopi, dimostrarono che dei ratti *germ-free* espiravano, rispetto ai controlli, solo un centesimo di $^{14}\text{CO}_2$ nelle prime sei ore dopo la somministrazione di urea marcata con ^{14}C . Questi dati erano a favore della tesi secondo la quale l'idrolisi enzimatica dell'urea nei mammiferi sarebbe effettuata da ureasi prodotte nell'intestino da batteri.

TAB. I. CAMPI DI APPLICAZIONE DEGLI ANIMALI GNOTOBIOTICI (GERM-FREE E GNTOFORD) E DELLE TECNICHE RELATIVE

Ricerca <i>germ-free</i>	materia inanimata	geologia oceanografia meteorologia	ecologia <i>germ-free</i> (sistemi ecologici)	
	materia vivente	vita <i>germ-free</i> (gnotobionte)	strumento di ricerca	chimica biologia scienze agricole ittologia entomologia veterinaria medicina umana odontoiatria farmacologia scienza dello spazio animale da esperimento
		tecniche di vita <i>germ-free</i> (gnotobiotica)	ingegneria scienze agricole scienze veterinarie medicina umana scienza dello spazio	

Negli esperimenti di Reddy e coll. (1966), nei ratti più giovani la diminuzione delle attività lattasica e cello-biosica durante la crescita si associava ad un aumento delle attività maltasica, invertasica e trealasica sia nei gruppi di animali *germ-free* che in quelli convenzionali; in ratti adulti, invece, tutte le attività disaccaridasiche dell'intestino tenue erano più elevate negli animali *germ-free* che non in quelli convenzionali.

Eyssen (1966) mediante gascromatografia dimostrò che gli acidi grassi fecali di ratti *germ-free* erano semplici e contenevano i normali acidi grassi reperibili nei tessuti e cioè gli acidi miristico, palmitico, stearico, oleico e linoleico. I cromatogrammi ottenuti da feci di ratti convenzionali, invece, mostravano una miscela complessa di almeno 14 acidi grassi. Nei ratti *germ-free* il quadro degli acidi grassi fecali era piuttosto semplice. Si trovavano solo acidi grassi normali, dei quali almeno il 50-60% insaturi, a catena lunga con numero pari di atomi di carbonio. Nei ratti convenzionali almeno il 70% degli acidi grassi fecali erano saturi e inoltre se ne trovavano diversi peculiari non identificati.

Il quadro degli steroli neutri e degli acidi biliari fecali dei ratti *germ-free* mostrava solamente steroli endogeni ed esogeni non modificati e acidi biliari primari coniugati, mentre la microflora dei ratti convenzionali svolgeva una serie di reazioni di deconiugazione, deidrossilazione, ossidazione e riduzione, dando così origine ad una miscela molto complessa di steroli e di acidi biliari.

Applicazioni

Gli animali gnotobiotici (sia quelli *germ-free* che quelli gnotoforici) e le tecniche relative sono di notevole importanza per le loro applicazioni a campi diversi della scienza (tab. I). Gli animali gnotobiotici hanno dato un grande contributo nel campo della medicina e della biologia, quale ottimo strumento di ricerca, in particolare, per problemi di immunologia, di malattie infettive e dentarie, di carcinogenesi, di biologia delle radiazioni, etc. Lo studio dell'animale *germ-free* può fornirci di per sé la chiave per aprire porte, finora chiuse, su una scienza pura della vita. Per questa ragione è certamente giustificato chiamare g. la disciplina che cerca di conoscere l'essenza della vita *germ-free*.

Gli studi ecologici sui rapporti fra un animale ospite e la sua flora batterica contribuiranno al miglioramento degli animali domestici e da esperimento. L'applicazione delle tecniche gnotobiotiche alla medicina clinica ha aperto strade nuove per un trattamento profilattico e terapeutico più efficace di particolari malattie, quali la leucemia acuta, il morbo di Hodgkin, le ustioni, le malattie allergiche, i disordini immunologici e così via.

V. anche: ANIMALI DA LABORATORIO (I, 2318).

Bibliografia

- Crabbé et al., *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1968, 34, 362.
 Eyssen H., *Symposia, IX Int. Congr. for Microbiology*, 1966, Jvanoski Institute of Virology, Moscow.
 Gordon H. A., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 147, 85.
 Kim Y. B., Bradley S. G., Watson D. W., *J. Immunol.*, 1966, 97, 52.
 Levenson S. M., Crowley L. V. et al., *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 2061.
 Miyakawa M., Sumi Y. et al., *Acta Haematol. Jpn.*, 1969, 32, 501.
 Poillard M. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1964, 116, 967.
 Reddy B. S., Westmann B. S., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1966, 113, 609.
 Sell S., *J. Immunol.*, 1964, 92, 559.
 Westmann B. S., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 78, 175.

MASASUMI MIYAKAWA

GOCCE: V. FARMACEUTICHE FORME (VI, 778).

GOLGI, APPARATO DI: V. CELLULA (III, 1367).

GOMITO

F. coude. - I. elbow. - T. Ellbogen. - S. codo.

SOMMARIO

Premesse di anatomia (col. 508). - Cenni di meccanica articolare (col. 513). - Malformazioni congenite (col. 513). - Fratture (col. 515): Sintomatologia. - Terapia. - Complicazioni. - Lussazioni (col. 520): Sintomatologia. - Terapia. - Processi infiammatori (col. 522): Artriti e osteoartriti acute. - Artriti croniche. - Tubercolosi. - Artrosi e artropatie (col. 526). - Corpi mobili endoarticolari (col. 527). - Gomito clondolante (col. 528). - Igromi (col. 529). - Epicondilitis (col. 529). - Nevrite cronica o tardiva del nervo ulnare (col. 530). - Tumori (col. 530). - Anchilosi (col. 531). - Note di tecnica operatoria (col. 533).

Premesse di anatomia

Il gomito è una complessa diartrosi che unisce il braccio all'avambraccio. Vi partecipano tre segmenti ossei: l'omero, il radio e l'ulna, i quali si pongono in reciproco rapporto configurando tre articolazioni semplici: la omero-ulnare, la omero-radiale e la radio-ulnare prossimale.

Le superfici articolari dell'omero, situate nella sua epifisi distale, sono rappresentate medialmente dalla troclea e lateralmente dal condilo o capitello, separati da una doccia intermedia o condilotrocleare (fig. 1).

La troclea ha la forma di una puleggia il cui maggior asse è orientato quasi perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'omero. La gola della puleggia non si dispone infatti secondo un piano perfettamente sagittale, ma si dirige obliquamente dal basso in alto e in senso medio-laterale. Questa obliquità è inoltre più pronunciata dorsalmente che non ventralmente, per cui, nel complesso, il suo orientamento è del tipo elicoidale. Dei due versanti della puleggia, infine, quello mediale sorge più in basso rispetto a quello laterale. Il condilo è costituito da una sporgenza emisferica leggermente appiattita in senso trasversale. La doccia condilotrocleare partecipa anch'essa all'articolazione prendendo rapporti con il versante mediale del capitello radiale.

Superiormente a queste superfici articolari si riscontrano, dal lato ventrale, due depressioni: la fossa coronoidea, al di sopra della troclea, e la fossa sopra-condiloidea o radiale, al di sopra del condilo, destinate ad accogliere rispettivamente il processo coronoideo dell'ulna e il capitello del radio nei movimenti di flessione. Dorsalmente, al di sopra della troclea, trovasi un'unica depressione, la fossa olecranea, che accoglie il becco dell'olecrano ulnare, nei movimenti di estensione.

L'epifisi distale dell'omero presenta, inoltre, da ambo i lati, una eminenza sopraparticolare. Esse si denominano rispettivamente epitroclea, quella mediale, ed epicondilo, quella laterale.

L'ulna presenta nella sua epifisi prossimale due superfici articolari rispettivamente per la troclea omerale e per il radio (fig. 1). La superficie che si articola con la troclea è data dall'incisura trocleare o sigmoidea delimitata supero-posteriormente dall'olecrano e infero-anteriormente dal processo coronoideo. L'incisura è foggata in maniera complementare rispetto alla troclea omerale. Per il radio, l'ulna presenta, sul versante laterale del processo coronoideo, una piccola incisura semilunare o radiale a grande asse anteroposteriore.

Il radio presenta anch'esso sulla sua epifisi prossimale due superfici articolari (fig. 1). Con il condilo omerale si

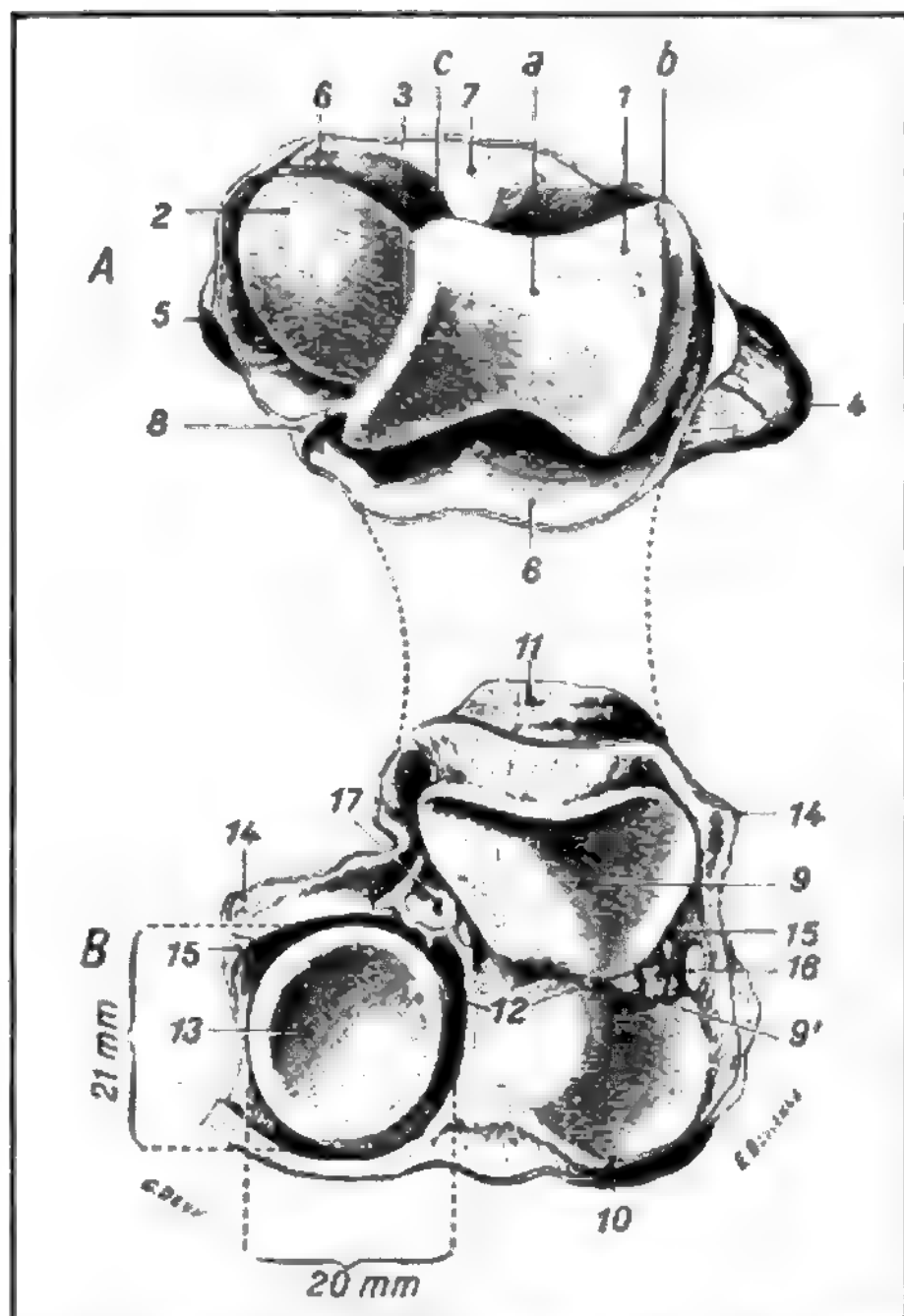


Fig. 1. Superfici articolari del g., ciascuna con il suo contorno capsulare; lato destro. La capsula articolare venne incisa nella parte di mezzo e su tutto il suo contorno per permettere l'allontanamento delle superfici articolari; le due linee punteggiate indicano il modo di corrispondenza delle due metà della capsula. A) Superficie omerale, vista dal basso. 1) troclea dell'omero con a) gola; b) margine mediale; c) margine laterale; 2) condilo omerale; 3) solco condilo-trocleare; 4) epitroclea; 5) epicondilo; 6) capsula articolare; 7) setto verticale, che si porta dalla capsula ad una cresta ossea, che separa la fossa sopracondiloidea dalla fossa coronoidea; 8) altro setto che si porta dietro al solco condilotrocleare. B) Superficie dell'avambraccio, vista dall'alto. 9) Incisura trocleare; 9') suo solco trasversale; 10) processo coronoideo; 11) olecrano; 12) incisura radiale; 13) cavità glenoidea del radio; 14) capsula articolare; 15) orletto omeroradiale; 16) orificio dal quale esce, nella estensione dell'avambraccio sul braccio, un batuffolo di grasso (15'); 17) frangia sinoviale. (Du Testut e Latarjet).

articola la superficie superiore del capitello radiale, su cui trovasi una depressione emisferica, la *fossetta glenoidea* del capitello radiale, mentre con l'incisura radiale dell'ulna si articola la circonferenza del capitello stesso.

Tutte le superfici articolari sono rivestite da cartilagine articolare (v. ARTICOLAZIONI).

L'articolazione omero-ulnare è un ginglimo angolare o trocleare, o trocleoartrosi (v. ARTICOLAZIONI), la cui caratteristica è quella di permettere soltanto il movimento di flessoestensione, che si svolge secondo l'asse maggiore della troclea.

L'articolazione omero-radiale è una condiloartrosi (v. ARTICOLAZIONI) particolare in quanto permette soltanto dei movimenti di scivolamento e di rotazione che si combinano variamente sia nella flessoestensione sia nella pronosupinazione.

L'articolazione radio-ulnare prossimale è un ginglimo laterale ■ trocoide (v. ARTICOLAZIONI) che permette il solo movimento di rotazione del capitello del radio secondo il proprio asse longitudinale. Ciò è reso possibile anche dall'esistenza di un *legamento anulare* (fig. 2), il quale, essendo teso dal versante anteriore al versante posteriore dell'incisura radiale dell'ulna, delimita con essa una circonferenza che racchiude nella propria concavità la circonferenza del capitello radiale. A limitare il movimento di rotazione del radio vi è invece il *legamento quadrato* (del Denucé), teso tra gli opposti margini di radio e ulna, subito al di sotto delle superfici articolari, e per un'estensione di 10-12 mm. Le sue fibre si tendono, avvolgendosi attorno al collo del radio, sia in supinazione sia in pronazione, mentre sono rilasciate in posizione di riposo cioè di semipronosupinazione (mano con il palmo rivolto medialmente, pollice in avanti).

Le tre articolazioni sono avvolte da un'unica capsula articolare che delimita così un'unica cavità articolare.

La *capsula fibrosa* (figg. 3 e 4) s'inserisce sull'omero un po' oltre i limiti delle superfici articolari, comprendendo anche le fossette coronoidea, radiale e olecranica ed escludendo invece le eminenze soprarticolari. Sul radio s'inserisce sul collo anatomico escludendo la tuberosità bicipitale; sull'ulna segue i margini dei processi coronoideo e olecranico.

La *membrana sinoviale*, dopo aver tappezzato la superficie interna della capsula fibrosa, si riflette sulle ossa, che riveste sino al limite delle cartilagini articolari. Si formano in alcuni punti dei recessi o sfondati di cui i più evidenti si trovano in avanti nelle fossette coronoidea e radiale, indietro nella fossetta olecranica (recesso sottotrocleare) e in basso, attorno al capitello del radio (recesso periradiale).

I *legamenti* che rinforzano la capsula articolare si distinguono in *anteriore*, *posteriore* e *lateral*. Sia anteriormente sia posteriormente non sono di particolare rilevanza essendo costituiti da semplici ispessimenti della stessa capsula articolare. Sui lati, invece, si descrivono due robusti apparati legamentosi: i *legamenti collaterali*.

Il *legamento collaterale mediale o ulnare* (fig. 3) consta di tre distinti fasci: anteriore, medio e posteriore, i quali, di-



Fig. 2. Ulna, col suo legamento anulare. 1) ulna destra vista dall'avanti e lateralmente; 2) olecrano; 3) processo coronoideo; 4) legamento anulare. (Da Testut e Latarjet).

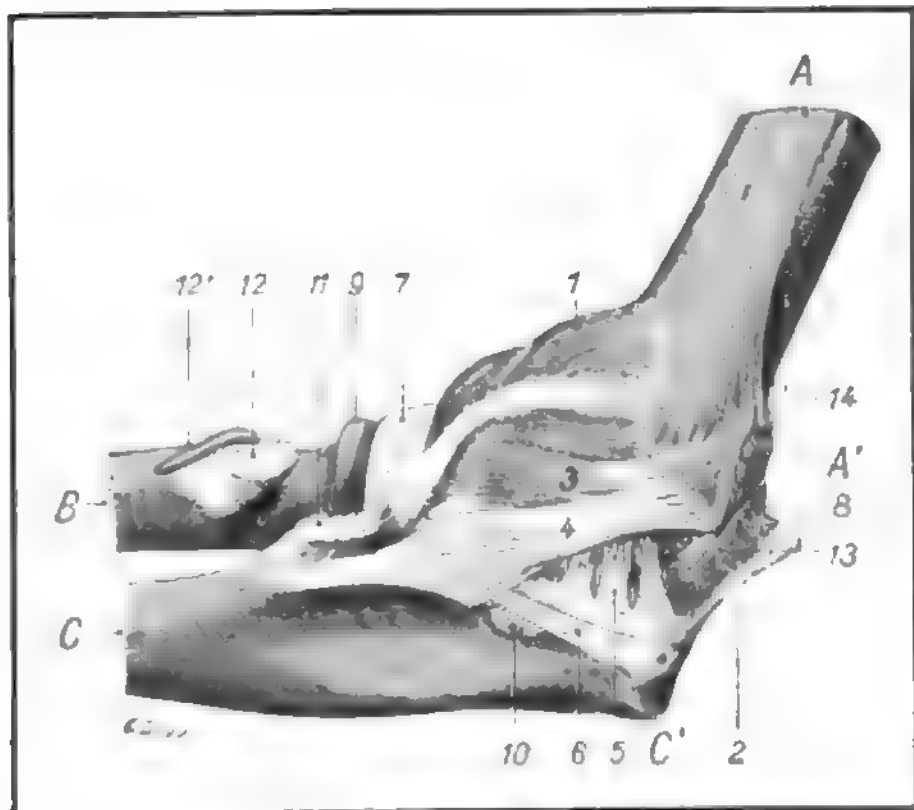


Fig. 3. Articolazione del g. di destra, vista dal lato mediale (cavità articolare riempita di sego). A) Omero, con A') epitroclea; B) radio; C) ulna, con C') olecrano. 1) Legamento anteriore; 2) legamento posteriore; 3) fascio anteriore del legamento collaterale ulnare; 4) fascio medio; 5) fascio posteriore, attraverso le cui smagliature passano delle estroflessioni della sinoviale; 6) fascio arciforme o legamento del Cooper; 7) legamento anulare; 8) estroflessione posteriore della sinoviale; 9) estroflessione anteriore o periradiale; 10) ammasso celluloadiposo, corrispondente al solco trasversale della incisura trocleare; 11) tendine del muscolo brachiale; 12) tendine del muscolo bicipite, con 12') la sua borsa sinoviale; 13) tendine del muscolo tricipite; 14) nervo ulnare. (Da Testut e Latarjet).

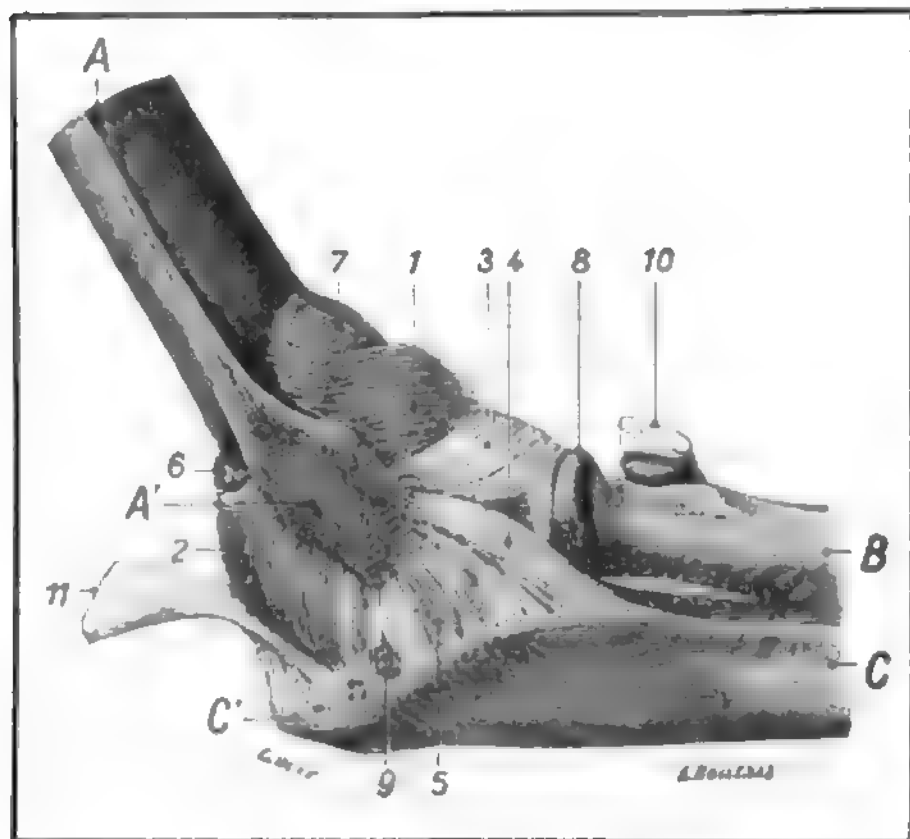


Fig. 4. Articolazione del g. di destra, vista lateralmente; avambraccio in pronazione (cavità articolare riempita di sego). A) Omero, con A') epicondilo; B) radio; C) ulna, con C') olecrano. 1) Legamento anteriore; 2) legamento posteriore; 3) fascio anteriore del legamento collaterale radiale; 4) fascio medio; 5) fascio posteriore; 6) estroflessione posteriore della sinoviale; 7) idem anteriore; 8) idem inferiore o periradiale; 9) piccola estroflessione della sinoviale, corrispondente all'estremità laterale del solco trasversale della incisura trocleare; 10) tendine del muscolo bicipite con la sua borsa sinoviale; 11) tendine del muscolo tricipite, tirato indietro. (Da Testut e Latarjet).

partendosi a ventaglio dall'epitroclea, si dirigono: l'anteriore sul versante anteriore del processo coronoideo, il medio sul suo versante mediale e il posteriore sul margine mediale dell'olecrano. Insieme ai tre fasci principali si suole descrivere, come parte integrante del legamento collaterale ulnare, anche il *legamento di Cooper*, costituito da fasci tesi tra i margini mediali dei processi coronoideo e olecranico.

Il *legamento collaterale laterale o radiale* (fig. 4) consta anch'esso di tre fasci, anteriore, medio e posteriore, i quali s'inseriscono sull'epicondilo, da cui si ripartiscono a ventaglio andandosi ad inserire: l'anteriore sul versante anteriore dell'incisura radiale dell'ulna, il medio sul legamento anulare e sul versante posteriore dell'incisura radiale, e il posteriore sul margine laterale dell'olecrano.

Rapporti. - Ventralmente il g. è ricoperto da formazioni muscolari e tendinee che si dispongono in modo da formare tre rilievi (laterale, medio e mediale) separati da due solchi (mediale e laterale) obliqui e convergenti distalmente in maniera tale da configurare una V (fig. 5).

Il rilievo laterale è dovuto al gruppo di muscoli laterali dell'avambraccio (muscoli brachioradiale, estensori radiali lungo e breve del carpo); il rilievo medio è dovuto al tendine del muscolo bicipite, che si porta verso la tuberosità del radio, e al sottostante muscolo brachiale anteriore, che si porta verso il processo coronoideo dell'ulna; il rilievo mediale è dovuto al gruppo dei muscoli epitrocleari (pronatore rotondo, flessore radiale del carpo, palmare lungo, flessore ulnare del carpo e flessore superficiale delle dita).

Nel solco mediale decorre il fascio vascolonervoso del braccio costituito dai vasi brachiali, che qui si dividono in vasi radiali e ulnari, e dal nervo mediano.

La porzione prossimale del solco laterale contiene il

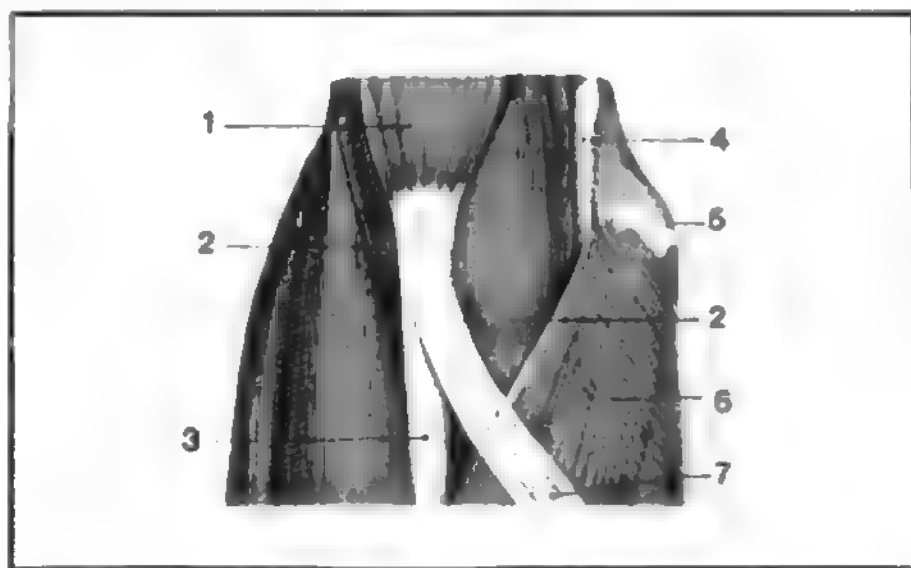


Fig. 5. Muscoli della regione del g., strato superficiale. 1) Muscolo bicipite; 2) muscolo brachiale; 3) tendine terminale del muscolo bicipite; 4) setto intermuscolare mediale; 5) epitroclea; 6) gruppo dei muscoli epitrocleari; 7) espansione aponeurotica del bicipite (laxer fibroso). (Da Testut e Latarjet, modificata).

nervo radiale, che qui si divide nei suoi due rami terminali, il superficiale e il profondo. Il ramo superficiale prosegue in basso nello stesso solco, seguendo il muscolo brachioradiale, mentre il ramo profondo diviene posteriore attraversando i fasci del muscolo supinatore breve.

I principali rapporti posteriori sono rappresentati dall'inserzione del muscolo tricipite sull'olecrano, dal rilievo del gruppo dei muscoli epicondiloidei (supinatore breve, anconeo, estensore ulnare del carpo, estensore comune delle dita ed estensore proprio del mignolo), e

dal passaggio del nervo ulnare nella doccia epitrocleo-olecranica.

Vasi e nervi. — La regione del g. è irrorata da una ricca rete arteriosa cui contribuiscono numerose arterie sia dal versante mediale (arterie collaterali ulnari, rami dell'arteria brachiale e arterie ricorrenti ulnari, rami dell'arteria ulnare) sia dal versante laterale (arterie collaterali radiale e media, rami terminali dell'arteria brachiale profonda; arteria ricorrente radiale, ramo dell'arteria radiale e arteria ricorrente interossea, ramo dell'arteria interossea dorsale) (V. ARTERIE).

Si ricorda altresì che nel tessuto sottocutaneo della regione, soprattutto dal lato volare, vi è l'importante dispositivo venoso superficiale che qui converge nelle vene cefalica, basilica e mediana del g.

L'innervazione sensitiva del g. è assicurata da una serie di ramuscoli provenienti dai nervi muscolocutaneo, mediano, ulnare e radiale del plesso brachiale.

Cenni di meccanica articolare

L'articolazione del g. permette essenzialmente il movimento di flessoestensione, partecipa a quello di pronosupinazione, mentre sono possibili, anche se in misura piuttosto limitata, movimenti di lateralità.

In posizione di massima estensione gli assi longitudinali del braccio e dell'avambraccio formano un angolo, aperto in avanti, di 180°. In casi particolari (ad es. di lassità legamentosa, di brevità del becco dell'olecrano o di particolare profondità della fossetta olecranica) e più facilmente nel bambino e nella donna, è possibile un'iperestensione per ulteriori 10°. In individui in cui l'olecrano è particolarmente robusto il movimento è meno esteso.

A causa della particolare disposizione obliqua dell'asse della troclea omerale i due assi longitudinali del braccio e dell'avambraccio non si allineano perfettamente, deviando l'asse dell'avambraccio leggermente in fuori rispetto all'asse del braccio. Si forma quindi tra i due un angolo molto ottuso aperto in fuori (valgismo fisiologico del g.).

La massima flessione consentita è di 140-150° venendo frenata, oltre che dai legamenti, anche dall'incontro delle masse muscolari ventrali brachiali e antibrachiali e dal contatto del processo coronoideo dell'ulna e del capitello del radio con il fondo delle rispettive fossette omerali.

Al movimento di pronosupinazione il g. partecipa mediante le articolazioni del radio con l'omero e con l'ulna. In esse si permette al capitello radiale di ruotare secondo il proprio asse longitudinale, passante per il centro della cavità glenoidea.

I movimenti di lateralità, infine, pur dimostrabili, sono oltremodo limitati sia dalla particolare conformazione delle superfici articolari, sia dalla robustezza dei legamenti collaterali.

V. anche: ARTO (II, 1119); AVAMBRACCIO (II, 1704); BRACCIO (III, 111); BRACHIALE PLESSO (III, 161).

Bibliografia

Benninghoff A., Goertler K., *Trattato di anatomia umana*, 1972, Piccin, Padova.
Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1971, UTET, Torino.

TINDARO RENDA

Malformazioni congenite

Nella parte inferiore della faccia volare dell'omero si può sviluppare un'escrescenza ossea piramidale il cui apice si dirige in senso distale: il *processo sovraepitrocleare dell'omero*, dal quale parte un fascetto fibroso

che va a fissarsi sul margine superiore dell'epitroclea, circoscrivendo un anello osteofibroso in cui possono passare il nervo mediano, l'arteria ulnare e talora l'arteria radiale. La malformazione ha carattere ereditario dominante.

La presenza di *sesamoidi sottoepitrocleari* è evenienza estremamente rara; unici o multipli, essi hanno sempre sede extracapsulare e possono rappresentare un casuale reperto radiografico.

La *sinostosi congenita del g.*, o aplasia ereditaria del g., estremamente rara, di solito bilaterale, ha carattere di familiarità ed ereditarietà dominante semplice. La fusione può essere totale (omero, radio, ulna) o parziale (omero-radio o omero-ulna, radio-ulna a livello della articolazione radio-ulnare prossimale [fig. 6, a sinistra]). La terapia nei casi monolaterali tende a porre in buon atteggiamento funzionale il g. mediante un'osteotomia; nelle forme bilaterali in presenza di muscoli validi si potrà ricorrere ad un'artroplastica eventualmente associata a trasposizione degli epitrocleari (Camera).

La *lussazione congenita totale del g.* è una malformazione rarissima e si accompagna di solito a gravi difetti di sviluppo scheletrico; più frequente è invece la *lussazione congenita del radio*. Le osservazioni note nella letteratura sono circa un centinaio. Predilige il sesso maschile ed è più spesso unilaterale. La patogenesi più accreditata è quella dell'ipoplasia congenita dell'ulna: il fattore ereditario è stato osservato in parecchi casi. In conseguenza del ridotto accrescimento dell'ulna, il radio è spinto fuori e si lussa all'esterno e per lo più posteriormente. Si è osservata anche qualche lussazione latero-anteriore (fig. 6). La lussazione del radio è quindi secondaria all'ipoplasia ulnare: è quest'ultima, pertanto, che va considerata lesione congenita, non la lussazione che ne è una conseguenza e che si forma per l'accrescimento ineguale. Le anomalie, infatti, si manifestano verso i 5-10 anni.

Questa malformazione non provoca gravi danni funzionali: l'indicazione terapeutica riguarda il difetto estetico,

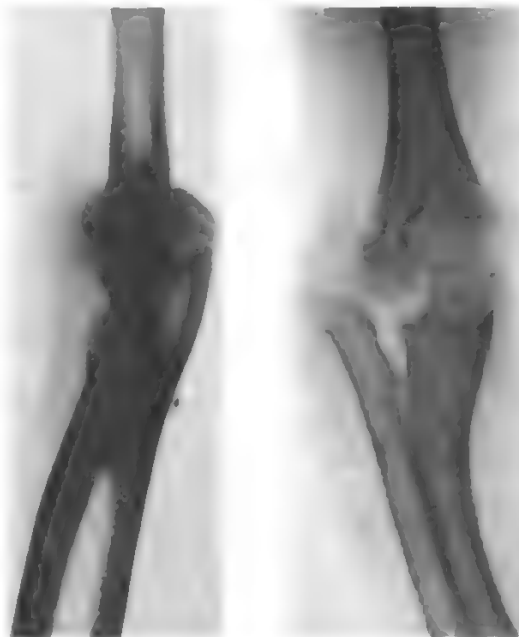


Fig. 6. A sinistra: sinostosi radio-ulnare congenita a livello della articolazione radio-ulnare prossimale. A destra: lussazione congenita del radio. (Osservazione R. Zanoli).

che è piuttosto notevole. La cura è chirurgica e consiste nella resezione del capitello radiale.

Altre malformazioni congenite molto rare sono la *patella cubiti*: formazione ossea congenita intratricipitale, e l'*olecrano bi- o tripartitico*, che si presentano esclusivamente come reperti radiografici e non comportano alcun disturbo funzionale.

Il g. è anche frequentemente interessato nell'*artrogriposi* (v.) o *rigidità congenite multiple*. Quest'affezione si può presentare sotto quadri clinici diversi, per localizzazione; le rigidità possono essere in flessione o in estensione; a volte l'anchilosi articolare è completa; in altri casi si hanno rigidità di diversa entità nelle singole articolazioni. La malformazione è presente alla nascita, non se ne conosce ancora la genesi. Sono deformità fortunatamente infrequenti. L'esame radiografico è spesso negativo, in quanto non rileva alterazioni strutturali dei capi ossei; quando è positivo mostra una fusione ossea omeroulnare che, qualche volta, interessa anche il radio. Anche le poche documentazioni anatomopatologiche confermano la sede prevalentemente extrarticolare delle lesioni, a carico soprattutto dei muscoli che si presentano ipoplasici e talvolta aplasici.

La *prognosi* dell'artrogriposi è sfavorevole. Per quanto concerne la *terapia* si può intervenire incruentamente tentando il raddrizzamento con apparecchi gessati correttivi, a tappe o mediante trazioni elastiche progressive, allorché non esiste un blocco osseo. Le cure chirurgiche (tenotomie, miotomie, osteotomie, etc.) possono correggere le attitudini viziate e riportare l'articolazione del g. in un atteggiamento funzionale che meno disturbi il malato. Consigliabile soprattutto la mobilizzazione manuale precoce, progressiva e a lungo protratta per tentare di ridare o di ampliare i movimenti, perché le artroplastiche, date le gravi deficienze muscolari che accompagnano costantemente queste rigidità, possono esporre a gravi insuccessi per articolazioni ballanti o per ripristino della rigidità.

Fratture

Le fratture del g. comprendono:

Fratture dell'estremo inferiore dell'omero	{	fratture sovracondiloidee	{	troclea	
		fratture bicondiloidee		condilo esterno	
		fratture unicondiloidee		dell'epicondilo	
		fratture epicondiloidee		dell'epitroclea	
Fratture dell'epifisi superiore del radio	{	distacchi epifisari		della testa	
				del collo	
				dell'olecrano	
Fratture dell'epifisi superiore dell'ulna	{			della coronioide	

Le fratture *sovracondiloidee* sono le più gravi e le più frequenti. Avvengono per un trauma diretto o indiretto, per una caduta sul g., o, più spesso, sul palmo della mano. Avvengono con un meccanismo di *iperestensione* (il più frequente) o di *flessione*. A seconda dell'entità del trauma si possono osservare fratture senza spostamento, con modico spostamento o con grave spostamento.

Lo spostamento dei frammenti è diverso a seconda del diverso meccanismo con cui è avvenuta la frattura. Nelle

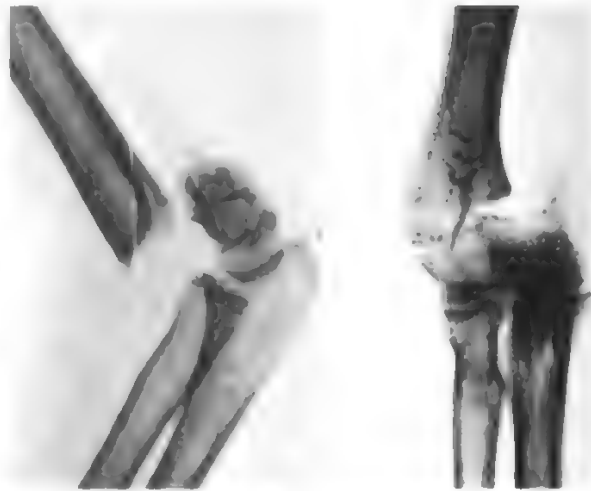


Fig. 7. A sinistra: frattura sovracondiloidea dell'omero. A destra: frattura sovracondiloidea dell'omero con dislocazione laterale. (Osservazione R. Zunoli).

fratture da *iperestensione* il frammento distale si sposta indietro e il diafisario in avanti (fig. 7, a sinistra); la rima di frattura è obliqua in basso e in avanti; nelle fratture per *flessione* il frammento diafisario si sposta posteriormente e quello epifisario in avanti; la rima di frattura ha un'obliquità inversa alla precedente. Nelle fratture gravi si associa di frequente uno spostamento laterale (fig. 7, a destra), talvolta una rotazione. Vi sono casi in cui la dislocazione del frammento diafisario è così ampia che il rivestimento cutaneo risulta interrotto.

Le fratture *sovracondiloidee* sono più frequenti nel bambino, quelle *bicondiloidee* nell'adulto. Queste ultime si possono considerare una varietà delle sovracondiloidee, in cui una linea di frattura separa i due condili. Questa linea può essere a T, a Y, a V. Sono di solito conseguenza di un trauma diretto e per lo più violento. Se la frattura è alta, si ha uno spostamento del frammento diafisario; di questo o quel frammento epifisario, o di entrambi, se la rima di frattura è bassa. Non è infrequente una penetrazione a cuneo della diafisi nei due condili. È frattura intrarticolare con lesioni capsulo-legamentose e muscolari, quasi sempre cospicue.

Le fratture *unicondiloidee* sono dovute soprattutto a trauma indiretto. Avvengono per una caduta sul palmo della mano o sul g., attraverso il capitello radiale per il condilo esterno, o dall'estremo dell'ulna per la troclea. È largamente più frequente quella del condilo esterno: la linea di frattura di questo condilo è per lo più a decorso obliquo e lo distacca *in toto*, con o senza spostamento a seconda della violenza del trauma; la linea di frattura della troclea è pure obliqua e di solito la interrompe a metà. Una varietà di frattura del condilo esterno è quella dell'*eminenza capitata* (fig. 8, A) nella quale la rima di frattura interessa la parte articolare del condilo. La frattura può essere parziale o totale. Il frammento articolare si sposta in avanti e in alto ruotando anche di 90°.

Le fratture dell'*epitroclea* e dell'*epicondilo* sono di due tipi: il distacco puro (fig. 8, B e C) e la frattura parziale o totale dell'*eminenza ossea*. Mentre le prime sono abbastanza frequenti, le seconde sono rare. Si osservano per lo più negli adolescenti tra i 7 e i 15 anni. Il meccanismo per lo più è indiretto per una caduta sul palmo della mano o per azione del legamento collaterale o dei muscoli epitrocleari o epicondiloidei che strappano l'apofisi.

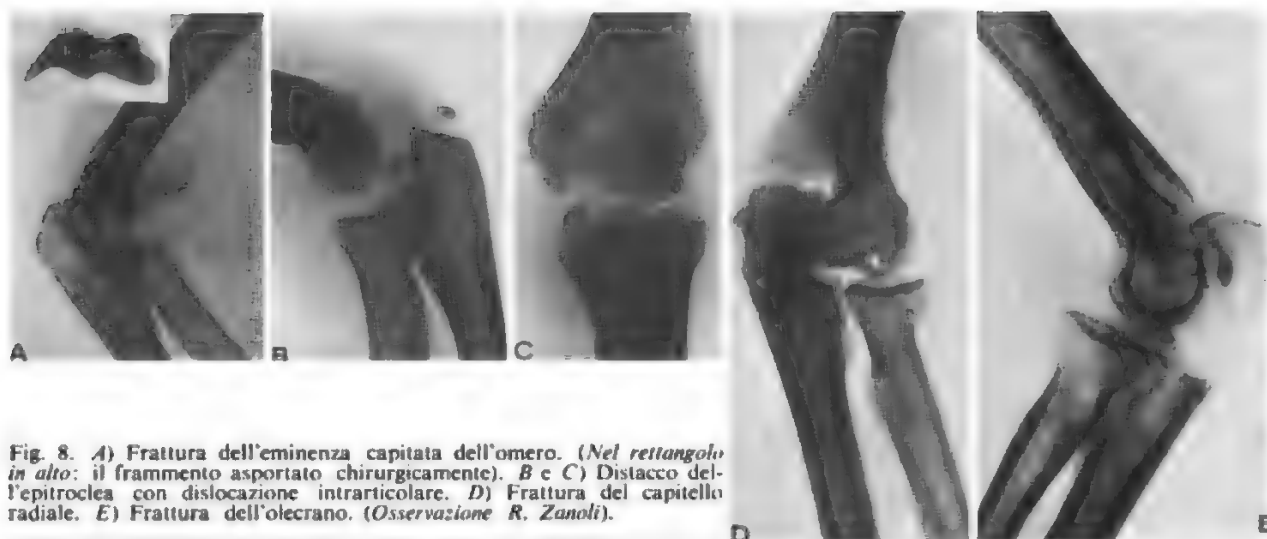


Fig. 8. A) Frattura dell'eminenza capitata dell'omero. (Nel rettangolo in alto: il frammento asportato chirurgicamente). B e C) Distacco dell'epitroclea con dislocazione intrarticolare. D) Frattura del capitello radiale. E) Frattura dell'olecrano. (Osservazione R. Zanoli).

I distacchi epifisari sono possibili sino all'età di 3 o 4 anni; al di là di quest'epoca lo scollamento epifisario trascina con sé costantemente frammenti di diafisi. Il meccanismo di produzione è, nella grandissima maggioranza dei casi, costituito da un movimento di iperestensione forzata in abduzione. Lo spostamento del frammento epifisario avviene per lo più in direzione posteromediale; assai meno frequente è un meccanismo di iperflessione con spostamento anteriore. Sono descritti parecchi casi di distacchi ostetrici, avvenuti durante l'espletamento del parto.

Le fratture dell'epifisi superiore del radio comprendono le fratture del capitello (fig. 8, D) e le fratture del collo; abitualmente sono fratture per trauma indiretto, per caduta sul palmo della mano a g. esteso e valgo, e conseguente urto contro il condilo omerale. Si possono osservare fratture parziali o totali, semplici infrazioni o fratture comminute a scoppio, a seconda dell'entità dell'azione traumatica.

Nelle fratture dell'epifisi superiore dell'ulna si debbono distinguere le fratture dell'apofisi coronoide dalle fratture dell'olecrano (fig. 8, E). Rare le prime, frequenti le seconde. Si può avere la frattura all'apice o alla base dell'apofisi. Di solito queste fratture avvengono per causa indiretta in seguito a caduta sul palmo della mano ad avambraccio esteso, e anche per causa diretta. In entrambe vi è la compartecipazione di una decisa azione muscolare: brachiale anteriore per la coronoide, tricipite per l'olecrano. È l'azione muscolare la responsabile degli spostamenti del frammento fratturato.

Sintomatologia

Nelle fratture sovracondiloidee, bicondiloidee e nel distacco epifisario si ha subito un dolore vivissimo che si accentua ad ogni movimento o tentativo di movimento. Impotenza funzionale assoluta con motilità preternaturale e crepitio. Quando vi è spostamento, la deformità è sufficiente, nelle prime ore dopo il trauma, a porre la diagnosi; la sporgenza dell'osso spostato si osserverà anteriormente o posteriormente, soprattutto se accompagnata da uno spostamento laterale. Ben presto la tumefazione, accompagnata da eventuali ecchimosi e flittene, maschererà ogni rapporto osseo.

Nelle lesioni circoscritte del g. la tumefazione prevale sul lato esterno nelle fratture del condilo esterno e dell'epicondilo e sul lato interno nelle fratture della troclea

e dell'epitroclea. Vi è dolore squisitamente localizzato; i movimenti passivi dell'articolazione sono sempre possibili, per quanto dolorosi.

Nelle fratture dell'estremo radiale predomina la tumefazione esterna dell'articolazione; il dolore è circoscritto. Risultano limitati e dolorosi soprattutto i movimenti di pronosupinazione. Nelle fratture della coronoide è caratteristico il dolore in sede ulnare; la tumefazione è anteriore e si ha una deviazione del g. in valgismo; limitati i movimenti attivi e passivi di flessione-estensione.

La sintomatologia nelle fratture dell'olecrano è caratterizzata da una tumefazione posteriore e da dolore localizzato. Si apprezza un crepitio osseo e si può palpare il frammento staccato. Nei casi di diastasi è possibile affondare il dito fra i due frammenti. Limitati, in quanto dolorosi, i movimenti di flessione-estensione; abolita l'estensione attiva.

La radiografia è un esame complementare di capitale importanza che non deve mai mancare. Deve essere sempre eseguita nelle due proiezioni ortogonali per confermare la diagnosi clinica e per precisare la frattura nei suoi particolari, nei suoi spostamenti, etc.

Terapia

Nelle fratture sovracondiloidee e bicondiloidee, quando non vi sia spostamento, è sufficiente un apparecchio gessato a g. flesso a 90° per 20 giorni. Nei casi con spostamento dei frammenti ci si deve preoccupare della riduzione con manovre manuali, in anestesia locale o generale, sotto controllo radioscopico. Qualora la scomposizione della frattura sia notevole o la frattura arrivi all'osservazione dopo qualche giorno, si deve affidare la riduzione alla trazione transcheletrica sull'olecrano; ottenuto l'affrontamento più perfetto possibile, si confeziona l'apparecchio gessato. La cura chirurgica va riservata a casi eccezionali, quando la frattura è irriducibile con le manovre sopra ricordate, e ai casi con complicazioni vascolari, nervose, etc.

Nelle fratture unicondiloidee e nelle fratture dell'epitroclea, dell'epicondilo, del capitello radiale, dell'olecrano l'indicazione chirurgica è più frequente perché, qualora non si ottenga un'esatto affrontamento con le manovre manuali, è consigliabile la riduzione con osteosintesi o l'asportazione del frammento staccato. Alla semplice immobilizzazione si ricorrerà nelle fratture senza spostamento.

Un particolare cenno meritano le *fratture esposte* e quelle *da arma da fuoco*. In entrambi i casi l'indirizzo che non ammette deroga è che ferita e frattura debbano ricevere cura immediata e contemporanea. Se il ferito giunge entro le prime 6-10 h si deve praticare la sutura primaria, con pulizia accurata dei tessuti mortificati, allontanando solo le schegge ossee completamente staccate e destinate ad essere eliminate, col precipuo intento di essere il più economici possibile, pur mirando alla miglior pulizia della ferita. Gli antibiotici, per via locale e generale, oggi facilitano il compito e aumentano le possibilità di raggiungere la guarigione per prima. Se il traumatizzato giunge tardivamente, quando ogni possibilità di sutura primaria è preclusa, o quando la sepsi è già in atto, si deve aprire ampiamente la ferita si da assicurare un completo drenaggio. Terminata la pulizia chirurgica si deve pensare a contenere la frattura ridotta e ad immobilizzarla con apparecchio gessato. Se la frattura è stata provocata da un proiettile la ferita è puntiforme ed è controindicato ogni intervento chirurgico: è sufficiente asportare il proiettile, se è ritenuto, e limitarsi alla medicazione della ferita cutanea. Devono seguire immediatamente la riduzione della frattura e la sua immobilizzazione. Se la frattura articolare è molto comminuta, ampiamente aperta, e il drenaggio appare problematico, si ha nella resezione articolare un intervento utilissimo che può risparmiare molte amputazioni.

Complicazioni

Sono da ricordare: le lesioni nervose immediate o tardive, le deformità in varo o in valgo del g., le ossificazioni posttraumatiche, la paralisi ischemica di Volkmann.

Una compressione immediata del nervo radiale si può osservare nelle fratture sovracondiloidee per l'azione dello spostamento del moncone diafisario; meno frequenti sono quelle del nervo mediano o ulnare. Nella grande maggioranza dei casi sono lesioni da compressione, non da sezione, e regrediscono rapidamente una volta ridotto il frammento che determina la compressione. Una lesione nervosa *tardiva* è quella del nervo ulnare, che sorge talvolta a distanza di molti anni dalla frattura. La cattiva riduzione o disordini dell'osteogenesi determinano la comparsa di g. valgo, che provoca una sofferenza per stiramento del nervo ulnare. Oltre al g. valgo si può osservare un g. varo, che si produce con gli stessi meccanismi: insufficiente riduzione o alterata osteogenesi. Di solito queste

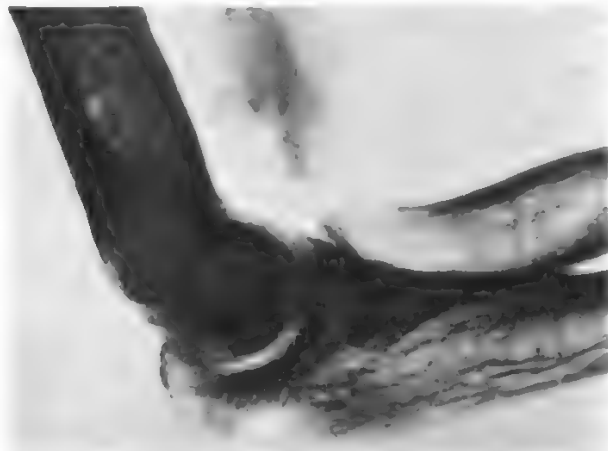


Fig. 9. Ossificazione posttraumatica. (Osservazione R. Zanoli).

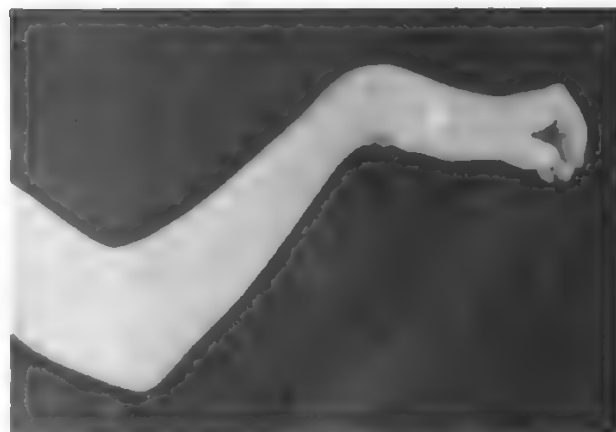


Fig. 10. Deformità della mano nella paralisi ischemica di Volkmann. (Osservazione R. Zanoli).

deformità (valgismo e varismo) non provocano disturbi funzionali oltre a quelli sopracennati. Molte volte si è chiamati a correggerli per il danno estetico o, nell'età adulta, per le artrosi deformanti a cui sono più facilmente predisposte queste articolazioni a motilità abnorme.

Le *ossificazioni* (fig. 9) sono un triste appannaggio che di frequente compromette il buon risultato di un'ottima riduzione. Si localizzano, per lo più, nel brachiale anteriore o nel bicipite. Sono la conseguenza di una miosite ossificante che si impianta sul muscolo contuso, lacerato, infiltrato di sangue. Hanno forma e dimensioni variabili. Si osservano più frequentemente nei giovani.

Per la cura dobbiamo innanzi tutto abolire il massaggio e la mobilizzazione forzata dell'articolazione cui è molte volte imputabile l'insorgere di questa reazione ossificante, o che, sicuramente, ne aggravano l'evoluzione. Si deve ricorrere alla röntgenterapia (esclusi i soggetti giovani con nuclei di accrescimento non ancora saldati), alla termoterapia e all'asportazione solo tardivamente, quando il processo è sicuramente silente. Se s'interviene in periodo evolutivo la recidiva è sicura.

La più grave complicazione è rappresentata dalla *paralisi ischemica di Volkmann* (v. VOLKMANN, CONTRATTURA DI). La sintomatologia d'allarme è costituita da dolori, mano fredda, edematosa, cianotica. Si faccia soprattutto attenzione al sintomo dolore, che non manca mai, che dopo qualche ora scompare e che può trarre in inganno poiché può far credere ad un miglioramento della situazione, mentre la scomparsa del dolore denota che la paralisi ischemica si è impiantata definitivamente e ha già provocato la perdita della sensibilità. Successivamente, a distanza di pochi giorni, s'instaura una contrattura ad artiglio con polso e dita flesse, mentre la 1ª falange è estesa o iperestesa (fig. 10). Non mancano mai alterazioni circolatorie, della sensibilità, e turbe trofiche della cute e delle unghie.

Come profilassi è consigliabile non ricorrere mai a manovre violente nella riduzione; fare attenzione a non creare compressioni nella confezione dell'apparecchio gessato: sorvegliarlo attentamente nei primi giorni ed essere pronti a rimuoverlo al primo sintomo di sofferenza.

Lussazioni

Il g. è sede frequente di lussazioni. Da una statistica di R. Zanoli risulta una frequenza del 33%, pari ad 1/3 di tutte le lussazioni, e pertanto la lussazione del g. occupa il 2° posto dopo le lussazioni della spalla; se però si considerano

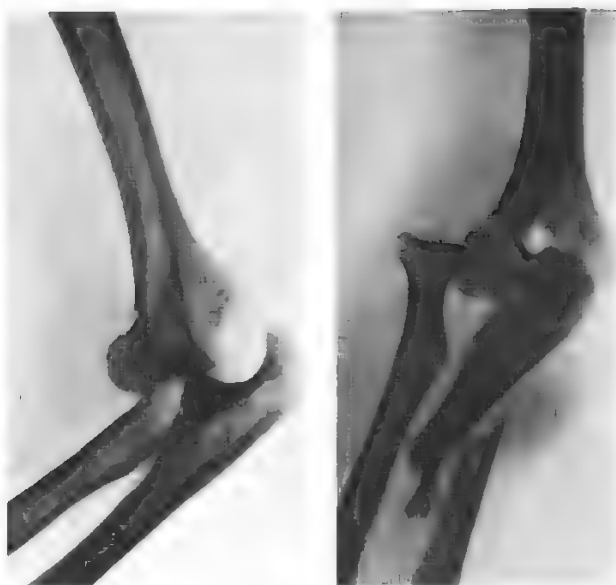


Fig. 11. A sinistra: lussazione posteriore del g. A destra: frattura di Monteggia (frattura dell'ulna e lussazione del radio). (Osservazione R. Zanoli).

solo le lussazioni dell'infanzia e dell'adolescenza, le lussazioni del g. occupano il 1° posto.

La lussazione si produce generalmente per caduta sul palmo della mano con movimento di estensione forzata del g. con avambraccio in supinazione; si determina così una lussazione posteriore (fig. 11, a sinistra), la più tipica e frequente, con varietà posteroesterna e postero-interna se si aggiunge una traslazione in fuori o in dentro. Rare invece le lussazioni del g. anteriori, laterali (interna o esterna), la lussazione divergente e la lussazione isolata del radio. Merita di essere ricordata, per le difficoltà terapeutiche che può presentare, la lussazione del radio associata a frattura dell'ulna, nota sotto il nome di *frattura di Monteggia* (fig. 11, a destra). Si riscontra frattura dell'ulna per lo più all'unione del terzo medio col terzo superiore e la lussazione in avanti della testa del radio. Il meccanismo è un trauma violento, diretto sul margine ulnare dell'avambraccio.

Le lussazioni del g. sono frequentemente (1 caso su 2) associate a fratture parcellari di una delle estremità dei segmenti scheletrici che lo compongono. Questa associazione rende più grave la prognosi e dà origine spesso ad ossificazioni postraumatiche.

Sintomatologia

Il g. è mantenuto in semiestensione (120-130°).

Nelle prime ore dopo il trauma è possibile costatare posteriormente un'abnorme sporgenza sottocute dell'olecrano risalito, e anteriormente una depressione della piega del g. La tumefazione, spesso cospicua, maschererà ben presto la situazione e solo la palpazione potrà palesarci i mutati rapporti anatomici delle sporgenze ossee. Nelle varietà laterali si constaterà una deviazione assiale in valgismo o in varismo a seconda della dislocazione degli estremi radio-ulnari; nella lussazione isolata del radio osserveremo la prominente in sede anormale del capitello radiale.

Il dolore è piuttosto intenso; il malato sostiene l'avambraccio dolorante con la mano sana, perché il minimo movimento provoca sofferenza. Tutti i movimenti sono

assai limitati: si ha un'ampia motilità preternaturale in senso laterale. Nei tentativi di flessoestensione si constata la caratteristica fissazione elastica. Nelle lesioni del capitello sono soprattutto ridotti e dolorosissimi i movimenti di pronosupinazione. L'esame radiografico è indispensabile: conferma la diagnosi clinica e precisa se esistano concomitanti lesioni dei segmenti scheletrici.

La prognosi è in generale favorevole: le complicazioni immediate (fratture) o tardive (ossificazioni) possono essere causa di permanenti rigidità dell'articolazione e talvolta di anchilosi.

Terapia

Deve essere *precocissima*: la riduzione avviene con semplice trazione manuale sull'avambraccio combinata a pressione sull'olecrano e, secondariamente, a flessione del g. È indispensabile eseguire la riduzione in narcosi generale per eliminare ogni contrattura muscolare e ogni azione traumatizzante per manovre forzate, inevitabili se il malato è cosciente. Dopo la riduzione, immobilizzazione in doccia gessata a 90° per 8-10 giorni, o 15-20 se si associano fratture; indi termoterapia e mobilizzazione gradualmente progressiva dell'articolazione. Controindicato il massaggio. Uguale la tecnica per le lussazioni del capitello radiale.

Lussazioni irriducibili e lussazioni inveterate. - Vi sono lussazioni, anche recentissime, del g. e del capitello radiale che non si riducono con le manovre normali sopra ricordate. Si tratta per lo più di lussazioni complicate da fratture nelle quali frammenti ossei si sono interposti tra le superfici articolari. A volte (come avviene spesso per il radio con il legamento anulare) è un'interposizione muscolare o legamentosa che ostacola la riduzione e la rende instabile, tanto da favorire il facile riprodursi della lussazione.

Nelle lussazioni *inveterate* rientrano molte lussazioni irriducibili sin dall'inizio, abbandonate a sé stesse nella fallace illusione di una ripresa funzionale nonostante le profonde modificazioni anatomiche. Più spesso sono lussazioni non riconosciute e quindi non ridotte: la proliferazione connettivale, che viene ad abbracciare i capi articolari, le ossificazioni periarticolari e intramuscolari, le retrazioni muscolari, rendono vano ogni tentativo di riduzione incruenta. In questi casi l'indicazione all'operazione è assoluta. Se le condizioni articolari e periarticolari lo consentono, si deve dare la preferenza alla riduzione semplice. Se, invece, le alterazioni sono così estese che la riduzione è impossibile, si deve ricorrere alla resezione tipica con la tecnica di Ollier: deve essere, cioè, una resezione ampia per consentire la formazione di una solida neoartrosi.

Una lesione tipica dei bambini al di sotto dei 5 anni è la cosiddetta *pronazione dolorosa*: si produce in generale per una trazione sull'avambraccio verso l'alto; il bambino non usa più l'arto, che mantiene in pronazione e piange se si tenta di muovere il g., specialmente se si compiono movimenti di pronosupinazione; la palpazione non rivela punti particolarmente dolorosi e la radiografia è negativa, pertanto il substrato anatomopatologico resta sconosciuto. La riduzione si ottiene eseguendo un rapido movimento di supinazione e flessione dell'avambraccio, facendo contemporaneamente pressione col pollice sulla testa del radio; si apprezza allora un piccolo scatto e se la lesione è recente, il piccolo inizia subito ad usare l'arto (o dopo qualche ora, nei casi che risalgono a qualche giorno).

Processi infiammatori

Artriti e osteoartriti acute

Sono dovute a germi patogeni. L'infezione può giungere all'articolazione con modalità diverse: per via ematogena

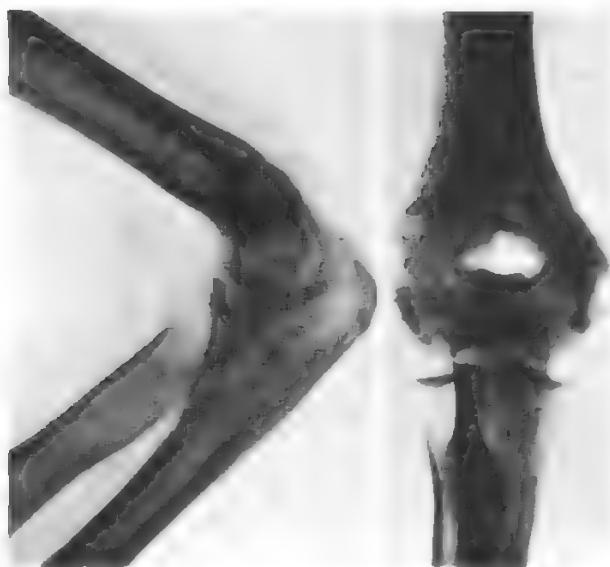


Fig. 12. A sinistra: anchilosi da artrite gonococcica. A destra: osteite luetica dell'epifisi omerale. (Osservazione R. Zanoli).

(tonsillite, favo, foruncolo, focolai bronco-pneumonici, infezione intestinale, blenorragia), per contiguità da processi infiammatori periarticolari, da osteomielite metafisaria che invade l'epifisi e, successivamente, l'articolazione; direttamente per una ferita interessante l'articolazione o per una frattura esposta.

I sintomi, con varianti a seconda del germe e della lesione anatomopatologica, sono pressoché simili a quelli di tutte le artriti: temperatura alta, interessamento dello stato generale, tumefazione e atteggiamento obbligato del g. in una flessione di 120-130°, aumento del calore locale, dolore, riduzione o abolizione di ogni movimento articolare attivo e passivo; ogni tentativo di mobilizzazione accresce il dolore. A seconda della gravità dell'infezione questi segni sono più o meno pronunciati: sintomatologia attenuata nelle forme sierose; grave, a volte gravissima, nelle purulente.

La diagnosi si basa sull'anamnesi, sulla ricerca dell'eventuale focolaio primitivo, sull'esame batteriologico dell'essudato. La prognosi è buona nelle lesioni sierose, se precocemente e adeguatamente curate. Nei casi meno gravi si può avere la *restitutio ad integrum*. Nelle artriti sierofibrinose, e soprattutto in quelle purulente, l'esito è un'anchilosi o una rigidità più o meno cospicua (fig. 12, a sinistra).

Terapia. - Cure generali: oggi gli antibiotici e i preparati chemioterapici hanno migliorato notevolmente l'evoluzione di questi gravi processi infiammatori. Questi farmaci devono essere perciò somministrati generosamente e soprattutto tempestivamente. Un corretto schema di terapia può essere il seguente: paracentesi con grosso ago, evacuazione del pus e lavaggio della cavità articolare con liquidi antibiotici; iniezioni intrarticolari quotidiane con gli antibiotici a cui l'agente infettivo è più sensibile, controllando periodicamente la sensibilità con ripetuti antibiogrammi. Se il processo flogistico persiste o si aggrava si deve eseguire un'artrotomia di drenaggio. Contemporaneamente a queste cure non si dimentichi l'immobilizzazione dell'articolazione in posizione corretta, mediante l'uso di docce gessate, per tutta la fase evolutiva. Risolta la sintomatologia acuta, se non si è avuta una diffusione del processo all'osso subcondrale (osteoartrite), si

deve iniziare la mobilizzazione articolare, progressivamente e con molta prudenza.

La compartecipazione del g. nel reumatismo articolare acuto è frequente. La localizzazione, spesso bilaterale, è un segno collaterale della malattia reumatica. Ci si limita perciò semplicemente a ricordarla, anche perché la cura di questa localizzazione non comporta particolare terapia se non quella dell'infezione generale e le solite cure di assistenza ortopedica per impedire eventuali rigidità in cattiva posizione e per favorire la ripresa funzionale.

Artriti croniche

La localizzazione della lue al g. non è frequente e la si osserva come localizzazione secondaria di un'artrite epifisaria gommosa che ha invaso l'articolazione, o come idrartro cronico, spesso simmetrico, precocemente o tardivamente nel periodo secondario della sifilide (figg. 12, a destra, e 13).

La poliartrite cronica primaria interessa con grande frequenza l'articolazione del g.; tra le grandi articolazioni è quella più colpita, seguita, in ordine di frequenza, da ginocchio, polso, anca e spalla.

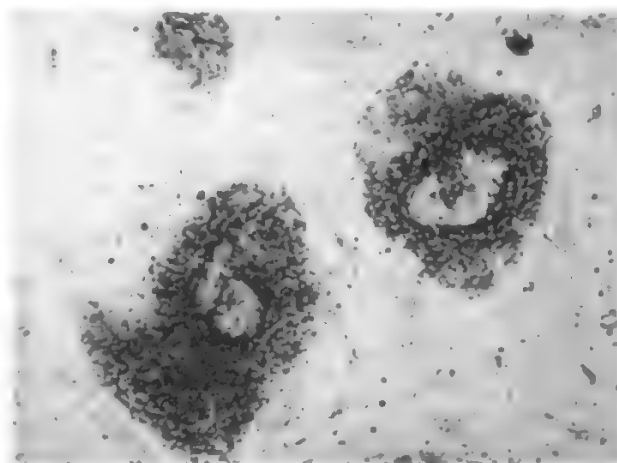


Fig. 13. Reperto istologico di una microgoma luetica. (Osservazione R. Zanoli).

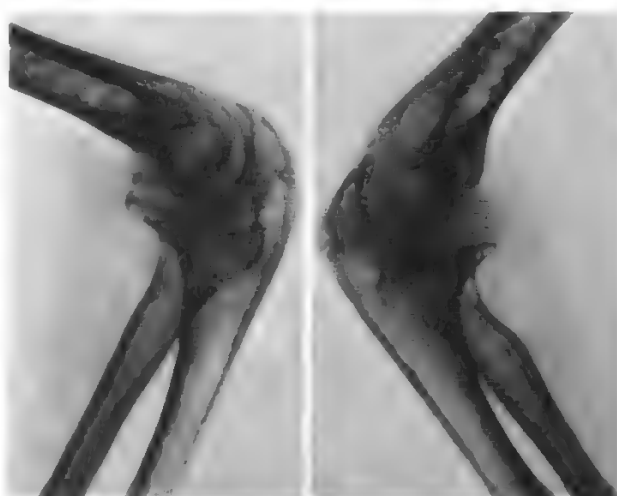


Fig. 14. Reperto radiografico di anchilosi bilaterale in poliartrite cronica primaria. (Osservazione R. Zanoli).

Precoci sono la limitazione funzionale e l'atrofia muscolare, spesso accompagnate da contratture con rigidità parziale o totale, per lo più in atteggiamento di flessione (fig. 14).

L'esame radiografico, negli stadi iniziali, rivela unicamente decalcificazione dei capi articolari; negli stadi più avanzati restringimento o scomparsa della rima articolare, erosioni marginali delle epifisi, atrofia delle corticali, ispessimento delle parti molli, raramente osteofitosi.

Terapia. - Ci si limita alla descrizione delle cure ortopediche che interessano l'affezione: per le cure mediche si rimanda alla trattazione della poliartrite cronica primaria (V. ARTRITE REUMATOIDE).

La *terapia ortopedica* mira alla profilassi delle deformità e delle anghilosi e soprattutto si preoccupa che queste avvengano nel miglior atteggiamento dal punto di vista funzionale che, per il g., è l'angolo retto. Nel periodo di contrattura molto dolorosa si fornisce il malato di una doccia gessata associando infiltrazioni endoarticolari di cortisonici; utili anche, per l'effetto antalgico, la termoterapia e la crenoterapia. La mobilizzazione articolare assistita va iniziata non appena lo consentano le condizioni articolari e la sintomatologia dolorosa. Nelle anghilosi già stabilizzate R. Zanoli ha avuto ottimi risultati con la resezione artroplastica.

Tubercolosi

La localizzazione tubercolare al g. presenta una frequenza di ca. l'1% nelle più recenti statistiche e rappresenta ca. il 25% delle localizzazioni all'arto superiore. Si osserva soprattutto nell'infanzia e nell'adolescenza. L'osteite nel bambino comincia, in genere, nell'olecrano; nell'adulto si manifesta contemporaneamente nei condili omerali e nella fossa olecranica. Il radio è quasi sempre interessato secondariamente. La lesione sinoviale iniziale è rara. Si tratta, nella grandissima maggioranza dei casi, di un processo granulofungoso, per cui la colliquazione caseosa e le raccolte ascessuali sono frequenti: 50% dei casi.

Sintomatologia. - L'inizio è lento, subdolo. Il malato avverte dapprima senso di stanchezza, indi dolori legati al lavoro articolare e progressiva riduzione dei movimenti. I primi segni della tumefazione articolare vanno ricercati posteriormente: le docce paraolecraniche dapprima scompaiono e successivamente la sinoviale, infiltrata, fa ernia in esse. Si può apprezzare un aumento del calore locale, che, con il progredire della malattia, viene ad interessare anche la regione anteriore, mentre tutto il g. s'ingrossa e si fa fusato, anche per l'atrofia che colpisce i muscoli del braccio e dell'avambraccio (soprattutto il tricipite). Il g. si porta in un atteggiamento obbligato di semiestensione mentre i movimenti di flessione-estensione, già limitati,



Fig. 15. Tbc del g. fistolizzata. (Osservazione R. Zanoli).

Fig. 16. Reperto radiologico di osteoartrite tubercolare del g. in piena evoluzione. (Osservazione R. Zanoli).



divengono impossibili e fortemente dolorosi. I movimenti di pronosupinazione si conservano a lungo. La cute diviene edematosa, tesa, lucida. In questo stadio compaiono le raccolte ascessuali, che prediligono la regione postero-esterna, e che, data la superficialità, hanno notevole tendenza a fistolizzarsi (fig. 15). L'esame radiografico mostra decalcificazione dei capi ossei articolari, atrofia delle corticali, sfumatura della rima, indi scomparsa di essa (fig. 16). Subentrano fatti erosivi e poi distruzioni più o meno ampie dei capi ossei a seconda dell'evoluzione della malattia. Il processo riparativo è rappresentato dal noto quadro di atrofia cronica.

Terapia. - Attualmente il trattamento di elezione è conservativo e mira alla conservazione della funzionalità articolare. Durante il periodo evolutivo l'articolazione viene immobilizzata in doccia gessata a g. flesso a 90°; si attua subito un'intensa terapia antibiotico-chemioterapica, sia per via generale sia per infiltrazioni locali. Nei casi in cui il quadro anatomoradiografico faccia prevedere un aggravamento o un insuccesso, è opportuno intervenire chirurgicamente provvedendo all'asportazione del tessuto osteonecrotico e all'applicazione, in corrispondenza del processo infiammatorio, di un drenaggio che permetta l'introduzione di sostanze chemioantibiotiche direttamente nel focolaio osseo (terapia focale). Nei casi in cui la terapia generale o focale non abbia avuto successo o quando il processo di vecchia data abbia determinato ampia distruzione dei capi articolari, si deve ricorrere alla resezione artroplastica o all'artrodesi.

Artrosi e artropatie

La localizzazione al g. di un'artrosi primitiva è di solito poco frequente. Di solito il processo artrosico degenerativo è secondario (*artrosi secondarie*) a processi infiammatori, acuti o cronici, a lussazioni e fratture articolari non correttamente ridotte, in g. vari o valghi che, per

l'incongruo e anormale gioco articolare, provocano un intenso logorio dell'articolazione. Il quadro clinico è eminentemente cronico: dolori modici, legati soprattutto alla funzione articolare, che lentamente vanno aumentando d'intensità. La tumefazione del g. è sempre modesta e si apprezza soprattutto posteriormente per un maggior rilievo del cul di sacco sinoviali paraolecranici. La limitazione funzionale è pure progressiva, ma non giunge mai all'anchilosi. Il quadro radiografico è soprattutto caratterizzato dalla comparsa di cerchini marginali ossei e becchi osteofitici che deformano le superfici articolari.

Per *artropatie* s'intendono le lesioni articolari dipendenti da malattie di altri sistemi. Fra queste forme le artropatie che prevalentemente interessano il g. sono quelle provocate dalla tabe, dalla siringomielia e dall'emofilia.

Nelle *artropatie tabetiche* il quadro articolare può essere uno dei primi sintomi clinici della malattia nervosa. È una lesione monoarticolare; predilige le articolazioni degli arti inferiori, ma non è rara la localizzazione al g. Caratteristica l'assenza di ogni dolore spontaneo o provocato. L'articolazione si presenta tumefatta e deformata, con lassità legamentosa che consente una motilità preternaturale e, talvolta, dislocazione dei capi articolari. Si apprezzano scrosci endoarticolari. Nonostante l'imponenza della compromissione articolare la funzionalità rimane a lungo conservata.

L'esame radiografico rivela disordinate, imponenti alterazioni distruttive e produttive.

Simile alla precedente è l'*artropatia siringomielica* ma, a differenza di quella, si localizza con predilezione alle articolazioni degli arti superiori e, in ordine decrescente, alla spalla, al g., al polso. Al g. determina le più gravi deformità dell'articolazione, lussazioni e fratture patologiche. La tumefazione, non dolente, è a volte imponente, spesso con notevole versamento endoarticolare. Qui pure è a lungo conservata la funzionalità. Per la precisazione diagnostica è indispensabile l'esame neurologico, che rivelerà la caratteristica dissociazione della sensibilità. (V. anche: SIRINGOMELIA E SIRINGOMIELIA).

Artropatia emofilica. - I primi disturbi articolari nel corso di un'emofilia si osservano, per lo più, fra i 5 e i 10 anni. L'articolazione del g. è al secondo posto per frequenza, dopo il ginocchio. L'emartro insorge in modo acuto, quasi sempre dopo un trauma, che, molto spesso, è di lieve entità. Il g. si fa dolente, caldo, tumefatto: ogni movimento è abolito. Spesso si ha rialzo termico. Una caratteristica di questa artropatia è la comparsa di versamenti a ripetizione e, mentre i primi possono guarire con *restitutio ad integrum*, i successivi portano a limitazioni funzionali e talvolta all'anchilosi. Nei primi ematriti le lesioni più importanti si riscontrano nella sinoviale; nei successivi vengono interessati anche la cartilagine e l'osso sottocondrale.

La terapia generale è quella dell'emofilia. Localmente dobbiamo provvedere all'immobilizzazione dell'articolazione in posizione corretta: a doccia nei primi giorni per sorvegliare l'evoluzione dell'emartro e per non provocare paralisi ischemiche tipo Volkmann. Successivamente, per un periodo di 15-20 giorni, si può ricorrere ad un apparecchio gessato chiuso; indi tentativo prudente di graduale e progressiva mobilizzazione. Se la mobilizzazione provoca una notevole reazione articolare è meglio prolungare l'immobilizzazione per ottenere una solida anchilosi. La prognosi di queste artropatie è sempre riservata.

Corpi mobili endoarticolari

In parecchie affezioni articolari si può osservare la formazione di corpi mobili, ma è soprattutto nell'*osteocondrite dissecante*

e nell'*osteocondromatosi* che essi assurgono ad entità clinica. Si distinguono corpi mobili di origine ossea, che si originano dall'osteocondrite dissecante; oppure corpi mobili di origine sinoviale, nell'osteocondromatosi.

A seconda della provenienza la struttura istologica è diversa. Se i corpi mobili sono di provenienza ossea, essi sono costituiti da un frammento osteocartilagineo che si delimita e quindi si distacca dalla superficie articolare, lasciando in questa il segno della sua sequestrazione.

I corpi mobili di origine sinoviale, quali si osservano nell'osteocondromatosi, sono costituiti da un nucleo centrale osseo, rivestito tutt'attorno da cartilagine. Quelli di provenienza ossea hanno forma nummulare e sono per lo più unici; quelli, invece, di provenienza sinoviale sono sempre molto numerosi, di forme e dimensioni variabili. I capi articolari sono integri ma tutta la sinoviale è iperemica, ipertrofica, non infrequentemente tappezzata da placche cartilaginee più o meno peduncolate. L'osteocondromatosi articolare è malattia dei giovani; la sua localizzazione al g. è 2° per frequenza a quella del ginocchio.

La *sintomatologia* è lenta, caratterizzata da idratri subentranti, da modici dolori e, talvolta, da blocchi articolari.

La *terapia*, nell'osteocondrite dissecante, deve limitarsi alla semplice asportazione del corpo mobile e alla regolarizzazione del letto di sequestrazione. Nell'osteocondromatosi, nei casi di modeste reazioni sinoviali, è sufficiente la semplice artrotomia e l'asportazione di tutti i corpi mobili; nei casi, invece, in cui l'articolazione è seriamente compromessa e il processo molto attivo, è consigliabile la sinovietomia. I risultati di queste operazioni danno, nella grandissima maggioranza dei casi, il ripristino della funzione articolare.

Gomito ciondolante

È ciondolante il g. che presenta un'abnorme motilità e instabilità passiva, mentre è compromessa o ridotta gravemente ogni capacità di funzione attiva.

Si conosce una lassità *congenita*, sia nel piano anteroposteriore, sia in quello laterale (sindrome di Ehlers-Danlos); essa, di solito, non dà disturbi funzionali.

Le cause *acquisite*, che possono dare origine ad un g. balante, sono *artrogene* o *miogene*. Queste ultime si osservano negli esiti della poliomielite acuta anteriore e nella paralisi del plesso brachiale (ostetrica o traumatica). Sono di origine artrogene quelle che dipendono da gravi lesioni capsulolegamentose, da ampie distruzioni degli estremi articolari per ferite, o per processi infiammatori, o in conseguenza di reseziioni articolari troppo generose o male eseguite.

Sono di origine mista quelle che si osservano nella siringomielia e nella tabe.

Terapia. - Nelle forme lievi, in soggetti in età avanzata, nelle pseudoartrosi non ancora definitivamente stabilizzate, può trovare indicazione l'uso di un tutore ortopedico. Nei g. ballanti la cura è chirurgica e oggi si ricorre all'*artrodesi*, come nella tecnica usata da Zanoli sin dal 1934 (fig. 17).

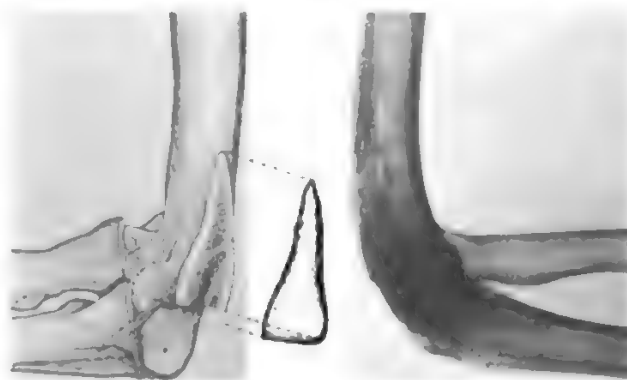


Fig. 17. A sinistra: tecnica secondo Zanoli di artrodesi nel g. ciondolante. A destra: esito ad 1 anno di distanza. (Osservazione R. Zanoli).

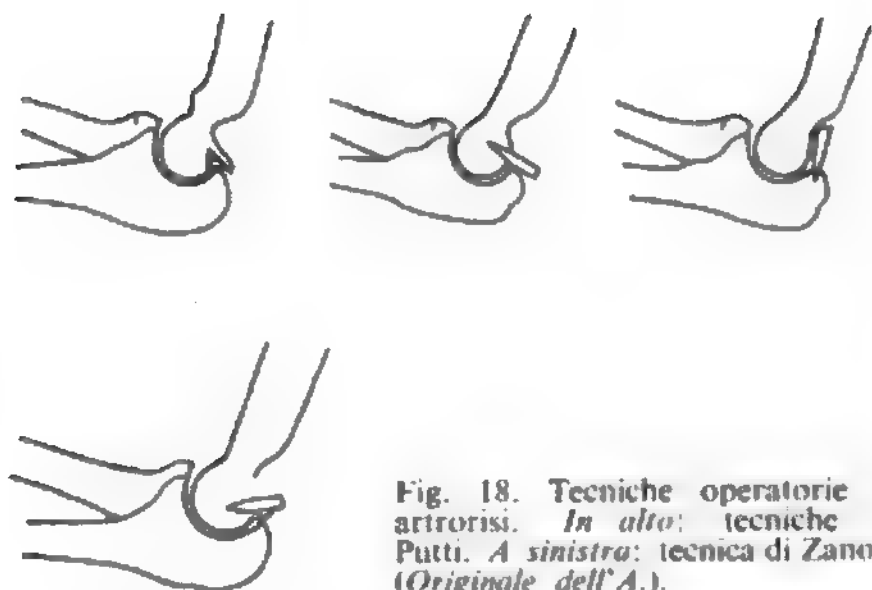


Fig. 18. Tecniche operatorie di artrosi. In alto: tecniche di Putti. A sinistra: tecnica di Zanoli. (Originale dell'A.).

Nei g. ballanti, che si osservano soprattutto negli esiti della poliomielite, si può ricorrere talvolta ad un'artrosi (fig. 18) quando l'arresto passivo che impedisce la caduta dell'avambraccio può dare una migliore utilizzazione della mano. Si ricorre in questi casi ad un'artrosi posteriore secondo Putti. In quei casi, però, in cui vi sia una mano funzionalmente valida e siano conservati i muscoli epitrocleari, è preferibile ricorrere al metodo che Zanoli ha proposto e attuato sin dal 1934: si abbina, cioè, all'artrosi di Putti, il trapianto alla Steindler dei muscoli epitrocleari. I risultati ottenuti hanno confermato e valorizzato il metodo.

Igromi

Le borse sierose olecraniche sono tre: una sottocutanea, una intratendinea, una profonda sottotendinea tra olecrano e tendine del tricipite: le due ultime non sono costanti.

La più colpita da processi infiammatori acuti e cronici è la borsa sottocutanea. L'igroma acuto può essere di origine traumatica o infiammatoria, da germi provenienti per via ematica, linfatica, o per contiguità da focolai settici vicini. Si distinguono un igroma sieroso e un igroma purulento.

L'igroma cronico più frequente è quello professionale: lo si osserva con particolare frequenza nei lavoratori che usano il martello pneumatico e nei minatori (*miner's elbow*). Zanoli ha osservato parecchi di questi igromi olecranici, per microtraumi ripetuti, in spondilitici lombari obbligati al decubito prono. Dal punto di vista anatomopatologico si distinguono un igroma cistico a parete liscia, contenente liquido filante, e un igroma proliferante, che può presentare, a volte, calcificazioni o noduli liberi fibrosi o cartilaginei, e parete tappezzata da proliferazioni connettivali villose. Il liquido contenuto nelle cisti di solito è scarso, a volte è emorragico (varietà nota col nome di igroma emorragico). Raramente si trova sangue rosso con coaguli, ma, per lo più, un liquido ematico, di diversa consistenza e colore, a seconda della sua fase di evoluzione. Sono riferite nella letteratura borsiti croniche tubercolari e luetiche. Gli esami sierologici del liquido dell'igroma orientano nella diagnosi differenziale, che non di rado viene accertata solo dall'esame istologico. Spesso si nota la presenza di una tendinosi del tendine del tricipite (*spina olecranica*) che può condizionare l'evoluzione dell'igroma e pertanto deve essere asportata chirurgicamente.

La cura delle borsiti acute e croniche è chirurgica: incisione della raccolta nelle borsiti suppurate, asportazione della borsa nelle forme croniche e in quelle acute sierose; e ciò qualora sia fallito, come spesso accade, lo svuotamento con ago seguito da iniezione di liquido sclerosante.

Epicondilitis

Questa affezione nota anche come *epicondilitis* (*tennis elbow*, g. dei tennisti) è caratterizzata essenzialmente da una sintomatologia dolorosa a livello dell'epicondilo laterale, che si accentua alla pressione e nei movimenti di contrazione dei muscoli epicondiloidei e particolar-

mente nella prensione di un oggetto quando il polso è atteggiato in estensione e supinazione. L'età media dei soggetti colpiti è intorno ai 40-45 anni. Il braccio destro è più frequentemente colpito rispetto al braccio sinistro. Anatomopatologicamente si osserva una reazione periostale a livello della zona di inserzione dei muscoli epicondiloidei, talora accompagnata da piccole calcificazioni od ossificazioni nel contesto del tendine di questi muscoli. È frequente in diverse categorie di lavoratori o di sportivi (tennist, golfisti, schermatori).

La terapia conservativa si basa sul riposo (eventuale applicazione di doccia gessata al polso per impedire l'estensione) e infiltrazioni locali di analgesici e cortisonici; la termoterapia e la röntgenterapia danno risultati incostanti. La terapia chirurgica, nei casi che non rispondono alla terapia conservativa o nelle recidive, trova nella tenomiotomia secondo Hohmann degli epicondiloidei una tecnica operatoria di estrema semplicità con risultati soddisfacenti e duraturi.

Nevrite cronica o tardiva del nervo ulnare

Il nervo ulnare nella doccia epitrocleo-olecranica (v. anche: CANALICOLARI SINDROMI) può presentare sindromi irritative o deficitarie in seguito ad una perinevrite causata da alterazioni anatomofunzionali del g. a genesi traumatica o degenerativa (g. valgo, osteocondromatosi, artrosi); in caso di trauma raramente i sintomi si manifestano prima di 10 anni dalla lesione ■ progrediscono molto lentamente.

La sintomatologia inizialmente si presenta con crisi di dolori, parestesie, ipoanestesia, nel territorio d'innervazione sensitiva del nervo (mignolo e anulare); seguono paresi a carico dei piccoli muscoli della mano fino a giungere a quadri di paralisi dissociata o totale del nervo ulnare.

La terapia più semplice e migliore consiste nella trasposizione anteriore del nervo ulnare in sede sottocutanea e prefasciale secondo la tecnica di Roux, intervento che naturalmente va eseguito il più precocemente possibile, prima che le lesioni nervose divengano irreversibili.

Tumori

Nella grandissima maggioranza dei casi provengono dalla sinoviale.

Tumori benigni. - Non sono frequenti se si esclude l'ostecondromatosi, già descritta nel capitolo dei corpi mobili endoarticolari, che alcuni AA. ritengono di natura blastomatosa. A carico della metaepifisi dell'omero e dell'ulna sono stati descritti alcuni casi di osteoma osteoide (condilo omerale) e di tumore a cellule giganti; non sembra siano stati descritti casi di fibromi e di lipomi. Eve ha descritto casi di angiomi localizzati puramente alla sinoviale, interessanti sia la capsula sia i muscoli periarticolari. Questi tumori hanno evoluzione lenta ■ si osservano nei giovani: provocano dolori, tumefazione, limitazione funzionale. Segno patognomonico: aumento del perimetro articolare provocando con un laccio un ostacolo alla circolazione venosa; questo segno, non sempre positivo, è di grande utilità per la diagnosi differenziale, talvolta assai delicata e difficile, con la tbc. La cura è chirurgica: nei casi noti della letteratura è bastata la sinoviectomia. Lesioni da cisti ossea e da displasia fibrosa sono estremamente rare nel g.

Tumori maligni. - I tumori primitivi sono rarissimi: quelli che originano dal tessuto osseo sono per lo più fibrosarcomi, osteosarcomi e tumori di Ewing (figg. 19 e 20); mentre la sinoviale può essere interessata da sarcomi sinoviali con frequenza lievemente più alta.

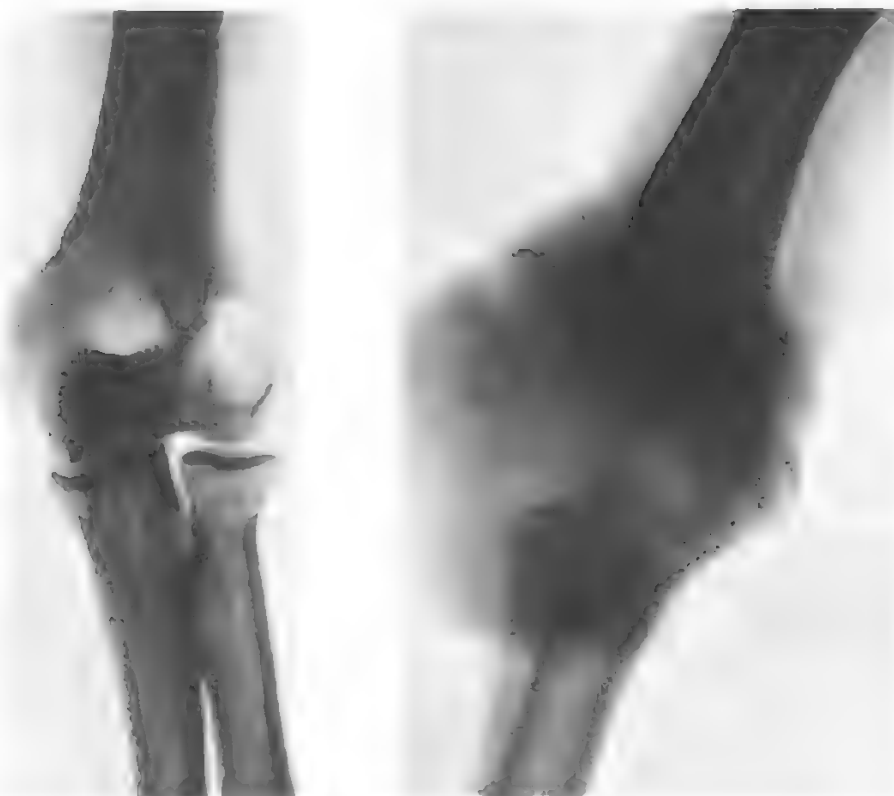


Fig. 19. *A sinistra*: osteosarcoma dell'epifisi omerale. *A destra*: a 2 mesi di distanza: invasione dell'articolazione. (Osservazione R. Zanoli).

Clinicamente sono di difficilissima diagnosi in quanto presentano segni clinici che fanno pensare dapprima ad un processo infiammatorio. Danno dolore, tumefazione, limitazione funzionale. Successivamente la tumefazione si fa imponente e l'infiltrazione periarticolare comincia a porre il sospetto di una neoplasia. Ma si giunge quasi sempre tardi alla diagnosi: alla biopsia articolare si riscontrano masse carnose, mollicce, che invadono tutta l'articolazione e che s'infiltrano nei tessuti periarticolari, rispettando a lungo i capi articolari. A questo punto una resezione articolare non è più possibile e, nella grande maggioranza dei casi, s'impone l'amputazione.

I tumori metastatici non sono frequenti e prevalentemente sono secondari a tumori della mammella o della prostata.

Anchilosi

Quando un'articolazione presenta una limitazione più o meno notevole dei suoi movimenti fisiologici si parla di rigidità; quando ogni movimento è abolito si parla di anchilosi.

L'anchilosi può essere fibrosa od ossea: l'atteggiamento del g. che, in simili casi, dà un minor disagio funzionale è quello in flessione fra i 90 e i 110° e in pronazione dell'avambraccio.

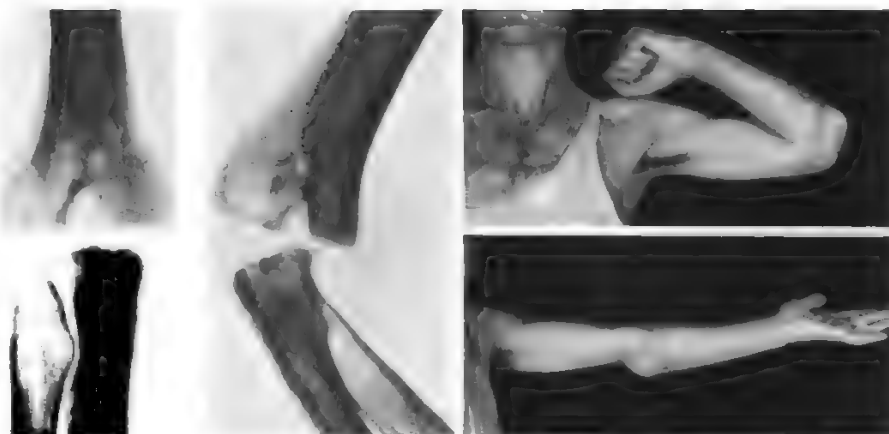
Le cause che possono provocare un'anchilosi possono essere di origine traumatica o infiammatoria (acuta o cronica).

La cura di queste anchilosi è chirurgica: con la resezione-artroplastica secondo Ollier e con la sostituzione parziale o totale dei capi articolari con endoprotesi o artroprotesi, si può ottenere un'ottima ripresa funzionale. Bisogna fare attenzione: 1) all'età: attendere che l'ossificazione sia terminata; nei bambini si hanno frequentemente reazioni



Fig. 20. Sarcoma di Ewing. (Osservazione R. Zanoli).

Fig. 21. A sinistra e al centro: radiografia dopo resezione di g. con la tecnica di Ollier. A destra, in alto e in basso: il risultato funzionale a 3 anni di distanza, dopo la resezione con la tecnica di Ollier. (Osservazione R. Zanoli).



vivaci periarticolari e ossificazioni che possono ostacolare seriamente, e talvolta compromettere definitivamente, la mobilizzazione; 2) alle condizioni dei muscoli: se l'atrofia è molto accentuata, soprattutto a carico del bicipite e del brachiale anteriore, si può incorrere in un g. ciondolante; 3) allo stato dei tessuti periarticolari: in caso di ossificazioni posttraumatiche, attendere che queste abbiano finito il loro ciclo evolutivo; nei casi di osteoartriti tubercolari aspettare che gli ascessi e le fistole siano chiusi da almeno 3-6 mesi; e ugualmente nelle artriti e osteoartriti acute attendere fino a che si abbia la sicurezza che il processo infiammatorio sia definitivamente spento; 4) all'attività professionale del malato: se il malato deve compiere lavori faticosi, meglio un'anchilosi in buona posizione, che, a seconda del mestiere, varierà, come abbiamo detto, fra i 90° e i 110°. Se il paziente, invece, non deve sottostare a lavori gravosi, è preferibile sacrificare un po' della forza del braccio per ridare il movimento.

Note di tecnica operatoria

La regione anteriore del g. è la regione muscolare e vascolonervosa. Sotto lo strato cutaneo si osservano tre gruppi muscolari: il mediale, che comprende i muscoli epitrocleari; il laterale, che comprende i muscoli epicondiloidei; quello mediano, che comprende il bicipite e il brachiale anteriore. Questi tre gruppi muscolari circoscrivono due docce: la bicipitale interna, che contiene i vasi omerali e il nervo mediano; la doccia bicipitale esterna, nella quale si biforca il nervo radiale.

La regione posteriore è la via più superficiale di accesso all'articolazione. In questa tre salienze ossee risaltano all'ispezione: la mediana, costituita dall'olecrano; le due laterali, costituite dall'epicondilo e dall'epitroclea. Ai lati dell'olecrano si osservano due docce: importante quella mediale, nella quale decorre il nervo ulnare. Il piano muscolo-tendineo è qui rappresentato dal tricipite e, in piccola parte, dall'ancone e dal cubitale posteriore. Le vie d'accesso all'articolazione possono essere anteriori, posteriori e laterali. Le più usate sono la laterale esterna e la posteriore.

Nella cura cruenta delle fratture si segue la via esterna nelle fratture del condilo esterno e del capitello radiale; la via interna in quelle della troclea e dell'epitroclea. Zanoli si mantiene fedele alla via posteriore nelle fratture sovra- e bicondiloidee.

Nell'artrotomia a scopo di drenaggio articolare si dà la preferenza alle incisioni paraolecraniche; negli interventi biotici si segue, per lo più, la via laterale e, qualora si voglia avere un'ampia visione dell'articolazione, la posteriore con tenotomia a Z del tricipite.

Nella resezione, per esiti di lesioni tubercolari, Zanoli ricorre alla tecnica di Ollier, con la quale, per via posteriore e sottoperiosteale, si resecta l'epifisi omerale a metà nella linea epicondilo-epitrocleare, l'ulna subito al di sotto dell'apofisi coronoide, il radio al collo. Si ottiene, nella grande maggioranza dei casi, una valida neoartrosi (fig. 21). Ugualmente si dà la preferenza alla via posteriore nell'artrodesi e nell'artrotrisi.

Nelle artroplastiche Raffaele Zanoli consiglia di eseguire la tecnica di Putti, sperimentata con pieno successo da molti anni. L'articolazione viene aggredita per via esterna e, dopo artrolisi, i capi ossei vengono accuratamente modellati, levigati con la lima e ricoperti con un lembo libero di fascia lata. All'artroplastica con fascia lata in questi ultimi anni si è preferita la sostituzione dei capi articolari con artroprotesi: i numerosi tipi in commercio (Mazas, Dee, McKee) sono tutti del tipo «a cerniera» e differiscono tra loro principalmente per l'estensione della resezione ossea necessaria al loro impianto. Sono preferibili quelle «a resezione minima» (tipo Mazas, fig. 22) che in caso d'insuccesso o intolleranza, in cui è indicata la rimozione, garantiscono una maggior stabilità della resezione artroplastica che ne residua. Oltre alle complicazioni di ordine generale, tipiche di tutte le artroprotesi, sono state osservate necrosi del tendine del tricipite, necrosi cutanee e nevriti del nervo ulnare. Nella sostituzione dei singoli capi articolari del g. l'endoprotesi dell'estremo distale dell'omero e del capo prossimale dell'ulna, per tumori, gravi traumi, etc., è stata attuata in un numero assai limitato di casi.

Nella sostituzione endoprotesica del capitello radiale, attualmente sono di gran lunga preferite le endoprotesi di Swanson (fig. 22, B) costruite con un elastomero di silicone

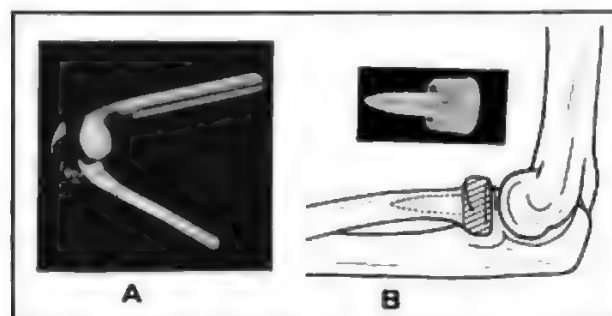


Fig. 22. A) Artroprotesi a cerniera tipo Mazas. (Foto Midy). B) Endoprotesi dell'estremità radiale prossimale in elastomero di silicone modello Swanson. (Foto Lepetit).

(silastic) in quanto sono di facile applicazione, ben tollerate, e permettono un'ottima ricostruzione dei rapporti articolari fra radio e omero e fra radio e ulna. La casistica è ormai numerosa e i risultati così soddisfacenti che molti AA. considerano indispensabile la sua applicazione ogni qualvolta si debba effettuare una resezione del capitello radiale.

Bibliografia

- Agrifoglio M., *Trattato di traumatologia*, II, 1950, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Böhrer L., *Tecnica del trattamento delle fratture*, 1967, Vallardi, Milano.
 Calandriello B., *Le fratture recenti di gomito*, 50° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Roma, 1965.
 Camurati M., *Clin. Ortop.*, 1951, 3, 66.
 Delitala F., De Gennaro R., *Tecnica ortopedica e traumatologica*, 1950, Vallardi, Milano.
 Del Torto P., Mignogna A., *Semeiotica e diagnostica delle malattie dell'arto superiore*, in Ruggieri E., *Trattato di semeiotica e diagnostica chirurgica*, 1976, UTET, Torino.
 De Seze S., Ryckewaert A., *Maladies des os et des articulations*, 1954, Flammarion, Paris.
 Grazia G., Vecchini L., *Le endoprotesi articolari dell'arto superiore*, in 59° Congr. Soc. Ital. Ortop. Traum., Cagliari, 1974.
 Merle D'Aubigné A., Coude, in Patel J., Leger L., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, VII, 1974, Masson, Paris.
 Ombredanne L., *Précis clinique et opératoire de chirurgie infantile*, II, 1949, Masson, Paris.
 Ombredanne L., Mathieu P., *Traité de chirurgie orthopédique*, 1946, Masson, Paris.
 Pettinari V., *Chir. Organi Mov.*, 1934, 20, 395.
 Ruggieri E., *Trattato di semeiotica e diagnostica chirurgica*, 1976, UTET, Torino.
 Scaglietti O., *Chir. Organi Mov.*, 1934, 20, 329.
 Smith F. M., *Surgery of the Elbow*, 1954, Thomas, Springfield.
 Teneff S., *Trattato di ortopedia*, 1962, Universo, Roma.
 Watson-Jones R., *Fracture and Joint Injuries* III, 1946, Livingstone, Edinburgh.
 Zanoli R., *Chir. Organi Mov.*, 1927, 2, 73.
 Zanoli R., Gandolfi M., Guerzoni P. L., *Deformità congenite degli arti*, 1964, Cappelli, Bologna.

RAFFAELE ZANOLI E SILVIO ZANOLI

GOMMA NATURALE

Sin.: caucciù. - F. *caoutchouc*. - I. *rubber*. - T. *Kautschuk*. - S. *goma natural*.

Fin dall'epoca della civiltà dei Maia si ritrovano notizie della gomma naturale, di cui erano note le proprietà caratteristiche di adesività, impermeabilità all'aria e all'acqua, elasticità, combustibilità.

Gli indigeni dell'America nord-tropicale indicavano la g. n. coi nomi di *olli*, *kik*, caraibico *cahuchu*, termini originariamente legati a riti religiosi o ad esorcismi. Veniva usata allo stato di *latice* come collante, come farmaco mescolato a bevande indigene, per fabbricare torce illuminanti o incendiarie, per confezionare oggetti usati nei giochi.

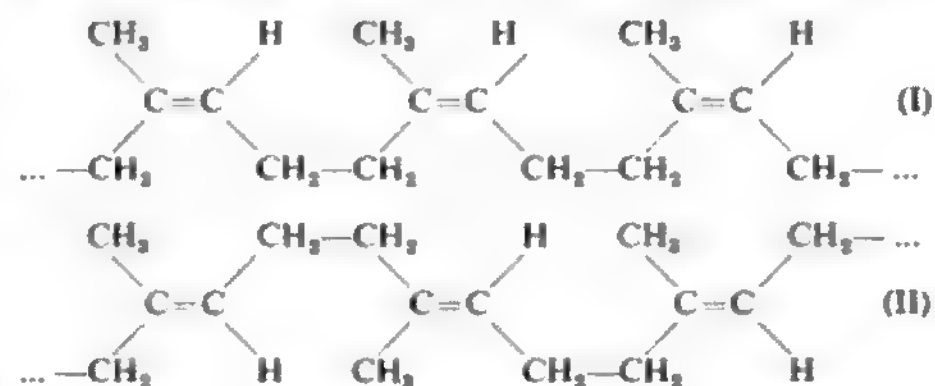
La g. n. è contenuta nel latice che si estrae da alcune specie di piante, appartenenti a diverse famiglie (Euforbiacee, Moracee, Apocinee, Asclepiadee), spontanee nelle regioni tropicali e ora largamente coltivate specie nelle Indie orientali e in Africa.

Le piante da gomma più diffuse sono: *Hevea brasiliensis*, euforbiacea del bacino delle Amazzoni; *Manihot glaziovii*, euforbiacea del nord-est brasiliano; *Ficus elastica*, moracea dell'Asia. Il latice si ottiene mediante opportune incisioni fatte nella corteccia del tronco di queste piante; ha un aspetto lattiginoso e contiene particelle di gomma, del diametro compreso tra 0,005 e 3 μ , disperse in un mezzo acquoso di sospensione chiamato normalmente *siero*, in quantità variabile (10-40%) a seconda della specie e della pianta di origine (una concentrazione di ca. il 32% in peso è molto comune).

Il latice contiene anche altri costituenti, non gommosi: in maggior quantità proteine, lipidi, zuccheri, sali minerali.

Da esso, per coagulazione (o spontanea o ottenuta con diversi sistemi: calore, aggiunta di varie sostanze, sbattimento o centrifugazione), si separa il caucciù, che viene poi depurato e lavorato.

La g. n. è costituita essenzialmente da isoprene (2-metilbutadiene-1,3), $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CH} = \text{CH}_2$, polimerizzato in concatenazioni 1,4-*cis*, in modo da dare origine a catene lineari del tipo (I). Sono presenti pure, in quantità molto piccole, unità concatenate nella forma 1,4-*trans* (II) e 3,4-*trans*. La sua costituzione di polimero dell'isoprene è stata messa in evidenza dai prodotti di idrolisi dopo ozonizzazione della g. n. (aldeide levulinica e suoi



derivati), e dalla possibilità di ottenere polimeri sintetici dell'isoprene con proprietà analoghe a quelle della g. n. Il peso molecolare della g. n., determinato per osmometria sul lattice, dà valori variabili da 750.000 a 2.500.000.

La g. n. è una sostanza elastica, di color bianco-giallastro o bianco-roseo, che imbrunisce all'aria, di odore empireumatico, di densità 0,92 a + 25 °C. Le sue proprietà fisiche si modificano col cambiare della temperatura. Quantunque si ossidi rapidamente se scaldata in aria a temperature superiori a 120 °C, in ambiente completamente privo di ossigeno può sopportare senza nessun effetto irreversibile temperature di 200 °C. A temperature più alte si trasforma progressivamente in un liquido viscoso e incominciano a formarsi prodotti volatili.

In condizioni ordinarie perde col tempo la sua elasticità divenendo friabile e dura. Per distillazione secca fornisce alcuni prodotti gassosi e un olio etereo costituito principalmente da isoprene e dipentene (*essenza di caucciù*). Insolubile a freddo in acqua e in alcol, la gomma si rigonfia tanto in acqua che in alcol bollenti, rammollendosi e diventando trasparente. Si scioglie, in parte, in etere, benzolo, solfuro di carbonio.

Ha una scarsa reattività chimica e viene attaccata solo dagli acidi minerali forti (solforico, nitrico); si combina con bromo, idrogeno e acidi alogenici mediante reazioni di addizione in corrispondenza dei doppi legami.

La g. n., sotto forma secca o di latice, non si usa mai sola, ma mescolata con opportuni ingredienti (*mescolanze*). Le sue caratteristiche particolari — elasticità, resistenza a trazione, durezza, resistenza all'abrasione, alla lacerazione, al taglio, impermeabilità, costante dielettrica, resistività — non si riferiscono alle mescole di g. n. *grezza* (*mescolanze crude*), ma al prodotto ottenuto dopo che esse hanno subito il trattamento della vulcanizzazione.

La *vulcanizzazione* rende la g. n. più elastica e resistente, assai meno sensibile alla temperatura, e più coibente per l'acqua e per l'elettricità. Il processo di vulcanizzazione consiste nell'aggiungere alla gomma dello zolfo; si realizza riscaldando a ca. + 140 °C la g. n. mescolata con zolfo (*vulcanizzazione a caldo*) o, meno frequentemente, trattandola con una soluzione di cloruro di zolfo in solfuro di carbonio (*vulcanizzazione a freddo*). Si ammette che nella vulcanizzazione si abbia dapprima la formazione di una soluzione solida di zolfo nella gomma, e che in seguito il metalloide si addizioni chimicamente alla molecola della gomma in corrispondenza dei doppi legami.

La gomma, oltre ad avere numerosi impieghi in moltissimi campi dell'industria (come materiale isolante e impermeabile, e per la fabbricazione di oggetti di diverso uso, di vernici, di

miscele con particolari proprietà e speciali applicazioni, etc.), figura largamente nello strumentario chirurgico e nelle apparecchiature scientifiche; si adopera, inoltre, in farmacia per l'allestimento di empiastri (collempiastrici).

Negli ultimi decenni sono state sintetizzate numerose sostanze analoghe alla g. n. (v. POLIMERI), e l'industria della gomma sintetica costituisce una delle più importanti realizzazioni dell'industria petrolchimica, con produzione in costante aumento. Tuttavia, anche l'intera produzione di g. n. viene consumata, ed ha anzi subito nell'ultimo decennio un notevole incremento.

Bibliografia

Bouvier R., *Le caoutchouc*, 1958, Flammarion, Paris.
Naughton W. J. S., *The Applied Science of Rubber*, 1961, Arnold, London.

GINO MORISI

GOMME

F. *gommés*. - I. *gums*. - T. *Gummen*. - S. *gomas*.

Sotto il nome di *gomme* si comprendono i prodotti derivanti da essudati di numerose piante.

Chimicamente le g. sono dei polisaccaridi eteroglicani, generalmente formati da catene a struttura ramificata di differenti monosaccaridi, recanti nella loro molecola anche acidi uronici (glicuronico, galatturonico, etc.) salificati con metalli alcalini o alcalino-terrosi.

Le g. sono facilmente dispersibili in acqua, con cui formano, a seconda della concentrazione, soluzioni viscosse o masse gelatinose dette rispettivamente mucillagini e geli. Per le dimensioni delle loro molecole rientrano fra i colloidi; in particolare sono colloidi idrofilici che agiscono stabilizzando la fase dispersa e per questo sono anche chiamate colloidi protettivi.

Tra le più usate sono la g. adragante e la g. arabica, entrambe iscritte nella F.U. VIII e in tutte le principali farmacopee.

In campo farmaceutico le g. sono impiegate come addensanti, ispessenti, sospendenti ed emulsionanti, mentre le loro proprietà adesive vengono utilizzate come leganti per la fabbricazione di compresse, paste, pastiglie, etc. Somministrate per via orale sono praticamente prive di tossicità.

Le mucillagini e i geli di g. arabica e di g. adragante si usano anche come eccipienti per uso esterno o come emulsionanti per la proprietà che hanno di aumentare la viscosità della fase esterna dell'emulsione (di tipo O/A) e di impedire la coalescenza; sono cioè emulsionanti che formano film multimolecolari, ma non abbassano la tensione superficiale, e che si impiegano per le preparazioni estemporanee. Sono incolori, insapori, e le emulsioni sono stabili entro un largo spettro di pH. Data la loro natura glicidica possono essere contaminate da batteri. Per questo, prima del loro uso, è necessario controllare la loro purezza microbica e usare i conservanti antimicrobici per proteggere le emulsioni.

Le soluzioni isotoniche di cloruro di sodio addizionate di g. arabica al 2% hanno una viscosità corrispondente a quella del sangue e furono usate in passato per flebotomi con l'intento di reintegrare il volume e la pressione del sangue in casi di gravi emorragie e di shock; nel passato si usavano anche soluzioni di g. arabica come diuretico per il trattamento di edemi nefrotici; ma l'impiego per tali vie delle g. si è dimostrato non scevro di inconvenienti ed è stato abbandonato.

Accanto alle g. vere e proprie vi sono numerosi altri prodotti vegetali che sono chiamati g., ma che non ne posseggono tutti i requisiti indicati nella definizione.

La g. *ammoniaca* o *gutta ammoniaca* è una gommo-resina (contenente, accanto ai poliosi complessi, anche una certa quantità di resina) che si ricava dal *Dorema ammoniacum* dell'Asia Minore.

La g. *gota* è una massa colorata in arancio che si forma dalla *Garcinia hanburyi* (Siam-Cambogia), dotata di potere purgativo energico.

La g. *lacca* ha un'origine mista vegetale ed animale: sui rami di alcune piante dell'India appartenenti alle *Moracee* e *Leguminose* vivono degli insetti (*Coccus laccae*) che pungono la pianta per farvi un sicuro deposito per le uova e vi provocano intanto una secrezione resinosa. Questa, mescolata ad una sostanza cerosa e ad un pigmento prodotti dallo stesso insetto, forma una crosta caratteristica, vivacemente colorata in rosso, che viene usata soprattutto per la preparazione delle vernici ad alcol.

La g. *galbano* è ancora una gommo-resina ottenuta dalla *Ferula galbanifera* delle regioni della Persia e del Caspio.

La *mirra* o g. *mirra* è una gommo-resina del genere *Commiphora*; si distingue in mirra eletta (o in lacrime) e mirra in sorte, di minor pregio.

L'*euforbio*, l'*assa fetida*, il *catecù*, etc., sono gommo-resine di cui sono note alcune applicazioni terapeutiche; la g. *mastiche*, la g. *sandracca*, la g. *scammonea*, etc., sono resine vere e proprie.

Il *caucciù* stesso, la più nota ed importante delle materie plastiche naturali, che pure porta il nome di g. elastica, non è una g. in senso stretto. (V. GOMMA NATURALE).

Bibliografia

Farmacopea Ufficiale, II, 1972, 8 ed., Ist. Poligrafico dello Stato, Roma, p. 553.
The Chemistry of Plant Gums and Mucilages, 1959, Reinhold, New York.

ENRICO CINGOLANI

GONADI

F. *gonades*. - I. *gonads*. - T. *Gonaden*. - S. *gonadas*.

Le gonadi, dette anche, impropriamente, ghiandole genitali, sono gli organi essenziali per la riproduzione sessuale. Esse includono, come componenti essenziali, le cellule riproduttive, denominate più precisamente *gonociti* o *cellule germinali*. Queste, all'epoca della maturazione sessuale, subiscono complicati fenomeni di moltiplicazione e di differenziamento, che conducono alla genesi di gameti maturi (*spermatozoi* o *uova*), e cioè di elementi cellulari aploidi maschili o femminili, destinati ad unirsi fra loro con il processo di *fecondazione* per generare lo *zigote*, che è la cellula diploide dalla quale deriverà il nuovo organismo.

Le suddette cellule germinali (progenitrici dei gameti) costituiscono, fino da stadi ontogenetici precoci, una speciale categoria di elementi, ben distinti da tutte le altre cellule dell'organismo non destinate direttamente alla riproduzione e indicate perciò globalmente, per contrasto, con il nome di *cellule somatiche* o *somatociti*.

Tale concetto della precoce segregazione della categoria degli elementi germinali dalle altre cellule somatiche di tutto l'organismo deriva prevalentemente da precise osservazioni citologiche ed embriologiche di Nussbaum e di Boveri, risalenti alla fine del secolo scorso, e ha condotto alla formulazione della *teoria della continuità del ceppo germinale*, che possiamo mettere in rapporto con l'*ipotesi della continuità del plasma germinale* formulata dal Weismann (1885, 1892) su basi teoriche. Secondo le formulazioni di Nussbaum e di Boveri, il complesso dei somatociti (*soma*) rappresenta la sola parte del corpo ineluttabilmente mortale dell'essere vivente, mentre, all'opposto, i gonociti (*germe*) sarebbero elementi potenzialmente immortali, destinati alla perpetuazione della specie e propagantisi da una generazione all'altra in serie ininterrotta, senza avere la possibilità di derivare da somatociti

quando vengano esauriti o sperimentalmente distrutti in fasi giovanili. Alla teoria della continuità del ceppo germinale per molti anni si contrappose, però, la concezione del Waldeyer, il quale ammise, al contrario, che gli elementi germinali derivino dalle cellule somatiche di un particolare territorio della g. (il cosiddetto *epitelio germinativo*) e possano continuare a originarsene durante tutto il periodo dell'attività riproduttiva dell'adulto: tra soma e germe non esisterebbe una troppo netta distinzione.

Attualmente questa disputa è sopita o, per lo meno, deve essere impostata su basi differenti. Adatte indagini sperimentali e comparative hanno infatti dimostrato che in animali di gruppi sistematici diversi, dotati di tipi di organizzazione ampiamente divergenti, nel corso dell'evoluzione biologica ha avuto modo di affermarsi o l'una o l'altra delle due contrapposte condizioni ora prospettate. L'assenza di una precoce segregazione e distinzione del ceppo delle cellule germinali da quello delle cellule somatiche caratterizza infatti vari *phyla* di invertebrati (Poriferi, Celenterati, Platelmini, Anellidi, Briozoi) e, forse, fra i Cordati, il *subphylum* dei Tunicati (ascidie, salpe): tutti animali nei quali assai frequentemente la riproduzione sessuale per gameti si alterna a varie forme di moltiplicazione asessuale per gemmazione, scissione, etc., e nei quali sono pure assai frequenti estesi poteri rigenerativi, per cui da piccoli frammenti del loro corpo privi di g. possono ricostituirsi individui completi che rigenerano fra le altre cose anche l'apparato genitale. Ciò è reso possibile dal fatto che questi organismi posseggono, sparse nei tessuti, una riserva di cellule indifferenziate a carattere embrionale (dette *archeociti* nei Poriferi, *cellule interstiziali* nei Celenterati, *neoblasti* nella generalità degli altri gruppi), dotate di un'estesa pluripotenza o addirittura di una totipotenza istogenetica, le quali a seconda delle circostanze sono capaci di differenziarsi o nelle cellule somatiche dei vari organi e tessuti, oppure in cellule germinali progenitrici di gameti maschili o femminili. L'esistenza di una precoce segregazione e, pertanto, di una «continuità» del ceppo germinale è stata invece rigorosamente dimostrata in altri *phyla* di invertebrati (ad es. Nematodi, Artropodi, Chetognati; forse anche Molluschi e Echinodermi) e, nel *phylum* dei Cordati, nella generalità dei Vertebrati: tutti animali tipicamente sprovvisti di moltiplicazione asessuale e dotati di poteri rigenerativi assai più limitati che negli animali citati in precedenza (mai capaci, cioè, di riformare un individuo completo da un piccolo frammento del corpo privo di g.).

Fra i Vertebrati, che sono il gruppo di animali in questa sede maggiormente interessante, gli Anfibi Anuri (rane, rospi e forme affini) sono i più noti dal punto di vista della continuità del ceppo germinale. Una vasta serie di indagini (Bounoure, Blackler, Padoa, Gipouloux) ha definitivamente dimostrato che il primo fondamento della segregazione delle cellule riproduttive di questi animali è un territorio citoplasmatico ricco di RNA, posto al polo vegetativo dell'uovo non ancora segmentato, che merita il nome di *determinante germinale*. Le cellule embrionali entodermiche nelle quali esso si ripartisce durante la segmentazione dell'uovo sono le iniziatrici di tutte le cellule germinali dell'adulto; attratte chemiotatticamente, esse migrano con moto ameboide ben diretto dall'entoderma, che dapprima le racchiude, al mesoderma degli abbozzi delle g., ai due lati del mesenterio. Se nell'uovo non ancora segmentato, o all'inizio della sua segmentazione, viene distrutto completamente il «determinante germinale» (ad es. mediante irradiazione localizzata con raggi U.V.), le g. rimangono sterili permanentemente, poiché le cellule somatiche che le costituiscono sono inca-

paci di trasformarsi in elementi germinali. Anche nei Rettili, negli Uccelli e nei Mammiferi è stato sperimentalmente dimostrato (Dantschakoff, Simon, R. Dubois, Pasteels, Mintz, Witschi) che le cellule germinali primordiali si originano in un dato territorio dell'entoderma extraembrionale e di qui migrano, o per via sanguigna (Uccelli e una parte dei Rettili) o con movimento ameboide attraverso i tessuti (gli altri Rettili e i Mammiferi), fino agli abbozzi delle g.; pure in questi casi una precoce totale distruzione delle cellule germinali prima della loro migrazione provoca la completa sterilità dell'animale.

Quali che siano la sede di origine e la via di migrazione delle cellule germinali, soltanto quando esse si trovano insediate fra i tessuti della g. ormai ben differenziata divengono capaci di percorrere le varie tappe moltiplicative e maturative necessarie per la trasformazione in gameti maturi (*gametogenesi*). Per la genesi dei gameti maschili (*spermatogenesi*) tali tappe consistono nella successione degli stadi di *spermatogonio*, di *spermatocita di I e di II ordine*, e infine di *spermatide*, destinato a divenire uno *spermatozoo*. Per la genesi dei gameti femminili (*ovogenesi*) gli stadi corrispondenti sono quelli di *ovogonio*, di *ovocita di I e di II ordine*, e infine di *uovo maturo*. Si deve ammettere dunque che soltanto fra i tessuti somatici della g. gli elementi germinali vengano a trovarsi in un ambiente fisiologicamente adeguato alla loro differenziazione in gameti maschili o femminili.

Soltanto in qualche gruppo di invertebrati ad organizzazione molto semplice (ad es. i Poriferi) non esistono vere e proprie g., nel senso di organi ben circoscritti; si ha in tal caso una *gametogenesi diffusa*, che si verifica in seno a taluni dei complessi di cellule somatiche costituenti l'organismo. In altri casi (ad es. in alcuni Anellidi, oppure nei Briozoi) i gameti maschili o femminili possono compiere gli ultimi stadi della loro maturazione liberamente contenuti nelle cavità del celoma. Nei casi più consueti, tuttavia, le g. sono organi ben delimitati, di struttura più o meno complicata, costituiti, oltre che da elementi germi-

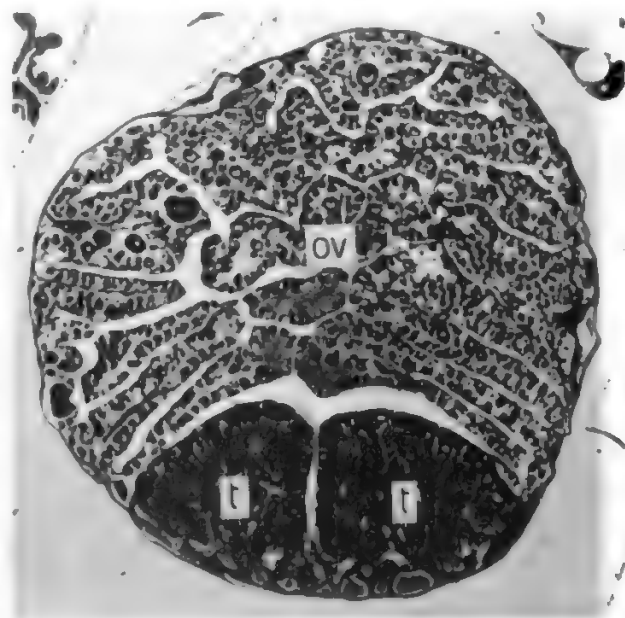


Fig. 1. Sezione trasversale di g. di Serranide (Teleostei), mostrando ermafroditismo contemporaneo. In basso si vedono due lobi testicolari (t), mentre il rimanente della g. consta di lamelle ovariche (ov). (Osservazione D'Ancona).

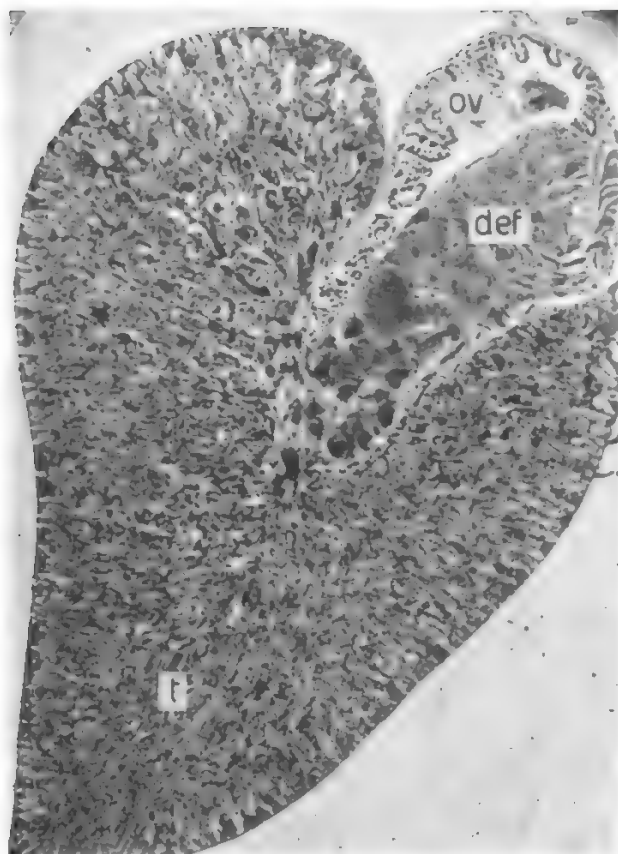


Fig. 2. Sezione trasversale di g. di Sparide (Teleostei), mostrando ermafroditismo proterandrico. La parte femminile in alto (ov) consta di lamelle ovariche immature; il rimanente della g. è un testicolo pienamente maturo (t), con deferente (def) pieno di spermatozoi. (Osservazione D'Ancona).

nali in vari stadi di maturazione, anche da cellule somatiche attornianti i gonociti e svolgenti, rispetto ad essi, azioni trofiche o di protezione, con funzioni, di volta in volta, di cellule nutritive e di elementi follicolari o avvolgenti.

Prende il nome di *testicolo* una g. in cui gli elementi germinali subiscono la spermatogenesi, trasformandosi, pertanto, in gameti maturi di sesso maschile. Dicesi *ovaio* una g. in cui gli elementi germinali iniziano l'ovogenesi, e cioè la trasformazione in gameti di sesso femminile. Di norma l'ovogenesi non giunge a compimento nell'interno della g., ma gli elementi germinali femminili abbandonano l'ovaio allo stadio di ovocita di II ordine, e soltanto fuori di esso, negli ovidotti o nell'ambiente esterno, attraversano le fasi ulteriori, necessarie per la loro trasformazione in uova mature. La penetrazione dello spermatozoo nella cellula uovo raramente avviene quando questa è tuttora contenuta entro l'ovaio; di norma essa si verifica quando l'ovocita è già passato dall'ovaio negli ovidotti (*fecondazione interna*) o addirittura (in animali acquatici) quando da questi si è trasferito nell'ambiente circostante (*fecondazione esterna*). In genere (tranne in alcuni casi: ad es. negli Echinoidei, o ricci di mare) il gamete femminile viene fecondato prima di avere completato la propria maturazione (prima, cioè, che gli ovociti abbiano emesso i due globuli polari).

Entro una stessa g. possono talvolta maturare tanto gameti maschili quanto gameti femminili. Si parla allora di g. *ermafrodita*, in cui le cellule germinali dei due sessi

possono essere frammiste tra loro, od occupare, invece, sedi differenti, contigue, oppure più o meno distanziate (fig. 1). Sono frequenti anche casi di animali ermafroditi, in cui testicoli e ovaie sono del tutto separati, occupando sedi del corpo completamente diverse. Fra i vari tipi di ermafroditismo se ne distinguono alcuni in cui la maturazione dei gameti dei due sessi è contemporanea, e altri, invece, in cui è sfasata nel tempo. Si dice *proterandria* (figg. 2, 3, 4) la precedenza della maturazione dei gameti maschili rispetto ai femminili, e *proteroginia* la condizione inversa.

Si parla di *intersessualità* quando una g., in organismi non ermafroditi ma a sessi separati, inizia il proprio differenziamento in una direzione sessuale, senza però divenire funzionante in tale senso, per poi subire un'inversione e completare lo sviluppo secondo l'altro sesso. Questo fenomeno, che non è raro come fatto spontaneo fra i Vertebrati inferiori (alcuni Ciclostomi, alcuni Teleostei, e soprattutto alcuni Anfibi), va distinto nettamente dall'ermafroditismo e ha le sue cause più consuete in un insufficiente squilibrio di valenze fra i fattori genetici di sessualità maschile e femminile.

Nei Vertebrati i primi abbozzi embrionali delle g. (*creste genitali*) sono situati nella parete peritoneale della regione posteriore del tronco, ai due lati della radice mesenterica. Ivi appaiono precocemente insediate le cellule germinali, provenienti come già si è detto dall'entoderma. In alcuni gruppi di bassi Vertebrati (Ciclostomi, Teleostei) tali g. hanno un substrato somatico uniforme; esse più tardi, nelle specie a sessi separati, si differenziano



Fig. 3. Stadio successivo della g. della fig. 2. La parte ovarica (ov) è in corso di maturazione; quella testicolare (t) è in regressione. (Osservazione D'Ancona).

in testicoli o in ovaie a seconda del sesso genetico dei singoli individui. In alcune famiglie di Teleostei, come quelle dei Serranidi e degli Sparidi, esistono tuttavia condizioni di ermafroditismo, che non trovano riscontro negli altri Vertebrati. In questi casi, accuratamente studiati dal D'Ancona e più tardi anche dal Reinboth, gli abbozzi delle g. si suddividono precocemente in due distinti territori, testicolare e ovarico, in cui le cellule germinali si differenziano, rispettivamente, in senso maschile o femminile, maturando nelle due direzioni sessuali eterologhe in modo sincrono (Serranidi) (fig. 1) o in tempi differenti (Sparidi) (figg. 2, 3, 4). Il D'Ancona attribuisce questo fatto alla produzione, da parte delle cellule somatiche di detti territori, di due diverse sostanze induttrici, mascolinizante nel territorio testicolare, femminilizzante in quello ovarico: le cellule germinali primordiali, sessualmente bipotenti, si orientano verso la spermatogenesi o verso l'ovogenesi a seconda dell'influenza induttrice a cui sono sottoposte.

Più complessa è la situazione in tutti gli altri Vertebrati (Elasmobranchi, Anfibi, Rettili, Uccelli e Mammiferi), in cui il substrato somatico dell'abbozzo delle g. appare precocemente suddiviso in due territori distinti, *cortex* e *medulla*; come per primo ha dimostrato il Witschi, il territorio corticale è potenzialmente ovarico, mentre quello midollare è potenzialmente testicolare. Schematizzando una tale situazione nei girini di *Rana*, rileviamo che in questi Anfibi Anuri le g. si abbozzano inizialmente sotto forma di due pieghe della somatopleura sporgenti nella cavità peritoneale ai lati del mesenterio (fig. 5). Medialmente a queste pieghe, agli angoli di incontro fra la somatopleura e la splancnopleura di ambo i lati, prolifera un blastema di cellule mesodermiche diretto dorsalmente, che si addossa alla faccia mediale degli abbozzi dei mesonefroi; tale blastema darà origine, fra l'altro, al tessuto interrenale, organo endocrino produttore di ormoni steroidei omologo alla corteccia surrenale dei Mammiferi. Mentre prolifera detto blastema mesodermico, gli abbozzi delle g. ricevono, dall'entoderma dell'embrione, le cellule

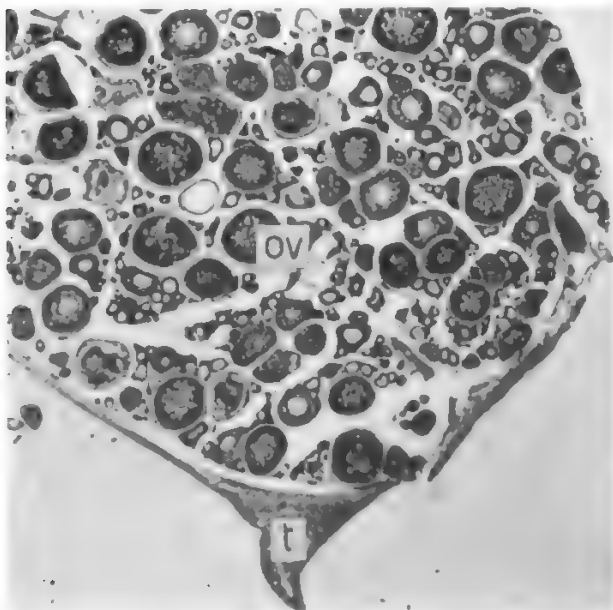


Fig. 4. Stadio ulteriore della g. della fig. 3. (dettaglio). La parte ovarica (ov) è provvista di ovociti maturi; la parte testicolare (t) è del tutto regredita. (Osservazione D'Ancona).

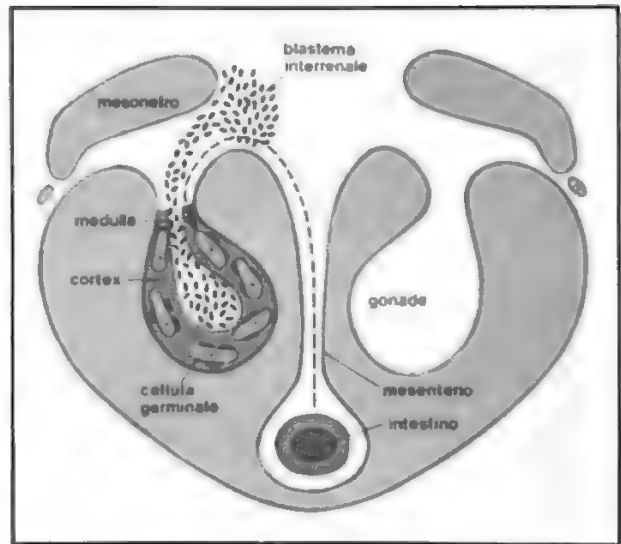


Fig. 5. Rappresentazione schematica dell'organogenesi della g. nei girini di rana. La linea a tratteggio indica il percorso delle cellule germinali dalla loro sede di origine nell'entoderma intestinale alla *cortex* della g. attraverso il mesenterio. (Originale dell'A.).

germinali primordiali che li raggiungono attraverso il mesenterio facendo sosta per un certo tempo alla sua radice. Durante questa sosta, le cellule germinali primordiali ricevono dal blastema mesodermico una parte almeno delle loro cellule somatiche avvolgenti e, come queste, vanno infine a collocarsi nella zona periferica, detta appunto *cortex*, della g. in corso di sviluppo. Poco più tardi, sempre dal medesimo blastema mesodermico, prolifera in direzione della g. un tessuto somatico che, benché in piccola parte venga incorporato nella *cortex* completandovi i follicoli delle cellule germinali in essa contenuti, per la massima parte va a costituire il territorio centrale della g. stessa, denominato *medulla*, inizialmente non colonizzato da cellule germinali.

Queste modalità di organogenesi, che si verificano con poche varianti, oltre che negli Anfibi, anche negli Elasmobranchi e negli Amnioti (Rettili, Uccelli, Mammiferi), dimostrano (Vannini, Chieffi, Sabbadin) che nella generalità dei Vertebrati esiste una comunanza di origine embrionale per tutte le cellule elaboratrici di ormoni steroidei: sia quelle somatiche dell'ovaio e del testicolo (elaboratrici di steroidi sessuali), che quelle del tessuto interrenale (elaboratrici di steroidi corticossurrenali). Questo fatto è stato opportunamente sottolineato da S. J. Segal, che ha assegnato il nome di « primordio delle ghiandole a steroidi » al blastema mesodermico generatore sia del tessuto interrenale che delle cellule somatiche della *cortex* e della *medulla* della g.

Nel suddetto abbozzo iniziale della g., potenzialmente bisessuato, come si è visto, le cellule germinali dapprima occupano esclusivamente il territorio della *cortex*, ove si trovano in uno stato di quiescenza (fig. 6); più tardi, all'epoca del differenziamento sessuale, in dipendenza del diverso corredo cromosomico e, pertanto, della diversa costituzione genetica dei singoli individui, si avrà sviluppo ovarico dell'abbozzo delle g. se le cellule germinali rimarranno localizzate nella *cortex*, moltiplicandovisi come ovogoni e maturandovi in forma di ovociti, mentre andrà incontro a regressione la *medulla* (fig. 7); si avrà, all'opposto, uno sviluppo testicolare se gli elementi germinali

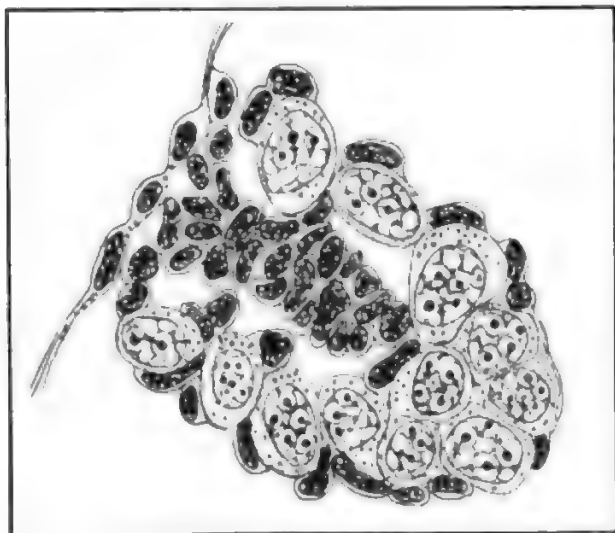


Fig. 6. Sezione trasversale di una giovane g. di girino di rana mostrante il territorio corticale potenzialmente ovarico con grosse cellule germinali, ed il territorio midollare potenzialmente testicolare formato soltanto da piccole cellule somatiche. (Originale dell'A.).

migreranno in seno alla *medulla*, acquistando in tale sede il valore di spermatogoni e di spermatociti, orientandosi cioè verso la gametogenesi maschile, mentre la *cortex* andrà incontro a involuzione (fig. 8).

Le descritte modalità del differenziamento sessuale sono rilevabili con estrema chiarezza negli Anfibi (Witschi, Padoa, Gallien, Vannini) e negli Elasmobranchi (Chieffi), dato l'estremo schematismo con cui in questi animali si svolgono i processi organogenetici della g.; fenomeni sostanzialmente identici si verificano però anche nelle g. embrionali dei Rettili, Uccelli e Mammiferi, nonostante che l'uso frequente di una diversa terminologia ormai tradizionale possa creare talvolta una certa confusione.

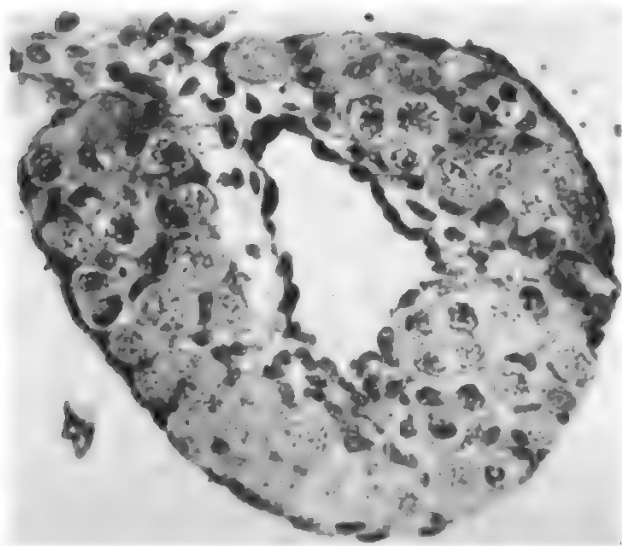


Fig. 7. Ovario differenziatosi dalla g. giovanile della fig. 6. Il territorio midollare è regredito, scavandosi al centro; nel territorio corticale si sono sviluppati gruppi di giovani ovociti. (Osservazione dell'A.).

Ci limitiamo a precisare che nell'abbozzo iniziale della g. embrionale degli Amnioti vengono indicati generalmente con il nome di *epitelio germinale* la regione omologa a quella che abbiamo prima denominata *cortex*, e con il nome di *massa cellulare interna* il tessuto somatico corrispondente alla *medulla*. In un successivo stadio di sviluppo, vengono poi denominati abitualmente *cordoni sessuali primari* o *cordoni midollari* gruppi di cellule germinali in moltiplicazione, con somatociti, che si approfondano dal territorio corticale nella massa cellulare interna. Se la g. si differenzia in un testicolo, tali cordoni midollari si trasformano in *tubuli seminiferi*, sede di attiva spermatogenesi; se invece la g. si differenzia in un ovaio, i cordoni midollari sono destinati a regredire, mentre nel territorio corticale proliferano nuovi gruppi di cellule germinali, attorniate da cellule somatiche, detti *cordoni sessuali secondari* o *cordoni corticali* (di Valentin-Pflüger), che si frammentano in singoli follicoli contenenti ciascuno un ovocita. Anche qui, dunque, le cellule germinali vengono indotte a divenire ovogoni e ovociti se situate nel territorio corticale della g., e ad orientarsi verso la spermatogenesi se collocate in seno alla *medulla*.

Questa diversa sessualizzazione delle cellule germinali a seconda della sede della g. in cui sono collocate, in base alle classiche ricerche del Witschi si può ammettere che dipenda dal fatto che, all'epoca del differenziamento sessuale, viene prodotta da parte delle cellule somatiche

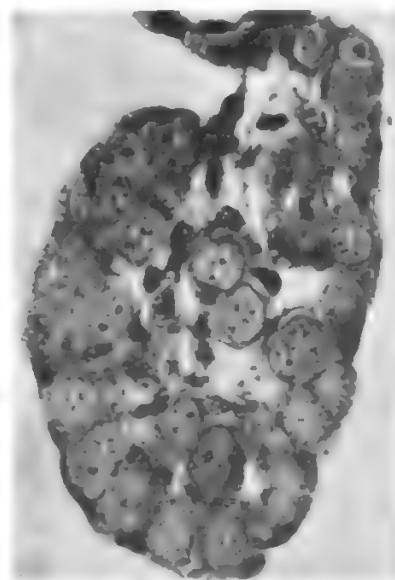


Fig. 8. Orientamento testicolare della g. giovanile della fig. 6. Il territorio midollare è invaso da gonociti che vi si moltiplicano in forma di spermatogoni. (Osservazione dell'A.).

della *cortex* una sostanza induttrice femminilizzante, denominata *corticina*, e da parte delle cellule somatiche della *medulla* una sostanza induttrice mascolinizzante, detta *medullarina*. L'attivazione dei somatociti corticali a produrre corticina, e quella dei somatociti midollari a produrre medullarina, sono sotto controllo genetico: i geni di femminilità, quantitativamente prevalenti negli individui di genotipo femminile, stimolano infatti la proliferazione e la funzionalità corticale, mentre quelli di mascolinità, quantitativamente prevalenti negli individui di genotipo maschile, stimolano la proliferazione e la funzionalità midollare. Nei Mammiferi è stato dimostrato che l'attivazione dei somatociti midollari dipende da un fattore genetico collocato nel cromosoma Y, esclusivo dei maschi. Le cellule germinali, d'altro canto, subiscono queste azioni induttrici indipendentemente dal loro pro-

prio corredo in fattori ereditari, come è stato dimostrato anche con esperimenti di trapianto.

Secondo il Witschi, la corticina e la medullarina sarebbero sostanze di natura proteica. Molti altri studiosi (Willier, Dantschakoff, Wolff, Padoa, Gallien, Vannini, Collenot) invece, negli anni passati, avevano supposto che potessero avere struttura chimica steroide, simile a quella degli ormoni sessuali dell'adulto; essi infatti avevano accertato che in larve o embrioni di Pesci, Anfibi, Rettili e Uccelli è possibile deviare il differenziamento sessuale spontaneo degli abbozzi delle g., somministrando sperimentalmente ormoni sessuali dell'adulto di sesso eterologo. Da ricerche più recenti (Chieffi) risulta tuttavia che i fenomeni di biosintesi degli ormoni steroidei hanno inizio, nelle g., in periodi successivi al differenziamento sessuale e che, d'altra parte, l'azione esercitata dagli ormoni dell'adulto non è identica a quella attribuibile agli induttori sessuali larvali o embrionali, corticina e medullarina, di cui prima si è parlato. Sembra piuttosto (Vannini e Stagni) che gli ormoni steroidei, somministrati sperimentalmente, possano invertire il sesso delle g. in quanto dereprimono fattori ereditari di sessualità eterologa, normalmente latenti nel patrimonio ereditario di tutti gli individui, femmine o maschi: ad es. un ormone androgeno, il testosterone, somministrato sperimentalmente a girini di *Rana*, trasforma in testicoli gli ovaio in quanto dereprime, e mette dunque in attività, geni di mascolinità che esistono inespresi nel genoma degli esemplari di sesso femminile.

Fra gli Elasmobranchi, gli Anfibi, i Rettili, gli Uccelli e i Mammiferi non si conoscono autentici casi di ermafroditismo normale e funzionante, paragonabili a quelli già descritti per alcune famiglie di Teleostei. Si hanno però, soprattutto negli Anfibi, casi di *intersessualità transitoria* e di *ermafroditismo rudimentale*, dei quali sono note le basi genetiche (una troppo scarsa prevalenza quantitativa dei fattori ereditari di mascolinità su quelli di femminilità negli individui di genotipo maschile). Fra i primi, ricorderemo il caso delle cosiddette *razze indifferenziate* in varie specie del genere *Rana*, in cui in un primo tempo gli abbozzi delle g. si differenziano in senso ovarico in tutti gli individui, per mantenersi più tardi in tale stato soltanto negli esemplari di genotipo femminile, e invertirsi in testicoli negli esemplari genotipicamente maschili (fig. 9). Fra i secondi, citiamo il caso dei rospi (genere *Bufo*), nei quali il maschio presenta all'apice craniale del testicolo un ovaio non funzionante, a ovogenesi abortiva (*organo di Bidder*); esso deriva da una regione dell'abbozzo iniziale della g. che, essendo costituita quasi esclusivamente da territorio corticale con *medulla* scarsa e non funzionante, si sviluppa in direzione femminile.

A questi cenni sulle linee essenziali dell'organogenesi,

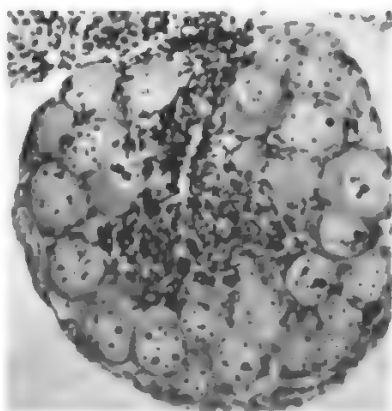


Fig. 9. Sezione trasversale di ovario di girino di rana all'inizio dell'inversione sessuale (intersessualità). Il territorio corticale è occupato da ovociti in progresso di accrescimento; al centro si è sviluppato un abbondante tessuto midollare, potenzialmente testicolare. (Osservazione dell'A.).

conviene aggiungere che le g. di tutti i Vertebrati, oltre ad essere sede di maturazione dei gameti, sono anche organi a secrezione interna che producono ormoni di natura steroide capaci di influenzare il ciclo delle attività riproduttive e la comparsa dei caratteri sessuali secondari. Nel testicolo l'ormone sessuale maschile o ormone androgeno (testosterone) viene prodotto dalle cellule interstiziali del Leydig, interposte fra i tubuli seminiferi. Nell'ovaio l'ormone sessuale femminile o ormone estrogeno viene invece prodotto da cellule follicolari circondanti gli ovociti (nei Mammiferi, dalle cellule della teca interna del follicolo di Graaf). A ovulazione avvenuta, dalla parete del follicolo svuotato prende origine un'altra ghiandola a secrezione interna, il corpo luteo, che secerne (oltre a una certa quantità di estradiolo) un ormone progestativo (progesterone), svolgente la propria attività sui gonodotti femminili (*mucosa uterina* nei Mammiferi) previamente sensibilizzati dall'ormone estrogeno. I corpi lutei, molto noti ed evidenti nei Mammiferi, esistono pure negli altri Vertebrati non solo nella loro forma più nota di corpi lutei postovulatori, ma anche in quella di corpi lutei preovulatori, cioè derivati da follicoli atresici, o abortivi (Bretschneider e Duyvené de Wit, Chieffi).

Sia i processi di maturazione dei gameti, sia i fenomeni endocrini delle g. sono regolati dagli ormoni gonadotropi dell'ipofisi: ghiandola endocrina a sua volta controllata da centri neurosecretori dell'ipotalamo. Di tali ormoni gonadotropi ipofisari, l'ormone follicolo-stimolante (FSH) stimola nell'ovaio la maturazione dei follicoli ovocitari e nel testicolo la spermatogenesi, mentre l'ormone luteinizante (LH) stimola nel testicolo la produzione dell'ormone androgeno da parte delle cellule interstiziali, e nell'ovaio la rottura dei follicoli con emissione della cellula uovo (ovulazione), la conseguente formazione del corpo luteo, nonché la produzione degli ormoni estrogeno e progestativo. Un altro ormone ipofisario (anch'esso, come i precedenti, di natura proteica), detto prolattina, oltre a contribuire al mantenimento della funzionalità del corpo luteo, stimola nei Mammiferi la secrezione del latte da parte delle ghiandole mammarie e in alcuni Uccelli, come i Colombiformi, la produzione da parte dell'epitelio delle tasche laterali del gozzo, o ingluvie, del cosiddetto «latte dei piccioni», utilizzato nell'alimentazione della prole.

Negli Elasmobranchi, negli Anfibi e negli Amnioti (ma non nei Ciclostomi e Teleostei) il testicolo si pone in stretto rapporto di continuità con il mesonefro, una parte dei cui tubuli, pertanto, assumono funzione di condotti collettori dello sperma (*unione urogenitale*). Negli Amnioti, nei quali il mesonefro regredisce durante lo sviluppo embrionale (sostituito nella sua funzione escrettrice dal rene definitivo o metanefro, di più recente formazione), la parte del mesonefro connessa al testicolo si conserva con il nome di epididimo. Nell'ovaio la medesima unione urogenitale si abbozza, ma rimane vestigiale, e ne residua nella femmina adulta l'epooforo, omologo all'epididimo del maschio. Le g. embrionali, mediante le loro secrezioni, controllano in via umorale il differenziamento di tutte le altre parti dell'apparato genitale femminile o maschile. Così, ad es., il testicolo fetale stimola lo sviluppo dei gonodotti maschili (*dotti di Wolff*) e dei loro annessi, provocando nel contempo la regressione dei gonodotti femminili (*dotti di Müller*) e dei loro derivati (Jost). Questi fenomeni sono stati studiati soprattutto nel coniglio e in diversi Roditori dalla scuola del Courrier, oltre che negli Uccelli dalla scuola del Wolff, sia mediante castrazione dell'embrione che con le tecniche di coltura organotipica *in vitro*. I reperti conseguiti, d'interesse anche pratico per la biologia riproduttiva dell'uomo, dimostrano che, in assenza

della secrezione di testosterone da parte del testicolo embrionale, i caratteri sessuali extragonadici (gonodotti e ghiandole annesse, genitali esterni, e anche il comportamento del futuro adulto) si sviluppano secondo un modello femminile, anche in esemplari geneticamente maschili. È anche stato dimostrato che la sostanza esplicante azione inibitrice sul dotto di Müller è diversa da quella stimolatrice del dotto di Wolff.

V. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 105); FECONDAZIONE (VI, 1040); GAMETOGENESI (VI, 2103); GENITALE FEMMINILE APPARATO; GENITALE MASCHILE APPARATO; GONADOTROPI ORMONI; OVAIO; SESSO E SESSUALITÀ; SESSUALI ORMONI; TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

Bibliografia

- Armstrong C. N., Marshall A. J. eds., *Intersexuality in Vertebrates Including Man*, 1964, Academic Press, London, New York.
- Bounoure L., *L'origine des cellules reproductrices et le problème de la lignée germinale*, 1939, Gauthier-Villars, Paris.
- Bretschneider L. H., Duyvené de Wit J. J., *Sexual Endocrinology of Non-mammalian Vertebrates*, 1947, Elsevier, Amsterdam.
- Colloques Internationaux du C.N.R.S., *La différenciation sexuelle chez les Vertébrés*, 1951, Masson, Paris.
- Dantschakoff V., *Der Aufbau des Geschlechts beim höheren Wirbeltier*, 1941, Fischer, Jena.
- Gallien L., *Différenciation et organogenèse sexuelle des Métazoaires*, 1973, Masson, Paris.
- Goldschmidt R., *Die sexuellen Zwischenstufen*, 1931, Springer, Berlin.
- Moore C. R., *Embryonic Sex Hormones and Sexual Differentiation*, 1947, Thomas, Springfield.
- Nalbandov A. V., *Reproductive Physiology of Mammals and Birds*, 1976, Freeman, San Francisco.
- Ohno S., *Recherche*, 1976, 63, 5.
- Overzier C. ed., *Intersexuality*, 1964, Academic Press, London, New York.
- Padoa E., *Storia naturale del sesso*, 1948, Einaudi, Torino.
- Ponse K., *La différenciation du sexe et l'intersexualité chez les Vertébrés*, 1949, Rouge, Lausanne.
- Reinboth R. ed., *Intersexuality in the Animal Kingdom*, 1975, Springer, Berlin.
- Vannini E. ed., *Boll. Zool.*, 1974, 41, 291.
- Van Wegenen G., Simpson M. E., *Embryology of the Ovary and Testis*, 1965, Yale Univ. Press, New Haven, London.
- Witschi E., *Bestimmung und Vererbung des Geschlechts bei Tieren*, in *Handbuch der Vererbungslehre*, II, 1929, Springer, Berlin.
- Witschi E., *Development of Vertebrates*, 1956, Saunders, Philadelphia.
- Wolff E. ed., *L'origine de la lignée germinale*, 1964, Hermann, Paris.
- Young W. C. ed., *Sex and Internal Secretions*, I, II, 1961, Williams & Wilkins, Baltimore.
- Zuckerman S. ed., *The Ovary*, I, II, 1962, Academic Press, New York, London.

ENRICO VANNINI

GONADICHE DISGENESIE

F. dysgénésies des gonades. - I. gonadal dysgenesias. - T. Gonadendysgenesien. - S. disgenesias gonadales.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 549). - **Sindrome di Turner** (col. 550). - **Altre forme di disgenesia gonadica** (col. 556). - **Diagnosi** (col. 556). - **Terapia** (col. 558).

Definizione e generalità

Il termine disgenesia gonadica, introdotto da Grumbach, Van Wick e Wilkins nel 1955, viene comunemente usato per indicare un gruppo di soggetti eterogeneo dal punto di vista fenotipico, ma che possiede la comune caratteristica di avere gonadi rudimentali. La causa del difetto gonadico è in essi di origine congenita in quanto dipen-

dente da anomalie dei cromosomi sessuali. Le alterazioni cromosomiche non si riflettono soltanto sullo sviluppo gonadico, ma comportano anche modificazioni somatiche di vario tipo, che risultano particolarmente accentuate nella sindrome classica descritta da Turner nel 1938. Accanto a questa sindrome con ampio quadro malformativo somatico, esistono altri casi in cui le malformazioni sono più sfumate o addirittura assenti. In quest'ultima condizione, la cosiddetta *disgenesia gonadica pura*, il difetto congenito riguarda la sola gonade. La sindrome di Turner rappresenta quindi il quadro clinico con manifestazioni somatiche più conclamate tra i fenotipi delle d. g.

Sindrome di Turner

Questa sindrome genotipicamente caratterizzata dall'assenza del cromosoma X, fenotipicamente si manifesta con un aspetto femminile, con infantilismo sessuale, bassa statura, pterigio del collo, torace a scudo, particolare aspetto del volto, inserzione bassa dei capelli sul collo oltre a numerose anomalie su cui si tornerà più avanti. La sindrome, nelle sue varianti più attenuate, è geneticamente riconducibile ad insufficienze solo parziali del cromosoma X, condizione per cui si usa la denominazione di monosomia parziale del cromosoma X. Si parla di monosomia parziale sia nel caso in cui il cromosoma anziché essere assente, presenti un'anomalia strutturale, sia nei casi di mosaici con almeno una linea cellulare con assetto cromosomico 45,X. Tra le anomalie strutturali più tipiche si ricordano gli isocromosomi che originano per divisione trasversale dei cromosomi e le forme ad anello del cromosoma X. Altre anomalie derivano dal fenomeno di delezione di un frammento di cromosoma. Occorre però precisare che non vi è una corrispondenza netta tra variante fenotipica e cariotipo; ad es., vi sono casi di sindrome di Turner con massima espressività fenotipica in cui l'esame del cariotipo permette di riscontrare la presenza di monosomia parziale.

Come per le anomalie somatiche, che possono avere espressione variabile e dare quindi luogo a marcate differenze fenotipiche, anche per quanto riguarda le gonadi il difetto di differenziazione può variare entro ampi limiti. D'altronde accanto ai casi più frequenti, nei quali le pazienti non presentano segni di increzione di ormoni gonadici, esistono casi ben documentati nella letteratura nei quali è presente la secrezione ciclica ormonale spontanea che si manifesta con sporadici flussi mestruali. In due casi fu addirittura possibile la gravidanza, evento tuttavia da considerare del tutto eccezionale.

Queste osservazioni non destano eccessiva meraviglia se si tengono presenti i risultati degli studi di Singh e Carr sullo sviluppo embriologico della gonade dei disgenetici. Questi AA. hanno infatti dimostrato con osservazioni tratte dallo studio di embrioni umani portatori di monosomia del cromosoma X, che la gonade fino al terzo mese di sviluppo non differisce da quella dei soggetti con assetto cromosomico 46, XX. Le cellule germinative primordiali, infatti, risultano presenti nelle creste genitali in numero normale. Successivamente, a partire dal terzo mese, si osserva che le cellule germinative, anziché maturare e dar luogo ad oociti primari, vanno incontro a degenerazione. Tuttavia questo processo si protrae talora oltre la nascita o anche in età più avanzata. La sopravvivenza di oociti in questi casi è stata messa in conto a meccanismi di nondisgiunzione mitotica delle cellule germinative XO, fenomeno che conduce alla genesi di oogoni con cariotipo XX. In conclusione, queste osservazioni forniscono una soddisfacente spiegazione sia dei casi più frequenti di assenza di sviluppo sessuale sia di quelli, in verità molto rari, in cui vi è sviluppo puberale. In queste ultime pazienti, tuttavia, le mestruazioni, se presenti, tendono a scomparire dopo un breve

TAB. I. NOMENCLATURA CITOGENETICA DELLE ANOMALIE DEI CROMOSOMI SESSUALI

46,XY	costituzione cromosomica maschile normale, 46 cromosomi, 1 cromosoma X, 1 cromosoma Y
46,XX	costituzione cromosomica femminile normale, 46 cromosomi, 2 cromosomi XX
45,X	45 cromosomi, 1 cromosoma X
47,XXY	47 cromosomi, cromosomi sessuali XXY
45,X/46,XX	mosaico con due linee cellulari, una con 45 cromosomi di cui un cromosoma X, l'altra con costituzione femminile normale
p	braccio corto del cromosoma
q	braccio lungo del cromosoma
46,XXp-	46 cromosomi, 2 cromosomi X, uno dei quali ha subito delezione del braccio corto
46,XXq-	46 cromosomi, 2 cromosomi X, uno dei quali ha subito delezione del braccio lungo
46,XXr	46 cromosomi, 2 cromosomi X, uno dei quali è foggato ad anello
46,XXqi	il secondo cromosoma X è un isocromosoma per il braccio lungo
46,XXpi	isocromosoma per il braccio corto di un cromosoma X
46,XYpi	assetto con isocromosoma per il braccio corto del cromosoma Y
46,XYqi	presenza di isocromosoma per il braccio lungo del cromosoma Y
46,XY,t (Xq+; 16p-)	traslocazione di materiale cromatinico dal braccio corto dell'autosoma 16 a quello lungo del cromosoma X.

periodo di tempo dando luogo ad una condizione di amenorrea secondaria.

Il reperto citologico di cromatina sessuale negativa nella sindrome di Turner, accertato fin dal 1954 da Polani e da Décourt, non è invariabilmente presente in tutti i casi. Infatti ca. l'80% delle pazienti risulta privo della cromatina sessuale, condizione che nella gran parte dei casi corrisponde ad un cariotipo 45,X. Nelle pazienti nelle quali la cromatina sessuale è presente, il danno genetico consiste in assenze parziali del cromosoma X, già segnalate in precedenza, e in cui l'eccesso di cromatina sessuale rispetto alle condizioni di monosomia X non ha espressività fenotipica. Per quanto attiene all'origine della costituzione cromosomica 45,X, si ritiene che essa possa essere di due tipi. L'assenza del cromosoma X può derivare da un errore della meiosi in uno dei due genitori, consistente nella mancanza della disgiunzione dei cromosomi X, fenomeno che conduce alla formazione di metà dei gameti con costituzione cromosomica XX e metà priva di questo cromosoma. Oppure si ritiene che lo stesso fenomeno patologico della non disgiunzione possa verificarsi nelle prime fasi della mitosi dell'uovo fecondato. Quest'ultimo meccanismo, che attualmente si considera più frequente del difetto meiotico, conduce alla formazione di mosaici nei casi in cui tutte le linee cellulari originatesi dal difetto iniziale sopravvivono. Se il fenomeno non disgiuntivo ha luogo nella prima divisione mitotica dello zigote e la cellula con patrimonio cromosomico 47,YYY o 47,XXX non sopravvive, ne risulta una costituzione pura 45,X. L'opinione corrente che la causa principale della monosomia del cromosoma X sia in un difetto della mitosi, deriva da alcune considerazioni. Si è notato infatti che la sindrome di Turner non ha incidenza maggiore tra i nati di coppie anziane, come invece ci si dovrebbe attendere in caso di alterata disgiunzione nella meiosi, in analogia a quanto si osserva nella sindrome di Klinefelter (v. KLINEFELTER, SINDROME DI). A ciò si aggiunge l'elevata incidenza nelle d.g. di mosaici dei cromosomi sessuali e il riscontro frequente di gemelli uno dei quali portatore della costituzione cromosomica 45,X.

Lo studio dei caratteri ereditari legati al cromosoma X ha permesso inoltre di rilevare che più frequentemente la perdita del cromosoma interessa quello di origine paterna. Infatti, secondo Moore, nel 76% dei casi il cromosoma X residuo è di origine materna.

L'alta incidenza dei mosaici dei cromosomi sessuali nelle pazienti affette da d.g. ben si concilia con la variabilità del difetto gonadico e somatico. Infatti, dato che è la linea cellulare con costituzione 45,X quella responsabile del danno gonadico e somatico, vi è da attendersi che le conseguenze negative siano direttamente proporzionali all'entità percentuale della linea cellulare anormale rispetto alle altre. Tra i mosaici che più frequentemente si riscontrano vi è il tipo 45,X/46,XX, che non è incompatibile con un certo grado di sviluppo sessuale, come ha messo in evidenza Ferguson-Smith nel 1965.

Un altro mosaico segnalato in alcuni casi anche in donne fertili è il tipo 45,X/46,XX/47,XXX. Altre costituzioni cromosomiche sessuali anormali da ricordare sono quelle legate alla presenza di isocromosomi quali i tipi 46,XXqi e 46,XXpi, isolati o in mosaico con linee cellulari del tipo 45,X. Nel cariotipo 46,XXqi è presente un isocromosoma sessuale Xqi che deriva dalla sostituzione del braccio corto del cromosoma sessuale con un secondo braccio lungo per un difetto della divisione che si verifica in senso trasversale anziché longitudinale. La cromatina sessuale in questi soggetti ha l'aspetto di un corpicciolo più grande del normale, particolare che ad un buon osservatore ne può permettere il riconoscimento anche dal semplice esame dello striscio della mucosa buccale. Nel cariotipo 46,XXpi l'isocromosoma è un cromosoma X costituito dall'unione di sole braccia corte che quindi non possiede il braccio lungo e costituisce pertanto una masserella cromatinica di dimensioni subnormali.

Altra alterazione cromosomica interessante singola o a mosaico è la presenza di un cromosoma ad anello, indicato dalla sigla Xr, risultato della fusione delle due estremità di un cromosoma X dopo la perdita di una parte del materiale cromatinico di ciascuna estremità. Il cariotipo contenente il cromosoma ad anello può essere quindi del tipo 46,XXr o 46,XXr/45,X. Dei pochi casi descritti portatori di linee cellulari contenenti il cromosoma Xr un'elevata percentuale ebbe lo sviluppo di caratteri sessuali secondari e flussi mestruali. Inoltre la sindrome malformativa somatica risultava incompleta.

Tra le varianti cromatinopositive della d.g. si annoverano ancora casi di costituzione 46,XXp- e 45,X/46,XXp- nei quali è presente un cromosoma X che ha subito la perdita di materiale cromatinico (delezione) a carico del suo braccio corto e le costituzioni analoghe con il cromosoma Xq- nel quale lo stesso fenomeno di perdita del materiale è avvenuto a spese del braccio lungo.

Le varianti cariotipiche della d.g. fin qui ricordate hanno come caratteristica comune quella di essere cromatinopositive. Esiste tuttavia una serie di cariotipi diversi dall'assetto 45,X, ma ugualmente cromatinonegativi. Si tratta di mosaici con una linea cellulare XO e altre contenenti i cromosomi X ed Y.

In altri casi manca la linea cellulare 45,X e l'anomalia con-

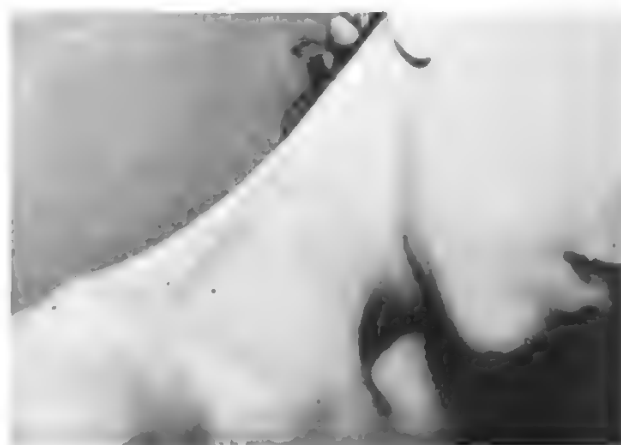


Fig. 1. Pterygium colli in un caso di sindrome di Turner. (Per gentile concessione del Prof. D. Andreani).

TAB. II. FREQUENZA PERCENTUALE RELATIVA DI ALCUNI SEGNI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DISGENESIE GONADICHE CON DIVERSI CARIOTIPI

	X	X XX	X XX XXX X XXX	X/XY
Bassa statura	100	80	50	74
Torace a scudo	80	75	60	42
Pterigio del collo	54	16	25	21
Linfedema	39	12	0	0
Brevità IV metacarpo	58	44	50	0
Ipoplasia ungueale	77	55	50	0
Nevi pigmentati	52	37	100	33
Cardiopatía congenita	21	7	0	0
Mestruazioni	8	21	17	0
Gonadi rudimentali	92	90	100	44
Ipertropia clitoridea	3	5	12	75
Difetto mentale grave	8	6	12	5

siste in un difetto strutturale del cromosoma Y, che può aver subito delezioni a carico del braccio lungo e di quello corto (46,XYq-; 46,XYp-). In questi casi la presenza del cromosoma Y influenza il fenotipo femminile della d. g., che può assumere gradi variabili di differenziazione maschile. Appunto nei soggetti portatori di questi cariotipi il fenotipo può oscillare da quello femminile a quello maschile, talora con aspetti di intersessualità. In alcuni di questi casi sono stati riscontrati testicoli rudimentali intraddominali.

La sindrome di Turner è tra le d. g. la più ricca di anomalie somatiche e allo stesso tempo quella portatrice di danno genetico più spiccato. La *facies* delle pazienti affette ha caratteristiche inconfondibili derivanti dalla presenza di micrognatia, pieghe epicantiche, bocca a pesce, orecchie deformate spesso prominenti, inserite più in basso della norma. La linea di attaccatura dei capelli è bassa sul collo. Quest'ultimo è piuttosto corto e in ca. il 40% dei casi è presente una plica cutanea ai suoi due lati che dalla regione mastoidea discende ad inserirsi in basso nella regione soprascapolare. Queste formazioni molto caratteristiche vanno sotto il nome di *pterygium colli*. Il torace ha un aspetto a scudo con aumento della distanza intermamillare e microtelia. Caratteristica costante è la bassa statura, difetto molto pronunciato, dato che il valore medio di altezza delle pazienti è di 137,5 cm con limite massimo a 150 cm. Gli arti, specie i superiori, dimostrano un marcato valgismo a carico del gomito. Dall'esame clinico risulta inoltre, in ca. il 50% dei casi, la presenza di brachimetapodia, ossia di brevità di un metacarpo o metatarso, con spiccata prevalenza per il IV metacarpo, malformazione che facilmente si rileva esaminando la mano delle pazienti atteggiata a pugno. L'elenco delle malformazioni somatiche e delle malattie che frequentemente si trovano associate è molto lungo e vario. Esso comprende per sommi capi anomalie cardiache e dei grossi vasi, tra cui particolarmente frequente (20%) è la coartazione dell'aorta, anomalie renali, scheletriche, la presenza di nevi pigmentari, la tendenza a reazioni cicatriziali cheloidiche, otiti e sordità percettiva, teleangectasie intestinali, ipertensione arteriosa, quoziente intellettuale inferiore alla media, diabete mellito e tiroidite su base autoimmunitaria. Tra le anomalie renali più frequenti si ricordano il rene a ferro di cavallo, i difetti di rotazione, la duplicità delle vie escrettrici e, in taluni casi, idronefrosi secondarie.

Le alterazioni a carico dello scheletro costituiscono un vasto capitolo di grande interesse per i suoi aspetti sia

malformativi che metabolici. Un rilievo scheletrico pressoché costante è quello dell'osteoporosi, ben evidente in sede epifisometafisaria e a carico dei corpi vertebrali. L'opinione corrente attribuisce alla carenza estrogenica un valore almeno in parte causale della osteoporosi turneriana. Altri fattori causali attualmente non noti debbono necessariamente coesistere dato che questa alterazione ossea è quasi assente nella d. g. pura e risulta strettamente legata all'assetto 45,X.

L'aspetto scheletrico generale delle pazienti ha strette somiglianze con l'apparato scheletrico della osteodistrofia ereditaria di Albright nella sua varietà normo- e ipocalcémica (pseudo-pseudoipoparatiroidismo e pseudoipoparatiroidismo), specie per l'associazione di statura bassa e di brachimetacarpalismo, meno frequentemente di brevità dei metatarsi o di falangi, con maggior frequenza a carico del quarto e quinto raggio. Sempre nell'ambito delle malformazioni scheletriche, occorre ricordare il segno di Kosowicz, costituito dall'abbassamento del piatto tibiale interno, incurvamento ad accento circonflesso della cartilagine di coniugazione della metafisi tibiale e dalla megalia del condilo femorale interno. Pure frequenti sono l'epifisite vertebrale, spesso associata a deviazione della colonna, la megalia dell'epitroclea omerale, dell'apofisi trasversa della settima vertebra cervicale, la deformità dell'avambraccio tipo Madelung e le schisi vertebrali. Ritardi maturativi scheletrici si mettono in evidenza specie a partire dall'età puberale e si aggravano con l'età. La saldatura delle cartilagini di coniugazione del ginocchio, della mano e del polso non avviene secondo la sequenza normale. Il massimo ritardo di saldatura si osserva a carico delle epifisi distali del radio e dell'ulna.



Fig. 2. Caso di sindrome di Turner. Si noti l'ipostatura, il valgismo del gomito, il torace a scudo e la microtelia. (Per gentile concessione del Prof. D. Andreani).



Fig. 3. Nevi pigmentari sul dorso in un caso di sindrome di Turner. (Per gentile concessione del Prof. D. Andreani).

Sia i genitali che i dotti genitali sono del tipo femminile ma con caratteri d'immaturità. Al posto delle ovaie si riscontrano, situate nel legamento largo, due formazioni a cordoncino di colore chiaro, che all'esame istologico presentano un aspetto fibroso con disposizione a vortici somigliante allo stroma ovarico. Dopo l'età puberale è possibile rinvenire nel tessuto gonadico cellule di aspetto epiteloide che ricordano le cellule di Leydig o le cellule ilari.

Con il sopraggiungere dell'età puberale le pazienti non vanno incontro a maturazione dei caratteri sessuali secondari. I casi già ricordati di maturazione e in cui si hanno flussi mestruali costituiscono l'eccezione. Il rilievo occasionale di modesti segni di virilizzazione quale l'ingrandimento del clitoride è da attribuire a secrezione androgenica da parte delle cellule leydigiane e ilari presenti nelle gonadi rudimentali.

Un altro sintomo di grande importanza per la diagnosi clinica precoce della malattia è il linfedema presente in queste pazienti in età neonatale con localizzazione elettiva al dorso delle mani e dei piedi. La presenza dell'edema congenito, della lassità della cute, talora specialmente ridondante sul collo, va sotto il nome di *sindrome di Bonneville-Ulrich*. La tendenza all'edema può rendersi di nuovo evidente in età adulta nel corso della terapia estrogenica sostitutiva.

Sul piano endocrino-metabolico, inoltre, di notevole interesse risulta la maggiore incidenza di diabete mellito latente e clinicamente manifesto con caratteri di familiarità e l'elevatissima incidenza di tassi patologici di anticorpi antitiroidei e di patologia tiroidea autoimmune quali la tiroidite di Hashimoto e il mixedema primitivo. Ridotta è risultata, in una percentuale elevata di casi, la risposta tiroidea allo stimolo con TSH. Il dosaggio delle gonadotropine urinarie e plasmatiche fornisce valori francamente elevati, dato che permette di annoverare le d. g. tra gli ipogonadismi ipergonadotropinici.

Quanto all'incidenza della sindrome di Turner e più in particolare dell'assetto cromatinico negativo in fenotipi femminili, i valori forniti dalla letteratura sono concordi sul valore di ca. 1/3000. Tuttavia, dato che la costituzione cromosomica 45, X si associa a maggiore frequenza di aborti, si presume che l'incidenza del sesso cromatinico negativo alla nascita sottovaluti la frequenza del fenomeno. Nella gran parte dei casi di sindrome di Turner non si riscontrava familiarità. Associazioni familiari di più casi di aneuploidia e della sindrome di Turner sono stati segnalati, quali ad es. l'associazione di mongolismo, d. g. e leucemia linfatica cronica.

Tra le varianti fenotipiche della d. g. esiste la forma pura a cui si è fatto cenno precedentemente. La sola manifestazione somatica è l'infantilismo sessuale, legato alla carenza ormonale, in totale assenza di altri segni fisici malformativi, ivi compresa la bassa statura che, anzi, può eccedere la media. Pur esistendo casi di mosaici, il rilievo cariotipico più frequente della sindrome è la costituzione 46,XX e 46,XY.

Altre forme di disgenesia gonadica

La *sindrome di Turner maschile* o *sindrome di Ulrich-Turner* è costituita dall'associazione di bassa statura, *pterygium colli*, criptorchidismo e testicoli ipoplasici, valgismo del gomito e bassa attaccatura dei capelli, caratteristiche che rendono i soggetti affetti molto simili alle pazienti turneriane. Solo in pochi casi questi soggetti, dal punto di vista cromosomico, dimostrano, di essere mosaici del tipo 45,X/46,XY, condizione che rientra tra le monosomie parziali del cromosoma X. Nella maggior parte di essi il cariotipo è del tipo 46,XY. In una casistica di 34 pazienti portatori della sindrome, 27 casi avevano un cariotipo normale, 7 il cariotipo 45,X oppure il 47,XXY o mosaici del tipo 45,X/46,XY oppure 45,X/46,XY/47,XXY. Secondo gli orientamenti attuali i casi precedentemente classificati come Turner maschile che presentano un cariotipo 46,XY rientrano in una separata sindrome, riscontrabile anche nella donna con costituzione cromosomica normale, e che presenta caratteristiche aggiuntive quali le malformazioni cardiache, nel 75% dei casi consistenti nella stenosi della polmonare, mentre non si riscontrano coartazione aortica, ptosi, deficienza mentale e ipertelorismo. Questi casi vanno sotto il nome di *sindrome di Noonan* o del fenotipo turneriano. Rimangono invece a costituire parte integrante della sindrome di Turner con caratteristiche maschili i casi che presentano all'esame citogenetico almeno una monosomia parziale del cromosoma X.

Un quadro clinico paradossale da tener presente è quello della *sindrome di Turner associata a segni di eccessiva produzione di estrogeni*. La sindrome è da considerare più propriamente una complicanza della disgenesia in quanto è legata allo sviluppo nella gonade rudimentale di una neoplasia estrogenosecretrice. Del pari, in casi in cui si rilevano segni clinici di eccessiva produzione di androgeni, occorre ricordare la possibilità di sviluppo di gonadoblastomi dalle gonadi rudimentali.

Tra i casi particolari sono ancora da ricordare quelli di portatori di un'asimmetria dello sviluppo gonadico, nei quali la gonade rudimentale è da un lato mentre dall'altro è presente un testicolo o un gonadoblastoma. Casi di questo tipo rientrano più propriamente tra le displasie gonadiche.

Diagnosi

Circa gli aspetti diagnostici della d. g., da quanto si è detto appare chiaro che insieme a forme di immediata

evidenza clinica ne esistono altre in cui l'aspetto fisico è del tutto normale. Alcune tecniche diagnostiche fondamentali sono in grado di far luce anche in questi casi di diagnosi più ardua. Gli esami fondamentali per confermare la diagnosi e rilevare le principali malformazioni sono: la ricerca della cromatina sessuale ovvero dei corpi di Barr, la visualizzazione delle gonadi, la mappa cromosomica, l'esame radiologico del bacino con particolare riguardo all'epifisi iliaca, lo striscio vaginale per la valutazione citormonale, alcuni dosaggi ormonali, l'urografia e lo studio cardiologico. La ricerca della cromatina sessuale si esegue preferibilmente sullo striscio della mucosa buccale. L'esame permette di mettere in evidenza, nei nuclei delle cellule desquamate, la presenza di una masserella cromatinica, detta anche corpo di Barr o cromatina sessuale, corrispondente ad un cromosoma X geneticamente inattivo. La sua presenza è indice di una costituzione cromosomica sessuale del tipo XX, in quanto il numero dei corpi di Barr visibili in un nucleo è pari al numero dei cromosomi X meno uno. La presenza dei corpi di Barr deve essere valutata su di un elevato numero di cellule per stabilire con maggiore precisione la percentuale dei nuclei che li contengono.

Malgrado alcune eccezioni appare valido il criterio di considerare del tipo 46,XX il cariotipo del soggetto in esame se nello striscio buccale si rileva oltre il 30% di cellule provviste del corpo di Barr. Nel caso di soggetti con quadro clinico di tipo turneriano e nei quali non si rinveniva cromatina sessuale nello striscio buccale, è fuor di dubbio che il cariotipo è del tipo 45,X. Qualora il citologo trovi cellule nel cui nucleo sono presenti almeno due corpi di Barr, vi è una buona probabilità che il caso in esame sia un mosaico con una linea cellulare 47,XXX e con una seconda linea di tipo 45,X.

Evidentemente il semplice esame della cromatina sessuale sullo striscio buccale può rilevare la presenza di un mosaico. D'altronde la presenza del corpo di Barr unico in un piccolo numero percentuale di cellule è compatibile con l'esistenza di un mosaico del tipo 45,X/46,XX. Si è già accennato all'importanza delle dimensioni della masserella cromatinica, dimensioni da valutare con l'osservazione comparativa di strisci normali. Il riconoscimento di corpi di Barr di dimensioni sicuramente superiori al normale, permette la diagnosi di isocromosoma, presente in una variante cromatinopositiva della sindrome di Turner. Parimenti va ricordato che il corpo di Barr risulta di dimensioni più ridotte in caso di delezione del cromosoma X.

Naturalmente nel caso di cromatinopositività in sospetta d. g. o nei casi di sospetto mosaico, risulta più idonea la determinazione della mappa cromosomica. Uno dei casi più frequenti d'indicazione è il riscontro nello striscio buccale di un numero di corpi di Barr inferiore alla norma. Comunque la ricerca della cromatina sessuale è un esame di frequente impiego, dato che è indicata anche nei casi di amenorrea secondaria instauratasi dopo breve vita mestruale, ovvero nel caso di bassa statura in ragazze in età prepubere.

In un certo numero di casi tuttavia lo studio cromatinico e cromosomico è insufficiente e richiede di essere integrato dalla visualizzazione ■ biopsia delle gonadi mediante celioscopia o intervento chirurgico laparotomico. L'indicazione è generalmente limitata ai casi somaticamente oligosintomatici.

Un'indagine importante da eseguire in tutti i casi di sospetta ■ accertata d. g. è l'esame radiologico del bacino. L'esame è in grado di fornire informazioni sull'entità del deficit gonadico ■ di rilevare l'eventuale presenza di

neoplasie gonadiche sede di calcificazioni. Infatti il grado di ossificazione dell'epifisi iliaca, processo che è direttamente guidato dagli steroidi gonadici, è un indicatore molto utile della secrezione estrogenica. La presenza di calcificazioni nella regione delle gonadi può mettere in evidenza molto precocemente la presenza di un gonadoblastoma. Data l'incidenza relativamente elevata di questo tipo di neoplasia, in alcuni centri clinici la ricerca delle calcificazioni pelviche nelle disgenetiche viene eseguita periodicamente.

Altre indagini radiologiche dello scheletro sono utili nel documentare le alterazioni scheletriche metaboliche e malfformative già citate.

La valutazione citormonale su strisci vaginali può essere di aiuto nel dimostrare l'assenza di stimolazione gonadica dell'epitelio.

Per quanto riguarda le indagini di laboratorio, occorre tener presente che di notevole ausilio diagnostico risulta il dosaggio delle gonadotropine sieriche specie nei casi con quadro malfornativo sfumato o del tutto assente. L'elevata incidenza del diabete mellito rende obbligatorio valutare le pazienti sotto il profilo glicidico. Indicato è anche lo studio dello stato tiroideo e surrenalico.

Di grande interesse diagnostico e terapeutico è la ricerca di eventuali malformazioni renali e cardiache. Risulta quindi indispensabile l'esecuzione dell'urografia e uno studio cardiologico che sia in grado di porre in evidenza l'eventuale presenza di malformazioni quali la coartazione dell'aorta, la stenosi subaortica ipertrofica, la destrocardia, i difetti settali interventricolari, la stenosi della polmonare isolata o associata a difetto del setto atriale, il difetto dei cuscinetti endocardici e la pervietà del dotto di Botallo.

Terapia

Una volta accertata la diagnosi, occorre affrontare il problema terapeutico, tenendo presente che esso presenta aspetti di ordine psicologico e fisico, ambedue di estrema importanza. Gli aspetti psicologici devono essere presi in seria considerazione da parte del sanitario. Occorre che egli sia conscio dei danni che può provocare un'errata e intempestiva informazione. Si consiglia di non rendere edotte le giovani disgenetiche, in età di 12-13 anni, della sterilità che le attende, ma piuttosto di rassicurarle sul fatto che potranno raggiungere un completo sviluppo sessuale con opportune terapie. In tali casi potrà essere utile favorire l'incontro con una paziente disgenetica più anziana che abbia ricevuto un trattamento appropriato. Solo in un secondo tempo le pazienti verranno messe al corrente della loro sterilità. Naturalmente, il problema psicologico è reso talora più complesso dall'impreparazione ■ dall'inidoneità psicologica dei familiari della paziente.

L'ipostatura delle turneriane costituisce un problema terapeutico di difficile soluzione. L'impiego di somatotropina non ha dato risultati di rilievo, come era facile prevedere. Si è proposto al contrario l'uso terapeutico di steroidi anabolizzanti.

La terapia viene generalmente iniziata attorno agli 11-12 anni e condotta per 2-3 anni. Johanson consiglia dosi di 2,5-5 mg/die di fluossimesterone (N.R.: Halotestin) per os oppure 0,075-0,125 mg/kg/die di oxandrolone (N.R.: Anavar) preferibilmente per periodi di 6 mesi intervallati da tre mesi di sosta. A questa terapia fa seguito il trattamento con estrogeni, quali gli equini coniugati (N.R.: Premarin) in dose di 1,25 mg/die per 4-6 mesi di seguito e successivamente per 25 giorni consecutivi al mese. Generalmente non è richiesto il trattamento con

progesterone, che tuttavia in alcuni casi può migliorare lo sviluppo mammario. Naturalmente lo schema terapeutico indicato deve essere adattato ai singoli casi tenendo presente la possibilità di un eccessivo effetto androgenico degli anabolizzanti. Alcuni AA. preferiscono agli androgeni la somministrazione di dosi ridotte di estrogeni, anch'essi in grado di promuovere un incremento staturale. Una volta raggiunta la saldatura delle epifisi fertili, le dosi di estrogeni vengono aumentate onde ottenere la piena femminilizzazione. Il trattamento estrogenico sostitutivo deve essere condotto per decenni fino al quinto decennio di vita onde prevenire l'insorgenza di osteoporosi, precoce e grave nelle pazienti non sottoposte a terapia.

Bibliografia

- Andreani D., Carratù R. *et al.*, *Recenti Prog. Med.*, 1966, 41, 1.
 Andreani D., Menzinger G. *et al.*, *Aspetti metabolici della sindrome di Morgagni - Turner*, XI Congr. Naz. Soc. Ital. Endocrinologia, Firenze, 8-9 ottobre 1966.
 Baikie A. G., Carson O. M. *et al.*, *Lancet*, 1966, 1, 398.
 Engel E., Forbes A. P., *Medicine*, 1965, 44, 135.
 Ferguson-Smith M. A., *J. Med. Genet.*, 1965, 2, 142.
 Gardner L. I., *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence*, 1975, 2 ed., Saunders, Philadelphia.
 Greenblatt R. B., Byrd J. W., McDonough P. G., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 98, 151.
 Grumbach M. M., Van Wyk J. J., *Disorders of Sex Differentiation*, in Williams H. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 5 ed., Saunders, Philadelphia.
 Lindsten J., *The Nature and Origin of X Chromosome Aberrations in Turner Syndrome. A Cytogenetical and Clinical Study of 57 Patients*, 1963, Almquist & Wiksell, Stockholm.
 McDonough P. G., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1972, 19, 631.
 McDonough P. G., Byrd J. R., Freedman M. A., *Obstet. Gynecol.*, 1971, 37, 868.
 Nakashima I., Robinson A., *Pediatrics*, 1971, 47, 770.
 Singh R. P., Carr D. H., *Anat. Rec.*, 1966, 155, 369.
 Schval A. E., *Am. J. Med.*, 1965, 38, 615.
 Turner H. H., *Endocrinology*, 1938, 23, 566.

GIORGIO COEN

GONADOTROPI ORMONI

Sin.: gonadotropine. - *F.* *hormones gonadotropes*. - *I.* *gonadotropic hormones*. - *T.* *gonadotrope Hormone*. - *S.* *hormonas gonadotrópicas*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 559). - Nomenclatura (col. 560). - Classificazione degli ormoni gonadotropi (col. 560): FSH. - LH. - LTH. - HCG. - PMG. - Proprietà fisiche e chimiche. Struttura (col. 561): FSH. - LH (ICSH). - HCG. - PMG. - LTH. - Reazioni gonadotropiche negli animali (col. 567): Sesso femminile. - Sesso maschile. - Meccanismo d'azione degli ormoni gonadotropi (col. 567). - Metabolismo degli ormoni gonadotropi (col. 568). - Standardizzazione e dosaggio delle gonadotropine (col. 569): Metodi biologici. - Metodo radioimmunologico. - Produzione di gonadotropine nel corso del ciclo mestruale (col. 571). - Produzione di gonadotropine nel corso della gravidanza e di condizioni ad essa correlate (col. 573). - Reazioni di gravidanza e loro attendibilità (col. 575). - Significato clinico dell'escrezione di ormoni gonadotropi (col. 576). - Impiego delle gonadotropine a scopi clinici (col. 577): Moderne preparazioni per il trattamento gonadotropico. - Premesse sull'uso terapeutico delle gonadotropine. - Indicazioni e modalità della terapia gonadotropinica. - Trattamento protratto e formazione di antigenodotropine.

Cenni storici

L'esistenza di un rapporto tra ipofisi anteriore e funzione genitale fu clinicamente ben accertata fin dai primi tempi dell'epoca endocrinologica e trovò una chiara dimostrazione sperimentale su animali ipofisectomizzati. Un nuovo impulso a questo settore di indagine derivò dalla scoperta, fatta da Zondek e Aschheim (1926), dei marcati effetti che gli innesti di ipofisi anteriore producono sulle gonadi di animali da esperimento.

Le successive ricerche hanno portato all'individuazione dei vari fattori gonadotropi ipofisari, alla scoperta di gonadotropine di origine placentare, all'isolamento di questi vari ormoni in forma altamente purificata e all'accertamento delle loro proprietà fisiche e chimiche, delle loro caratteristiche strutturali e della loro attività biologica. Notevoli progressi sono stati inoltre compiuti nella conoscenza del meccanismo di azione di questi ormoni e dei sistemi di regolazione della loro secrezione. Sono stati, infine, messi a punto metodi per la loro estrazione, anche su scala industriale, da diversi materiali biologici e per la loro preparazione per sintesi.

Nomenclatura

Nella presente trattazione verranno usate le abbreviazioni seguenti.

FSH (*Follicle Stimulating Hormone*): ormone follicolo stimolante.

LH (*Luteinizing Hormone*): ormone luteinizzante.

ICSH (*Interstitial Cell Stimulating Hormone*): ormone stimolante le cellule interstiziali.

LTH (*Luteotrophic Hormone*): ormone luteotropo.

HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*): gonadotropina corionica umana.

HMG (*Human Menopausal Gonadotropin*): gonadotropina di menopausa (dall'urina di donne in menopausa e contenente FSH e LH).

PMG (*Pregnant Mare Blood Gonadotropin*): gonadotropina del sangue di cavalla gravida.

HPG (*Human Pituitary Gonadotropin*): gonadotropina ipofisaria umana.

Unità

U.I.: unità internazionale; U.R.: unità ratto; U.M.: unità topo.

Classificazione degli ormoni gonadotropi

FSH

(Ormone follicolo-stimolante; prolan A). Praticamente viene considerato come l'ormone che provoca, nell'organismo intatto, maturazione dei follicoli e, secondariamente, formazione dell'ormone estrogeno da parte delle cellule tecali. Preparazioni altamente purificate sono caratterizzate dalla capacità di stimolare la crescita delle cellule della granulosa nell'ovaio e, secondariamente, la proliferazione di cellule tecali, forse per mezzo di induttori. Contemporaneamente provoca l'accumulo di liquido follicolare. Sembra certa un'azione di stimolo a livello dei primi gradini della biosintesi degli steroidi.

Questo ormone stimola anche la spermatogenesi, almeno fino al livello di spermatocita di I ordine, secondo alcuni dati sembra tramite le cellule di Sertoli. Questi effetti appaiono mediati dall'AMP-ciclico (v. IPOHSI). È abbondante nel lobo ipofisario anteriore, nell'urina dei castrati e nel siero di cavalla gravida.

LH

(Ormone luteinizzante; ICSH; prolan B). Viene considerato come l'ormone che, nell'organismo intatto, provoca ovulazione e luteinizzazione e, secondariamente, formazione di progesterone da parte delle cellule del corpo luteo. L'LH produce nella fase follicolare un aumento della secrezione di estrogeni, in sinergismo con l'FSH. Promuove, per mezzo dell'azione depolimerizzante sui polisaccaridi della sostanza cementante le cellule della granulosa, lo scoppio del follicolo. Dopo l'ovulazione promuove la trasformazione delle cellule della

granulosa in cellule luteiniche e da solo stimola l'incremento di progesterone con un'azione che appare mediata dall'AMP-ciclico (v. sotto). L'ormone svolge un'azione anche a livello delle cellule interstiziali dell'ovaio, che vengono stimulate dall'LH a produrre sia androgeni sia progesterone, il quale, secondo alcune osservazioni, interverrebbe nel processo di rottura del follicolo (v. IPOFISI).

Nel maschio l'ormone ha un effetto stimolante sulle cellule interstiziali del testicolo, da cui il nome di ICSH: attraverso, sembra, la mediazione dell'AMP-ciclico, vengono promosse la sintesi proteica cellulare, la differenziazione e l'attività delle cellule interstiziali, con aumento della sintesi e dell'incremento del testosterone.

LTH

(Ormone luteotropo; prolattina; mammotropina; ormone lattogeno). Questo ormone ha la capacità di mantenere corpi lutei giunti a completo sviluppo nelle ovaie di animali sia normali che ipofisectomizzati e di provocare, da parte di essi, secrezione di progesterone.

Si tratta di un ormone che oltre ad agire sul corpo luteo possiede diversi altri effetti, tra cui quello sulla ghiandola mammaria (v. LATTAZIONE; PROLATTINA).

Nel colombo provoca sviluppo e secrezione delle ghiandole dell'ingluvie.

L'effetto luteotropo della prolattina è limitato a poche specie di mammiferi (in particolare: topo, ratto, furetto); nella specie umana un ruolo luteotropo di questo ormone non appare accertato.

HCG

(Gonadotropina corionica; prol. gravidico; APLH: Anterior-Pituitary-Like Hormone). Questa gonadotropina è prodotta dalla placenta, probabilmente dalle cellule del sinciziotrofoblasto. La sua somministrazione nella donna ha l'effetto di provocare la discesa di follicoli maturi e la formazione di corpi lutei, da cui stimola la secrezione di progesterone. Nell'uomo promuove produzione di testosterone da parte delle cellule interstiziali del testicolo (effetto ICSH). Nel complesso si tratta di effetti qualitativamente uguali a quelli dell'LH (v. sopra).

In condizioni fisiologiche il ruolo dell'HCG è quello di assicurare il mantenimento della produzione di progesterone da parte del corpo luteo nella prima parte della gravidanza.

PMG

Presente nel sangue di giumente gravide, ha proprietà biologiche simili a quelle di una miscela di FSH e LH. A differenza di quanto si verifica per l'HCG e per l'FSH e l'LH, la PMG rimane nel sangue e nella linfa e risulta praticamente assente nelle urine. La sua permanenza in circolo è, inoltre, ulteriormente prolungata da una meno rapida degradazione catabolica nei confronti di altre gonadotropine. Sembra che si formi nelle cripte endometriali e non nelle cellule del corion, come è il caso dell'HCG.

Proprietà fisiche e chimiche. Struttura

Gli ormoni gonadotropi sono tutti di natura proteica. FSH, LH, HCG e PMG sono glicoproteine, LTH è una proteina semplice.

FSH

Lo studio delle proprietà fisiche e chimiche di questo ormone ha incontrato non lievi difficoltà sia per la sua notevole labilità sia per il suo contenuto molto basso nell'ipofisi di diverse specie animali. Particolare cura è

TAB. I. COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELL'FSH UMANO

	(1)	(2)
Lisina	19	12
Istidina	6	6
Arginina	8	7
Ac. aspartico	26	18
Treonina	11	15
Serina	14	15
Ac. glutammico	19	21
Prolina	13	13
Glicina	16	15
Alanina	19	14
Cistina (metà)	14	6
Valina	15	14
Metionina	2	2
Isoleucina	5	6
Leucina	19	13
Tirosina	9	3
Fenilalanina	10	8
Triptofano	3	

(Valori espressi in numero di residui)

(1) Secondo Papkoff *et al.* (2) Secondo Reichert *et al.*

stata posta all'isolamento di FSH da ipofisi umane, anche in vista delle possibilità di impiego clinico di ormone omologo. Anche le più purificate preparazioni contengono, tuttavia, tracce di attività LH.

L'FSH umano ha un p.m. intorno a 30.000 (determinato mediante sedimentazione).

Nella tab. I è riportata la composizione in aminoacidi di FSH umano: particolarmente elevato è il contenuto di lisina, ac. aspartico e glutammico, alanina e leucina. La componente glicidica è costituita principalmente da galattoso, mannosio, glicosamina, galattosamina, fucosio e ac. sialico (tab. II).

Strutturalmente la molecola di FSH, come quelle delle altre gonadotropine di natura glicoproteica (v. sotto), è costituita da due glicopeptidi di differente composizione chimica. Le due subunità, contrassegnate con le lettere α e β , sono state separate per trattamento iniziale con urea, seguito da cromatografia a scambio ionico su colonna di Sephadex[®] (v. CROMATOGRAFIA). Ciò è stato realizzato anche per l'ormone umano. Dai dati disponibili risulta che, per quanto riguarda la composizione in aminoacidi, non esiste tra le due subunità una differenza molto notevole (tab. III). Maggiori differenze sono state rilevate per la componente glicidica: nell'FSH ovino la β -subunità ha un contenuto di carboidrati ca. 4 volte più elevato della α -subunità.

TAB. II. COMPONENTE GLICIDICA DELL'FSH UMANO

	(1)	(2)
Esosi	3,9	11,6
Esosamine	2,4	9,1
Fucosio	0,4	
Ac. sialico	1,4	5,2
Totale	8,1	25,9

(Valori espressi in percentuale)

(1) Secondo Papkoff *et al.* (2) Secondo Reichert *et al.*

GONADOTROPI ORMONI

La separazione delle due subunità comporta la perdita di gran parte dell'attività biologica, che può essere recuperata per incubazione delle due frazioni in condizioni opportune. L'attività biologica specifica, come per le altre glicoproteine gonadotrope, appare legata alla β -subunità. Per interscambio delle due subunità α e β del FSH con quelle dell'LH si possono ottenere ibridi biologicamente attivi, nei quali in ogni caso il tipo di attività è determinato dalla provenienza della β -subunità.

L'importanza della componente glicidica ai fini dell'attività biologica è rivelata dagli effetti di enzimi ad azione carboidrasica. La ptialina, ad es., ha come effetto la perdita dell'attività ormonale. Effetto inattivante ha anche la neuraminidasi, che libera l'ac. sialico presente all'estremità terminale della frazione glicidica. Sembra che l'inattivazione da rimozione dell'ac. sialico sia dovuta ad una forte riduzione della permanenza dell'ormone nel circolo sanguigno, per una più rapida degradazione a livello del fegato.

LH (ICSH)

Anche per questo ormone il vivo interesse per l'impiego clinico di gonadotropine umane ha promosso ripetuti tentativi per l'ottenimento di preparazioni altamente purificate. Si è riusciti con tecniche cromatografiche a separare LH praticamente privo di attività tireotropica (TSH), la cui rimozione costituiva una delle maggiori difficoltà.

Il p.m. dell'LH umano è di ca. 26.000 (metodo della sedimentazione).

Per quanto riguarda la composizione in aminoacidi (tab. IV) il dato più rilevante è il contenuto molto alto di prolina e di cistina. Il triptofano è presente probabilmente solo nell'ormone umano. Nella componente glicidica sono stati identificati mannosio, galattosio, fucosio, glicosamina e galattosamina. Le esosamine sono acetilate. L'ac. sialico, totalmente assente nell'ormone bovino, entra nella costituzione dell'ormone umano in basse percentuali, variabili nelle diverse preparazioni ottenute dai vari ricercatori (tab. V).

La struttura dell'LH è analoga a quella dell'FSH. Anche nel caso dell'LH le due subunità α e β sono glicopeptidi di diversa costituzione chimica, che possono essere dissociati per trattamento con urea e successiva separazione mediante distribuzione in controcorrente o mediante cromatografia. Nella tab. VI è riportata la composizione in aminoacidi delle due subunità di LH della specie umana. La lisina è presente in maggior quantità nella subunità α ; l'arginina e la prolina nella subunità β . Il residuo di triptofano che è presente nell'ormone umano è contenuto nella subunità β . Il contenuto di carboidrati della α -subunità è, a differenza che nell'FSH, più alto che nella β (tab. VII).

Come nel caso dell'FSH, anche per l'LH la dissociazione delle due subunità si accompagna a forte perdita dell'attività biologica, che viene ridotta a valori dell'ordine del 5-10% di quelli della molecola integra: la ricombinazione delle due frazioni è seguita dal recupero di gran parte dell'attività, la cui specificità risulta soprattutto legata alla subunità β .

La α -subunità di LH (LH- α) può essere sostituita sia dalla α -subunità dell'ormone tireotropo (TSH- α), sia da HCG- α o da FSH- α , a formare una molecola ibrida con la β -subunità di LH (LH- β), molecola che risulta provvista di attività LH.

Per quanto riguarda i rapporti tra attività biologica e componente glicidica della molecola, una forte perdita di attività è stata rilevata dopo degradazione di questa

TAB. III. COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELLE SUBUNITÀ DI FSH UMANO
(valori in g 100 g di proteina)

	α	β
Lisina	5,6	6,5
Istidina	3,2	1,6
Arginina	4,0	3,0
Ac. aspartico	8,7	8,7
Treonina	6,3	7,0
Serina	5,1	4,2
Ac. glutammico	11,4	11,2
Prolina	7,4	10,3
Glicina	3,4	2,2
Alanina	4,8	4,6
Cistina (metà)	5,1	12,0
Valina	5,9	5,8
Metionina	6,4	1,3
Isoleucina	3,6	4,1
Leucina	4,8	5,1
Tirosina	1,7	4,3
Fenilalanina	5,4	4,0

TAB. IV. COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELL'LH DI VARIE SPECIE

Aminoacido	Pecora	Bue	Maiale	Ratto	Uomo
Lisina	13	14	11	11	9
Istidina	6	6	4	5	6
Arginina	11	10	13	12	14
Ac. aspartico	12	15	10	13	15
Treonina	16	15	15	15	17
Serina	14	14	17	14	17
Ac. glutammico	15	16	14	13	22
Prolina	27	24	27	27	23
Glicina	13	13	13	12	15
Alanina	16	16	20	15	11
Cistina (metà)	20	18	18	18	22
Valina	14	12	13	14	20
Metionina	6	6	5	4	5
Isoleucina	7	6	6	7	7
Leucina	13	15	16	16	14
Tirosina	6	7	6	7	7
Fenilalanina	7	8	8	7	7
Triptofano					*

(Valori espressi in numero di residui per molecola.)

* Si presume che l'LH umano contenga 1-2 residui di triptofano)

TAB. V. COMPOSIZIONE IN CARBOIDRATI DELL'LH DI VARIE SPECIE

Carboidrato	Pecora	Bue	Maiale	Ratto	Uomo
Esoso	6,5	5,5	5,8	9,1	5,9-11,3
Esosamina	7,8	6,5	7,2	4,8	5,1- 4,0
Fucosio	1,4	0,9	0,8	0,8	0,6
Ac. sialico	0,37	assente			0,7- 2,0
Totale	16,1	12,9	13,8	14,7	12,3-17,3

(Valori espressi in g 100 g)

TAB. VI. COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELLE SUBUNITÀ DI LH UMANO

	α	β
Lisina	6	3
Istidina	3	n.d.*
Arginina	5	11
Ac. aspartico	6	9
Treonina	9	8
Serina	8	7
Ac. glutammico	11	9
Prolina	10	17
Glicina	6	9
Alanina	5	6
Cistina (metà)	10	12
Valina	8	12
Metionina	3	2
Isoleucina	2	5
Leucina	5	9
Tirosina	4	3
Fenilalanina	5	2

(Valori espressi in numero di residui per molecola.

*n. d. - non determinato)

TAB. VII. COMPOSIZIONE IN CARBOIDRATI DELLE SUBUNITÀ DI LH UMANO

Carboidrato	α	β
Fucoso	0,5	0,63
Esosi		
Galattoso	2,2	0,9
Mannoso	4,3	2,0
Esosamine		
Galattosamina	1,1	0,5
Glicosamina	7,2	3,3
Ac. sialico	0,2	0,0

(Valori espressi in percentuale)

componente mediante ossidazione con periodato. Il trattamento con neuraminidasi, tuttavia, non sembra avere i forti effetti inattivanti riscontrati per FSH e HCG, e ciò in accordo con il basso contenuto di ac. sialico presente nell'LH.

HCG

Anche questo ormone, come già si è detto, è una glicoproteina. Determinazioni del suo p. m. effettuate con diversi metodi hanno dato valori discordanti, compresi tra 30.000 e 50.000. Sembra più attendibile il valore di ca. 36.000, calcolato in base alla sequenza di aminoacidi della molecola dell'ormone e al suo contenuto in carboidrati.

Lo studio delle principali caratteristiche strutturali dell'HCG (composizione in aminoacidi e carboidrati, struttura delle subunità α e β e sequenze lineari degli aminoacidi) ha dimostrato che sotto questi aspetti esiste una stretta somiglianza con le tropine ipofisarie di natura glicoproteica (FSH, LH, TSH).

La composizione in aminoacidi dell'HCG è riportata nella tab. VIII. Particolarmente elevato è il contenuto di prolina e cistina, una caratteristica presentata anche dall'ormone luteinizzante (v. sopra).

La molecola ha un contenuto di carboidrati di ca. il 30%; contiene mannosio, galattosio, fucosio, glicosamina, galattosamina e ac. sialico (tab. IX). La componente glicidica è essenziale per l'attività biologica *in vivo*. In varie preparazioni di diverso grado di purezza esiste una significativa correlazione tra contenuto di ac. sialico e attività biologica. Si ritiene che, come si è detto nel caso di FSH, la desialicazione riduca il tempo di permanenza dell'ormone nel sangue.

Molte preparazioni di HCG posseggono anche attività follicolostimolante e tireotropica. È dubbio se ciò sia effetto di contaminazione da parte di tracce di FSH o TSH o di altri ormoni di origine placentare, o sia dovuto a ibridi formati da subunità di altre gonadotropine o se, infine, l'HCG come tale abbia effettivamente le suddette attività.

Per quanto riguarda la struttura, le subunità α e β di cui è costituita la molecola differiscono significativamente per la composizione in aminoacidi e in carboidrati. La subunità β contiene una quantità doppia di carboidrati e di ac. sialico della subunità α .

Anche per l'HCG la dissociazione delle due subunità comporta perdita pressoché completa dell'attività biologica: questa viene in gran parte recuperata in seguito a ricombinazione delle due frazioni. La α -subunità di HCG può anche essere fatta ricombinare con la β -subunità di LH, ottenendosi una molecola che conserva attività gonadotropica, oppure con la β -subunità dell'ormone tireotropo (TSH) ottenendosi un prodotto con attività tireostimolante. Ciò conferma la stretta somiglianza strutturale tra le α -subunità di questi ormoni, e la parte

TAB. VIII. COMPOSIZIONE IN AMINOACIDI DELL'HCG

Alanina	5,7
Arginina	6,6
Ac. aspartico	8,0
Cistina (metà)	7,8
Ac. glutammico	7,9
Glicina	5,6
Istidina	1,9
Isoleucina	2,5
Leucina	6,6
Lisina	4,4
Metionina	1,4
Fenilalanina	2,8
Prolina	12,2
Serina	8,9
Treonina	7,6
Tirosina	3,0
Valina	7,4

(Numero di residui per 100 aminoacidi)

TAB. IX. COMPOSIZIONE IN CARBOIDRATI DELL'HCG

Carboidrato	
Galattoso	5,0
Mannoso	4,8
Fucoso	0,6
N-acetilglicosamina	8,8
N-acetilgalattosamina	1,8
Ac. sialico	8,4
Totale	29,4

(Valori espressi in g/100 g)

GONADOTROPI ORMONI

determinante svolta dalla β -subunità ai fini della specificità dell'attività biologica.

PMG

Si tratta di una glicoproteina, di p. m. intorno a 23.000, con elevato contenuto di carboidrati.

LTH

È una proteina semplice, non contenente carboidrati, costituita da una sequenza di 191 aminoacidi. Il p. m. è di ca. 25.000. La struttura è analoga a quella dell'ormone somatotropo (STH). Come si è già detto, l'effetto luteotropo della prolattina è limitato a poche specie di mammiferi. Per maggiori dettagli sulla struttura chimica e sulle proprietà di questo ormone si rimanda alla voce PROLATTINA.

Reazioni gonadotropiche negli animali

Sesso femminile

Zondek e Aschheim (1926) descrissero le reazioni gonadotropiche nel modo seguente:

- 1) effetto FSH: maturazione follicolare, produzione secondaria di ormone follicolare, ipertrofia uterina, estro;
- 2) effetto FSH + LH: ovulazione, emorragie follicolari (punti ematici) e iperemia dell'ovaio;
- 3) effetto LH: formazione di corpi lutei.

Le successive indagini sul meccanismo delle reazioni gonadotropiche rivelarono i fenomeni complementari che elenchiamo secondo l'ordine cronologico col quale compaiono negli animali da esperimento.

Il più precoce effetto degli o. g. sull'ovaio consiste in un'iperemizzazione dei follicoli. Esso può comparire nei ratti già dopo 1-4 h dall'iniezione. La reazione è più sicura dopo 6 h, raggiunge l'acme dopo 12-24 h, indi declina. È stato adottato il suo impiego nella diagnosi di gravidanza, dacché l'arrossamento dell'ovaio è di facile riconoscimento.

Poco dopo l'iperemia si manifesta ingrossamento follicolare. Tale fenomeno è stato specificamente dimostrato per i preparati di HPG ricchi di FSH.

Nel topolino e nel ratto i segni vaginali dell'estro (v.) compaiono non prima di 60 h dopo l'iniezione sottocutanea di HCG, e giungono fino alla corneificazione completa alla 84^a h; se si somministra HPG, la corneificazione giunge a completezza 12 h prima.

I corpi lutei trovansi sviluppati nel coniglio 84 h dopo l'iniezione endovenosa di HCG, nel topolino dopo 96 h e nel ratto dopo 108 h dalla somministrazione sottocutanea della stessa.

Nel rospo, *Xenopus laevis*, si ha ovulazione ed emissione di uova all'esterno entro 5 - 24 h dalla somministrazione della gonadotropina.

Sesso maschile

L'FSH stimola la produzione di spermatozoi anche negli animali ipofisectomizzati.

L'LH (ICSH) stimola le cellule interstiziali di Leydig anche negli animali ipofisectomizzati, e per tale via si ha produzione secondaria di testosterone, come è dimostrato dall'aumento di volume della prostata, delle vescicole seminali e del testicolo stesso.

L'LH ha anche un effetto sulla discesa dei testicoli, e con esso si ottengono ottimi risultati nel trattamento del criptorchidismo (v.). Effetti analoghi possono ottenersi con l'iniezione di testosterone, ma va notato che quelli indotti dalle gonadotropine sono più fisiologici e meno virilizzanti.

Gli anfibi maschi (in special modo i batraci) reagiscono all'iniezione di gonadotropine con eliminazione di spermatozoi. Questa reazione, per l'alta specificità e per la brevità del tempo entro il quale si svolge (1 h o meno), è stata largamente impiegata per prove biologiche di gravidanza (v. GALLI MAININI, REAZIONE DI).

Meccanismo d'azione degli ormoni gonadotropi

L'intimo meccanismo con cui gli o. g. esercitano la loro azione sulle strutture bersaglio non è ancora completa-

mente chiarito, nonostante le numerose indagini che sull'argomento sono state condotte sia *in vitro* che *in vivo*.

Per quanto riguarda l'azione sul corpo luteo dell'LH e dell'HCG, essa si attuerebbe con la mediazione dell'AMP-ciclico, in accordo con la teoria del secondo messaggero (v. ADENILICO CICLICO ACIDO; ORMONI). L'ormone, combinandosi con recettori specifici della membrana delle cellule sensibili, attraverso meccanismi ancora da definire attiverrebbe l'adenilciclasi, anch'essa presente a livello della membrana, risultandone un forte aumento dell'AMP-ciclico intracellulare. Questo a sua volta stimolerebbe la steroidogenesi promuovendo in particolare la conversione del colesterolo a pregnenolone, attraverso la formazione di 20 α -idrossicolesterolo per attivazione della 20 α -idrossilasi, tappa limitante la velocità del processo di degradazione della catena laterale del colesterolo. Questo effetto dell'AMP-ciclico si attuerebbe attraverso un'influenza su diversi processi intracellulari, in particolare sui meccanismi di sintesi proteica delle strutture gonadiche. A sostegno di questo intervento dell'AMP-ciclico nel meccanismo d'azione delle gonadotropine stanno varie osservazioni sperimentali, tra cui il rapido accumulo di AMP-ciclico provocato *in vitro* in fettine di corpo luteo ad opera dell'LH, e il fatto che è possibile riprodurre per mezzo di questo nucleotide gli effetti dell'LH sulla steroidogenesi ovarica.

Analogo meccanismo sembra essere alla base dell'azione dell'LH sulle cellule di Leydig del testicolo, nelle quali il diverso corredo enzimatico porta alla formazione, come prodotto principale, del testosterone anziché del progesterone.

Per quanto riguarda l'FSH, si ritiene che anche esso agisca sulle strutture bersaglio stimolando la adenilciclasi e la conseguente formazione di AMP-ciclico (v. sopra; v. anche: IPOFISI).

Metabolismo degli ormoni gonadotropi

Si è già detto (v. sopra: *proprietà fisiche e chimiche, struttura*) dell'azione inattivante esercitata sulle gonadotropine di natura glicoproteica da vari agenti che operano la degradazione della componente glicidica della molecola e dell'effetto della rimozione dell'ac. sialico, che abbrevia il tempo di permanenza in circolo dell'ormone.

L'inattivazione e l'allontanamento dall'organismo delle gonadotropine avvengono in tempi variabili a seconda della specie animale e del tipo di ormone. La PMG, ad es., che compare nelle urine solo in tracce a causa delle grandi dimensioni della sua molecola e viene catabolizzata in tempi più lunghi di altre gonadotropine, scompare dal torrente sanguigno assai lentamente.

Per quanto riguarda FSH e LH, il loro allontanamento dal circolo sanguigno avviene in tempi abbastanza brevi: il loro tempo di dimezzamento è di 30-60 min. In questo processo l'escrezione urinaria assume una parte rilevante per l'FSH, la cui rimozione attraverso il rene può raggiungere anche valori del 36%. Per l'LH, invece, la quota allontanata con le urine è notevolmente minore, inferiore al 5%. La clearance metabolica dell'LH, cioè la velocità di scomparsa di questo ormone dal plasma a seguito della degradazione catabolica, da osservazioni accurate condotte su donne è risultata di 25 ml/min e non è influenzata dalla funzionalità gonadica del soggetto.

L'HCG resta in circolo molto più a lungo delle gonadotropine ipofisarie. Il suo tempo di dimezzamento nel plasma è di 8 h e più. E ciò nonostante che la clearance renale dell'HCG sia ca. 7 volte maggiore di quella dell'LH. La più lunga permanenza in circolo è legata all'alto contenuto di ac. sialico dell'HCG, che rende meno brevi i tempi della sua rimozione da parte del fegato.

Standardizzazione e dosaggio delle gonadotropine

Le gonadotropine (FSH, LH e HCG) sono titolate secondo standard internazionali. FSH e LH sono ambedue dosati per confronto con la «seconda preparazione di riferimento internazionale della HMG» (v. sotto), usando specifici saggi per ciascun ormone; le loro attività sono espresse come unità internazionali (U.I.) di FSH e LH rispettivamente. La HCG è titolata per confronto con lo standard internazionale per HCG e l'attività è espressa come U.I. di questo standard. Le unità dell'LH e della HCG sono perciò non paragonabili. Per scopi pratici si può considerare 1 U.I. di HCG equivalente a 5 U.I. di LH.

I metodi di dosaggio delle gonadotropine possono essere classificati sia in base alla natura del materiale che deve essere analizzato (urina, siero o tessuto ipofisario), sia in base al tipo di analisi (biologica o immunologica), sia infine a seconda che la determinazione riguardi una gonadotropina specifica (FSH o LH) oppure riveli un'attività gonadotropinica dovuta all'effetto biologico combinato dei vari o. g. Tecniche oggi comunemente impiegate sono quelle biologiche che dosano la gonadotropina ipofisaria umana (HPG) nell'urina e quelle che permettono di determinare separatamente, con specifiche analisi radioimmunologiche, FSH e LH nel siero. Queste ultime attualmente permettono di ottenere risultati di maggiore validità e il loro impiego si va sempre più diffondendo. Gli esami specifici biologici per FSH e LH per la maggior parte restano tuttora come tecniche di riferimento, sui quali si confrontano gli esami radioimmunologici. Per l'HCG si impiegano metodi biologici, immunologici e radioimmunologici (v. sotto: *reazioni di gravidanza e loro attendibilità*; v. GRAVIDANZA).

Metodi biologici

In clinica è largamente diffuso il metodo di dosaggio biologico che misura l'attività combinata delle gonadotropine urinarie e che spesso è erroneamente riportato come un «esame dell'FSH». Questi esami delle gonadotropine, come sono generalmente compiuti, non sono determinazioni né dell'FSH né dell'LH. L'esame per la HPG utilizza l'aumento del peso delle ovaie di ratte immature in risposta alla somministrazione di estratti caolino-acetonici dell'urina. La valutazione dell'aumento di peso della prostata di topo come risposta alla somministrazione di urina concentrata con ac. tannico costituisce un altro metodo impiegato per l'analisi dell'HPG.

L'FSH può essere saggiato con i metodi seguenti.

- 1) Determinazione della dose minima efficace per ristabilire l'accrescimento dei follicoli nell'ovaio di ratti ipofisectomizzati.
- 2) Aumento del peso dell'ovaio di ratti normali immaturi in seguito ad iniezione di FSH associata a quella di HCG.
- 3) A finalità cliniche è sufficiente determinare la dose minima che provoca il quadro vaginale dell'estro nei ratti normali immaturi.

Come standard per il dosaggio biologico dell'FSH, come dell'LH (v. sotto), si impiega in genere, come si è detto, la «seconda preparazione di riferimento internazionale per le gonadotropine umane di menopausa» (seconda IRP [*International Reference Preparation*]) che contiene 40 unità internazionali (U.I.) tanto di FSH quanto di LH per fiala. L'attività dell'ormone follicolo-stimolante è determinata confrontando la variazione di peso delle ovaie di ratti immaturi trattati con l'estratto da saggiare con quella provocata dal preparato di riferimento standard (seconda IRP). La somministrazione simultanea di piccole quantità (50 U.I.) di gonadotropina corionica umana (HCG) per animale aumenta tutti gli effetti biologici dell'LH nell'estratto. Ciò è noto come la «reazione di incremento ovarico» ed è un

esame specifico per l'FSH. I risultati sono riportati in U.I. di FSH per l'urina delle 24 h.

L'LH può essere saggiato con i seguenti metodi.

- 1) Riparazione del tessuto interstiziale dell'ovaio o del testicolo in ratti immaturi ipofisectomizzati.
- 2) A finalità cliniche è sufficiente determinare la dose minima che nel ratto femmina normale immaturo provoca iperemia dell'ovaio entro 6 : 12 h, o formazione di corpi lutei entro 5 giorni.
- 3) Incremento di peso del lobo anteriore della prostata di ratti immaturi ipofisectomizzati.

L'esame dell'attività dell'LH si fonda sulla capacità di questo ormone di stimolare la produzione di androgeni nei testicoli di ratti immaturi e ipofisectomizzati, che causa un aumento di peso del lobo anteriore della prostata (VPW [*Ventral Prostate Weight*]). Con questo esame, inoltre, l'effetto biologico è paragonato con la seconda IRP e viene espresso in U.I. di LH per l'urina delle 24 h.

L'LTH può essere saggiato biologicamente con i seguenti metodi (Sulman, 1970).

- 1) Stimolazione dell'ingluvie (secrezione del latte, o trasparenza alla luce) in colombi giovani, maschi o femmine.
- 2) Mantenimento di corpi lutei funzionanti in animali ipofisectomizzati (inesatto).

La U.I. di HCG corrisponde a 0,1 mg di una preparazione standard della OMS, ottenibile presso il National Institute for Medical Research di Londra. È all'incirca questa quantità di ormone che provoca la reazione iperemica o la luteinizzazione, e tre volte maggiore di essa è la quantità che provoca il quadro vaginale dell'estro nei ratti normali immaturi.

La U.I. di PMG è di 0,25 mg. Tale quantità è ca. 10 volte superiore alla dose necessaria per provocare l'estro nei ratti normali immaturi. 1 U.I. = 12 unità Cole-Saunders = 120 unità Cartland-Nelson.

La U.I. di LTH è stata definita come la misura dell'attività specifica posseduta da 0,1 mg di una preparazione standard ottenuta dal tessuto ipofisario anteriore e conservata al National Institute for Medical Research di Londra. Va tenuto presente, tuttavia, che l'uso di questa unità venne raccomandato soprattutto per controllare l'attività di preparazioni atte a stimolare le ghiandole dell'ingluvie, vale a dire all'epoca in cui poco conosciuta era la sua attività luteotrofica.

Sono disponibili per i ricercatori clinici i seguenti materiali su richiesta alla sezione di studio di endocrinologia, National Institute of Health, Bethesda, Maryland 20014:

Ormone follicolostimolante umano (purezza immunochimica) LER 869-2; 1 mg = 2782 U.I. FSH e 92 U.I. LH (dosaggio biologico; seconda IRP standard).

Ormone luteinizzante umano (purezza immunochimica); LER 960; 1 mg = 923 U.I. LH e 1,9 U.I. FSH (dosaggio biologico; seconda IRP standard).

Preparato di riferimento di estratto di ipofisi umana LER 907; 1 mg = 20 U.I. FSH e 48 U.I. LH (dosaggio biologico; seconda IRP standard).

Antisiero dell'FSH ipofisario umano (coniglio), lotto 1 adsorbito con HCG (1:10 diluizione).

Antisiero delle gonadotropine corioniche umane (coniglio), lotto 1 (diluizione 1:100).

Metodo radioimmunologico

A seguito dell'introduzione del metodo di analisi radioimmunologica (RIA) per il dosaggio degli ormoni peptidici nel 1961, l'applicazione di questo principio all'FSH e all'LH si attuò solo dopo che fu possibile preparare FSH e LH convenientemente puri. Il metodo è sensibile e specifico e ha aperto nuove strade alla comprensione della fisiologia delle gonadotropine e delle gonadi, fornendo molte nuove informazioni di interesse clinico.

La tecnica comprende in un primo tempo l'incubazione del campione sconosciuto da analizzare e dell'antigene marcato (ormone altamente purificato) con l'anticorpo per l'ormone in questione e in un secondo tempo la separazione dell'ormone legato all'anticorpo dall'ormone libero. Questa separazione è più comunemente eseguita mediante immunoprecipitazione

TAB. X. VALORI NORMALI DI VARIE GONADOTROPINE NELL'URINA E NEL SANGUE

	Metodo di dosaggio	Unità	Bambini prepuberi dei due sessi	Uomini	Donne		
					Fasi luteinica e follicolare	A metà del ciclo	Post-menopausa
			Unità	Unità	Unità	Unità	Unità
Dosaggio biologico nell'urina							
HPG	ROW	U.R./24 h	0	5-30	5-20	5-30	30-800
	MUW	U.M./24 h	0-10	5-135	2-78	18-125	57-450
FSH	ROA	U.I./24 h	0-3	0-11	0-13	5-14	35-200
LH	RVPW	U.I./24 h	0-1	0-15	2-11	8-19	25-85
Dosaggio radioimmunologico nel siero							
FSH	RIA	µg/100 ml LER 907	0-20	10-60	10-50	25-45	150-400
LH	RIA	µg/100 ml LER 907	1-12	4-24	8-27	30-80	40-70

HPG, gonadotropina ipofisaria umana; ROW, peso dell'ovario di ratto; U.R., unità ratto; MUW, peso dell'utero di topo; U.M., unità topo; FSH, ormone follicolo-stimolante; ROA, incremento ovarico del ratto; U.I. (seconda IRP), unità internazionali della « seconda preparazione di riferimento internazionale per le gonadotropine umane di menopausa » (dall'urina di donne dopo menopausa); LH, ormone luteinizzante; RVPW, peso del lobo anteriore della prostata del ratto; RIA, analisi radioimmunologica (µg/100 ml LER 907: microgrammi di frazione ipofisaria LER 907 per 100 ml di siero).

con un anticorpo precipitante che agisce sull'ormone legato. La quantità dell'ormone radioattivo legato è inversamente proporzionale alla quantità dell'ormone nel campione sconosciuto. Il dosaggio quantitativo viene compiuto per confronto con una curva standard nello stesso sistema. Lo standard per l'FSH e per l'LH nel siero che è stato raccomandato dal National Health Institute (U.S.A.) è un estratto ipofisario umano, LER 907. Viene raccomandato di esprimere i risultati di analisi radioimmunologiche dell'FSH e dell'LH nel siero in microgrammi (µg) di LER 907 per 100 ml di siero.

Non si dispone ancora di un metodo completamente soddisfacente per le analisi radioimmunologiche delle gonadotropine in piccole quantità di urina. Questa deve essere trattata in modo da ottenere estratti idonei, ad es. con il metodo del caolino-acetone, prima che l'analisi radioimmunologica possa essere compiuta. Sembra che esistano alcune differenze immunochimiche tra le gonadotropine ipofisarie e quelle urinarie; donde le analisi immunologiche di concentrati di urina devono utilizzare la seconda IRP come standard, poiché la seconda IRP è derivata dall'urina. La tecnica dell'analisi radioimmunologica e la sua specificità e sensibilità mettono in grado di effettuare la misura di rapide variazioni nella secrezione gonadotropinica durante il ciclo mestruale. Con questo metodo è stato chiarito nei più fini dettagli l'andamento della secrezione di gonadotropine durante il ciclo mestruale, e le anomalie prima d'ora impossibili a studiare possono essere rivelate. Le risposte gonadotropiniche alle modificazioni dei livelli degli ormoni sessuali, gli effetti di ormoni antagonisti, l'influenza del S.N.C. e quella di alterazioni acute della funzione gonadica sono rilevabili con grande sensibilità e specificità soltanto dal metodo radioimmunologico (tab. X).

Produzione di gonadotropine nel corso del ciclo mestruale

Il normale ciclo secretorio delle gonadotropine ipofisarie (fig. 1) è in stretto rapporto con l'attività dell'ipotalamo, mediata dagli specifici *releasing factors*, ed è regolata da tutta una serie di meccanismi di *feedback* (v. IPOFISI; IPOTALAMICI FATTORI; IPOTALAMO).

Il meccanismo più conosciuto è il *feedback* negativo tra steroidi sessuali e gonadotropine: gli steroidi più importanti a questo riguardo sono gli estrogeni. Progesterone e androgeni hanno anch'essi un effetto inibente

sull'increzione delle gonadotropine, ma a dosi maggiori.

L'azione di regolazione esercitata dagli estrogeni appare molto delicata e con notevoli possibilità di modulazione; ad es., a livelli estrogenici bassi, come si osserva agli inizi del ciclo, piccole variazioni degli estrogeni provocano ampie variazioni dell'increzione di FSH. A livelli estrogenici più alti, invece, come si osserva nella tarda fase proliferativa del ciclo, variazioni relativamente notevoli della concentrazione estrogenica provocano piccole modificazioni dell'increzione gonadotropinica.

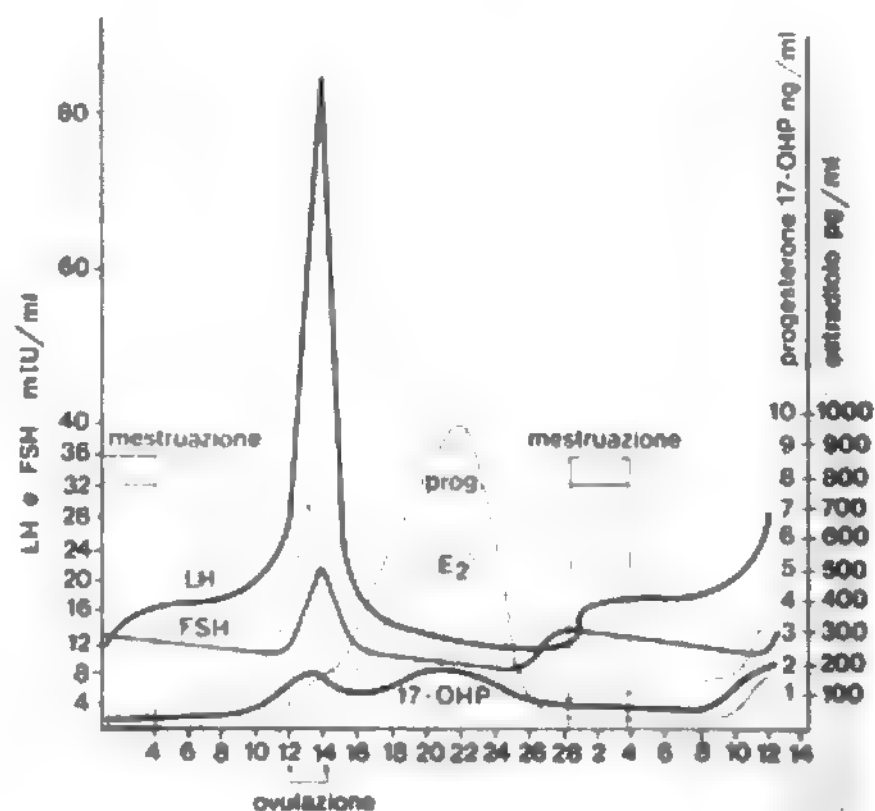


Fig. 1. Schema illustrante i livelli plasmatici delle gonadotropine e degli steroidi durante il ciclo mestruale umano. E₂ estradiolo; 17-OHP) 17-idrossiprogesterone.

Oltre a questo *feedback* negativo esiste anche un meccanismo di *feedback* positivo esercitato dagli estrogeni sull'LH.

Già verso la fine della fase luteinica prende avvio la maturazione di nuovi follicoli stimolata dall'alto livello della concentrazione di estrogeni che renderebbe i follicoli più sensibili agli effetti di FSH e LH. Data la su accennata modulazione della sensibilità del *feedback* estrogeni-FSH, l'elevata concentrazione estrogenica, in questo periodo, non provoca una notevole diminuzione della gonadotropina. La fine dell'attività del corpo luteo e la diminuzione della concentrazione plasmatica di estrogeni e di progesterone promuovono dapprima un aumento della concentrazione di FSH e poi di LH. L'FSH stimola la maturazione e la funzione steroidogenetica follicolari; quindi, va aumentando di nuovo la concentrazione di estrogeno circolante che inibisce l'increzione di FSH, ma non quella di LH, per il *feedback* positivo estrogeno-LH. L'increzione di FSH va diminuendo per tutta la fase proliferativa.

Nel periodo immediatamente preovulatorio si osserva un forte aumento dell'increzione di LH, che promuove la maturazione finale, lo scoppio del follicolo e l'espulsione dell'uovo. Contemporaneamente si osserva anche un limitato aumento dell'increzione di FSH, dovuto probabilmente all'effetto del LH-RF ipotalamico, che provoca la liberazione di ambedue le gonadotropine. L'increzione di LH, in questa fase del ciclo, è probabilmente da mettere in conto al *feedback* positivo estrogeni-LH.

Poche ore dopo il picco di increzione di LH si osserva una spiccata caduta della concentrazione degli estrogeni. Dopo 16-24 h dal picco della concentrazione di LH si ha la rottura del follicolo e l'espulsione dell'uovo, cui segue la formazione del corpo luteo.

La fase luteinica è caratterizzata dall'aumento della concentrazione plasmatica di progesterone, con cui è in stretto rapporto l'abbassamento della concentrazione di LH e FSH, a livelli inferiori a quelli preovulatori.

Nel corso del ciclo mestruale sono state anche osservate, mediante dosaggi radioimmunologici, variazioni della concentrazione plasmatica di prolattina. Ci limitiamo a riferirle brevemente, sia in considerazione del fatto che questo ormone non sembra avere nella specie umana un'accertata funzione gonadotropa, sia per il fatto che si tratta di osservazioni che non hanno ricevuto una concorde conferma. A partire dal primo periodo della fase follicolare è stato descritto un lento aumento della concentrazione dell'ormone fino a ca. 2 giorni prima dell'ovulazione, allorché è stato rilevato un improvviso ulteriore aumento, che si risolve entro un paio di giorni, in coincidenza della caduta del picco della concentrazione di FSH e LH. Dopo un altro paio di giorni (ca. il 4° giorno dall'ovulazione), la concentrazione di prolattina aumenterebbe di nuovo mantenendosi elevata fino alla fine del ciclo. È stato osservato che esiste uno stretto parallelismo fra queste variazioni plasmatiche della prolattina e quelle della concentrazione degli estrogeni ematici (fig. 1), ciò che induce a ritenere che le prime siano dipendenti dalle seconde, dal momento che è bene accertata l'azione stimolante esercitata dagli estrogeni sulla secrezione di prolattina.

Produzione di gonadotropine nel corso della gravidanza e di condizioni ad essa correlate

Risale ormai a ca. 40 anni fa l'osservazione di un notevole aumento della concentrazione di gonadotropine nel sangue e nelle urine della donna e di altri mammiferi durante la gravidanza.

Più recentemente, l'introduzione di metodiche atte a misurare separatamente le diverse gonadotropine ha permesso di seguirne il comportamento nelle diverse fasi della gravidanza e di migliorare le conoscenze sugli adattamenti reciproci ipofisi-placenta in relazione ai rispettivi increti.

FSH. - Le sue concentrazioni plasmatiche nel corso della gravidanza risultano costantemente diminuite, probabilmente a seguito dell'effetto soppressorio sulla sua increzione esercitato dagli ormoni steroidei.

LH. - Dati certi sulla secrezione di questo ormone durante la gravidanza non sono stati ancora elaborati per le notevoli difficoltà che s'incontrano nel suo dosaggio in presenza di concentrazioni elevatissime di HCG (v. sotto).

HCG. - L'HCG è rilevabile nel sangue delle gravide già una decina di giorni dopo il concepimento: successivamente si può notare un aumento progressivo dei livelli plasmatici di HCG, che raggiunge un massimo intorno alla 10ª settimana e che quindi tende a scendere, lentamente, fino intorno alla 20ª settimana. S'inizia, poi, una seconda fase ascendente, più lenta, che arriva fino al parto, avvenuto il quale la concentrazione ematica di HCG subisce una brusca caduta. Un analogo andamento si osserva nell'escrezione urinaria di HCG.

La sede normale di formazione della gonadotropina corionica è, come già si è detto sopra, nella placenta. Nelle cavalle gravide si forma gonadotropina nelle cripte endometriali che contengono una sostanza cerea ricchissima di gonadotropina. Nella gravidanza umana l'elaborazione di gonadotropina viene assunta dal citotrofoblasto, che scompare dopo l'acme della produzione di gonadotropina nell'organismo, lasciando la funzione della produzione di gonadotropina alle altre cellule placentari. La funzione di queste è dimostrata dal fatto che colture di tessuto placentare, privo di tessuto sinciziale, producono gonadotropina, ma non già ormoni steroidei i quali, verosimilmente, vengono elaborati dal sincizio. La prova decisiva a favore della formazione di gonadotropina gravidica a livello della placenta sta nel fatto che una gravidanza iniziale può giungere a termine nonostante l'ipofisectomia nei Primati e in alcune altre specie.

Se il citotrofoblasto non scompare, come nei casi di corionepitelioma, la produzione e l'escrezione di gonadotropina si mantengono a livelli elevati. I corionepiteliomi maschili e femminili conservano la capacità di produrre gonadotropina anche nelle metastasi, dopo asportazione del tumore primario.

I ruoli fisiologici dell'HCG non sono stati ancora del tutto chiariti. È indubitabile la sua azione luteotrofica, che si tradurrebbe anche in una stimolazione della steroidogenesi del corpo luteo. È stata anche attribuita all'HCG un'azione di stimolo sulla steroidogenesi testicolare e surrenale nel feto, ed anche un'azione favorente la steroidogenesi a livello della placenta. È stata anche riferita un'azione immunosoppressiva di questo ormone.

Per quanto riguarda il dosaggio dell'HCG, questo può essere eseguito con metodi biologici, immunologici e radioimmunologici; i primi due sono usati per la diagnosi di gravidanza (v.); quelli radioimmunologici, che possono essere impiegati anche nel dosaggio plasmatico dell'HCG, vanno usati in tutti i casi in cui sia necessario un dato quantitativo.

Nel I trimestre della gravidanza, un abbassamento del titolo plasmatico e/o urinario di HCG va considerato come un segno prognostico sfavorevole per la gravidanza stessa; infatti, si osserva spesso nelle minacce di aborto e negli aborti incompleti.

Valori elevati di HCG possono essere osservati nelle gravidanze gemellari. Valori elevati o elevatissimi si osservano poi nella mola vescicolare (v.): in questo caso il dosaggio dell'HCG plasmatica dopo l'intervento può dare indicazioni sulla presenza di eventuali metastasi.

LTH. - Dosaggi radioimmunologici sul sangue di donne in gravidanza hanno messo in evidenza un significativo aumento della concentrazione di questo ormone durante i primi 3 mesi. Con il progredire della gravidanza la concentrazione di prolattina continua ad aumentare, raggiungendo i valori più elevati immediatamente prima del parto, in relazione con l'avvio dei meccanismi della lattazione (v.; v. anche: PROLATTINA).

Di notevole interesse è il rilievo di un'elevata concentrazione di prolattina nel liquido amniotico nel primo trimestre, che successivamente tende a diminuire.

Reazioni di gravidanza e loro attendibilità

Nel 1928 Aschheim e Zondek resero nota la scoperta della presenza di HCG nell'urina e nel sangue di donna gravida. Da quell'epoca il *test di Aschheim-Zondek* (AZT) basato sul rilievo dell'effetto biologico dell'HCG, divenne la prova fondamentale per la diagnosi di gravidanza, e tale rimase fino all'avvento relativamente recente dei test immunologici (v. sotto). Il reattivo animale è stato oggetto, tuttavia, di parecchie modifiche dall'epoca della tecnica originale che impiegava il topolino.

Già fin dal 1929, da parte di Zondek, e dal 1930, da parte di Evans e Simpson, fu proposto come animale test la femmina del ratto imputere. Il rapido *test dell'iperemia del ratto*, basato sul rilievo dell'iperemia e congestione dell'apparato genitale in particolare dell'ovaio dell'animale, praticamente soppiantò il test originale del topolino nei principali laboratori, specialmente a motivo della sua alta attendibilità e della mortalità nulla per tossicità delle urine, oltre che per il minor tempo di esecuzione.

Il coniglio femmina immaturo, o mantenuto isolato, fu introdotto da Friedman, nel 1929, per la diagnosi di gravidanza. È un test che dà risultati attendibili nel giro di 1-2 giorni (v. ASCHHEIM-ZONDEK, REAZIONE DI; FRIEDMANN, REAZIONE DI).

L'impiego di anfibio maschi per la diagnosi di gravidanza, proposto successivamente (Galli Mainini, 1947) e in breve tempo adottato pressoché universalmente, impose, come indispensabile, uno studio comparativo tra prove sugli anfibio e prove sui roditori. Secondo la nostra personale esperienza il test sugli anfibio permette la diagnosi solo nell'85-90% dei casi positivi. Al confronto, l'esattezza del ratto-AZT è del 99%, quella della prova di Friedman del 98,5%, e quella del topo-AZT del 98-99% (v. GALLI MAININI, REAZIONE DI).

Gli insuccessi descritti a carico del test sugli anfibio consistono, principalmente, in risultati *falsi negativi* ottenuti in casi nei quali c'è un'escrezione ridotta di gonadotropine. Il fatto è conseguenza della forte quantità di HCG occorrente per provocare nell'anfibio maschio una reazione positiva.

I metodi di laboratorio per la diagnosi di gravidanza hanno subito una profonda evoluzione dal 1960, da quando cioè sono state per la prima volta descritte le tecniche *immunologiche in vitro* (Wide e Gemzell; Brody e Carlstroem; McKean). Il primo test a due stadi venne immesso in commercio nell'anno successivo, ed era basato sull'osservazione che, in presenza di urina umana di gravida, i globuli rossi di pecora sensibilizzati con gonadotropina corionica umana (HCG) non erano agglutinati dall'antisiero per la stessa HCG. Il test viene eseguito ponendo a contatto l'urina con l'antisiero, e

poi aggiungendo gli eritrociti di pecora. Questo test d'inibizione dell'emoagglutinazione comportava naturalmente un notevole dispendio di tempo, poiché doveva essere letto dopo che il sistema urina-antisiero aveva reagito ed era avvenuta l'agglutinazione degli eritrociti. Da allora si è cominciato a disporre di un certo numero di test di più rapida esecuzione, nei quali si usano, al posto degli eritrociti di pecora, particelle sensibilizzate di lattice. Nella maggioranza dei laboratori questi *test immunologici su vetrino* hanno gradualmente sostituito i vecchi metodi biologici, che prendono troppo tempo, richiedono maggiore abilità e necessitano di impianti per stabulare gli animali. I test possono essere eseguiti dopo un breve addestramento, e non necessitano di speciali conoscenze immunologiche. Bell (1969) fece un esame comparativo di cinque differenti test di gravidanza — *Planotest*[®], *Gravindex*[®], *Pregslide*[®], *Hyland B*[®], e il test d'inibizione dell'emoagglutinazione *Pregnosticon*[®] — in 686 campioni di urina della prima mattina. Le false positività risultarono in percentuale variabile dallo 0,5 al 4,7% e le false negatività dallo 0,5 al 9%. Dei test su vetrino, il *Planotest*[®] dette i risultati più attendibili.

Per i metodi radioimmunologici v. GRAVIDANZA; RADIOIMMUNOLOGIA.

Significato clinico dell'escrezione di ormoni gonadotropi

Riportiamo nella tab. X i tassi, normali e patologici, dell'escrezione di FSH e di LH.

1. *Sesso femminile.* - Nella donna l'indicazione principale per la ricerca e il dosaggio di FSH nelle urine è rappresentata dall'*amenorrea* da causa sconosciuta. Capita di frequente che sia difficile accertare clinicamente se l'amenorrea sia dovuta ad un disturbo ipofisario, o ovarico, oppure ipotalamico.

Se l'escrezione di FSH è *diminuita* (meno di 10 U. M. per l) e non esiste un grave disturbo della nutrizione, la lesione primaria è nell'*ipofisi*. Se l'escrezione di FSH è *aumentata*, la lesione primaria è nell'*ovaio*. Se l'escrezione di FSH è *normale*, il disturbo è probabilmente a carico del complesso sistema neurormonico (ipotalamo e sue afferenze, fattori ipotalamici, etc.) che regola la normale funzione dell'asse ipofisi-gonadi.

Nelle pazienti portatrici di ovaie policistiche con amenorrea secondaria, l'escrezione di FSH è, generalmente, normale; nell'amenorrea primaria è aumentata.

2. *Sesso maschile.* - Nell'uomo la principale indicazione per il dosaggio dell'FSH è rappresentata dall'*ipogonadismo*, sia implicante le funzioni androgenogenetiche e spermatogenetiche, sia la sola funzione spermatogenetica. La spermatogenesi non può attuarsi se manca la secrezione di androgeni, mentre la funzione androgenogenetica è del tutto indipendente dalla spermatogenesi. L'uno e l'altro processo, tuttavia, dipendono da un'adeguata stimolazione da parte dell'ipofisi; la spermatogenesi dall'FSH, e la produzione di androgeni dall'ICSH (LH).

Nell'*eunucoidismo* (v.) si ha tanto la deficienza spermatogenetica che quella androgenogenetica. Se l'escrezione di FSH è *diminuita*, la lesione primaria è nell'*ipofisi*. Se l'escrezione di FSH è *aumentata*, la lesione primaria è nel *testicolo*. Solo in rari casi di eunucoidismo l'escrezione di FSH è *normale*; fatto, questo, il cui significato è tuttora inspiegato.

L'altra indicazione per il dosaggio di FSH nel maschio è rappresentata dalle *neoplasie testicolari*.

Il dosaggio dell'HCG nelle urine è di estrema importanza poiché sia nel corionepitelioma sia nei disgerminomi (carcinomi embrionali) è costante la secrezione di

questo ormone. Nei disgerminomi generalmente l'escrezione di HCG è minore che nei corionepiteliomi.

Impiego delle gonadotropine a scopi clinici

Moderne preparazioni per il trattamento gonadotropico

Attualmente molto usata in clinica è la gonadotropina di donna dopo menopausa (HMG) secondo P. Donini (Pergonal[®]). Si tratta di una preparazione di ormone follicolo-stimolante ottenuta da urina di donna dopo menopausa. Il Pergonal 500[®] contiene HMG preparata dall'urina di donna dopo menopausa con aggiunta di LH (ICSH) estratto da urine umane: la quantità delle sostanze biologicamente attive in ogni fiala è tale da corrispondere a 75 U.I. di ormone urinario follicolo-stimolante (FSH) e a 75 U.I. di ormone urinario stimolante le cellule interstiziali (ICSH).

Sono inoltre disponibili preparati di gonadotropina estratta da siero di giumenta gravida (PMG) ad attività FSH, in fiale da 200 e 500 U.I./ml (Gonadotrafon FSH[®]) e numerosi preparati di gonadotropina corionica, con titolo variabile da 250 a 2500 U.I./ml (APL[®], Coriantin[®], Gonadotrafon LH[®], Pregnyl[®], Profasi[®]).

L'FSH e l'LH sono ora preparati anche dalle gonadotropine ipofisarie umane (HPG) o dalle urine di donne in menopausa (HMG), ma allo stato puro sono disponibili solo per scopi di ricerca. Nelle preparazioni usate per scopi clinici sono presenti insieme.

Premesse sull'uso terapeutico delle gonadotropine

Quando si usano le gonadotropine per scopi terapeutici va tenuto ben presente che le diverse preparazioni estrattive contengono i vari ormoni in quantità differenti e che quindi gli effetti potranno essere anche molto diversi a seconda dei preparati usati. L'HMG, preparato dalle urine di donna in menopausa, ha un'azione prevalentemente a tipo FSH, mentre i preparati da urine di donne gravide hanno un'azione prevalentemente a tipo LH-ICSH. Altri preparati estrattivi potranno avere un'azione combinata a tipo FSH e LH-ICSH. I preparati estratti da giumenta gravida (PMG) hanno un'azione a tipo prevalentemente FSH.

Le varie preparazioni di gonadotropine andranno sempre somministrate per via parenterale, usando schedule terapeutiche diverse.

Va tenuto presente il cosiddetto «effetto Maxwell», consistente nel potenziamento dell'efficacia della somministrazione delle gonadotropine ipofisarie in dosi refratte rispetto alla dose unica (effetto che non si osserva con le altre gonadotropine). È probabile che esso possa trovare spiegazione nell'azione dell'antagonista di Evans il quale, apparentemente, è identico a LH (ICSH), il cui effetto antigonadotropico si rende visibile solo quando vengano assorbite rapidamente forti quantità di esso, come, ad es., si ha per somministrazione endovenosa o endoperitoneale. Pertanto la reazione gonadotropica risulta indebolita quando si pratica una sola iniezione di gonadotropina ipofisaria, risultando così favorita l'azione dell'antagonista, e viene invece esaltata quando si praticano parecchie iniezioni di piccole dosi, dato che queste mantengono un continuo stimolo gonadotropo. Tale potenziamento riguarda principalmente l'effetto follicolo-stimolante, mentre l'incidenza di trasformazioni luteiniche rimane invariata. Effetti analoghi possono ottenersi anche con tutta una serie di sostanze e di estratti aspecifici che ritardano l'assorbimento dell'ormone dalla sede di iniezione, realizzando, così, l'effetto di molte piccole iniezioni.

Indicazioni e modalità della terapia gonadotropinica

Esaminiamo per sommi capi l'uso e le indicazioni della terapia gonadotropinica nell'uomo e nella donna rimandando per maggiori dettagli alle voci che trattano delle diverse condizioni nelle quali trova impiego questa terapia.

Nell'uomo. - In generale, la gonadotropina corionica risulta capace di produrre effetti soddisfacenti quando si tratti di promuovere la discesa dei testicoli e la secrezione di androgeni; è dubbio, però, se abbia effetto sull'attività spermatogenetica della gonade maschile. In tutti i casi, il trattamento deve essere usato solo nei pazienti nei quali non esistano anomalie anatomiche che siano responsabili della ritenzione testicolare, e non deve essere iniziato prima dell'età di 8-10 anni, perché l'o. g. può provocare pubertà precoce comportante un sensibile ingrossamento del pene. Se entro 6 mesi non si manifesta alcun miglioramento la cura deve essere interrotta, poiché, probabilmente, è in gioco qualche anomalia anatomica.

L'impiego di gonadotropine trova indicazione anche nell'ipogonadismo secondario ipogonadotropinico (v. EUNUCHISMO; IPERGONADISMO E IPOGONADISMO). In questi casi è opportuno usare preparati di HCG per l'azione a tipo ICSH da questi svolta: la terapia deve essere protratta a lungo ed è di massima efficacia nel periodo pre-puberale e puberale. Le schedule terapeutiche sono varie, a seconda che s'intervenga in soggetti prepuberi con sviluppo genitale fortemente ridotto o in soggetti già in epoca puberale: in quest'ultimo caso possono essere usate dosi di HCG molto più elevate, dell'ordine di 10.000 U.I. per settimana.

L'uso di HMG, ad azione prevalentemente di tipo FSH (Pergonal[®]), specie se associato a HCG, può avere un buon risultato sulla spermioistogenesi; tale trattamento va fatto in dosi generose.

Nella donna. - La gonadotropina corionica da sola non rappresenta un mezzo soddisfacente per stimolare la funzione ovarica. D'altra parte, si è osservato che la PMG è capace di provocare decisi effetti sull'ovaio dei Primati, e sull'uso di tali estratti esiste un'ampia investigazione.

Nella donna la HCG ha effetto luteotropo ed è capace di provocare uno stato pseudo-gravidico che si evidenzia con un prolungamento delle funzioni del corpo luteo, con lo sviluppo di una decidua e con una prolungata escrezione di pregnandiole. La dose efficace di HCG risulta corrispondente a 5000 - 15.000 U.I. *pro die*. Dosi simili possono essere somministrate senza pericolo di reazioni spiacevoli. I risultati negativi che, in primo tempo, furono riferiti riguardo all'impiego di tale principio si devono attribuire, senz'altro, alle basse dosi impiegate.

Le dosi di gonadotropine per indurre l'ovulazione per iniezione devono tener conto del pericolo del sovradosaggio e conseguente iperstimolazione.

Esistono 5 metodi di iniezione:

1. *Rydberg e Madson.*
 5 × FSH (PMG) 3000 U.I. ciascuna;
 3 × LH (HCG) 1500 U.I. ciascuna;
 non viene riferita iperstimolazione.

2. *Gemzell, Diczfalusy e Tillinger.*
 5-10 × FSH (HPG) 100 U.I. ciascuna;
 1-3 × LH (HCG) 3000 U.I. ciascuna;
 viene riferito il 40% di iperstimolazione.

GONADOTROPI ORMONI

3. Lunenfeld e Rahau.

8-10 × FSH + LH (HMG)

Pergonal[®] 1500 U.I. ciascuna;
1-3 × LH (HCG) 5000 U.I. ciascuna;
viene riferito un 30% di iperstimolazione.

4. Cox, Cox e Black.

8-10 × FSH + LH (HMG)

Pergonal[®] 300 U.I. ciascuna;
1 × LH (HCG) 2000-10.000 U.I.;
solo il 20% di iperstimolazione.

5. Crooke, Butt e Bertrand.

3 × FSH (HPG) 100-500 U.I. ciascuna;
1-2 × LH (HCG) 5000 U.I.;
solo il 10% di iperstimolazione.

Col progredire delle nostre conoscenze sulle gonadotropine è diventato chiaro che un dosaggio adeguato può portare al conseguimento di importanti risultati nel trattamento delle forme seguenti: *amenorrea secondaria, cicli anovulatori, perdite ematiche funzionali delle adolescenti e metropatia emorragica.*

In linea di massima si può affermare che tutte le schedule terapeutiche tendono a imitare la sequenza dell'increzione gonadotropinica normale: esiste, quindi, la necessità di adattare individualmente lo schema terapeutico. Infatti, dovrà tenersi conto non solo della dose somministrata, ma anche delle condizioni dei follicoli all'inizio del trattamento: inoltre, sarà sempre opportuno un controllo della citologia vaginale, del muco cervicale e dell'escrezione di estrogeni nel corso del trattamento.

Nel complesso si ottengono risultati favorevoli in oltre il 70% dei casi di amenorrea.

Complicazioni della terapia con gonadotropine possono essere: l'ovulazione multipla, le complicanze tromboemboliche, le cisti ovariche, segno questo della sindrome da iperstimolazione. Questa sindrome è caratterizzata anche da ascite e massiva iperestrogenemia.

Trattamento protratto e formazione di antigonadotropine

Il fatto che l'azione gonadotropa dell'ipofisi non ha un'efficacia permanente, ma declina nel corso di un certo periodo di trattamento, fu conosciuto per tempo, a seguito degli esperimenti fatti da Evans e Long nel 1921-22.

Cinque anni dopo, B. Zondek, avendo scoperto la funzione gonadotropa dell'ipofisi, rimase colpito dall'eccessiva involuzione retrograda degli organi genitali in organismi trattati per periodi prolungati con o.g. Basandosi su tali reperti Selye, Bachmann, Thomson e Collip (1934) descrissero due esperimenti fondamentali:

a) l'o.g. iniettato ad animali, così divenuti refrattari, non può più ritrovarsi nel sangue dopo 1 h; mentre negli animali indenni può ritrovarsi dopo parecchie ore;

b) il sangue di animali divenuti refrattari, somministrato a ratti impuberi, rende questi insensibili alle iniezioni di o.g.

Tutti i fatti oggi noti al riguardo convalidano la convinzione che la cosiddetta *reazione antiormonica* di Collip sia una reazione immunitaria che si svolge seguendo direttrici speciali. Gli antiormoni sono anticorpi con specificità di specie e di organo.

Riguardo alle specificità di organo il fattore antigonadotropo contro la gonadotropina corionica da urina umana dimostra solo il 7% del suo titolo quando venga usato contro gonadotropina ipofisaria (PG). Tuttavia gli antisieri anti-PG posseggono, in alcuni casi, un effetto ini-

bitorio su tutte le altre gonadotropine, poiché contengono tanto la componente anti-FSH che quella anti-LH.

I preparati di HCG e di HMG non sono capaci di provocare refrattarietà nei soggetti umani poiché la sostanza è di origine umana. La PMG purificata provoca la comparsa di anticorpi con difficoltà, dopo ca. 3 mesi di trattamento quotidianamente protratto.

Non vi ha dubbio che la terapia prolungata a base di PG eterologhe porterà, quasi invariabilmente, alla formazione di antiormoni e, in definitiva, alla refrattarietà.

Bibliografia

- Albert A., *Human Pituitary Gonadotropins*, 1961, Thomas, Springfield.
Aschheim S., *Med. Wochenschr.*, 1926, 52, 343.
Aschheim S., Zondek B., *Klin. Wochenschr.*, 1928, 7-8, 1404; 1453.
Bell J. L., *J. Clin. Pathol.*, 1969, 22, 79.
Brody S., Carlström G., *Lancet*, 1960, II, 99.
Cole H. H., *Gonadotropins*, 1964, Freeman, San Francisco.
Cole H. H., Cupps P. T., *Reproduction in Domestic Animals*, 1969, Academic Press, New York.
Daughaday W. H., in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 5 ed., Saunders, Philadelphia, p. 31.
Dorfman R. L., *Methods in Hormone Research*, 1965, Academic Press, New York.
Evans H. M., Long J. A., *Anat. Rec.*, 1921, 21, 61.
Evans H. M., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1922, 8, 38.
Evans H. M., Simpson M. E., Austin P. R., *J. Exp. Med.*, 1933, 57, 897.
Evans H. M., *J. Exp. Med.*, 1933, 58, 561.
Friedman M. H., *Am. J. Physiol.*, 1929, 89, 438.
Friedman M. H., *Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 617.
Galli Mainini C., *Semana Méd.*, 1947, 1, 337.
Harris G. W., Donovan B. T., *The Pituitary Gland*, 1966, Butterworth, London.
Maxwell L. C., *Am. J. Physiol.*, 1934, 110, 458.
McKean C. M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 80, 596.
Moricard F., *Hormonologie sexuelle humaine*, 1943, Masson, Paris.
Papkoff H., Mahlmann L. Y., Li C. H., *Biochemistry*, 1967, 6, 3976.
Parkes A. S., *J. Endocrinol.*, 1942, 3, 3320.
Parkes A. S., *Physiology of Reproduction*, 1960, Langmans & Green, London.
Pincus G., Thimann K. V., Astwood E. B., *The Hormones*, 1948, 1964.
Reichert L. E. jr., Kathan R. H., Ryan R. Y., *Endocrinology*, 1968, 82, 109.
Ross G. T., Wande Wiele R. L., in Williams R. H. ed., *Textbook of Endocrinology*, 1974, 5 ed., Saunders, Philadelphia, p. 368.
Rydberg E., Madsen V., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1949, 28, 386.
Selye H., Bachmann C. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1934, 31, 1113.
Smith P. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1926, 24, 561.
Smith P. E., Engle E. T., *Am. J. Anat.*, 1927, 40, 159.
Smith P. E., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1927, 24, 561.
Sulman F. G., Levy-Hochman S., Black R., *Endocrinology*, 1945, 36, 1.
Sulman F. G. et al., *Hypothalamic Control of Lactation*, 1970, Springer, Berlin.
Viltec C. A., *Control of Ovulation*, 1961, Pergamon, Oxford.
Wide L., Gemzell C., *Acta Endocrinol. (Kbh.)*, 1960, 35, 261.
Wolstenholme G. E. W., Cameron N. P., *Immunoassay of Hormones*, 1962, Ciba Found. Coll., Churchill, London.
Wolstenholme G. E. W., Knight J., *Gonadotropins*, 1965, Little & Brown, Boston.
Wolstenholme G. E. W., O'Connor C. M., *Human Pituitary Hormones*, 1960, Ciba Found. Coll., vol. 13, Churchill, London.
Young W. L., *Sex and Internal Secretions*, 1961, 3 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Zondek B., *Z. Geburtshilfe Gynäkol.*, 1926, 90, 378.
Zondek B., *Zentralbl. Gynäkol.*, 54, 2307.
Zondek B., *Chirurg*, 1930, 2, 23.
Zondek B., *Klin. Wochenschr.*, 1930, 9, 245.
Zondek B., *Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens*, 1935, 2 ed., Springer, Wien.
Zondek B., *Clinical and Experimental Investigations on the Genital Functions and Their Hormonal Regulation*, 1941, Williams & Wilkins, Baltimore.

- Zondek B., Sklow J., *J. Endocrinol.*, 1942, 3, 1.
 Zondek B., Sulman F. G., *The Antigonadotropic Factor*, 1942, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Zondek B., *Vitam. Horm.*, 1945, 3, 297.
 Zondek B., Black R., *J.A.M.A.*, 1948, 136, 965; 1107.

FELIX SULMAN

GONGILONEMIASI: v. GONGYLONEMA GENERE.

GONGYLONEMA GENERE
 (gr., 'filamento arrotondato').

Genere della famiglia *Spiruridae* (*Spiruroidae*: *Nematoda*), dotato delle seguenti caratteristiche: corpo relativamente lungo e sottile, rivestito da una cuticola spessa, striata trasversalmente e tipicamente ornata per tutta la regione esofagea da placche cuticolari a disposizione irregolare; bocca con 4 labbra: 2, piccole e strette, laterali, e 2 più grandi, dorsale e ventrale, portanti all'interno un dente; 6 papille cefaliche: 4 submediane e 2 laterali; papille cervicali a livello dell'anello nervoso; ali cervicali presenti; vestibolo corto ed esofago lunghissimo, quest'ultimo diviso in due porzioni di cui l'anteriore molto più breve. Maschio con coda un poco torta sul suo grande asse, ali caudali asimmetriche, papille caudali lunghe e peduncolate in numero da 4 a 6 paia preanali e da 2 a 4 paia postanali; altre papille sessili verso la punta della coda, spicoli assai disuguali, *gubernaculum* presente. Femmina con estremità posteriore arrotondata, vulva di poco anteriore all'ano, uteri divergenti, ovovivipara. Parassiti allo stato adulto dell'esofago e dello stomaco di mammiferi e uccelli, e a quello larvale di insetti.

Il genere interessa l'uomo per la specie *Gongylonema pulchrum* Molin, 1857, di cui sono sinonimi sia *G. labiale* (Panc, 1864) che *G. subtile* (Alessandrini, 1914). Il ciclo di questa specie si svolge normalmente tra scarabei stercorari o blatte, che s'infestano ingerendo le uova emesse con le feci, e ruminanti, che contraggono l'infestazione per ingestione degli insetti o delle larve infestanti liberatesi in acqua dopo la loro morte.

I casi umani di *gongylonemiasi* finora citati in letteratura ammontano a poco più di una trentina, ed hanno distribuzione geografica praticamente cosmopolita: Italia, Austria, Jugoslavia, Bulgaria, Ungheria, U.R.S.S., Marocco, Sri Lanka, Cina, Nuova Zelanda, U.S.A. Sede del parassita appare prevalentemente la regione boccale, ma sono stati descritti anche casi in cui erano interessati l'esofago e lo stomaco. I vermi si trovano in tunnel serpiginosi delle mucose e sottomucose, talora provocando disturbi di una certa entità, come turbe digestive e irritabilità nervosa; nella maggior parte dei casi l'infestazione passa però del tutto inavvertita e solo la spontanea fuoriuscita del parassita ne dà la tardiva notizia.

L'uomo s'infesta allo stesso modo degli ospiti abituali. La diagnosi è basata sulla scoperta del verme. La terapia consiste nell'estirpazione del parassita, in genere ad opera dello stesso soggetto infestato; in un caso accompagnato da disturbi vari (vomito postprandiale, gonfiore addominale, irritabilità e insonnia) il trattamento con levamisolo (v.) ha portato alla rapida scomparsa dei vermi.

Bibliografia

- Yorke W., Mapleson P. A., *The Nematode Parasites of Vertebrates*, 1926, Churchill, London.
 Marcia-Rojas R. A., *Other Rares Spirurids Which Infect Man*, in Marcia-Rojas R. A., *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 864.

MARCELLO RICCI

GONIOSCOPIA: v. IRIDOCORNEALE ANGOLO.

GONOARTROSI: v. ARTROSI (II, 1300); GINOCCHIO.

GONOCOCCO: v. NEISSERIA GENERE; GONORREA.

GONORREA

[ripreso, già in epoca mediev., dal lat. dei medici romani *gonorrhoea*, trascrizione del gr. dei medici gr. *gonorrhōia* 'scolo (-rrhoia) genitale (gono-)']. - F. *gonorrhée*; *blennorrhagie*. - I. *gonorrhea*. - T. *Gonorrhoe*. - S. *gonorrea*; *blenorragia*; *purgaciones*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 582). - Etiopatogenesi (col. 582). - *Gonorrea maschile* (col. 584): *Uretrite anteriore acuta*. - *Uretrite posteriore acuta*. - *Uretrite cronica*. - *Complicazioni della gonorrea maschile*. - *Gonorrea femminile* (col. 588): *Cervicite acuta*. - *Cervicite cronica*. - *Uretrite acuta*. - *Uretrite cronica*. - *Complicazioni*. - *Gonorrea infantile* (col. 590). - *Gonorrea extragenitale* (col. 591): *Proctite*. - *Congiuntivite*. - *Sepsi*. - *Manifestazioni cutanee*. - *Diagnosi di laboratorio* (col. 592): *Prelievi*. - *Esame microscopico*. - *Esame culturale*. - *Reazione di deviazione del complemento*. - *Terapia* (col. 595).

La gonorrea o blenorragia è una delle più importanti infezioni sessuali, causata da *Neisseria gonorrhoeae*, localizzata generalmente a livello degli organi genitali, ma con possibilità di localizzazioni extragenitali.

Cenni storici

Benché, probabilmente, nota da tempo, ma spesso confusa con la sifilide, fu solo nel XIX sec. che la precisa individualità nosologica della malattia venne sancita dalle precise osservazioni cliniche e sperimentali di Hernandez (1812) e soprattutto di Ricord (1859). Nel 1879 si giungeva, ad opera di Neisser, all'identificazione dell'agente patogeno nel pus gonorrhoico. Alcuni anni dopo, Burn dimostrava la trasmissione all'uomo dell'infezione con inoculazione di pus gonococcico, e riusciva a coltivare il gonococco su siero umano coagulato. Successivamente Rendu e Thayer segnalavano la possibilità di localizzazioni extragenitali della malattia, isolando il gonococco in un caso di artrite e di endocardite.

Etiopatogenesi

L'agente etiologico della g. è il gonococco *Neisseria gonorrhoeae* che, unitamente a *N. meningitidis*, appartiene all'ordine *Eubacteriales*, genere *Neisseria* (v. anche: NEISSERIA GENERE). (Si ricorda che *N. catarrhalis* viene ora classificata come *Branhamella catarrhalis*). *Neisseria gonorrhoeae* è un diplococco i cui due elementi costitutivi hanno un aspetto reniforme, simile a quello di un chicco di caffè, e si affrontano con il lato piano. Le due metà di ciascun elemento sono separate da uno spazio chiaro (spazio di Eschbaum), mentre all'esterno sono rivestite da una capsula, che forma un alone chiaro. Il diametro longitudinale varia da 0,6 a 1,5 μ , quello trasversale è di ca. 0,5 μ .

Il gonococco assume facilmente i colori nucleari ed è gramnegativo. Caratteristico è l'aggruppamento dei gonococchi, che è sempre di una certa regolarità e in genere è a sede intracellulare: non si presentano mai isolati, ma raggruppati in piccoli ammassi, in cui i vari gruppi sono multipli di quattro. Il caratteristico raggruppamento dei gonococchi, a guisa dei selci di una pavimentazione, deriva dal loro peculiare modo di divisione: ciascun elemento coccaceo si allunga e presenta nella parte mediana una leggera strozzatura, assumendo la forma di un otto; successivamente ciascun cocco si divide perpendicolarmente all'asse longitudinale dell'otto, mentre le superfici interne si appianano, risultandone in definitiva le caratteristiche formazioni a chicco di caffè.

Il gonococco si dimostra particolarmente sensibile a temperature intorno ai 55 °C (non resiste per più di 5') e all'essiccamento ed è scarsamente resistente ai comuni antisettici. D'altro canto sopravvive a temperature molto basse, ma solo se si adottano particolari accorgimenti (Ward e Watt, 1971) e conserva per breve tempo la sua vitalità nell'ambiente esterno in condizioni di umidità.

La coltura del gonococco presenta una certa difficoltà: in genere esso è aerobio, con possibilità di anaerobiosi facoltativa, ed esige particolari fattori di crescita, contenuti nel sangue e in altri liquidi organici, quali metionina, cistina, cisteina, glutazione, tiamina. È pertanto necessario usare mezzi colturali con agar arricchiti con sangue, plasma o siero oppure con liquidi ascitici o con idrocele.

Il gonococco esplica la sua attività patogena esclusivamente nell'uomo, in quanto nell'animale l'infezione sperimentale dà luogo solamente a reazioni flogistiche o specifiche. L'*habitat* umano del gonococco è offerto essenzialmente dalle mucose dell'apparato genitourinario e anche dalla mucosa rettale e congiuntivale. È però possibile una sua localizzazione a carico di altri tessuti, specie a livello delle sierose.

La g. è una malattia essenzialmente venerea. Infatti, nella quasi totalità dei casi, il contagio gonorroico avviene a seguito di rapporti sessuali: molto più raro il contagio per via mediata, a mezzo di biancheria o di oggetti vari, tenute presenti anche le notevoli difficoltà di sopravvivenza del gonococco nell'ambiente esterno. Quest'ultima modalità di contagio si verifica specie nella donna e nella bambina.

In genere il periodo d'incubazione varia da 2 a 7 giorni, ma può talora essere più lungo. Allorquando il gonococco viene deposto su di una mucosa entra in attiva riproduzione, approfondendosi quindi nel connettivo dando luogo ad un processo flogistico-essudativo.

Nell'uomo la localizzazione iniziale si ha a livello dell'uretra anteriore, con possibilità di estensione per contiguità all'uretra posteriore e quindi anche alla prostata, alle vescicole seminali, ai deferenti e agli epididimi. Si possono anche avere localizzazioni alle ghiandole di Littre, alle lacune di Morgagni, alle ghiandole di Cowper.

Nella donna la localizzazione iniziale si ha in genere a livello della cervice uterina con possibilità di ulteriore diffusione del processo infettivo all'uretra, alle ghiandole di Bartolino e alle ghiandole parauretrali di Skene: localizzazioni queste ultime che possono essere anche primitive. È da tener presente che solo le mucose con epitelio cilindrico sono recettive al gonococco, per cui nella donna adulta la mucosa vaginale e la semimucosa vulvare non rappresentano un *habitat* favorevole all'impianto dell'infezione gonococcica, presumibilmente in rapporto a fattori ormonali e a modificazioni del pH della secrezione vaginale: in queste zone si ha una reazione tissutale di tipo flogistico aspecifico, similmente a quanto avviene per la mucosa balanica nell'uomo. Nella vagina infantile, invece, presumibilmente per la presenza di un epitelio pavimentoso immaturo, e anche per peculiari condizioni della flora e del pH ambientale, si può avere l'impianto di un'infezione gonococcica.

Nella donna il processo infettivo può estendersi all'utero e agli annessi.

Raramente, in ambedue i sessi, il gonococco si localizza nella vescica; del tutto eccezionale è la localizzazione nei tratti più alti dell'apparato urinario.

In ultimo è da ricordare la possibilità, nel corso di infezioni gonococciche localizzate in sedi profonde (prostatiti, vescicoliti, annessiti), una diffusione ematogena del

processo con caratteristiche setticemiche e localizzazioni elettive all'endocardio, al sistema nervoso, all'apparato locomotore, all'occhio e alla cute.

La g. è una malattia con scarsa o nessuna tendenza alla guarigione spontanea e, pertanto, se non curata o curata inadeguatamente, tende alla cronicizzazione. In casi di g. cronica si hanno in genere quadri clinici con scarsa o nessuna obiettività, e si addivene così alle forme di g. latente a seguito dell'indoversi del gonococco nei vari ricettacoli ghiandolari sparsi lungo l'apparato genitale.

L'infezione gonococcica non dà luogo ad immunità: per cui si ha la possibilità di nuove infezioni in soggetti guariti da una precedente infezione.

Gonorrhea maschile

Per non appesantire la presente trattazione, ad una descrizione più o meno dettagliata delle varie sezioni dell'apparato urogenitale che possono essere interessate dall'infezione gonococcica preferiamo riportare una rappresentazione schematica dell'apparato urogenitale maschile (fig. 1).

Uretrite anteriore acuta

Rappresenta, oggi, la forma clinica più frequente. Dopo 2-7 giorni dal contagio compaiono i primi sintomi e precisamente bruciore e prurito a livello del meato uretrale, la cui compressione provoca la fuoriuscita di una secrezione sieromucosa. Gradualmente si ha un incremento della sintomatologia per l'estensione del processo flogistico, localizzato inizialmente alla fossa navicolare, a tutta l'uretra anteriore. Si ha, pertanto, una rapida evoluzione del processo morboso con aumento progressivo della secrezione, che diviene lattiginosa, poi giallastra e infine giallo-verdastra: si ha, inoltre, un intensificarsi del bruciore uretrale, particolarmente vivo durante la minzione, che, talora, diviene intensamente dolorosa, e si compie con getto stentato, interciso per lo spasmo muscolare causato dal dolore. Anche l'erezione, spontanea e frequente nelle ore notturne, è intensamente dolorosa: in qualche caso, l'intensa flogosi dell'uretra impedisce la distensione completa del membro per cui si ha un'incurvazione dello stesso nell'erezione (incordazione), che riesce particolarmente dolorosa. Alla prova di Thompson

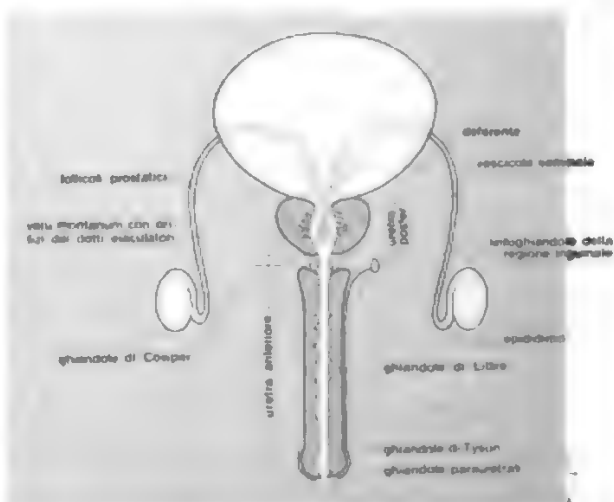


Fig. 1. Localizzazioni uro-genitali della infezione gonococcica maschile. (Da Monacelli e Nazzaro, ridisegnata).

si dimostra un notevole intorbidamento delle urine soltanto nel primo calice.

La prova di Thompson rappresenta un mezzo diagnostico ormai tradizionale ma pur sempre capace di fornire utili dati orientativi: si esegue facendo urinare il paziente in due calici a distanza di almeno 3 - 4 l. dall'ultima minzione. In caso di uretrite anteriore saranno più o meno torbide solo le urine del primo calice, in quanto trasportano il materiale essudativo raccolto passando lungo il canale uretrale: le urine del secondo bicchiere saranno limpide in quanto passano attraverso un canale uretrale già deterso. In caso di uretrite totale le urine saranno torbide in ambedue i calici, in quanto le urine del secondo calice contengono l'essudato proveniente dall'uretra posteriore e refluito anche in vescica. È però da dire che si tratta di dati non assoluti: può infatti succedere che nel caso di un'uretrite anteriore con abbondante essudato l'urina sia torbida in ambedue i calici e che in caso di un'uretrite posteriore o totale con scarso essudato, specie se si tratta di forma cronica, le prime urine asportino l'essudato e pertanto le urine del secondo calice risultino limpide.

È da ricordare anche che in casi di urine uniformemente torbide ci si dovrà assicurare che detto intorbidamento non sia dovuto alla presenza di sali (urati, fosfati) oppure ad una spermatorrea.

Per la diagnosi di cistite è necessaria la prova con un terzo calice: in tal caso le urine saranno torbide in tutti e tre i calici e, soprattutto, nel primo e nel terzo. Un certo valore può assegnarsi alla presenza nelle urine di filamenti di varie dimensioni, fiocchi, lamelle, etc., quali indici dell'evoluzione e della sede del processo flogistico.

In assenza di trattamento, la sintomatologia raggiunge la massima intensità in 15-20 giorni, per poi gradualmente attenuarsi: l'essudato diviene più scarso, più fluido, biancastro, come nel periodo prodromico, e contemporaneamente si ha la scomparsa, o per lo meno un'attenuazione, del dolore e del bruciore. In prosieguo di tempo la sintomatologia tende verso la remissione, che spesso però è solo transitoria per il susseguirsi di riaccensioni sintomatologiche alternantisi a periodi di remissione.

Non sempre, però, la sintomatologia della fase acuta della g. è così intensa: talvolta si può avere sin dall'inizio un decorso subacuto con sintomatologia subiettiva e obiettiva minima o notevolmente ridotta.

Uretrite posteriore acuta

A seguito di strapazzi fisici, cure locali inadeguate, o anche spontaneamente, si può avere l'estensione dell'infezione gonococcica all'uretra posteriore per il superamento della barriera costituita dal muscolo compressore dell'uretra membranosa. La sintomatologia è soprattutto caratterizzata da disturbi della minzione, dovuti alla diffusione del processo flogistico al collo della vescica: si ha pertanto pollachiuria, stranguria, tenesmo, scarsa secrezione uretrale, dolori uretrali lancinanti, senso di peso al perineo (la cosiddetta « angoscia perineale »), erezioni notturne dolorose con polluzioni dovute alla flogosi del *veru montanum*.

Alla prova di Thompson le urine si presentano uniformemente torbide in ambedue i bicchieri. Talora si può evidenziare anche un'ematuria terminale.

È da ricordare che accanto a detta forma tipicamente acuta si possono riscontrare casi con sintomatologia attenuata e casi resistenti alla terapia che passano allo stato cronico.

Uretrite cronica

In genere essa è la conseguenza di episodi acuti non trattati o curati male, oppure l'infezione, in qualche caso, può assumere andamento cronico sin dall'inizio con un decorso oligosintomatico, per cui viene trascurata dal

paziente. Oggi rappresenta un'evenienza molto rara, tanto da portare alcuni AA. a metterne in dubbio l'origine gonococcica e si prospetta, quando non sia preceduta da una fase gonococcica acuta, la possibilità di un'infezione secondaria da germi di altra natura (Scolari e Giannotti).

Nella forma anteriore la sintomatologia è piuttosto modesta, contrassegnata dalla presenza di uno scarso essudato uretrale, evidente al mattino sotto forma di una gocciolina di aspetto mucoso (il « bonjour » degli AA. francesi): alla prova di Thompson le urine sono in genere limpide e con qualche filamento nel primo bicchiere. All'esame microscopico del secreto uretrale è piuttosto difficile dimostrare la presenza del gonococco, anche con esami ripetuti. Caratteristiche, queste, che possono contrassegnare il decorso della malattia per anni, con eventuali episodi di riacutizzazione a seguito di abusi sessuali o di errori alimentari.

Benignità di decorso che è solo apparente in quanto, con il perdurare dell'affezione, le lesioni tendono ad approfondirsi nella parete uretrale, con la conseguenza di una flogosi cronica delle varie strutture ghiandolari e lacunari indovate nei corpi cavernosi: flogosi che si estende progressivamente al tessuto spugnoso. Ne consegue in definitiva l'instaurarsi di processi cronici sclerosanti che danno l'avvio, dopo parecchi anni, a stenosi uretrali di varia entità.

La sintomatologia dell'uretrite cronica posteriore è più evidente per il concomitante impegno della prostata e delle vescicole seminali. Subiettivamente il paziente accusa pertanto un certo grado di stranguria e di pollachiuria e, talora, anche dolori in un determinato tratto dell'uretra: è anche frequente una sensazione di tensione o di peso al perineo. La secrezione uretrale è spesso assente, anche dopo spremitura dell'uretra, oppure ridotta al minimo, ed è di tipo mucoepiteliale. Alla prova di Thompson le urine si presentano limpide e, di solito, si riscontrano scarsi filamenti a virgola. In alcuni casi, durante la defecazione, si può avere la comparsa al meato uretrale di una o più gocce di una secrezione purulenta, espressione di una secrezione infiammatoria prostatica e conseguente alla pressione fecale e muscolare sulla prostata.

In altri casi, per la flogosi delle vescicole seminali, si ha spermatorrea, causata da una perdita di tonicità del dotto escretore. La capacità sessuale del paziente si attenua, le erezioni diventano più rare e fugaci, le eiaculazioni sono dolorose e precoci: sintomatologia, questa, che può determinare nel paziente uno stato di psico-nevrosi.

Complicazioni della gonorrea maschile

L'eventualità, nel corso di un'uretrite gonococcica, di una compromissione dei vari organi disseminati lungo il tratto urogenitale è oggi piuttosto infrequente per la notevole efficacia dei moderni mezzi terapeutici. È da tener presente che le complicazioni possono originare anche da infezioni gonococciche paucisintomatiche, che vengono trascurate dal paziente.

Una prima serie di complicazioni può derivare direttamente dallo stato di flogosi acuta con abbondante essudato purulento: si può avere così un *edema del prepuzio*, cui consegue talora una *fimosi* infiammatoria, specie in soggetti con prepuzio lungo e con colletto stretto, oppure una *parafimosi* in pazienti con orifizio prepuziale stretto, di cui si sia tentata la retrazione sul glande. Il ristagno nel sacco prepuziale di secreto purulento in soggetti poco curanti dell'igiene e con prepuzio lungo e fimotico può dare origine ad una balanopostite. Rara-

mente si possono avere complicanze a carico delle stazioni linfatiche, data la scarsa attitudine del gonococco a diffondersi per via linfatica.

Evenienza piuttosto rara è la *tysonite*, in cui vengono impegnate le ghiandole peribalaniche del Tyson e che si manifesta con la formazione di micronoduli nel solco coronario, specie ai lati del frenulo. Da ricordare, anche, la localizzazione dell'infezione gonococcica nei dotti parauretrali (*parauretrite*). Relativamente frequenti le *periuretriti* ossia l'infezione delle lacune del Morgagni (*lacuniti*) e delle ghiandole del Littre (*littriti*), che si manifestano con la comparsa di piccoli noduli apprezzabili con la palpazione della parte inferiore dell'uretra, specie quando è presente un'occlusione dei dotti che sboccano nell'uretra. La *periuretrite* può portare ad un'infiltrazione flogistica della sottomucosa o alla formazione di ascessi *periuretrali*. È da tener presente che le *periuretriti* costituiscono un ricettacolo per i gonococchi e pertanto hanno grande importanza nella cronicizzazione della g.

Altra complicanza, piuttosto rara, è l'infezione delle ghiandole di Cowper (*cowperite*). È caratterizzata da una sintomatologia di tipo vescicale (tenesmo, pollachiuria) cui si associano dolore e pesantezza in sede perineale, esacerbantisi durante la defecazione. In genere il processo è unilaterale: obiettivamente, alla palpazione esterna, abbinata con l'esplorazione rettale, si apprezza una tumefazione della grandezza di un pisello o di una ciliegia, situata lateralmente al rafe perineale, quasi nel mezzo tra ano e scroto, di consistenza piuttosto dura e dolente alla palpazione. Nella maggior parte dei casi si ha un'evoluzione ascessuale con la conseguente formazione di una fistola; si può anche avere un impegno del connettivo perighiandolare (*pericowperite*).

A lato delle suddette complicanze per così dire *minori* sono da ricordare altre di particolare rilievo, che possono sopravvenire nel corso di un'infezione gonococcica, e precisamente: l'*epididimite*, la *prostatite* e la *vescicolite*.

1. *Epididimite*. - Complicanza frequente nel passato, mentre oggi è piuttosto rara. Insorge in genere acutamente, nel decorso di un'uretrite totale, a 2 o 3 settimane di distanza dall'infezione. Di solito unilaterale, s'inizia bruscamente con febbre di varia entità e intenso dolore allo scroto e alla regione inguinale, che si accentua durante la deambulazione e con la palpazione della parte ammalata. È caratteristica la diminuzione o la scomparsa della secrezione uretrale. Inizialmente il processo colpisce la parte caudale dell'epididimo per poi diffondersi rapidamente a tutta la formazione, che si apprezza alla palpazione come una tumefazione duroelastica, a superficie liscia, intensamente dolente, che avvolge il didimo a guisa di un cimiero di elmo. Talora, per la presenza di un idrocele sintomatico, i contorni dell'epididimo sono difficilmente definibili. In genere il testicolo è rispettato e pertanto solo raramente si ha un'orchiepididimite. Di contro, è piuttosto frequente l'impegno della vaginale. Si può anche avere un interessamento del deferente (*deferentite*), che può estendersi a tutte le strutture del funicolo spermatico (*funicolite*). Nel caso di un'estensione della deferentite a livello pelvico può insorgere una sintomatologia di tipo peritonitico (*peritonismo*) o una vera e propria peritonite circoscritta.

In qualche caso l'*epididimite* può essere bilaterale *ab initio* oppure interessare alternativamente i due epididimi (*epididimite a bascula*).

In genere, dopo un periodo di stazionarietà di 7-10 giorni, s'inizia la regressione del quadro clinico con attenuazione graduale del dolore e dell'infiltrazione dell'epididimo, che viene a circoscriversi alla coda, resi-

duandone spesso, quale esito definitivo, un nodulo sclerotico. In caso di lesione bilaterale, a seguito di un'obliterazione delle vie seminali, ne deriva un'azoospermia.

2. *Prostatite*. - In casi di uretrite posteriore si può avere una diffusione dell'infezione alla prostata. Nel caso in cui siano impegnati solamente i dotti escretori (*prostatite catarrale*) la sintomatologia si confonde con quella dell'uretrite posteriore. Quando invece il processo si estenda alle strutture ghiandolari e a seconda della diffusione, si distingue una *prostatite follicolare*, in cui sono interessati pochi acini ghiandolari, e una *prostatite diffusa*, in cui si ha la diffusione del processo a vasti territori ghiandolari e allo stroma: ovviamente l'intensità e la gravità del processo assumono caratteristiche diverse con la diffusione del processo.

La prostatite si presenta in forma acuta e in forma cronica.

La *prostatite acuta*, oggi molto rara dopo l'introduzione degli antibiotici, è caratterizzata da un'accentuazione della sintomatologia dell'uretrite posteriore acuta: pollachiuria, stranguria, disuria, febbre, senso di peso al perineo, dolore durante la defecazione. Le urine si presentano torbide nei due calici con i caratteristici filamenti a virgola nell'ultima urina. All'esplorazione rettale la prostata si presenta ingrossata, generalmente a livello di un lobo, intensamente dolente.

È possibile, nei casi non trattati, un'evoluzione ascessuale con susseguente formazione di fistole rettali, perineali, vescicali.

La *prostatite cronica* può insorgere subdolamente come tale o quale sequenza di una prostatite acuta. La sintomatologia è simile a quella dell'uretrite cronica posteriore con l'aggiunta, talora, di una dolenzia al perineo specie durante la defecazione. All'esplorazione rettale si evidenzia una prostata di volume ora aumentato ora ridotto per retrazione connettivale, piuttosto dura, a superficie irregolare. A seguito della spremitura dell'organo fuoriesce un secreto prostatico mucopurulento e nelle urine si ritrovano i caratteristici filamenti a virgola che tendono a depositarsi sul fondo del calice.

3. *Vescicolite*. - È una complicanza che si associa alla prostatite e, talora, anche all'*epididimite*. Riveste particolare importanza in quanto può rappresentare il punto di partenza di una diffusione ematogena del gonococco, data la possibilità che si verifichino emorragie a causa della sottigliezza delle pareti e della ricca vascolarizzazione delle vescicole seminali.

La sintomatologia della forma acuta ricalca in genere quella dell'uretrite posteriore o quella della prostatite, cui spesso è associata. Si ha in genere un'accentuazione della pollachiuria e della stranguria, cui si associano dolori irradiati dal retto, specie durante la defecazione, che possono anche simulare una colica renale a seguito della compressione dell'uretere. Caratteristico è l'accentuarsi della sintomatologia in coincidenza con l'attività sessuale. Le eiaculazioni sono molte dolorose, con pio-spermia ed emospermia. Anche le erezioni sono assai dolorose e frequenti, potendo assumere carattere quasi di priapismo.

Nell'esplorazione rettale, ai lati della prostata si apprezzano le vescicole seminali aumentate di volume e dolenti.

Nella forma cronica la sintomatologia è molto più attenuata che nella forma acuta.

Gonorrhea femminile

Il quadro clinico dell'infezione gonococcica nella donna non presenta quella caratteristica di monomorfismo pro-

pria dell'infezione maschile, a causa dell'unicità della sede d'impianto del germe. Infatti, nella donna, le localizzazioni possono essere diverse, e da tale diversità risulta, in definitiva, un aspetto vario della malattia; il quale è anche in rapporto all'età e a fattori anatomico-funzionali.

Nella donna le sedi di elezione della prima infezione gonococcica sono la cervice uterina e l'uretra. È da ricordare la particolare predilezione del gonococco per le mucose con epitelio cilindrico. Infatti nella donna adulta non si ha una localizzazione del gonococco nelle mucose vaginali e vulvari in quanto l'epitelio pavimentoso di dette mucose non è recettivo probabilmente a causa di fattori ormonali e delle modificazioni del pH vaginale. Nella bambina, invece, l'epitelio pavimentoso immaturo della vagina rappresenta un substrato particolarmente sensibile all'infezione gonococcica.

L'infezione gonococcica nella donna ha una notevole tendenza a cronicizzarsi sia per condizioni anatomiche (possibilità del gonococco di annidarsi in recessi ghiandolari difficilmente aggredibili), sia perché la fase acuta può passare inosservata, a causa della sintomatologia scarsa o nulla, oppure perché viene curata inadeguatamente.

L'infezione cronica può dar luogo a delle fasi periodiche di riacutizzazione e pertanto rappresentare la fonte più frequente di contagio.

Cervicite acuta

È la forma clinica più frequente della g. femminile. In genere la paziente accusa dolorabilità di vario grado addominale o sacrale, talora tenesmo vescicale e/o bruciore intravaginale. Inoltre si riscontra presenza di secrezione più o meno abbondante a livello dell'ostio vaginale. È da far rilevare che, talora, la sintomatologia può essere molto ridotta. L'esame con lo speculo evidenzia una *portio* arrossata, tumefatta e talora erosa e sanguinante: dal canale cervicale fuoriesce più o meno abbondante secrezione purulenta.

Cervicite cronica

In genere si ha un'estensione del processo verso l'interno del canale cervicale, con diffusione in profondità e con interessamento delle ghiandole mucipare. La cervice appare normale o appena erosa e dal canale fuoriesce scarsa secrezione, in genere a tipo catarrale: spremendo la *portio* con le valve dello speculo si ottiene la fuoruscita di una secrezione purulenta o mucopurulenta.

Uretrite acuta

Subiettivamente si possono avere senso di bruciore alla minzione e anche pollachiuria ed ematuria, qualora vi sia una compartecipazione del collo vescicale. Il meato urinario si presenta arrossato ed edematoso con estroflessione, talora, della mucosa, e la spremitura dell'uretra in senso posteroanteriore per via vaginale provoca l'uscita di un essudato purulento: detta manovra può essere sostituita dall'introduzione nell'uretra di uno specillo ad estremità appiattita.

Uretrite cronica

La secrezione diminuisce notevolmente e da mucopurulenta diviene sieropurulenta e infine sierosa. In alcuni casi il processo assume un carattere proliferativo con la costituzione di formazioni vegetanti sessili o peduncolate (*uretrite vegetante*) oppure per l'approfondirsi del processo si hanno un ispessimento e un indurimento dell'uretra (*uretrite fibrosa*).

Complicazioni

Anzitutto sono da ricordare le *vulviti* e le *vaginiti*, le quali non riconoscono una etiologia gonococcica immediata ma piuttosto sono correlate all'azione irritante delle secrezioni fluenti da altre regioni colpite dall'infezione. Si manifestano con prurito, bruciore e anche dolore di varia intensità. Obiettivamente nelle vulviti si notano arrossamento e tumefazione delle grandi e piccole labbra, che sono talora anche abrase e ricoperte, nella faccia mediale, da un essudato purulento che le fa collabire. Nella vaginite si repertano una mucosa vaginale arrossata, edematosa ed erosa, ed emissione di secreto purulento dall'ostio vaginale.

1. *Bartolinite acuta*. - In genere il processo è unilaterale, in quanto è specialmente la ghiandola del Bartolino di sinistra ad essere interessata, sembra per ragioni di natura circolatoria. In corrispondenza del grande labbro, aumentato di volume, si apprezza una tumefazione di consistenza pastosa, a limiti mal delimitati, intensamente dolente, di grandezza variabile fino a quella di un uovo. La spremitura provoca fuoruscita di una secrezione purulenta dal dotto escretore. È piuttosto frequente la formazione di un ascesso, che può aprirsi spontaneamente tra il grande e il piccolo labbro.

2. *Bartolinite cronica*. - Può essere primitiva o secondaria ad una forma acuta. La sintomatologia in genere è di scarsa entità: si può apprezzare una modesta tumefazione del grande labbro e con la spremitura si provoca la fuoruscita di una goccia di pus. Unico dato obiettivo è la presenza di una macula eritematosa in corrispondenza del dotto escretore (*macula gonorreaica di Sanger*), causata dall'irritazione della mucosa da parte della secrezione che fuoriesce.

3. *Skenite*. - Spesso misconosciuta, questa complicazione assume un decorso cronico. Obiettivamente si apprezza ai lati del meato uretrale un modesto arrossamento attorno allo sbocco ghiandolare, da cui con la spremitura della parete vaginale fuoriesce un essudato purulento o mucopurulento.

4. *Endometriti e annessiti*. - L'infezione gonococcica può estendersi per contiguità dal canale cervicale all'endometrio dando luogo ad un'*endometrite*, che si manifesta con febbre, dolori lombari e pelvicoaddominali, menometrorragie, tenesmo vescicale e rettale e abbondante secrezione purulenta ed emorragica.

Difficilmente la diffusione dell'infezione gonococcica si arresta all'endometrio e pertanto generalmente invade le tube e l'ovaio, dando luogo ad una *salpingovarite* o *annessite*.

La forma acuta si manifesta con febbre, dolori addominali e lombari, disordini mestruali: alla palpazione combinata per via vaginale e dall'esterno si apprezza una tumefazione di consistenza duroelastica intensamente dolente. Nei casi più gravi si può avere una *piosalpingite* (v. anche: ANNESSI UTERINI) e anche, per ulteriore estensione del processo infettivo al peritoneo, una *pelviperitonite*.

Gonorrrea infantile

In linea di massima si può dire che, oggi, l'infezione gonococcica nell'infanzia rappresenta un'evenienza molto rara. Nel bambino il quadro dell'infezione gonococcica è praticamente eguale a quello del maschio adulto: in genere il processo flogistico resta circoscritto all'uretra anteriore con frequente associazione di una balanite.

Diversifica invece, nei confronti dell'adulta, la fisiologia dell'infezione nella bambina, a causa delle parti-

colari condizioni anatomofunzionali della regione vulvo-vaginale. Infatti l'imaturità e il minor spessore dell'epitelio, non ancora di tipo pavimentoso stratificato, lo scarso contenuto di glicogeno e la reazione attuale alcalina sono tutti fattori che favoriscono l'attecchimento del gonococco a livello della vulva e della vagina, strutture raramente impegnate nella donna adulta.

Nelle bambine l'infezione gonococcica in genere avviene per via mediata attraverso biancheria o materiale vario inquinato (bidè, termometri, etc.) e raramente per contagio diretto.

Clinicamente si manifesta con il quadro della vulvo-vaginite: sensazione di prurito e di bruciore ai genitali, arrossamento ed edema del vestibolo e delle piccole e grandi labbra, presenza di una secrezione purulenta di varia entità che fuoriesce dall'ostio vaginale. Frequente la concomitanza di un'intertrigine, causata dall'azione irritante delle secrezioni. Si può anche avere una localizzazione all'uretra e al collo cervicale. Eccezionale la partecipazione delle ghiandole di Skene e di Bartolino, dell'endometrio e degli annessi.

Gonorrhea extragenitale

Proctite

In genere si tratta di un'anorettite secondaria ad un'infezione urogenitale femminile per deflusso di secrezioni genitali. Può anche essere primitiva a seguito di coito anale.

Nella forma acuta si manifesta con dolore, tenesmo e bruciore, che si accentuano durante la defecazione; obiettivamente si apprezzano arrossamento ed edema, talvolta ragadi ed erosioni dell'orifizio anale ed emissione di secrezione purulenta con le feci. Spesso però si ha un decorso subacuto paucisintomatico, spesso misconosciuto, con la conseguenza di una cronicizzazione del processo infettivo.

Congiuntivite

Attualmente molto rara, si manifesta nell'adulto a seguito del trasporto mediato del gonococco alla congiuntiva. In genere unilaterale, si manifesta con i caratteri di una congiuntivite purulenta con notevole edema palpebrale. Se non è adeguatamente trattata può dare luogo a gravi complicanze corneali e a panoftalmite (V. anche: CONGIUNTIVITI, IV, 940).

Eccezionalmente si verifica oggi, per la sistematica applicazione della profilassi alla Credé, la congiuntivite del neonato, il quale s'infetta durante il passaggio lungo il canale del parto.

Sepsi

Oggi eccezionale, consegue alla diffusione per via ematica del gonococco da focolai profondi quali prostatiti, annessiti, vescicoliti, etc. La presenza di un *focus* gonococcico può dar luogo a periodiche batteriemie asintomatiche, cui talvolta fa seguito un'evidente sintomatologia correlata alla localizzazione metastatica ematogena. In questi casi si hanno ipertermia, splenomegalia, anemia con leucocitosi e sintomatologia correlata alle varie localizzazioni con particolare predilezione per le sedi articolari, cardiache, oculari e muscolari. Tra queste la più frequente è la localizzazione a livello delle articolazioni. In genere si tratta di una monoartrite, che interessa il ginocchio, la caviglia, il polso, l'articolazione coxo-femorale. Si possono avere anche delle forme pluriarticolari, in cui di solito non sono colpite più di tre articolazioni (v. ARTRITI, II, 1270).

Manifestazioni cutanee

In corso di g. cronica, specie con complicanze articolari, si può avere l'insorgenza di caratteristiche manifestazioni cutanee e cioè la *cheratoderma blenorragica*. Forma molto rara, predilige il sesso maschile e si manifesta inizialmente con lesioni vescicolo-pustolose localizzate elettivamente alle regioni palmari e plantari, le quali si trasformano in formazioni squamocrostose e ipercheratotiche tondeggianti, di colore brunoastro. Detti elementi tendono a confluire costituendo dei rilievi caratteristici simili a plastici geografici (*mountain map*).

Diagnosi di laboratorio

Prelievi

Per un'esatta diagnosi d'infezione gonococcica è necessario procedere ad accertamenti microbiologici sul materiale raccolto durante l'esame clinico.

Nell'uomo si preleverà il secreto dal meato uretrale, dopo una detersione del glande e del prepuzio, esercitando una delicata pressione sul meato uretrale dal bulbo verso il meato: è opportuno che detto prelievo venga effettuato a distanza di 3-4 h dall'ultima minzione. In caso di fimosi si praticherà un'accurata pulizia del sacco prepuziale mediante lavaggio con una soluzione antisettica.

In caso di uretriti croniche oligosintomatiche è necessario eseguire il prelievo al mattino, prima della minzione, e procedere anche alla raccolta del secreto prostatico, che si effettua, dopo aver fatto svuotare parzialmente la vescica per detergere il canale uretrale, praticando una delicata spremitura della prostata: è opportuno far quindi urinare il paziente in un calice, poiché il materiale ottenuto con la spremitura prostatica può refluire in vescica.

Nella donna, dopo aver praticato un'accurata detersione dei genitali esterni, si preleva l'eventuale essudato a livello dell'uretra mediante spremitura attraverso la parete vaginale: è opportuno anche prelevare mediante spremitura l'eventuale essudato della ghiandola di Skene e di quella di Bartolino. Infine si applica lo *speculum* e, dopo detersione dei forni vaginali e della *portio* si preleva la secrezione del canale cervicale.

Esame microscopico

Il materiale in esame va strisciato in strato sottile e uniforme su vetrini portaoggetti, che si lasciano essiccare

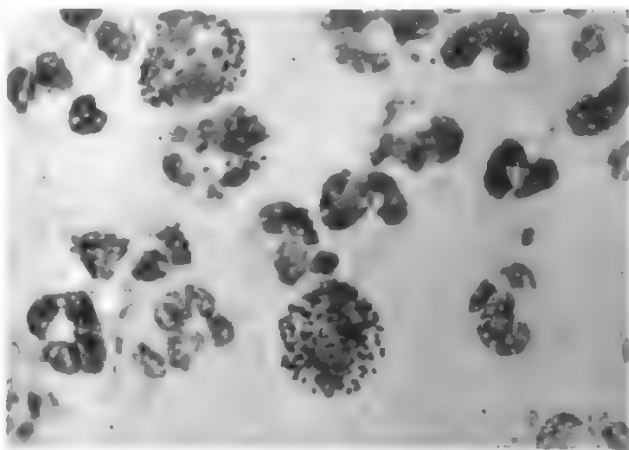


Fig. 2. Quadro microscopico di una uretrite acuta gonococcica. Numerosi gonococchi a sede intraleucocitaria. (Da Introszi).

all'aria e quindi si fissano alla fiamma oppure con metanolo. I metodi di colorazione più usati sono la colorazione con blu di metilene (o meglio blu di Löffler) e il metodo di Gram. Nelle forme acute il gonococco si trova in sede tipicamente intracellulare, precisamente dentro i polinucleati neutrofili (fig. 2), i quali costituiscono la quasi totalità degli elementi citologici unitamente a poche cellule epiteliali. Col declinare dell'infezione e nelle forme croniche i polinucleati neutrofili sono scarsi e i gonococchi, molto meno abbondanti, si trovano nell'interno di cellule epiteliali e anche in sede extracellulare: reperti, questi, da valutare con molta cautela.

Esame colturale

Il criterio della gramnegatività, pur di fondamentale rilievo al fine di differenziare il gonococco da altri germi morfologicamente simili, non è assoluto, in quanto non permette di differenziare *N. gonorrhoeae* dalle altre *Neisseriae* e soprattutto dalle *Mimeae-Herelleae*, che provocano infezioni che possono simulare una g. (Si ricorda che, nell'edizione del 1975 del « Bergey's Manual of Determinative Bacteriology », *Mima polymorpha* è stata classificata come *Acinetobacter calcoaceticus* var. *Iwoffi*; mentre *Herellea vaginicola* è stata classificata come *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratus*).

In questi casi e anche nelle forme croniche o subacute dell'infezione gonococcica è necessario procedere all'esame colturale oppure ad un esame del materiale in microscopia a fluorescenza.

Per quanto riguarda la coltura del gonococco è anzitutto da ricordare che esso è un germe altamente esigente: richiede per la sua crescita dati fattori tra i quali il più importante è la glutammina. Talora è necessaria la presenza di cocarbossilasi e anche di cistina.

Il terreno più usato è quello di Thayer-Martin, costituito da agar-'cioccolato' opportunamente supplementato

con particolari fattori di crescita (aminoacidi, vitamine e coenzimi). Recentemente Caprilli e Ortali hanno suggerito un'utile modifica di detto terreno, e precisamente la sostituzione dell'emoglobina con siero di cavallo al fine di rendere il mezzo colturale trasparente: una tale modifica è di particolare utilità pratica in quanto il terreno, così modificato, permette di studiare direttamente le caratteristiche delle colonie isolate senza ulteriori trapianti.

È inoltre necessario rendere il terreno d'isolamento selettivo per il gonococco, in quanto si può avere lo sviluppo di una cospicua flora concomitante. A tal uopo si aggiungono alcuni antibiotici e precisamente: la vancomicina, inibitrice della crescita di germi grampositivi; la colistina, particolarmente attiva sulle *Neisseriae* saprofitiche (*N. catarrhalis* e altre, talora presenti nel secreto vaginale) e sulla maggior parte delle *Mimeae*; la nistatina, quale anticandidosico. A questi tre antibiotici è utile associare anche un sulfamidico: il trimetoprim, che agisce in particolare sui *Proteus*, facilmente reperibili in materiale proveniente dall'apparato urogenitale femminile. Altra condizione necessaria per lo sviluppo del gonococco è l'incubazione in atmosfera con il 20% di CO₂.

Si procederà quindi all'identificazione dei ceppi isolati sia mediante metodi colturali e biochimici, sia mediante prove d'immunofluorescenza su strisci delle colonie isolate.

Con i metodi colturali è possibile una distinzione tra i vari tipi di *Neisseriae* ma soprattutto tra *Neisseriae* e *Mimeae*. Infatti una coltura in agar del materiale in esame permetterà lo sviluppo sia delle *Mimeae* sia di vari tipi di *Neisseriae*, esclusa *N. gonorrhoeae*. Una più esatta caratterizzazione differenziale si avrà con l'uso contemporaneo del terreno EMB (*Eosin-Methylene Blue*) che permette una selettiva crescita delle *Mimeae* inibendo quella delle *Neisseriae*.

Indispensabili per una diagnosi di specie e di genere sono alcuni criteri biochimici, quali il test dell'ossidasi

TAB. I. COMPORTAMENTO DIFFERENZIALE DI VARIE SPECIE DI NEISSERIAE E DI MIMAE-HERELLEAE SULLA BASE DELLE LORO CARATTERISTICHE BIOCHIMICHE E CULTURALI

(da Caprilli e Ortali, modificata)

Specie	Ossidasi	Glicoso	Mannitolo	Saccaroso	Maltoso	Levuloso	Crescita su agar	Crescita su EMB	Pigmento	Necessità di CO ₂
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	—	—	+	—	—	—	—	—
<i>N. catarrhalis</i>	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—
<i>N. sicca</i>	+	+	—	+	+	+	+	—	—	—
<i>N. haemolysans</i>	—	+	—	+	+	+	±	—	—	—
<i>N. flavescens</i>	+	—	—	—	—	—	±	—	—	—
<i>N. subflava</i>	+	+	—	—	+	—	+	—	+	—
<i>N. flava</i>	+	+	—	—	+	+	+	—	+	—
<i>N. perflava</i>	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—
<i>Mima polymorpha</i> (<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>Iwoffi</i>)	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—
<i>Herellea vaginicola</i> (<i>A. calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i>)	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—

(positivo allorché le colonie assumono una colorazione rosa se poste a contatto con una soluzione 0,25% di cloridrato di dimetil-*p*-fenilendiamina), il test di fermentazione degli zuccheri (glicoso, mannitolo, saccaroso, maltoso, levuloso), la produzione di pigmento, la necessità di CO₂. Il gonococco è ossidasi-positivo, fermenta solamente il glicoso, necessita di CO₂ per la sua crescita.

Di notevole interesse per l'identificazione del gonococco è la tecnica d'immunofluorescenza applicata a strisci di materiale coltivato su appropriati terreni. Nei confronti dei metodi diagnostici classici questa tecnica ha il vantaggio di essere più sensibile e di richiedere minor tempo di esecuzione.

Reazione di deviazione del complemento

Di una certa utilità, specie nelle forme croniche complicate, è la *gonodeviazione*. La reazione è dotata di discreta sensibilità e di buona specificità: si possono riscontrare solo delle false positività, dovute in genere ad altri diplococchi (meningococchi o altre specie di *Neisseriae*). La positività della gonodeviazione avviene dopo 15-30 giorni dal contagio — può perdurare per lungo tempo dopo la guarigione (da 2 mesi fino a 2 anni). Oltre che in campo diagnostico, i vari esami di laboratorio rivestono grande importanza nel giudizio di guarigione della g. In tale evenienza sarà opportuno procedere anche ad un esame colturale rispettivamente sullo sperma o sul sangue mestruale.

Terapia

Gli antibiotici rappresentano oggi il più efficace — indiscusso presidio terapeutico contro l'infezione gonococcica. L'antibiotico maggiormente usato è la penicillina (particolarmente la penicillina G) che viene adoperata a dosaggi piuttosto elevati e precisamente 1-2 milioni di U.I. per 3-4 giorni in somministrazioni biquotidiane. Largamente usate anche le penicilline semisintetiche, somministrabili per via orale.

È però da dire che l'efficacia terapeutica della penicillina è stata inficiata da un lento e graduale aumento della resistenza del gonococco ad essa. Lo stesso fenomeno è avvenuto anche per la streptomina, già da tempo proposta in alternativa alla penicillina, specie nei casi in cui era fondato il sospetto di una concomitante infezione sifilitica: infatti la scarsissima attività della streptomina sul *treponema pallidum* riduce al massimo la possibilità di un *mascheramento* o comunque di *atipie cliniche e sierologiche della sifilide*.

Largo impiego terapeutico, per la loro notevole attività sul gonococco, hanno trovato così altri antibiotici quali le tetraciline, il cloramfenicolo, le cefalosporine, l'eritromicina, la spiramicina, la kanamicina e la rifampicina. Recentemente è stato introdotto in terapia un nuovo antibiotico, dimostratosi specificatamente attivo sul gonococco: la *spectinomina* (Trobicin®).

In conclusione, si può dire che una cura efficace della g. presuppone essenzialmente un uso corretto degli antibiotici in base ai dati di laboratorio (ivi compreso l'antibiogramma). A tal proposito sono da ricordare le caratteristiche essenziali di cui deve essere dotato un antibiotico: notevole attività *in vitro* nei confronti del gonococco, diffusione protratta in tutti i tessuti e liquidi organici, bassa tossicità ed elevata tolleranza; il medicamento deve essere di facile somministrazione, cioè preferibilmente somministrabile per via orale; la terapia attuabile in breve tempo; il medicamento deve avere scarsa o nessuna attività sul *treponema pallidum*. Infatti la possibilità di «mascheramento» di una concomitante infezione sifilitica, a seguito del trattamento antibiotico di

un'infezione gonococcica, deve essere tenuta presente, dato il tempo d'incubazione assai più lungo della sifilide. Sarà perciò opportuno sottoporre i pazienti gonorroici trattati con antibiotici ad un periodico controllo sierologico per almeno 6 mesi.

Per ragioni di comodità del paziente si può attuare la cosiddetta «terapia minuto» preconizzata da Siboulet e Durel, che consiste nel concentrare il trattamento antibiotico in un'unica somministrazione. Si praticherà così una sola iniezione di 3.000.000 U.I. di penicillina, o di gentamicina (250 mg), o di kanamicina (2 g), o di una cefalosporina (2 g). Particolarmente efficace la somministrazione di una sola dose di spectinomina (2 g). La terapia minuto può essere praticata anche per via orale con il cloramfenicolo, con la rovamicina e con l'eritromicina in dose unica di 2,50 g o, ancor meglio, con la rifampicina in dose unica di 900 mg. È da sottolineare che, secondo Siboulet, la terapia minuto non maschererebbe un'eventuale infezione luetica concomitante.

Nelle forme croniche gli antibiotici verranno usati a dosaggi più elevati e per lungo tempo, avvicinando i più efficaci e quelli ad ampio spettro, in vista dell'associazione di altri germi al gonococco: si preferiranno le tetraciline, il cloramfenicolo, la rifampicina ad elevati dosaggi; particolarmente efficace può dimostrarsi la spectinomina. Utile in alcuni casi, specie nelle uretriti e nelle cervicit croniche, l'adozione di medicature locali. Così nelle uretriti catarrali croniche si praticheranno schizzettature con nitrato d'argento 1%, ogni 48 h, per brevi periodi. Nelle prostatiti croniche si farà uso di semicupi caldi e di supposte antiflogistiche; si praticheranno inoltre massaggi prostatici ogni 3-4 giorni per cicli di 12-15 massaggi. Nelle cervicit croniche saranno particolarmente utili le applicazioni locali di fucsina fenicata all'1%.

Bibliografia

- Caprilli F., *Recenti progressi in tema d'isolamento e identificazione di Neisseria gonorrhoeae*, in *Relaz. 53° Congr. Naz. SIDES*, Roma, Ott. 1974.
 Caprilli F., Ortali A. V., *G. Ital. Dermatol.*, 1968, 109, 101.
 Monacelli M., Nazzaro, *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano.
 Scolari E. G., Giannotti B., *La sifilide e le altre malattie veneree*, 1972, UTET, Torino.
 Siboulet A., *Postgrad. Med. J.*, 1972, 48 (Jan. suppl.), 65.
 Zina G., *Elementi di dermatologia e venerologia*, 1974, Minerva Medica, Torino.

IVAN CIACCIO

GOODPASTURE, SINDROME DI

Con la denominazione di *sindrome di Goodpasture* si definisce un'entità clinica — anatomopatologica caratterizzata da emorragie polmonari ripetute, da emosiderosi polmonare e da glomerulonefrite — rapida evoluzione (Benoit F. L. e coll., 1964; Proskey A. I. e coll., 1970). I casi descritti sino a qualche anno fa ammontavano ad un centinaio, ma studi più recenti fanno presumere che questo quadro patologico sia più frequente di quanto si ritenesse. La sindrome, che porta il nome del medico che per primo la descrisse nel 1919 (E. W. Goodpasture, 1919), predilige i soggetti di giovane età (media 27 anni) e di sesso maschile (rapporto uomo/donna: 3,6/1). L'affezione è quasi sempre evolutiva con esito letale (durata media inferiore ad 1 anno) anche se le terapie immunosoppressive sembrano in grado di prolungare il decorso della malattia.

La *sintomatologia clinica*, talora preceduta da un episodio infettivo delle prime vie aeree, è costituita da ripetuti episodi di emottisi, ad andamento irregolare, dispnea, tosse e febbre non elevata. Il reperto ascoltorio pol-

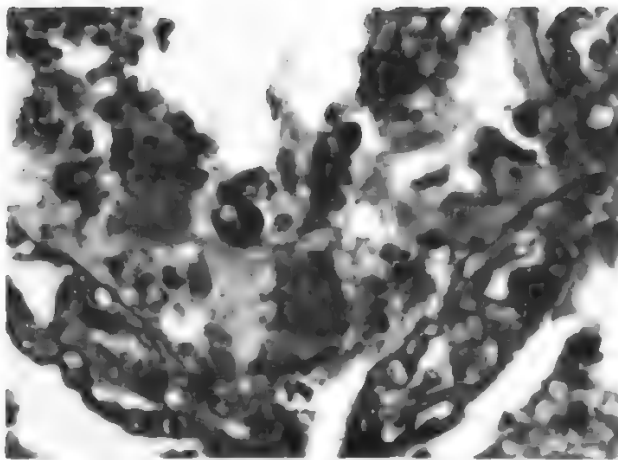


Fig. 1. I setti alveolari polmonari appaiono ispessiti. Accumuli di emosiderina e siderofagi sono presenti negli spazi alveolari. Colorazione paS. (500 ·).

monare è caratterizzato da rumori umidi o secchi, e quello radiologico da infiltrati parenchimali diffusi di tipo granulare o nodulare. Nelle urine si rinvenivano quantità patologiche di proteine, emazie e cilindri. Sono presenti anemia e iperazotemia ingravescente.

La morte sopravviene per uremia o, meno frequentemente, per emorragie polmonari.

L'esame istologico del tessuto polmonare dimostra globuli rossi e siderofagi nelle cavità alveolari e proliferazione delle cellule settali (fig. 1). I setti alveolari appaiono ispessiti con vario grado di fibrosi. Lo studio al microscopio elettronico rivela che parte delle lesioni settali sono costituite da ispessimento delle membrane basali alveolari (fig. 2). L'estensione e l'entità delle alterazioni sembrano proporzionali alla durata della malattia.

Nel rene insorge una glomerulite proliferativa intra- ed extracapillare a rapida evoluzione. All'inizio si osservano proliferazione e necrosi focali e semilune cellulari. Negli stadi

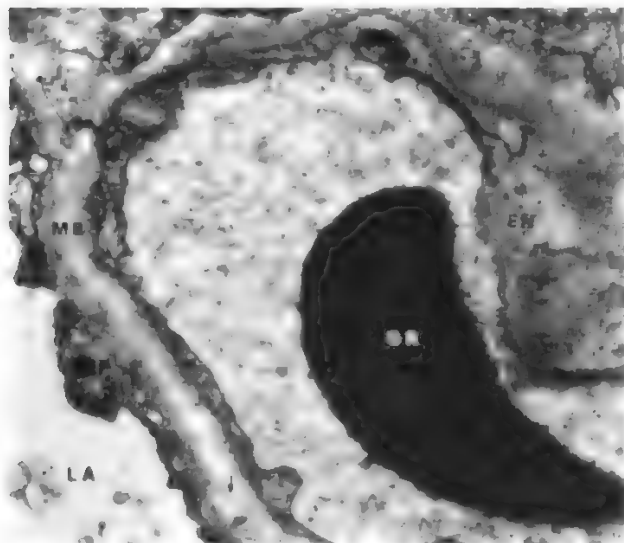


Fig. 2. L'elettromicrofotogramma mostra parte di un capillare alveolare. La membrana basale è ispessita. La freccia indica alcune fibre reticolari. MB) Membrana basale; EN) endotelio; EP) epitelio; GR) globulo rosso; LA) lume alveolare. (10.000 ·).

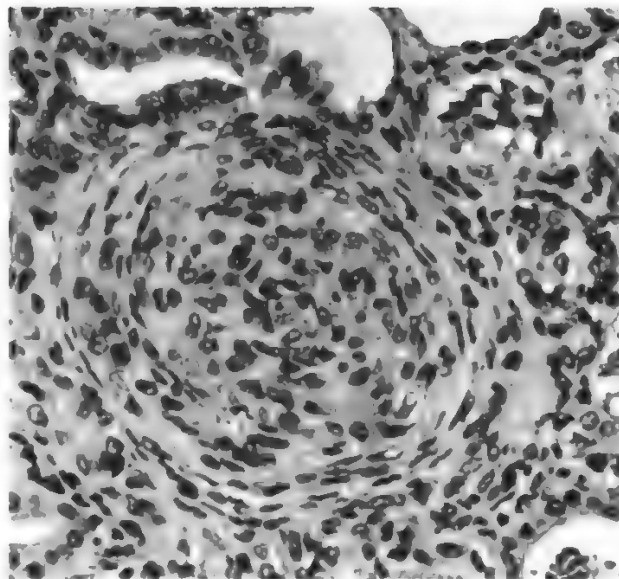


Fig. 3. Lesioni proliferative intra- ed extracapillari glomerulari di notevole gravità con formazione di semilune epiteliali. Nell'interstizio sono presenti infiltrati di cellule mononucleari. Colorazione ematossilina-eosina. (300 ·).

più avanzati le lesioni sono diffuse, aumenta il numero delle semilune fibrose e compaiono infiltrati interstiziali formati da linfociti e plasmacellule (fig. 3). La caratteristica ultrastrutturale più saliente è costituita dall'assenza di depositi subepiteliali o «gibbosità», così frequenti nella patologia renale da immunocomplessi (v. NEFROPATIE MEDICHE) (fig. 4).

Lo studio d'immunofluorescenza rivela deposizione uniforme e lineare d'immunoglobuline (IgG) e complemento (C₃) nelle membrane basali dei capillari glomerulari (fig. 5) e, meno frequentemente, in quelle dei capillari alveolari (fig. 6).

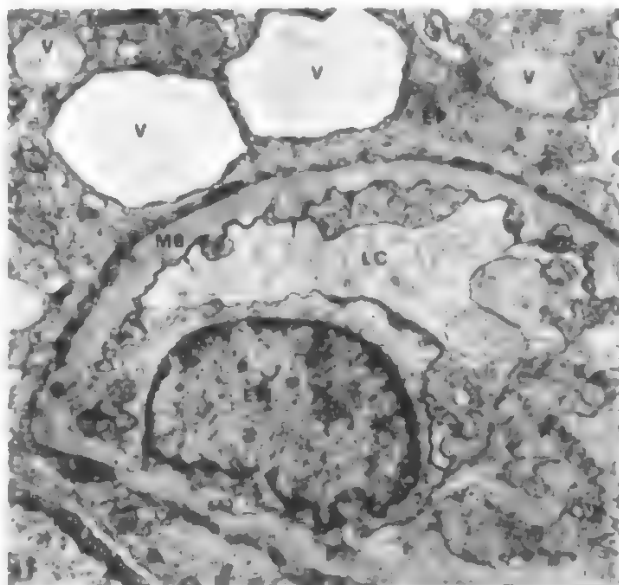


Fig. 4. Elettromicrofotogramma di un'ansa capillare glomerulare. Le frecce indicano piccole e irregolari alterazioni subendoteliali della membrana basale. Nel citoplasma della cellula epiteliale si osservano numerosi vacuoli (V) contenenti materiale di variabile elettrondensità. I processi epiteliali di 2° ordine sono scomparsi. MB) Membrana basale; EN) endotelio; EP) epitelio; LC) lume del capillare. (7500 ·).

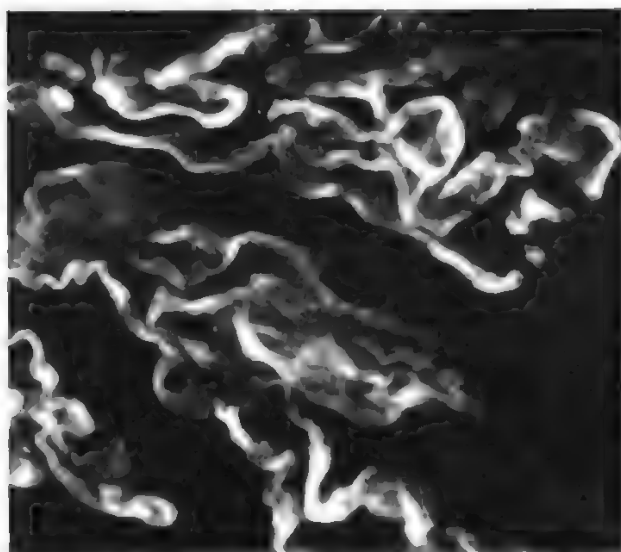


Fig. 5. Sezione di tessuto renale ottenuta al criostato e colorata con un antisiero specifico per le IgG umane, marcato con fluoresceina. Localizzazione lineare nelle membrane basali glomerulari. (600 ×).

La patogenesi della s. di G., uno degli esempi più caratteristici di patologia umana di tipo autoimmune, è mediata da anticorpi che reagiscono specificamente con antigeni contenuti nelle membrane basali del rene e del polmone (Lerner R.A. e coll. 1967; Koffler D. e coll., 1969). Pertanto la diagnosi di s. di G. deve essere circoscritta a quei casi nei quali è possibile dimostrare la presenza di anticorpi reagenti in maniera crociata con questi due organi. È noto infatti che glomerulonefriti rapidamente progressive, disgiunte da lesioni polmonari, possono essere prodotte da anticorpi antimembrana basale (McPhaul J.J. e coll., 1970) e che isolati casi di glomerulonefriti accompagnate da emorragie polmonari sembrano essere dovuti a complessi antigene-anticorpo circolanti, o ad altri meccanismi sconosciuti (Lewis E.J. e coll., 1971).

Di regola anticorpi antimembrana basale non sono svelabili nel siero degli infermi valendosi delle comuni

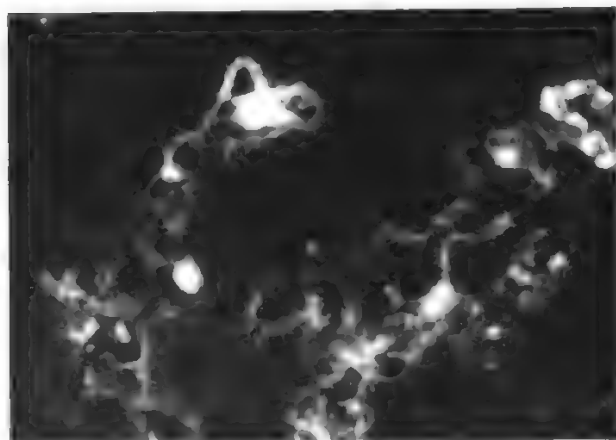


Fig. 6. Sezione di tessuto polmonare ottenuta al criostato e colorata con un antisiero specifico per le IgG umane, marcato con fluoresceina. Localizzazione lineare nelle membrane basali dei capillari alveolari. (500 ×).

metodiche, poiché essi si fissano alle membrane basali glomerulari renali, le quali sono largamente esposte al torrente circolatorio per le loro peculiari funzioni di filtrazione. È da tali strutture e dal polmone che gli anticorpi possono essere eluiti. In tal modo è stato dimostrato che essi reagiscono in maniera crociata con le membrane basali di reni e di polmoni umani normali (Lerner R.A. e coll., 1967; Koffler D. e coll., 1969). Ciò conferma la nota reattività crociata intercorrente tra membrane basali renali e polmonari, presente nell'animale da esperimento (Eisen H.N. e coll., 1950; Baxter J.H. e coll., 1956; Steblay R.W. e coll., 1968). È soltanto dopo la nefrectomia bilaterale che anticorpi antimembrana basale si accumulano in circolo in quantità così rilevante da provocare un rapido insorgere di glomerulonefrite in un rene eventualmente trapiantato (Lerner R.A. e coll., 1967).

L'etiologia della malattia è tuttora ignota. La prima ipotesi, mancante di prove convincenti, è che un agente infettivo esogeno provochi formazione di anticorpi reagenti in maniera crociata con le membrane basali. La seconda ipotesi è che la risposta autoimmune sia stimolata da antigeni delle membrane basali renali e polmonari. Tali antigeni infatti sono presenti nel siero, e in quantità maggiore nelle urine, di soggetti normali (McPhaul J.J. e coll., 1969a; Willoughby W.F. e coll., 1970; McPhaul J.J. e coll., 1969b). La loro potenziale nefrotossicità è dimostrata dalla capacità di provocare glomerulonefrite in conigli immunizzati parenteralmente. È pertanto verosimile ammettere che un'infezione esogena, probabilmente virale (Wilson C.B. e coll., 1972), possa promuovere la formazione di anticorpi antimembrana basale, sia rendendo antigeniche strutture autologhe, sia agendo da fattore adiuvante capace di aumentare l'antigenicità di componenti di membrane basali renali o extrarenali fisiologicamente presenti nei liquidi biologici.

Bibliografia

- Baxter J.H., Goodman H.C., *J. Exp. Med.*, 1956, **104**, 467.
 Benoit F.L., Rulon D.B. et al., *Am. J. Med.*, 1964, **37**, 424.
 Eisen H.N., Sherman B., Pressman D., *J. Immunol.*, 1950, **65**, 543.
 Goodpasture E.W., *Am. J. Med. Sci.*, 1919, **158**, 863.
 Koffler D., Sandson J. et al., *Am. J. Pathol.*, 1969, **54**, 293.
 Lerner R.A., Glasscock R.J., Dixon F.J., *J. Exp. Med.*, 1967, **126**, 989.
 Lewis E.J., Cavallo T. et al., *Hum. Pathol.*, 1971, **2**, 185.
 McPhaul J.J., Dixon F.J., *J. Immunol.*, 1969a, **103**, 1168.
 McPhaul J.J., Dixon F.J., *J. Exp. Med.*, 1969b, **139**, 1395.
 McPhaul J.J., Dixon F.J., *J. Clin. Invest.*, 1970, **49**, 308.
 Proskey A.I., Weatherbee L. et al., *Am. J. Med.*, 1970, **48**, 162.
 Steblay R.W., Rudofsky U., *Science*, 1968, **160**, 204.
 Willoughby W.F., Dixon F.J., *J. Immunol.*, 1970, **104**, 28.
 Wilson C.B., Smith R.C., *Ann. Intern. Med.*, 1972, **76**, 91.

LIDIA ACCINNI

GORDIACEI

I Gordiacei o Nematomorfi appartengono al gruppo degli Pseudocelomati costituendone uno dei *phyla*. Sono animali a corpo sottile e molto lungo, da alcuni cm a ca. 1 m, di colore dal giallastro al bruno. Il tegumento è dato da una cuticola per lo più ornata; la cavità pseudocelomatica è in buona parte obliterata da parenchima; il tubo digerente, completo nelle larve, è più o meno regredito nell'adulto; mancano organi circolatori, respiratori ed escretori; il sistema nervoso è costituito da una massa nervosa anteriore e da un cordone ventrale; l'apparato sessuale è in ambo i sessi tubulare e sboccante in una cloaca. I sessi sono distinti e i maschi si differenziano in genere dalle femmine per l'estremità posteriore, bilobata nei primi e intera nelle seconde.

I g. conducono allo stato adulto vita libera nelle acque dolci, tranne pochissime specie del genere *Nectonema* che sono marine. Lo sviluppo si svolge attraverso una prima larva (*larva echinoderoide*) acquatica e una seconda larva o giovanile, parassita di artropodi, soprattutto insetti: gli artropodi vengono infestati per penetrazione attiva delle larve; gli adulti si formano dai giovanili, fuoriusciti attivamente dall'ospite a contatto con l'acqua e liberati a seguito della morte del disfacimento di esso.

I g. vengono oggi ripartiti in due classi: *Nectonematoidea*, con il solo genere *Nectonema*, e *Gordioidea*. Dei principali generi di quest'ultima, *Gordius*, *Chordodes*, *Parachordodes* e *Paragordius*, qualche rappresentante è stato occasionalmente segnalato come parassita dell'uomo in Europa (Italia, Francia, Germania, Austria), in America (U.S.A., Cile) e in Asia (Giappone). L'uomo s'infesterebbe ingerendo casualmente con l'acqua larve di insetti infestate da g., e questi avrebbero poi la capacità di continuare ad evolversi nel tubo digerente umano.

Il potere patogeno dei g. nei confronti dell'uomo è dubbio. In qualcuno dei casi umani riferiti, una ventina finora, sono stati tuttavia segnalati disturbi simili a quelli delle elmintiasi intestinali. Talora i g. vengono eliminati con il vomito.

MARCELLO RICCI

GOTTA

Sin.: podagra, gonagra, chiragra. - *F. goutte*. - *I. gout*. - *T. Gicht*. - *S. gota*.

SOMMARIO

Definizione (col. 601). - Cenni storici (col. 601). - Fisiopatologia del ricambio purinico (col. 601). - Etiologia e patogenesi (col. 602). - Anatomia patologica (col. 603). - Sintomatologia (col. 605). - Diagnosi (col. 607). - Prognosi (col. 608). - Terapia (col. 608).

Definizione

La gotta è una malattia cronica ereditaria caratterizzata da un aumento dell'ac. urico dell'organismo (v. IPERURICEMIA), che si manifesta di solito con un'artrite acuta ricorrente che tende a cronicizzare e con alterazioni di vari organi interni, specialmente del rene.

Accanto alla g. ereditaria *primitiva*, si deve considerare la g. *secondaria*, sintomatica di altre affezioni morbose capaci di determinare l'aumento dell'ac. urico dell'organismo.

Cenni storici

La g. era ben conosciuta fino dall'antichità e sono rimaste famose le descrizioni che ne dettero Areteo di Cappadocia, Celio Aureliano e Ippocrate; essa veniva, però, confusa con altre affezioni articolari dalle quali fu separata per opera principalmente di Sydenham nel 1683. Un secolo dopo si prospettarono i suoi rapporti con un'alterazione del ricambio dell'ac. urico ma, solo nel 1848, Garrod dimostrò l'aumento dell'uricemia negli ammalati di g. In epoca più recente gli studi sul ricambio purinico hanno permesso di approfondire notevolmente le nostre conoscenze sull'etiopatogenesi e la terapia della malattia.

Fra gli ammalati di g. si ricordano Gerone di Siracusa, Alessandro Magno, Carlo V, Luigi XIV, Kant, Milton, etc. Svetonio, rilevando la maggiore frequenza della malattia nelle classi sociali più elevate, l'aveva definita « morbus dominorum ».

Fisiopatologia del ricambio purinico

In questa voce la patogenesi della g. verrà trattata sommariamente, rimandando per un'analisi dettagliata dell'argomento alla voce IPERURICEMIA.

L'ac. urico del nostro organismo deriva principalmente dal catabolismo degli *acidi nucleici*, sia di quelli introdotti con le nucleoproteine alimentari, sia di quelli tessutali; esso, peraltro, deriva anche, in parte, dal catabolismo di *purine* (adenina, guanina) sintetizzate da precursori semplici e non incluse negli acidi nucleici.

I nucleoprotidi introdotti con gli alimenti si scindono nell'ambiente acido dello stomaco dando luogo alla liberazione degli acidi nucleici. Questi vengono scissi a nucleotidi per opera di nucleasi principalmente a livello del duodeno: i nucleotidi formati vengono in piccola parte assorbiti come tali e in maggior parte scissi, ad opera di fosfatasi intestinali o nucleotidasi, in ac. fosforico e nucleosidi, i quali vengono a loro volta assorbiti. Nucleotidi e nucleosidi così assorbiti vanno incontro, principalmente nel fegato, a processi d'idrolisi e di ossidazione che portano alla formazione del catabolita terminale: l'ac. urico. Esso viene eliminato in massima parte dal rene e in piccola parte dal fegato, dall'intestino e dallo stomaco.

Le tappe fondamentali del catabolismo degli acidi nucleici, siano essi di origine alimentare esogena o tessutale endogena, si svolgono attraverso i nucleotidi (adenosinmonofosfato, guanosinmonofosfato, inosinmonofosfato) e le basi puriniche (ipoxantina, xantina, guanina) fino all'ac. urico.

L'ac. urico nel siero raggiunge normalmente i $5,1 \pm 0,93$ mg% (un poco più nell'uomo che nella donna). L'escrezione urinaria varia sensibilmente con la dieta; così l'uricuria delle 24 h oscilla, a dieta apurinica, intorno a g 0,30-0,50, mentre a dieta mista può raggiungere 1 g e a dieta carnea anche 2 g. Nel filtrato glomerulare l'ac. urico si trova nella stessa concentrazione del plasma; viene riassorbito a livello tubulare per ca. il 90%; la sua clearance è di 10-15 ml min. La quantità totale dell'ac. urico partecipante agli scambi metabolici dell'organismo è, normalmente, di ca. 1 g (*pool* scambiabile dell'ac. urico); nei gottosi senza tofi evidenti può salire a 2-4 g e nei gottosi con tofi abbondanti può raggiungere i 30 g.

Etiologia e patogenesi

La g. è una malattia ereditaria, che si trasmette, secondo la maggioranza degli AA., con un meccanismo autosomico dominante; il gene ha penetranza ed espressività variabili. È probabile che, in rapporto alla diversa patogenesi, renale o metabolica, dei diversi casi di g., si abbiano due geni diversi influenzanti rispettivamente uno l'escrezione e l'altro la sintesi dell'ac. urico.

Il sesso e l'età sembrano avere influenza nel manifestarsi della malattia: infatti essa è molto più frequente nell'uomo che nella donna, (rapporto di 20:1) e si manifesta generalmente fra i 35 e i 60 anni.

Anche la razza e il clima avrebbero una certa influenza: è più frequente in alcune razze come l'ebraica ed è più diffusa nei paesi a clima freddo o temperato.

Tra le influenze endocrine è da ricordare che gli *androgeni* favoriscono l'insorgenza delle manifestazioni gottose e che nella donna la malattia si manifesta quasi esclusivamente dopo la menopausa.

Le *abitudini di vita*, l'*occupazione* e l'*alimentazione* avrebbero pure importanza, in quanto si è veduto che la malattia colpisce più spesso individui appartenenti a classi agiate e che conducano una vita sedentaria; devesi inoltre convenire che gli abusi alimentari e specialmente l'alimentazione ricca di carne, di grassi e di alcol favoriscono l'insorgenza degli attacchi acuti di g.

Per quanto riguarda la g. *secondaria* o *sintomatica* debbono essere ricordate tutte quelle condizioni che determinano un aumento del *pool* dell'ac. urico in seguito ad un'aumentata distruzione cellulare e quindi ad una maggiore liberazione di nucleoprotidi: leucemie, roentgenterapia, tumori, terapia antiblastica, etc., come pure quelle alterazioni renali (glomerulonefriti, nefrosclerosi) che, provocando insufficienza renale, determinano una ritenzione di ac. urico.

La patogenesi della g. primitiva è ancora in parte oscura.

Già Garrod ha sostenuto, e ancor oggi molti studiosi sostengono, che l'abnorme aumento dell'ac. urico dell'organismo è dovuto alla sua deficiente eliminazione con l'urina; secondo questa teoria *renale*, il rene, leso dapprima funzionalmente e poi anche anatomicamente, avrebbe perduto la capacità di eliminare l'ac. urico normalmente sintetizzato, che verrebbe pertanto ad accumularsi nel sangue e a depositarsi poi nei tessuti. In favore di tale ipotesi sta la diminuzione dell'uricuria rilevabile in molti gottosi, sebbene in maniera incostante.

In contrapposizione alla teoria renale si è sostenuta una teoria *metabolica*, che attribuisce l'aumento dell'ac. urico dell'organismo ad un'accentuata sintesi purinica; mediante l'uso di sostanze marcate con isotopi radioattivi (formiato, glicina, adenina, etc.), si è dimostrato che in molti gottosi si ha un'aumentata sintesi di purine da precursori semplici e che queste purine vengono catabolizzate ad ac. urico (attraverso l'inosinmonofosfato) senza essere incluse negli acidi nucleici.

È verosimile che nella patogenesi dei singoli casi di g. possa prevalere ora l'uno ora l'altro meccanismo: Sorensen ha, infatti, proposto di distinguere la g. primitiva in g. metabolica (da iperproduzione di ac. urico) e g. renale (da iposcrezione di ac. urico).

Anche per spiegare la patogenesi dell'attacco acuto di g. si sono formulate diverse ipotesi. Le caratteristiche dell'attacco di artrite acuta e la frequenza di manifestazioni d'ipersensibilità propria di alcuni gottosi hanno indotto a considerare l'attacco acuto come un fenomeno allergico, ma in realtà né le indagini di laboratorio, né i tentativi terapeutici antiallergici hanno potuto confermare questa ipotesi. Da alcuni si è considerato l'attacco acuto come espressione di una nevrosi vasomotoria provocata dall'azione irritativa delle purine ed esprimendosi con un'intensa congestione locale. Oggi si tende a dare la maggiore importanza all'azione flogogena locale dell'ac. urico, che si trova in forma cristallina nei tessuti articolari e periarticolari, senza che tuttavia si possa dare una spiegazione convincente e sempre valida della causa dell'inizio e della remissione della flogosi.

Anatomia patologica

Le alterazioni anatomopatologiche caratteristiche della g. sono rappresentate dalla deposizione di urati nei diversi tessuti e dalle conseguenti reazioni di questi. La deposizione di

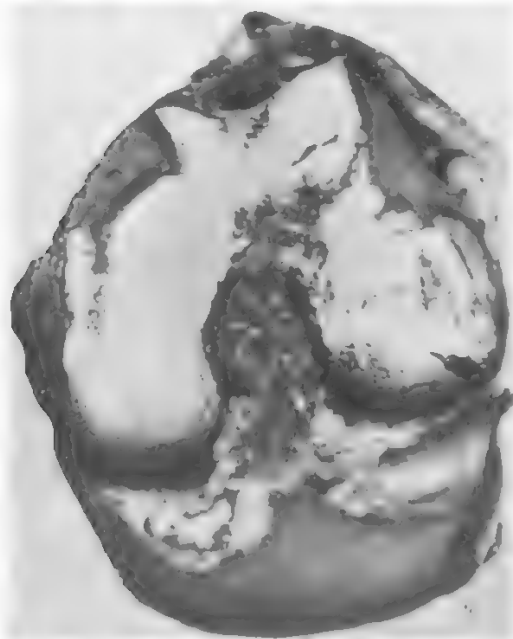


Fig. 1. Estesa deposizione di urati in corrispondenza della cartilagine articolare del femore e della membrana sinoviale dell'articolazione del ginocchio. (Da Duncan).

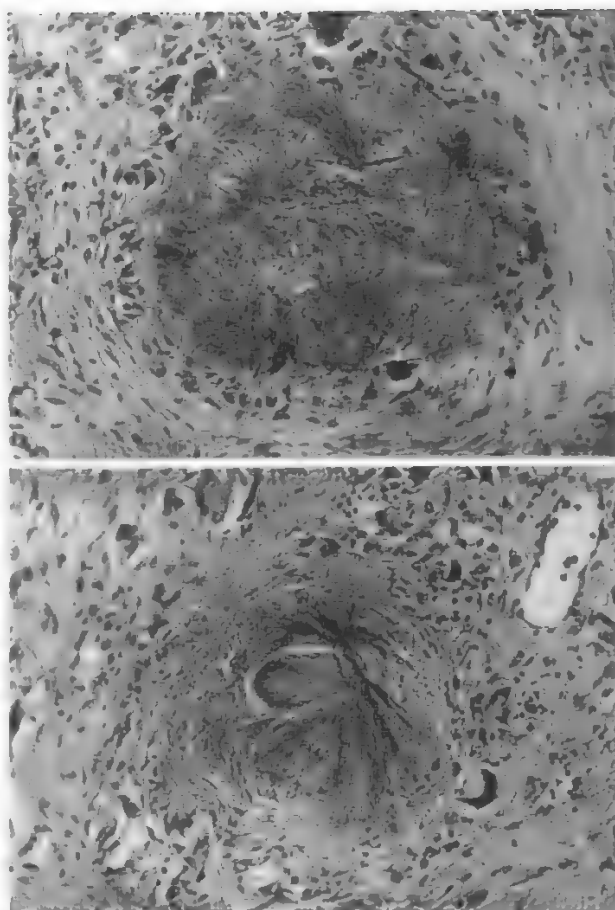


Fig. 2. Microfotografie di 2 tofi para-articolari: si notino al centro cristalli di ac. urico circondati da un granuloma da corpo estraneo con cellule giganti. (Collez. Ist. Anat. Pat. Univ. di Roma).

urati avviene con maggiore frequenza nei tessuti articolari e periarticolari (figg. 1 e 2) e nel rene (fig. 3), ma può riscontrarsi in tutti gli organi.

Le articolazioni colpite, talvolta una sola, ma più spesso diverse, si presentano ingrossate e deformate. L'esame microscopico dimostra un maggiore o minore accumulo di cristalli di urato monosodico sulla superficie della cartilagine, dove essi formano una specie di pellicola irregolare, e negli spazi intercellulari della cartilagine stessa, dei tendini, della sinoviale, del tessuto osseo e del sottocutaneo. Intorno ai depositi di urati si determina una reazione infiammatoria aspecifica con polinucleati, istiociti, cellule giganti, eosinofili, plasmacellule e linfociti.

Con il termine *tofi* si indicano i depositi di urati, di volume variabile, che si stabiliscono nei vari tessuti. Sono costituiti da ammassi di cristalli misti a detriti di tessuti, di colore giallastro, di consistenza pastosa, di volume che varia da quello di un pallino da caccia a quello di un uovo; si trovano nel padiglione dell'orecchio (fig. 4), nelle borse prossime alle articolazioni del gomito e del ginocchio, nei tendini delle dita dei piedi e delle mani (figg. 4 e 5), nella cute in prossimità delle articolazioni, nei tessuti oculari, nelle espansioni tendinee dei muscoli, nel cuore, nei grossi vasi.

La nefropatia gottosa è il risultato di alterazioni tubulari e interstiziali, determinate dalla deposizione di ac. urico in cristalli o in granuli o ammassi. Questi depositi possono provocare, a livello dei tubuli, ostruzione del lume e fenomeni degenerativi e necrotici degli epitelii, con fibroialinosi dei glomeruli corrispondenti; a carico dell'interstizio si hanno fenomeni flogistici reattivi. L'esito della nefropatia è la nefroscler-

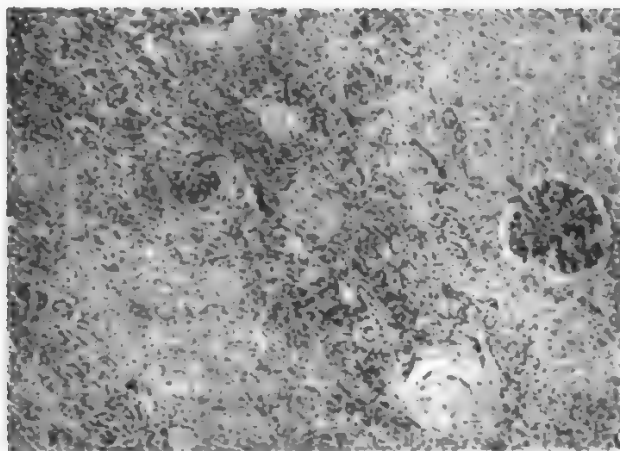


Fig. 3. Quadro istologico di rene gottoso. (Da Introzzi).

rosi con reni di volume ridotto, con superficie granulosa e che, al taglio, mostrano strie e granulazioni bianco-giallastre, corrispondenti ai depositi di urati.

I vasi, anche al di fuori del rene, presentano di frequente fenomeni di sclerosi e particolarmente colpite sarebbero le arterie coronarie e cerebrali; è stata descritta anche una flebite gottosa.

Sintomatologia

Prima ancora che la malattia si manifesti con la sua sintomatologia caratteristica, il paziente presenta già le modificazioni umorali proprie della g. ossia l'iperuricemia. Naturalmente, questo stato passa generalmente inosservato e può essere rilevato solo casualmente.

Nella maggior parte dei casi la malattia si manifesta per la prima volta in maniera acuta con un attacco gottoso. Questo consiste in una crisi dolorosa artritica, spesso molto pronunciata, che non di rado insorge dopo uno strapazzo fisico o un'intensa emozione o un eccesso alimentare. La sede più comune della flogosi articolare è l'articolazione metatarso-falangea dell'alluce, onde il nome di *podagra* col quale la malattia veniva anche designata. La crisi dolorosa s'inizia per lo più durante le ore della notte; la regione colpita diviene rapidamente tumefatta, calda, arrossata e provoca dolori lancinanti, come per un processo flogistico acuto. Il dolore dura intenso alcune ore, poi, verso il mattino si attenua, per

ripresentarsi, dopo un intervallo più o meno lungo di tempo. Questo susseguirsi di accessi dolorosi perdura, di solito, 3-10 giorni e in questo periodo l'articolazione rimane tumida e dolente anche al di fuori dell'attacco e la pelle della zona, dapprima arrossata, tende a desquamarsi.

Spesso, durante l'attacco, l'ammalato presenta una certa compromissione dello stato generale, febbre remittente talvolta elevata, nausea, eruttazioni, irrequietezza, tachicardia, tosse secca. Terminato l'attacco l'articolazione tende a ritornare alla norma, rimanendo però tumefatta piuttosto a lungo.

L'intervallo fra un attacco e l'altro, anche all'infuori di ogni intervento terapeutico, può essere di durata diversa, di settimane o di mesi, e quando si presenta un nuovo attacco, questo può insorgere nell'articolazione precedentemente colpita, o anche in altre. Le localizzazioni articolari più frequenti dell'attacco acuto sono, oltre a quella metatarso-falangea dell'alluce, le altre articolazioni dei piedi e delle mani (*chiragra*), il ginocchio (*gonagra*), il gomito, le spalle, la colonna vertebrale; talora sono colpite contemporaneamente e con intensità diversa più articolazioni.

Con l'andare del tempo, ma in alcuni casi fin dall'inizio, gli accessi dolorosi si fanno meno caratteristici e la malattia presenta un andamento cronico; alcune articolazioni si presentano modestamente tumefatte e dolenti, in alcuni periodi di più e in altri di meno, mentre compaiono manifestazioni viscerali a carico dell'apparato cardiovascolare, renale, respiratorio e gastroenterico.

In quasi tutti i casi, dopo un certo tempo dall'insorgenza delle manifestazioni articolari, compaiono i *tofi*, dovuti a deposizioni di urati che, come abbiamo ricor-

Fig. 5. Tofi gottosi in vari stadi di evoluzione. (Osservazione Sacchi).

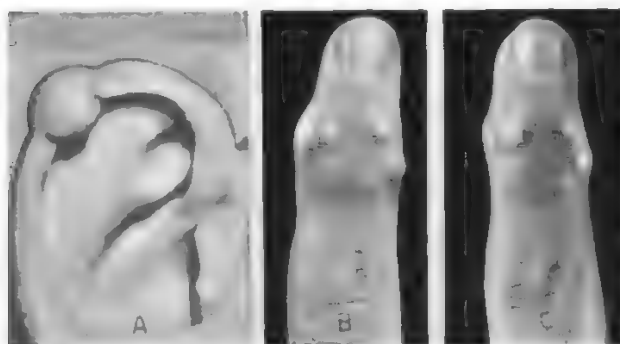


Fig. 4. A) Tofo dell'elice dell'orecchio. B) Tofi in corrispondenza dell'ultima articolazione interfalangea del dito indice. C) In uno stadio successivo, per l'aumento del volume dei tofi, si è verificata, in un punto, ulcerazione della cute sovrastante. (Da Duncan).

dato, possono localizzarsi dovunque, ma più tipicamente nella cute e nel sottocutaneo in prossimità delle articolazioni. Si manifestano inizialmente con un dolore vivo in un punto circoscritto dove, dopo breve tempo, compare una piccola tumefazione del volume di un piccolo pisello, che può accrescersi fino a raggiungere anche il volume di un uovo, ricoperta da cute sottile, sotto la quale traspare un colore giallognolo; la sua consistenza è dapprima pastosa, poi diviene sempre più dura, potendo andare incontro a sclerosi o a calcificazione dopo 1-2 mesi. I tofi, seppure di rado, possono regredire spontaneamente, ma per lo più fistolizzano per lacerazione della cute; ne fuoriesce allora il contenuto, costituito da una poltiglia di cristalli di urati con colesterina e detriti di tessuto; una volta ulcerati, i tofi possono infettarsi e suppurare.

Frequentemente nei gottosi compaiono altre manifestazioni a carico della cute (prurito, distrofie, eczemi) e delle mucose (faringiti, riniti, congiuntiviti).

In alcuni casi si ha anche interessamento degli organi interni: la cosiddetta *g. viscerale*. A carico dell'apparato digerente si stabilisce, con notevole frequenza, una sindrome dispeptica con anoressia e stipsi; si può rilevare un aumento di volume del fegato, di modico grado, che si accentua in coincidenza dell'attacco acuto. A carico dell'apparato respiratorio si riscontra, non di rado, uno stato di bronchite cronica, talora con manifestazioni asmatiche; a carico dell'apparato cardiovascolare è frequente il rilievo di uno stato di arteriosclerosi diffusa con ipertensione.

L'interessamento renale, che è indicato inizialmente dalla proteinuria con microematuria e leucocituria, si manifesta sovente con coliche per la formazione di calcoli e loro eventuale mobilitazione. In seguito, con il progredire della nefrosclerosi, possono manifestarsi i segni dell'insufficienza renale.

La sintomatologia della *g. secondaria* o sintomatica è analoga a quella della *g. primitiva*: le manifestazioni più frequenti sono quelle articolari acute.

Semeiologia funzionale. - L'esame emocromocitometrico non dimostra modificazioni caratteristiche. La velocità di eritrosedimentazione è aumentata e talvolta anche in misura notevole, durante l'accesso acuto. L'*uricemia* è di regola superiore alla norma, superando i 7 mg%. Duncan afferma di aver trovato solo molto di rado valori inferiori a 6 mg%, mentre Gudzent riferisce di avere osservato, nel 30% dei casi conclamati di *g.*, valori normali. L'iperuricemia presenta, comunque, in rapporto con l'attacco acuto, variazioni anche sensibili sebbene non costanti; più spesso i valori più elevati si riscontrano in prossimità dell'accesso.

Nel liquido sinoviale delle articolazioni colpite si ha, secondo Thannhauser, una concentrazione di ac. urico superiore a quella del sangue.

L'*uricuria* è diminuita nella maggioranza dei casi, scendendo anche al di sotto di 300 mg nelle 24 h; anch'essa spesso varia in rapporto con l'accesso gottoso; diminuisce nei giorni che precedono la crisi acuta per aumentare nei giorni seguenti l'inizio. La clearance dell'ac. urico è, nella maggior parte dei casi, ridotta.

Le prove di funzionalità renali, normali per lungo tempo, risultano progressivamente compromesse con l'accentuarsi del danno renale, fino all'insorgenza dell'insufficienza renale.

Diagnosi

L'attacco acuto di *g.* può confondersi, specialmente nei soggetti più giovani, con un reumatismo articolare acuto, ma già la localizzazione e soprattutto il decorso ulteriore della malattia e il quadro ematochimico possono indirizzare la diagnosi. Lo stesso dicasi per le artriti infettive. Meno facile può essere la diagnosi differenziale fra *g.* cronica e artrite reumatoide quando si siano stabilite deformità permanenti a carico di alcune articolazioni: la positività delle diverse indagini funzionali per l'una o per l'altra forma morbosa può favorire la diagnosi, insieme all'efficacia dei diversi medicinali che possono essere impiegati. L'esame radiologico può soccorrere, dimostrando a carico delle articolazioni colpite alterazioni caratteristiche delle ossa in prossimità dei capi articolari, e cioè cisti ossee o aree irregolari ipertrasparenti di varia grandezza, che corrispondono ai tofi, mentre le estremità cartilaginee possono apparire irregolari per le deposizioni uratiche talvolta grossolane. L'esame radiologico facilita anche la diagnosi differenziale con alcune forme di osteoartrite che, peraltro, possono associarsi alle alterazioni gottose.

Prognosi

La prognosi dell'accesso acuto di *g.* è sempre favorevole; infatti esso si risolve anche spontaneamente entro pochi giorni. Meno favorevole è la prognosi di quei casi di *g.* in cui gli accessi si presentano a ripetizione e a breve distanza di tempo e che portano a deformazioni permanenti delle articolazioni con limitazione della capacità funzionale, o che inducono gravi complicanze renali e cardiovascolari. Infatti è la grave insufficienza renale o cardiorenale che porta, di regola, a morte questi ammalati. È inoltre da tener presente che l'organismo gottoso si dimostra particolarmente sensibile all'azione dei diversi agenti morbosi.

Terapia

La terapia della *g.* deve essere indirizzata: in senso profilattico, riducendo i fattori che favoriscono le sue manifestazioni morbose; in senso patogenetico, riducendo l'accumulo dell'ac. urico dell'organismo attraverso una riduzione della sua sintesi o un aumento della sua eliminazione; in senso sintomatico, per correggere le manifestazioni più accentuate della malattia.

È utile la profilassi igienico-dietetica diretta a ridurre l'azione di quelle condizioni che, come abbiamo ricordato, favoriscono l'insorgenza della *g.*; questa terapia profilattica, oltre che agli individui che hanno già presentato manifestazioni gottose, è da raccomandare ai soggetti con eredità sospetta. I provvedimenti utili consistono nella limitazione dell'alimentazione, con riduzione specialmente dei cibi ricchi di nucleoprotidi (carne, e in particolare timo e fegato) e di grassi, nella limitazione dell'alcol, nell'attività fisica moderata, evitando gli strapazzi e l'esposizione al freddo. Utile può riuscire anche l'uso di acque minerali diuretiche.

La terapia indirizzata alla riduzione della sintesi dell'ac. urico è oggi fondata principalmente sull'uso dell'*allopurinolo* (idrossiparazolo-pirimidina); questo farmaco, dalla struttura analoga a quella dell'ipoxantina, si è dimostrato un potente inibitore della xantinaossidasi, enzima che converte l'ipoxantina in xantina e questa in ac. urico. Esso viene somministrato alla dose media di 200-300 mg al giorno, allo scopo di ottenere una riduzione del pool dell'ac. urico. È opportuno sorvegliare la crisi ematica (in particolare i leucociti e le piastrine) durante il trattamento protratto con allopurinolo.

La terapia uricosurica si basa sull'uso di farmaci che inibiscono il riassorbimento tubulare dell'ac. urico. Tra questi quelli oggi maggiormente usati sono il *probenecid* (ac. N-dipropil-p-sulfamil-benzoico) che si somministra alla dose di g 0,5-1 *pro die* per diversi mesi, l'*uridion* (5-bromo-fenilindandione) da usare anch'esso alla dose giornaliera media di g 1, l'*Enturen*^A (sulfipirazone) alla dose di ca. 200 mg al giorno. Quando si adoperano i farmaci uricosurici è opportuno raccomandare di bere abbondantemente acqua oligominerale.

La terapia sintomatica si avvantaggia dell'uso della *colchicina*, che ha una spiccata azione antiflogistica-analgica specifica per la *g.*, tanto da poterla utilizzare anche a scopo diagnostico per la sua provata efficacia: il suo meccanismo d'azione è ancora sconosciuto. Si adopera nell'attacco acuto alla dose di 2-8 mg nelle 24 h o fino alla comparsa di disturbi gastroenterici (diarrea, nausea). Al di fuori della colchicina può essere utile, soprattutto per il trattamento dell'attacco acuto, l'uso dei *cortisonici* e dell'*ACTH*, nonché del *fenilbutazone* e della *indometacina*.

V. anche: IPERURICEMIA.

Bibliografia

- Antognetti L., Coppo M., Monasterio G., *Malattie del ricambio*, 1965, Ambrosiana, Milano.
 Ballabio C. et al., *La gotta e le iperuricemie*, 1977, Wellcome, Pomezia.
 Brugsch T., Schittenhelm A., *Nukleinstoffwechsel und seine Störungen*, 1910, Fischer, Jena.
 Duncan G., *Diseases of Metabolism*, 1964, Saunders, Philadelphia.
 Garrod A., *The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout*, 1859, Walton & Maberly, London.
 Gudzent F., *Gicht und Rheumatismus*, 1928, Springer, Berlin.

GIOVANNI GIGLI

GOUNDOU

È un'osteite ipertrofica localizzata alla parte nasale del mascellare superiore, con formazione di protuberanze simmetriche ai lati del naso. L'esistenza del *goundou*, che in una parlata del Camerun significa «naso grosso», era conosciuta sin dal 1892, ma fu il Chalmers che emise per primo l'ipotesi che questa osteite paranasale dovesse essere considerata una complicazione della framboesia.

Tale ipotesi è oggi comunemente accettata e il *g.* deve essere considerato come una localizzazione delle osteiti ipertrofiche sistemiche della framboesia (v.), anche se in alcuni casi si siano osservati tumori paranasali uguali al *g.*, in soggetti in cui non era dimostrabile un'infezione framboesica, e anche se in alcune zone di endemicità framboesica il *g.* sia assai raro.

Il *g.* s'inizia prevalentemente nell'infanzia per manifestarsi poi nel corso dell'adolescenza o anche dell'età adulta, molti anni dopo la comparsa delle lesioni cutanee recenti della framboesia. Le esostosi dei tumori paranasali in genere sono bilaterali e simmetriche e si sviluppano a carico delle apofisi montanti del mascellare superiore. Le ossa nasali non sono per lo più interessate e solo eccezionalmente partecipano al processo di osteite ipertrofica. Il volume dei tumori è variabile, va dalle dimensioni di un pisello a quelle di una grossa arancia. L'inizio dell'affezione è per lo più lento, con scarsa sintomatologia: dolorabilità ai lati del naso e scolo dalle narici di un liquido che, dapprima sieroso, diventa poi purulento e abbondante. Le conseguenze più gravi si hanno quando le proliferazioni osteitiche aumentano di volume, dando talora difficoltà della vista o addirittura la cecità per otturazione del campo visivo, o un'ostruzione delle cavità nasali; possono intervenire, qualora l'osteite si estenda a tutto il mascellare, disturbi della deglutizione e della masticazione. In alcuni casi il *g.* può interessare anche il mascellare inferiore e, solo occasionalmente, anche le ossa del cranio.

Le lesioni osteitiche del *g.* sono sensibili al trattamento penicillinico e in taluni casi possono sparire completamente. Soltanto quando le lesioni sono molto avanzate e di notevoli dimensioni può essere necessario ricorrere all'intervento chirurgico.

GIOVANNI A. CANAPERIA

GOZZI

Sin.: struma. - F. *goitres*. - I. *goiters*; *geoitres*. - T. *Kröpfe*; *Struma*. - S. *bócios*; *estrumas*.

SOMMARIO

Definizione (col. 610). - **Classificazione** (col. 610). - **Gozzo non-tossico** (col. 611): *Etiopatogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Quadro clinico*. - *Diagnosi e diagnosi differenziale*. - *Terapia*. - *Profilassi del gozzo endemico*.

Definizione

Il termine *gozzo*, o *struma*, può essere correttamente assegnato a qualsiasi ingrandimento della ghiandola tiroidea, indipendentemente dalla sua natura e dai suoi caratteri. L'ingrandimento può essere dovuto a fattori etiopatogenetici profondamente diversi; può essere più o meno esteso, diffuso o nodulare, simmetrico o asimmetrico; può associarsi ad una produzione di ormoni tiroidei deficiente, normale o eccessiva.

Classificazione

Sono state proposte e adottate numerose classificazioni, talora molto complesse, basate spesso su distinzioni di carattere esclusivamente morfologico, che non trovano alcuna corrispondenza con il quadro etiopatogenetico o clinico. Attualmente si preferisce ricorrere ad un sistema di classificazione misto, che oltre agli aspetti anatomo-patologici tenga conto anche di quelli funzionali. In base a questi criteri si possono distinguere le forme seguenti.

1. Gozzo associato ad eutiroidismo (*g.* non-tossico, diffuso o nodulare):
 - a) endemico;
 - b) sporadico.
2. Gozzo associato ad ipertiroidismo:
 - a) *g.* tossico diffuso, con o senza esoftalmo (morbo di Basedow, di Flajani o di Graves);
 - b) *g.* tossico nodulare con uno o più noduli iperfunzionanti (morbo di Plummer).
3. Gozzo associato ad ipotiroidismo:
 - a) *g.* familiare (*g.* congenito);
 - b) *g.* iatrogeno.
4. Gozzo da processi infiammatori (tiroiditi):
 - a) tiroidite batterica acuta (tiroidite suppurativa);
 - b) tiroidite granulomatosa subacuta (tiroidite di De Quervain);
 - c) tiroidite linfocitaria cronica (struma linfomatoso o morbo di Hashimoto);
 - d) tiroidite ligena (tiroidite fibrosa o di Riedel).
5. Gozzo da processi degenerativi:
 - a) emorragia;
 - b) infarto.
6. Gozzo da processi infiltrativi:
 - a) amiloidosi;
 - b) emocromatosi.
7. Gozzo neoplastico:
 - a) benigno (adenoma; teratoma);
 - b) maligno (carcinoma, primitivo o secondario; linfoma; sarcoma).

Questa classificazione differisce da quelle meno recenti sotto diversi aspetti; in particolare da un lato è priva del termine *g. semplice* e dall'altro non contempla una categoria separata per i *g.* nodulari. Il termine *g. semplice* viene attualmente usato sempre più di rado, sia perché non sembra la denominazione più appropriata per una condizione che è tutt'altro che «semplice», sia perché ad esso sono stati attribuiti significati diversi: per alcuni è un semplice sinonimo del *g.* non-tossico; per altri sta invece ad indicare solo la forma diffusa o almeno quella inizialmente tale, in contrapposizione con il *g.* nodulare. Questa distinzione è però alquanto artificiosa, in quanto le due forme rappresentano in genere diverse tappe evolutive dello stesso processo. Anche nella classificazione qui riportata non mancano tuttavia problemi di sovrapposizione tra i diversi gruppi: ad es., i *g.* inizialmente caratterizzati da uno stato eutiroidico possono evolvere verso l'ipertiroidismo; i *g.* familiari e quelli iatrogeni non sono obbligatoriamente accompagnati da ipotiroidismo e, d'altra parte, questo può essere dovuto anche

ad altre forme di g. (tiroidite di Hashimoto); la tiroidite batterica non è sempre acuta, né suppurativa; la tiroidite di De Quervain può avere un decorso acuto piuttosto che subacuto; etc.

La maggioranza delle forme sopra riferite sono ampiamente discusse in altre parti di quest'opera. Per i g. associati ad ipertiroidismo o ipotiroidismo si rimanda alle voci: BASEDOW, MORBO DI; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI; MIXEDEMA. Per i g. da processi infiammatori e per quelli neoplastici si rimanda rispettivamente alle voci: TIROIDITI e TIROIDE. Per quanto riguarda le forme degenerative e quelle infiltrative si rileva che l'emorragia e l'infarto rappresentano in genere complicanze di g. preesistenti e che l'infiltrazione amiloide e quella emocromatica sono fenomeni piuttosto rari. In questa sede limiteremo pertanto la nostra attenzione al g. non-tossico.

Gozzo non-tossico

In base ai criteri già esposti, si indica con questo termine la tumefazione tiroidea, diffusa o nodulare, che non sia di natura tumorale o flogistica e che non si accompagni ad ipotiroidismo o ipertiroidismo. Quest'ultima limitazione non ha però valore assoluto: l'evoluzione verso l'ipertiroidismo non è infatti infrequente nelle forme nodulari; d'altra parte le stesse condizioni che sono alla base del g. possono essere tanto gravi da produrre un'insufficienza tiroidea.

Il g. non-tossico viene classicamente distinto in *endemico* e *sporadico*. Si tratta di una distinzione sostanzialmente arbitraria, basata su criteri esclusivamente statistici. Si parla di g. endemico quando in un determinato distretto più del 20% della popolazione in età scolare o più del 10% della popolazione generale presenta una tumefazione tiroidea. Per quanto i casi di familiarità siano molto frequenti nel g. sporadico, il termine *g. familiare* va riservato ad un gruppo ben definito di difetti congeniti ed ereditari che riguardano la sintesi o la dismissione degli ormoni tiroidei oppure, più raramente, la risposta dei tessuti periferici nei confronti di essi. Queste forme vengono discusse nell'ambito delle sindromi da insufficienza tiroidea (v. MIXEDEMA), in quanto il più delle volte il g. si associa ad ipotiroidismo.

Il g. endemico costituisce tuttora un grave problema sanitario in vaste aree della terra non ancora raggiunte dalla profilassi iodica. Strettamente legato alla mancanza di iodio nell'ambiente, esso rappresenta uno dei più noti esempi dell'influenza ambientale sull'uomo. È particolarmente frequente nelle regioni montane (Ande, Alpi, Himalaia), ma è stato descritto anche in numerose zone in pianura (Argentina occidentale, Africa centrale, etc.). In Italia sono particolarmente colpite la Val d'Aosta e la Valtellina, ■ in genere tutte le regioni dell'arco alpino; esistono però molti focolai anche nell'Italia centrale, meridionale e insulare. La gravità della malattia è molto variabile: nelle endemie più gravi praticamente tutta la popolazione, senza distinzione di età ■ di sesso, può essere colpita da g. spesso voluminosi e sono peraltro anche molto frequenti i casi di cretinismo (v.); nelle endemie più lievi, invece, i g. sono più piccoli, interessano solo una minoranza della popolazione e in particolare quella più giovane, con una preponderanza più o meno pronunciata del sesso femminile.

Il g. sporadico rappresenta uno dei più frequenti disordini del sistema endocrino, ed ha una frequenza comparabile a quella del diabete mellito. Rispetto al g. endemico è caratterizzato da una spiccata predilezione per il sesso femminile (rapporto F/M: 7-9:1), da una elevata frequenza della familiarità, da una più facile evoluzione verso l'iper-

tiroidismo ■ forse anche da una maggiore tendenza alla nodularità, che peraltro varia da zona a zona.

Etiopatogenesi

Viene generalmente ammesso che la causa principale del g. endemico è un insufficiente apporto di iodio con la dieta, dovuto alla carenza di questo elemento nell'ambiente. Basse concentrazioni di iodio sono state infatti riscontrate nel suolo e nelle acque di quasi tutte le zone endemiche studiate e anche nelle urine escrete dagli abitanti di queste zone. La massima parte dello iodio introdotto nell'organismo umano proviene dal cibo, e una parte minore dall'acqua potabile. Il consumo di alimenti provenienti da regioni non endemiche, favorito dalla facilità dei trasporti, è almeno parzialmente responsabile della ridotta frequenza del g. osservata nei paesi economicamente più avanzati, anche se privi di profilassi iodica. Alla carenza di iodio la tiroide reagisce dapprima con un aumento della clearance e della captazione dello iodio, a cui fanno seguito l'iperplasia e l'ipertrofia dell'epitelio follicolare. L'ormonogenesi tiroidea è caratterizzata da una sintesi preferenziale dei composti meno iodati, monoiodotirosina e triiodotironina, piuttosto che di diiodotirosina e tiroxina. Queste modificazioni funzionali e morfologiche vengono comunemente attribuite all'ipersecrezione tireotropica. I livelli del TSH circolante non risultano però costantemente elevati; ciò ha fatto prospettare l'ipotesi di un'aumentata sensibilità della tiroide carente di iodio nei confronti del TSH. L'ingrandimento della tiroide e la conseguente riduzione della concentrazione intratiroidea dello iodio sembrano influire negativamente sulla sintesi ormonica, venendo così a costituire un ulteriore stimolo all'accrescimento della ghiandola. In questo senso il g. potrebbe essere considerato come il frutto di un « maladattamento » piuttosto che di un adattamento al deficit di iodio. La gravità del g. endemico non è sempre correlata con il grado della carenza iodica. A quest'ultima viene perciò assegnato da alcuni AA. un semplice ruolo « permissivo », che consentirebbe ad altri agenti gozzigeni di esplicare la loro azione. In alcuni distretti sono state chiamate in causa sostanze contenute nell'acqua potabile, di natura peraltro non ben definita. In altri sono stati implicati alcuni composti alimentari, contenuti soprattutto negli ortaggi appartenenti alla famiglia delle crocifere (cavolo, rapa, rapanello, crescione) e che potrebbero essere ingeriti anche con il latte derivante dal bestiame che si nutre di queste crocifere. Particolare attenzione ha ricevuto la cosiddetta « goitrina » o L-5-vinil-2-tiosazolidone, i cui effetti gozzigeni sono stati ampiamente documentati. Il tiocianato derivante dalla manioca, che in alcune zone rappresenta l'alimento principale, potrebbe essere un altro gozzigeno naturale con importanza etiologica. Una causa eccezionale del g. endemico è l'eccesso di iodio, come è stato documentato in una zona costiera del Giappone settentrionale dove si fa un alto consumo di alghe marine. Per quanto interessanti, queste osservazioni non sono però sufficienti a negare la responsabilità preminente della carenza iodica. Scarsa importanza viene concordemente assegnata ai fattori genetici.

Le cause del g. sporadico sono in gran parte del tutto oscure. I fattori endogeni hanno indubbiamente un peso maggiore di quelli esogeni, come indicano tra l'altro la netta predilezione di questa malattia per il sesso femminile e la sua frequente insorgenza alla pubertà o nel corso della gravidanza. È probabile che la causa ultima del g. sia una ridotta concentrazione intratiroidea dello iodio, imputabile a qualche disordine metabolico piuttosto che ad una carenza alimentare di questo elemento. Nella larga maggioranza dei casi l'esistenza di questi disordini può essere peraltro solo presunta, ma non dimostrata. In un certo numero di pazienti l'elemento causale può essere rappresentato da un'aumentata perdita urinaria di iodio, connessa ad un aumento della clearance renale dello ioduro (g. da ioduria). Le modificazioni funzionali della tiroide sono spesso analoghe a quelle del g. endemico, anche se meno pronunciate; è verosimile che in questi casi si abbia il concorso più o meno determinante di un ridotto apporto alimentare dello iodio. L'influenza ambientale potrebbe anche esercitarsi attraverso la continua ingestione di piccole quantità degli stessi gozzigeni naturali implicati nel g. endemico. L'intervento dei fattori ereditari viene fortemente suggerito dall'elevata

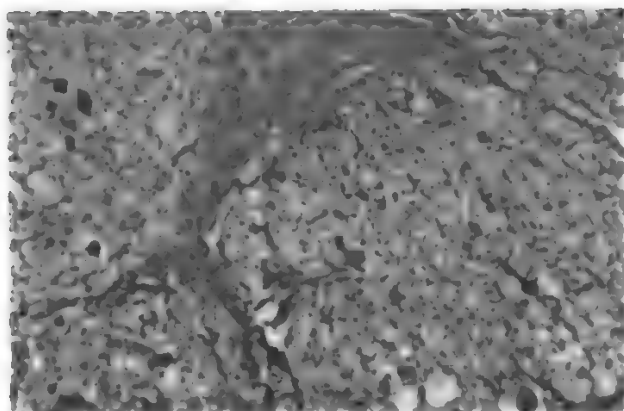


Fig. 1. G. parenchimatoso o microfollicolare. 150 \times . (Osservazione Pinchera e Capiferri).

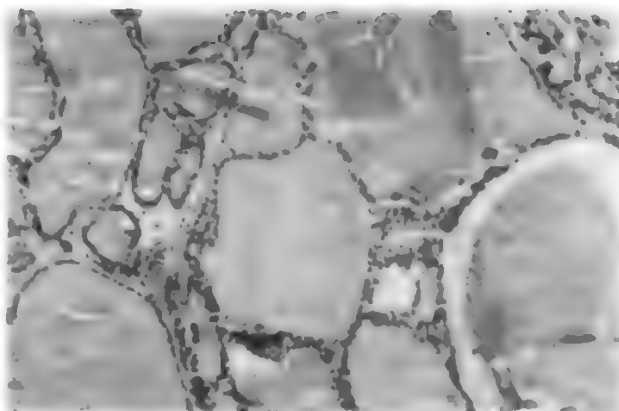


Fig. 2. G. colloidocistico. 150 \times . (Osservazione Pinchera e Capiferri).

frequenza della familiarità gozzigena; fino ad ora non è stato però possibile identificare né la natura né il modo di trasmissione dei disordini genetici eventualmente coinvolti in questa malattia.

Anatomia patologica

Sul piano anatomicopatologico non esistono differenze sostanziali tra la forma endemica e quella sporadica, se si eccettua che nella prima sono più frequenti i g. voluminosi e più accentuate e costanti le alterazioni iperplastiche. Ambedue le forme sono contraddistinte da un'estrema variabilità dei caratteri macroscopici e microscopici del g. Questi dipendono in larga misura dallo stadio evolutivo della malattia, tenendo però presente che nella stessa ghiandola coesistono spesso aspetti diversi, con differenze anche notevoli tra zona e zona.

Nelle fasi iniziali la tumefazione tiroidea, in genere diffusa e piuttosto modesta, è dovuta principalmente all'iperplasia follicolare (g. parenchimatoso o microfollicolare [fig. 1]). Alla superficie di taglio il tessuto ha un aspetto carnoso e compatto. All'esame microscopico i follicoli appaiono piccoli, poveri di colloide e rivestiti da cellule cubiche o cilindriche. Questo quadro, di più facile riscontro nelle forme endemiche e particolarmente nell'età puberale o prepuberale, può costituire nelle regioni con gradi estremi di carenza iodica (Himalaia) l'aspetto dominante anche nell'età adulta.

In uno stadio successivo l'iperplasia follicolare va incontro ad una graduale involuzione, caratterizzata dall'accumulo di colloide nell'interno dei follicoli, che appaiono ingranditi e tappezzati da un epitelio più o meno piatto (g. colloidale). Il tessuto ha una consistenza molle e alla superficie di taglio assume un aspetto translucido. Le pareti follicolari, distese dal materiale colloidale accumulato nel lume, possono rompersi; dalla fusione di due o più follicoli adiacenti si formano vaste cavità pseudocistiche (g. colloidocistico [fig. 2]). Questo quadro può essere provocato sperimentalmente nel ratto somministrando alternativamente regimi dietetici dapprima carenti e poi arricchiti di iodio.

Con il susseguirsi degli episodi ciclici d'iperplasia e d'involuzione, il g. aumenta progressivamente di volume, fino a raggiungere in qualche caso proporzioni enormi (g. mostruoso), ed evolve nella forma nodulare. La ghiandola assume un aspetto tipicamente variegato, per l'alternarsi di zone iperplastiche microfollicolari con zone involutive macrofollicolari, ricche di colloide. Per motivi non ancora chiariti, dall'attiva proliferazione di alcune isole di tessuto epiteliale si formano noduli adenomatosi (g. adenomatoso), che possono rendersi funzionalmente autonomi e provocare, specie nella forma sporadica, la comparsa di ipertiroidismo. Trabecole connettivali piuttosto grossolane si dispongono irregolarmente tra le diverse aree di tessuto, variamente colpite dai processi involutivi e adenomatosi; solo di rado si osservano veri e propri adenomi rivestiti da una capsula propria. Per un difetto relativo dell'irrigazione vascolare, nell'interno dei noduli si producono talora fenomeni necrotici, con successiva trasformazione cicatriziale.

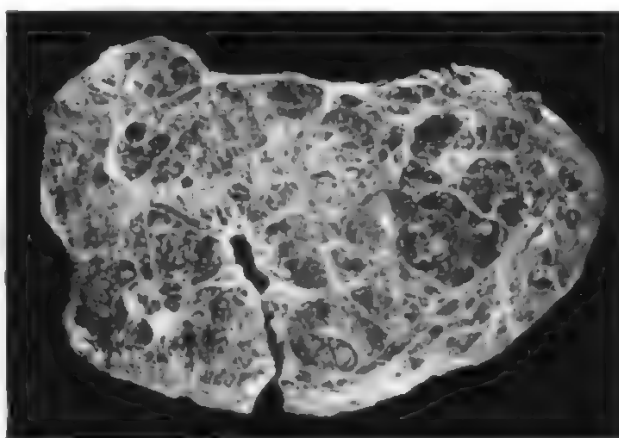


Fig. 3. G. policistico. (Dal Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlini, Roma).

Intorno alle cavità pseudocistiche si può avere un'intensa reazione connettivale, con formazione di cisti vere, a concentrazioni multiple ricche di colloide (g. cistico [fig. 3]). Le pareti vascolari, soggette a distorsione e compressione, possono rompersi e dare origine a versamenti emorragici nell'interno delle formazioni cistiche (cisti emorragiche) o in altre zone. Nelle pareti delle cisti si raccolgono spesso abbondanti depo-



Fig. 4. G. multinodulare non tossico in soggetto proveniente da zona di endemia gozzigena. (Osservazione Pinchera e Capiferri).

siti di calcio, che assumono una forma anulare; rare sono invece le calcificazioni minute «a spruzzo» che caratterizzano i carcinomi papillari. La fibrosi interstiziale, che in misura maggiore o minore è presente nella maggior parte dei g. nodulari, raggiunge talora un grado tale da rendere quasi irriconoscibile il tessuto ghiandolare (g. fibroso o g. fibrosclerotico).

Quadro clinico

Sia nella forma endemica che in quella sporadica la sintomatologia si limita il più delle volte al semplice rilievo della tumefazione tiroidea e al conseguente danno estetico, che può essere più o meno rilevante (fig. 4). In alcune comunità, colpite da grave endemia e praticamente isolate dal mondo circostante, il g. è considerato addirittura un normale attributo umano e anche le tumefazioni più voluminose vengono apparentemente tollerate senza alcun fastidio. I g. nodulari, e più raramente quelli diffusi, possono però avere una localizzazione e uno sviluppo tali da provocare disturbi da compressione a carico della trachea (difficoltà respiratoria, stridore), dell'esofago (disfagia, specie per i cibi solidi) o del ricorrente (raucedine). È tuttavia più frequente che il senso di «soffocamento» e i disturbi della deglutizione accusati da molti pazienti abbiano una base psichica piuttosto che organica. I g. affondati nel mediastino (g. immersi) ostacolano talora il ritorno venoso, provocando così una dilatazione anche cospicua dei vasi del collo e della regione sopraclaveare. La brusca distensione delle formazioni cistiche o adenomatoze, prodotta dai versamenti emorragici, può essere causa di un dolore anche intenso, ma transitorio.

La più importante complicazione del g. sporadico è costituita dalla non rara evoluzione verso l'ipertiroidismo, sostenuto dai noduli adenomatosi divenuti funzionalmente autonomi. L'insorgenza della tireotossicosi è tipicamente lenta e subdola, ed è spesso caratterizzata dalla prevalenza della sintomatologia cardiovascolare (scompenso cardiaco, fibrillazione atriale) rispetto a quella nervosa. Anche nel g. endemico si ha l'evoluzione adenomatoza, ma la complicanza tireotossica è piuttosto rara: è probabile che ciò sia dovuto alla stessa carenza di iodio, che non consente ai noduli iperfunzionanti di produrre quantità eccessive di ormoni tiroidei.

È eccezionale che il g. sporadico evolva spontaneamente verso l'ipotiroidismo. Anche nel g. endemico viene in genere mantenuto lo stato eutiroideo, anche se i valori della tiroxinemia tendono spesso ai limiti bassi della norma, probabilmente in rapporto con la produzione preferenziale di triiodotironina, che è la forma meno iodata ma più attiva dell'ormone tiroideo. Segni più o meno manifesti di ipotiroidismo possono però essere rilevati nelle endemie più gravi.

Il problema del rapporto tra g. nodulare e carcinoma tiroideo è tuttora dibattuto. Le notevoli divergenze esistenti tra le casistiche cliniche da un lato, e quelle chirurgiche e autopsiche dall'altro, indicano chiaramente che gran parte delle lesioni tiroidee, che sul piano istologico vengono interpretate come maligne, non si comportano come tali sul piano clinico. In pratica il rischio del carcinoma nel g. sporadico può essere considerato trascurabile. Nel g. endemico è stata segnalata una prevalenza relativa dei carcinomi follicolari rispetto a quelli papillari, ma la frequenza globale di queste neoplasie non sembra essere superiore a quella del g. sporadico. D'altra parte nelle regioni endemiche la mortalità per carcinoma della tiroide risulta più elevata di quella riscontrata nelle zone non endemiche. Ne deriva che se è vero che nel singolo caso di g. endemico il rischio del

carcinoma è molto basso, è anche vero che l'endemia gozzigena costituisce una condizione predisponente alla trasformazione carcinomatosa.

Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi, che non presenta in genere alcuna difficoltà, si fonda sul rilievo di una tumefazione tiroidea associata ad eutiroidismo. La distinzione tra g. endemico e g. sporadico dipende dalla zona di residenza o di provenienza del soggetto. Nello studio della funzione tiroidea si rilevano in genere normali valori di tiroxinemia e di metabolismo basale; la captazione tiroidea del radioiodio risulta invece nettamente elevata nelle forme endemiche, normale o modicamente aumentata in quelle sporadiche. Alla scintigrafia la ghiandola appare più o meno ingrandita; la distribuzione del radioiodio è omogenea nei g. diffusi e variamente disomogenea in quelli nodulari: aree di ipocaptazione («fredde») nelle zone colpite da processi degenerativi (cisti, emorragie, necrosi) e aree di addensamento («tiepide» o «calde») in corrispondenza dei noduli adenomatosi. La ricerca degli anticorpi anti-tiroide è generalmente negativa; questo rilievo vale a distinguere le forme diffuse dalla tiroidite cronica di Hashimoto. L'esame radiografico del collo e del torace, integrato dallo studio del transito esofageo, permette di delineare l'estensione del g., di riconoscere le eventuali calcificazioni e di valutare gli eventuali fenomeni di compressione tracheoesofagea.

Nei g. nodulari non è sempre facile accertare la complicanza tireotossica: i segni clinici sono in genere sfumati, l'aumento della tiroxinemia è spesso appena accennato, i valori della captazione tiroidea del radioiodio non sono necessariamente più elevati di quelli osservati nei g. non-tossici. Il test di soppressione con triiodotironina, che peraltro non è privo di rischi nei cardiopatici, non è sempre dirimente, poiché la mancanza di soppressione può essere riscontrata anche nei noduli adenomatosi, che pur essendo funzionalmente autonomi non si accompagnano ad ipertiroidismo. Il sospetto di questa complicanza è comunque giustificato in ogni caso di g. nodulare che vada incontro a fibrillazione atriale o a scompenso cardiocircolatorio.

Il più importante problema di diagnosi differenziale è la distinzione tra g. nodulare e carcinoma. Come si è già rilevato, il rischio del carcinoma nel g. non-tossico è molto basso. Il semplice rilievo scintigrafico di uno o più noduli freddi ha scarso significato, in quanto questo aspetto è comune sia ai noduli degenerativi che a quelli carcinomatosi. La probabilità del carcinoma è però elevata (20%) quando il nodulo freddo non si accompagna ad ingrandimento del tessuto extranodulare. Negli altri casi il sospetto di carcinoma deve essere basato sull'evoluzione del nodulo e sul complesso dei suoi caratteri obiettivi, radiologici e scintigrafici.

Terapia

La terapia del g. non-tossico è fondamentalmente medica e può essere attuata con la somministrazione di ormoni tiroidei o correggendo la carenza iodica. Il trattamento chirurgico viene preso in considerazione soprattutto quando i fenomeni compressivi sono salienti o il sospetto di carcinoma è sufficientemente fondato.

Gli ormoni tiroidei agiscono attraverso un freno della secrezione tireotropica indipendentemente dalla natura del fattore etiologico; essi sono quindi indicati sia nella forma sporadica che in quella endemica. Controindicazioni a questo trattamento sono le affezioni cardiovascolari e la tbc in atto. Il farmaco di scelta è costituito dalla

L-tiroxina, ma possono essere usati anche preparati contenenti tiroide in polvere, estratti di tiroide (tireoglobulina), L-triiodotironina, oppure associazioni di L-tiroxina e L-triiodotironina. È opportuno somministrare la minima dose necessaria a ridurre la tireotropinemia fino a livelli indosabili. Nell'adulto sono in genere sufficienti dosi di 100-250 µg di L-tiroxina, o dosi equivalenti degli altri preparati; nei soggetti anziani è consigliabile l'uso di dosi più basse. Nell'impossibilità di rimuovere il fattore causale, il trattamento dovrebbe essere in teoria continuato indefinitamente. È però ragionevole consigliare un ciclo terapeutico di 6-18 mesi, da ripetere una o più volte nel caso di un nuovo accrescimento del g. Nelle modiche tumefazioni della pubertà e della gravidanza, che peraltro possono regredire anche spontaneamente, è spesso sufficiente un unico ciclo di 6-12 mesi. I risultati sono in genere molto favorevoli nelle forme diffuse, soprattutto se in fase iniziale. Nelle forme nodulari la riduzione del g. è generalmente incompleta e interessa prevalentemente, se non esclusivamente, il tessuto extranodulare, rendendo in tal modo più evidenti i noduli. Come effetto collaterale si può avere una tireotossicosi medicamentosa da eccesso di dose, che di solito recede rapidamente con la sospensione della terapia; raramente l'ipertiroidismo può persistere.

La correzione della carenza iodica è ovviamente indicata solo nelle forme dovute a questa causa. Può essere attuata somministrando iodio inorganico sotto forma di sale iodato o con una delle altre misure di integrazione dietetica adottata ai fini profilattici (v. sotto). Occorre assicurare l'introduzione di una quantità di iodio sufficiente a coprire il fabbisogno ottimale, che per l'adulto si aggira intorno a 150-300 µg al giorno. Va peraltro rilevato che la somministrazione di iodio è molto più efficace nella prevenzione che nel trattamento del g. Anche se in qualche caso sono stati descritti risultati clamorosi, in genere si ottiene solo una riduzione parziale della tumefazione tiroidea. Non è consigliabile l'uso della soluzione iodo-iodurata (liquido di Lugol) o della soluzione satura di ioduro di potassio. La quantità di iodio contenuta in una sola goccia di questi preparati (da 3,3 a 8,3 mg nel primo caso, ca. 50 mg nel secondo) è infatti largamente in eccesso rispetto al fabbisogno giornaliero e la sua somministrazione protratta può essere causa di ipotiroidismo da eccesso di iodio o di quadri tiroiditici, e nelle forme nodulari può scatenare l'insorgenza di una tireotossicosi (Jod-Basedow).

Tra le indicazioni al trattamento chirurgico, oltre a quelle già elencate, figurano anche i g. che per i loro effetti deturpanti non vengono tollerati dai pazienti. La tiroidectomia può essere parziale o subtotale, secondo i caratteri della tumefazione. La frequenza delle complicanze (ipoparatiroidismo, paralisi del ricorrente, ipotiroidismo) è in genere trascurabile nei centri chirurgici attrezzati e sufficientemente esperti in questo campo. Non rare sono invece le recidive; per questo motivo è sempre opportuno far seguire alla tiroidectomia un trattamento sostitutivo con ormoni tiroidei a tempo indeterminato.

Per i g. nodulari complicati da tireotossicosi è indicato il trattamento chirurgico o quello radioisotopico; non è invece indicata la terapia medica con antitiroidei di sintesi.

Profilassi del gozzo endemico

Questa consiste nella distribuzione di iodio alle popolazioni residenti nelle zone di endemia. Per quanto altri fattori, oltre la carenza iodica, possano avere un'impor-

tanza causale, non v'è alcun dubbio che la profilassi iodica rappresenti il più semplice ed efficace metodo di prevenzione del g. endemico. È stato ormai ampiamente documentato che ovunque questa misura sia stata applicata in maniera adeguata l'incidenza del g. si è progressivamente ridotta ai livelli riscontrabili nelle zone non endemiche. Gli effetti della profilassi non si limitano alla sola prevenzione, in quanto anche i g. preesistenti vengono influenzati favorevolmente, talora fino a scomparire del tutto; è però più frequente, specie nelle forme nodulari, che la riduzione sia incompleta. L'unico svantaggio consiste in un'aumentata frequenza della tireotossicosi, che peraltro colpisce un numero molto ristretto di soggetti. Questo fenomeno ha certamente un peso poco rilevante quando venga confrontato con gli enormi benefici derivanti dall'eliminazione dell'endemia gozzigena.

Sono stati proposti e adottati vari sistemi per la distribuzione dello iodio. Il sistema più diffuso è quello del sale iodato, ottenuto aggiungendo iodio (sotto forma di ioduro o iodato) al sale di cucina. I livelli di iodazione del sale, calcolati come ioduro di potassio, variano da paese a paese e oscillano tra 1:10.000 e 1:200.000; tenendo conto del fabbisogno giornaliero di iodio e delle ampie variazioni nel consumo di sale, si ritiene attualmente che il livello ottimale sia compreso tra 1:20.000 e 1:50.000. Altri metodi, egualmente efficaci ma meno economici, sono quelli basati sull'aggiunta di ioduro all'acqua potabile o alla farina. Nei programmi profilattici limitati a comunità piuttosto ristrette o a determinate categorie di soggetti con più elevato rischio gozzigeno (bambini, adolescenti, donne in gravidanza o durante l'allattamento), si può ricorrere alla distribuzione di razioni di latte o di dolciumi arricchiti di iodio. Nei paesi con livelli socioeconomici molto bassi, dove il consumo di sale è scarso o nullo, sono stati ottenuti ottimi risultati con la somministrazione per via parenterale di olio iodato, in dosi annuali o biennali.

Purtroppo, malgrado la presenza di numerosi focolai di endemia gozzigena, l'Italia è tuttora priva di un programma di profilassi iodica su scala nazionale. Recentemente sono stati presi in considerazione provvedimenti che si spera vengano attuati al più presto.

Bibliografia

- Baschieri L., Costa A. et al., *Il gozzo*, in *Atti Soc. Ital. Med. Interna*, 1978, Pozzi, Roma.
 Baschieri L., Pinchera A., *Gozzo semplice*, in Baschieri L., *Terapia medica moderna*, II, 1971, CEA, Milano, 12: p. 46.
 Cassano C., Baschieri L., *La tiroide: fisiopatologia e clinica*, 1964, Vallardi, Milano.
 Costa A., Mortara M., *Bull. WHO*, 1960, 22, 493.
 Dunn J. T., Medeiros-Neto G. A., *Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health*, 1974, PAHO, Washington.
Endemic Goiter, 1960, WHO, Geneva.
 De Groot L. J., Stanbury J. B., *The Thyroid and Its Diseases*, 1975, 4 ed., Wiley, New York.
 Pinchera A., Capiferri R., *Gozzo non-tossico*, in Tronchetti F., *Manuale pratico di endocrinologia*, I, 1976, Ed. Medico-Scientifiche, Torino, p. 211.
 Pinchera A., Martino E. et al., *Folia Endocrinol.*, 1966, 19, 103.
 Salvatore G., Cortese F. et al., *La fisiopatologia della ghiandola Tiroide. II. Biosintesi ormonale*, in Cavallo G., Beretta Anguissola A., *Le basi biologiche della medicina moderna*, 1974, Ed. Medico-Scientifiche, Torino, p. 755.
 Stanbury J. B. ed., *Endemic Goiter*, 1969, PAHO, Washington.
 Studer H., Greer M. A., *The Regulation of Thyroid Function in Iodine Deficiency*, 1968, Huber, Bern.
 Wayne E. J., Koutras D. A., Alexander W. D., *Clinical Aspects of Iodine Metabolism*, 1964, Blackwell, Oxford.
 Werner S. C., Ingbar S. H., *The Thyroid*, 1978, 4 ed., Harper & Row, New York.

ALDO PINCHERA

GRADENIGO, SINDROME DI

Per sindrome di Gradenigo s'intende una triade sintomatologica, che si manifesta in genere nel corso di una otite media suppurativa caratterizzata da: a) otorrea; b) paralisi o paresi unilaterale del nervo abducente, VI paio, cui conseguono strabismo e diplopia; c) dolori intensi e persistenti di tipo nevralgico, talora con crisi parossistiche, nell'ambito della 1^a e della 2^a branca del trigemino.

Quanto alla patogenesi di tale complesso sintomatico così precisamente delineato, le ipotesi sono state di volta in volta varie e discordanti; si sono infatti chiamate in causa: una trombosi parziale del seno cavernoso; una nevrite infettiva; una lesione nucleare; una paralisi riflessa a punto di partenza labirintico o trigeminale, intermedio il nucleo di Deiters; un focolaio di leptomeningite, circoscritto in corrispondenza dell'apice della rocca petrosa; una trombosi del seno petroso inferiore.

Oggi, comunque, secondo la stragrande maggioranza degli AA., la s. di G. è da attribuire a un focolaio di pachimeningite, conseguente ad un'osteite dell'apice della rocca in corso di un'otite suppurativa.

La compromissione del VI si spiega con i suoi rapporti di immediata vicinanza con la punta della rocca, cui il nervo è applicato tramite una sottile guaina di connettivo compatto.

Poiché la s. di G. è in stretto rapporto con un'otite suppurativa, per solito si avvale degli stessi presidi terapeutici adottati per quest'ultima. La prognosi è in generale favorevole, pur facendosi riserva sulla possibilità di una generalizzazione del processo meningitico.

V. anche: PETROSITI.

RED.

GRAFICI METODI

F. *méthodes graphiques*. - I. *graphic methods*. - T. *graphische Methode*. - S. *métodos gráficos*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 619). - **Rappresentazione grafica di fenomeni biologici** (col. 620): *Principali tipi di grafici*. - *Espressione grafica delle grandezze variabili e dei loro rapporti*. - *Nomografia*. - *Registrazione grafica dei fenomeni biologici* (col. 630): *Metodologia generale*. - *Principi di chimografia*. - *Applicazioni cliniche e di laboratorio*.

Definizione e generalità

Per *metodi grafici* s'intendono, nelle scienze sperimentali, tanto i sistemi di rappresentazione grafica dei valori numerici che esprimono l'entità e l'andamento di un fenomeno, quanto le tecniche per la registrazione grafica, diretta o indiretta, di qualsiasi evento rivelabile con mezzi strumentali.

La *rappresentazione grafica* (o *m. g. indiretto*, secondo qualche A.) consiste nella costruzione, entro un *sistema di coordinate*, di grandezze geometriche (rette, curve, aree, volumi, etc.) le cui dimensioni corrispondono in scala ai valori numerici ottenuti mediante lo studio di un fenomeno. Il tracciato che ne risulta è denominato *diagramma*.

La *registrazione grafica* (o *m. g. diretto*) consiste nell'iscrizione diretta, o mediante dispositivi di raccolta, trasmissione e scrittura su adatte superfici, dei fenomeni meccanici, sonici, termici, elettrici ed elettromagnetici, chimici, luminosi, etc., che rappresentano l'oggetto dell'indagine. Il tracciato, o i tracciati, così raccolti possono

essere esaminati e misurati direttamente, oppure dopo opportuni trattamenti (fissaggio con vernici, sviluppo e fissaggio fotografico, etc.).

Talvolta la registrazione rappresenta l'unica possibilità di studio per fenomeni di durata molto breve o succedentisi con rapidità tale da oltrepassare le capacità sensoriali dell'uomo.

In ambedue i casi, il m. g. ha il fine di agevolare e affinare lo studio del fenomeno cui viene applicato, rendendone più precisa, facile e rapida la raccolta e la documentazione, l'analisi dei caratteri e dell'andamento; permettendo il confronto con altri fenomeni contemporanei o successivi ad esso collegati, e la ricerca e formulazione delle leggi che governano il fenomeno stesso. Esso rappresenta perciò, oltre che uno dei mezzi più efficaci per esprimere obiettivamente un fenomeno, anche il migliore strumento per la sua indagine sperimentale poiché ne fornisce una documentazione permanente e fedele.

Per tali motivi, il m. g. ha avuto ed ha numerose, importanti e sempre più vaste applicazioni nelle scienze biologiche e in medicina, e il ritrovamento delle tecniche sulle quali si fonda ha, soprattutto nell'ultimo secolo, preceduto o accompagnato il progresso di tali discipline. La presente trattazione sarà limitata a questo campo di applicazioni.

Rappresentazione grafica di fenomeni biologici

Molti fenomeni semplici, esprimibili con valori numerici, possono essere rappresentati mediante un sistema di *coordinate geometriche*. Queste sono, di regola, bidimensionali e devono essere munite di suddivisioni, cioè

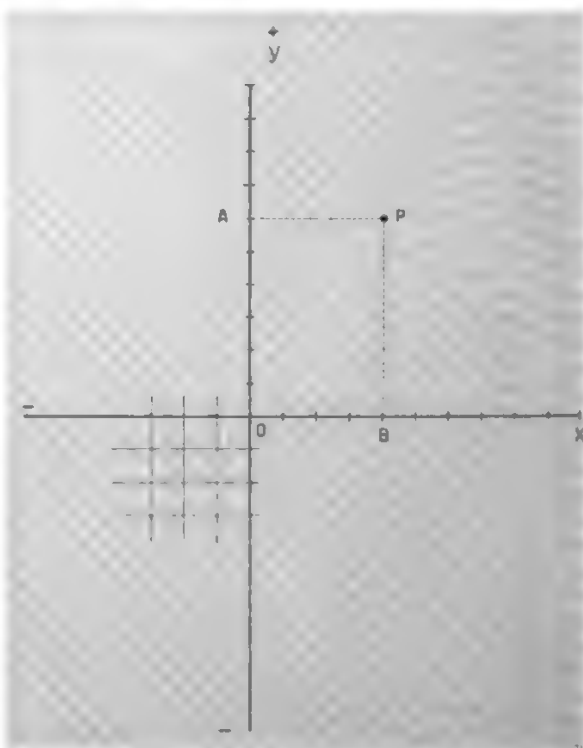


Fig. 1. Grafico cartesiano. Sono raffigurati: sul verso positivo degli assi, il modo di individuare un punto del quale siano note le coordinate; sul verso negativo, un esempio di reticolo che può essere tracciato per agevolare la lettura di un diagramma.

di una scala (si chiama *modulo* la lunghezza dell'unità di misura scelta). Le diverse grandezze sono, infatti, riportabili a misure lineari che possono essere disposte, nello stesso ordine con il quale sono state raccolte, a formare un diagramma le cui dimensioni corrispondono ai valori dei parametri sui quali esso è costruito (si suole denominare *parametro* di un diagramma ciascuna delle grandezze che ne determinano le dimensioni).

Si ottiene così un'immagine complessiva dell'insieme dei dati numerici corrispondenti ad un determinato fenomeno, l'andamento generale di esso, la posizione dei valori minimi e di quelli massimi, etc.

Va però rilevato che con tale metodo è possibile rappresentare l'andamento di non più di 3 variabili (di solito solo 2), e di conseguenza solo fenomeni semplici, o singoli aspetti di fenomeni complessi, per i quali l'immagine grafica presuppone che determinate variabili rimangano costanti.

Tale immagine può presentare aspetto differente a seconda delle caratteristiche del sistema di raffigurazione prescelto in rapporto allo scopo cui è destinato il grafico. A tal fine occorre tenere presente che il tipo e le dimensioni del grafico, la scala adottata, il numero di dati riportati, gli eventuali simboli impiegati, sono tutti elementi di importanza notevole, dalla cui scelta dipendono l'intelligibilità del diagramma e le sue possibilità di impiego come mezzo di dimostrazione e di studio (ad es., per ricavarne dati numerici mediante interpolazione, per raffrontarlo con altri, etc.).

Principali tipi di grafici

I *grafici cartesiani* sono fondati su un sistema di 2 assi coordinati, generalmente ortogonali, mediante i quali è possibile individuare qualsiasi punto nel piano (fig. 1).

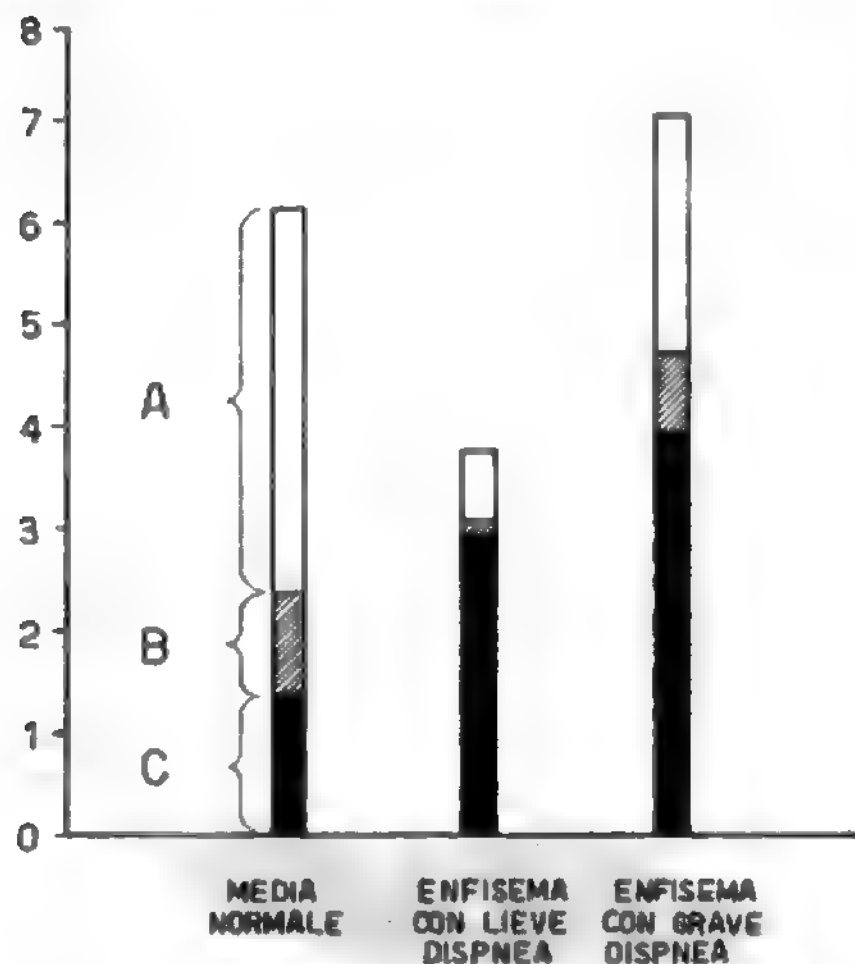


Fig. 2. Grafico a colonne. Sulle ordinate, valori in litri del volume di aria nell'apparato respiratorio umano. Il tratto bianco (A) di ciascuna colonna corrisponde alla somma del volume corrente e del volume di riserva inspiratorio; quello tratteggiato (B), al volume di riserva espiratorio; quello nero (C), al volume residuo. Risultano ben evidenti i rapporti fra le 3 grandezze nel soggetto normale ed in 2 soggetti enfisematosi.

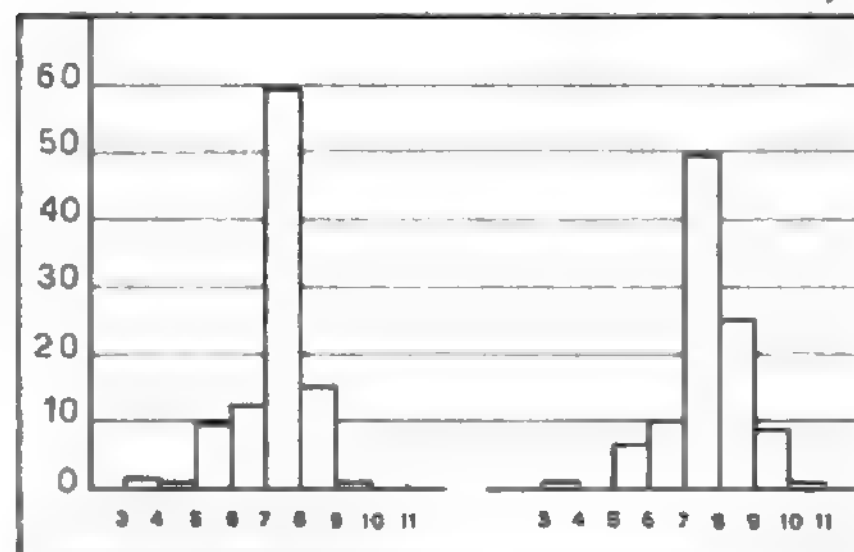


Fig. 3. Istogramma. Formula eritrocitometrica (cavia) a livello del mare (diagramma a sinistra) ed alla pressione barometrica di 354 mmHg (diagramma a destra). Sulle ordinate: percentuale degli eritrociti; sulle ascisse: diametro in μ. (Da Lo Monaco, ridisegnata).

Si può, così, ottenere la rappresentazione grafica di tutti quei fenomeni nei quali una grandezza variabile dipende da un'altra grandezza. Per la rappresentazione di grandezze o di fenomeni discontinui (ad es., dimensioni e peso di organismi o parti di essi in funzione di intervalli uniformi di tempo, cadenza di un movimento, etc.), si preferiscono abitualmente i *grafici a rette* o *a barre*, cioè particolari grafici cartesiani nei quali la lunghezza del segmento di retta corrisponde all'entità del fenomeno studiato, e la distanza fra i diversi segmenti al valore della grandezza di cui esso è funzione (ad es., il tempo). Anche in questo caso è possibile, riunendo gli estremi dei segmenti con una linea, ricavare il diagramma caratteristico del fenomeno.

Particolarmente adatti al confronto delle diverse frazioni di una grandezza complessa sono i *grafici a colonne* (fig. 2) e quelli *a settori di circolo*. Per tracciare questi ultimi occorre portare a valori angolari quelli percentuali che si desidera rappresentare. A tale scopo è sufficiente risolvere la seguente proporzione:

$$\text{valore percentuale} : 100 = \text{angolo } x : 360^\circ$$

Si misura, a partire da un raggio qualsiasi, l'angolo corrispondente e si ottiene così un settore circolare di superficie proporzionale alla percentuale data.

Per *istogramma*, o *diagramma areale*, s'intende una particolare rappresentazione cartesiana, di corrente impiego in statistica, nella quale ai diversi valori, o gruppi di valori, corrispondono, generalmente, rettangoli giustapposti (fig. 3). Nell'istogramma, infatti, l'ordinata (per es., peso corporeo) rimane costante per determinati intervalli dell'ascissa (per es., numero di individui). Tale rappresentazione è la più adatta per fare risaltare i cosiddetti *valori ponderali* di alcune quantità: di regola, sono riportate in ascisse le quantità, e in ordinate la loro importanza o peso. L'area totale del diagramma divisa per l'ascissa dà la *media ponderale* del fenomeno. Un'applicazione frequente del diagramma areale è la cosiddetta *piramide delle età*.

I *cartogrammi* sono carte geografiche, o topografiche, sulle quali sono presentate graficamente, mediante segni o colori convenzionali, le grandezze di fenomeni che si verificano in una determinata regione o città. Si usano abitualmente *cartogrammi a mosaico* o *a punti* per raffigurare la densità di popolazione, la morbidità, le zone di endemia, etc., e *cartogrammi a curve isometriche* nei quali sono riuniti, con una linea continua, tutti i punti che presentano la stessa intensità del fenomeno (isoterme, isobare, etc.).

I *grafici polari* sono costruiti su particolari coordinate (fig. 4) delle quali una è un angolo (α), l'altra una lunghezza (r). Si impiegano quando una variabile ha intervalli limitati e rego-

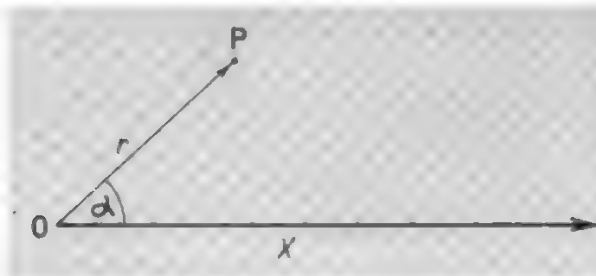


Fig. 4. Grafico polare. La posizione del punto P nel piano è individuabile conoscendone la distanza r da un punto fisso O e l'angolo (α) formato dal segmento OP (ascissa angolare) rispetto ad una retta orientata X. I valori di r e di α sono le coordinate polari di P.

lari, o quando si vuol mettere in evidenza l'esistenza di un periodo costante nel fenomeno osservato (ad es., nelle spirali).

È possibile, per mezzo delle coordinate polari e anche mediante coordinate cartesiane ortogonali, disposte secondo le tre direzioni spaziali, individuare punti, linee e aree nello spazio e quindi costruire uno *stereogramma*; tale raffigurazione è necessaria per fenomeni a 3 variabili collegate (fig. 5).

Quando una o ambedue le variabili presentano un andamento logaritmico oppure esponenziale (v. sotto) si suole ricorrere alla *scala logaritmica* per la coordinata corrispondente, o per ambedue. Nella scala logaritmica gli intervalli fra i diversi valori corrispondono ai logaritmi dei numeri rappresentati. I *grafici semi-logaritmici* (cioè, ad es., con l'asse delle ordinate in scala logaritmica e con quello delle ascisse in scala aritmetica) sono impiegati di regola quando si desidera mettere in rilievo l'andamento relativo delle osservazioni, ad es., il tasso di accrescimento di organismi in funzione del tempo, poiché hanno le seguenti proprietà:

a) la distanza verticale fra due punti della scala equivale al rapporto fra i due numeri corrispondenti a tali punti e non alla differenza fra essi. Perciò variazioni relative uguali (rapporti uguali) corrispondono ad uguali differenze di ordinate, e l'inclinazione della retta che unisce due punti nel grafico caratterizza il tasso di variazione fra le due osservazioni;

b) si possono rappresentare serie nelle quali l'intervallo di

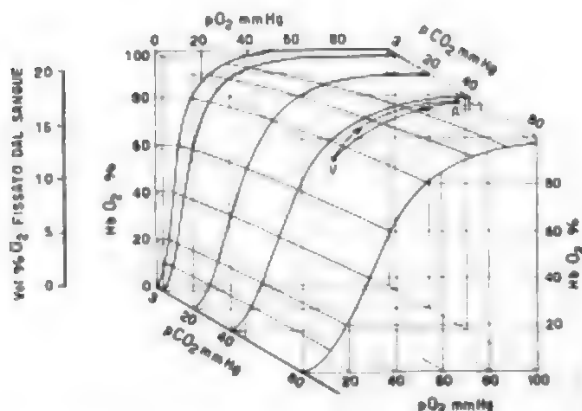


Fig. 5. *Stereogramma*. Curve di dissociazione del sangue per l'O₂ in funzione di 2 variabili, P_{O₂} e P_{CO₂}. Le diverse curve che esprimono la saturazione in O₂ dell'emoglobina (Hb) e le linee che uniscono i punti di uguale saturazione sulle stesse curve formano una superficie curvilinea complessa sulla quale possono essere rappresentate le tensioni dei gas nel sangue arterioso (punto A), in quello venoso (punto V) e le condizioni intermedie (area fra A e V). Nella figura: P_{O₂} = P_{O₂}; P_{CO₂} = P_{CO₂}. (Da Drahtkin, ridisegnata).

variazione della grandezza osservata è molto grande (ad es., lo sviluppo di una popolazione batterica);

c) è facilitato il confronto dei diagrammi mediante la loro traslazione lungo l'asse delle ordinate in modo da portare un punto della curva a corrispondere con quello di un'altra senza modificare il risultato del confronto; infatti ciò corrisponde semplicemente ad un cambiamento di unità di misura senza modificazione dell'origine del diagramma (in un grafico a scala aritmetica, questa operazione corrisponde ad un cambiamento di origine senza modificazione della scala e ne possono risultare errori di interpretazione).

I *diagrammi bilogaritmici* sono utili per lo studio del rapporto fra le variazioni relative di due variabili.

Espressione grafica delle grandezze variabili e dei loro rapporti

Le osservazioni sperimentali hanno, generalmente, per scopo la misura delle variabili che intervengono nel fenomeno studiato, per dedurre, quando è possibile, la legge di mutua dipendenza. I risultati di esse, come quelli dei rilievi clinici, sono di regola disposti in tabelle nelle quali ciascun valore (o la media di più valori) della variabile dipendente è posto in relazione con quelli della variabile indipendente. Tale tipo di rappresentazione non consente, però, un apprezzamento complessivo e simultaneo dell'insieme dei dati, ciò che si ottiene quando gli stessi sono disposti graficamente in un sistema di coordinate. In questo caso, l'andamento del diagramma permette, spesso, il riconoscimento della legge caratteristica del fenomeno, cioè della relazione costante che esiste fra le grandezze variabili, o, nel caso che questa non sia determinabile, facilita il ritrovamento di un'espressione algebrica che corrisponda in modo soddisfacente ai valori ottenuti con l'esperimento.

Inoltre, la regolarità dell'andamento dei successivi punti posti nel grafico può fornire un criterio immediato, e sufficientemente preciso, dell'attendibilità dei risultati ottenuti. Il tracciamento della linea regolare e continua che passa per tali punti, o nella loro posizione media (quando i dati sono più di uno), dà la posizione di tutti i punti intermedi non determinati direttamente (*interpolazione grafica*).

Anche questo aspetto del m. g. interessa il biologo e il medico, e può essere illustrato da qualche esempio schematico:

a) si siano ottenuti, mediante determinazioni contemporanee della ventilazione polmonare e del consumo calorico, in 3 soggetti umani, i seguenti valori medi:

A) V _E l/min (y)	kcal/min (x)	B) V _E l/min (y)	kcal/min (x)	C) V _E l/min (y)	kcal/min (x)
10	2	8	2	14	2
20	4	16	4	24	4
30	6	24	6	34	6
40	8	32	8	44	8
50	10	40	10	54	10

Essi vengono portati in un sistema di coordinate cartesiane, provviste di scala tale che il modulo delle ordinate sia pari a 5 l/min e quello delle ascisse ad 1 kcal/min, riportando sugli assi i valori riferiti nella tabella e determinando i punti corrispondenti come raffigurato nella fig. 1. Riunendo tutti i punti con una linea, si ottengono i diagrammi corrispondenti che esprimono, con precisione e immediatezza, l'andamento del fenomeno (fig. 6) e forniscono i valori intermedi di ventilazione corrispondenti a 3, a 5, a 7, etc., kcal/min.

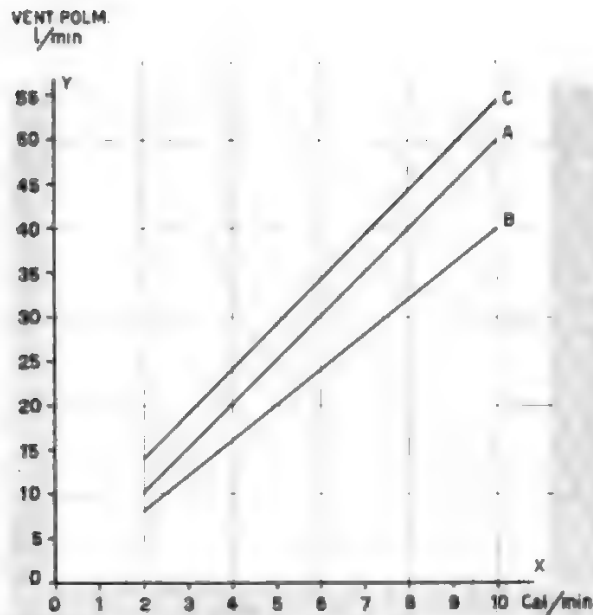


Fig. 6. Andamento della ventilazione polmonare (l/min) in funzione del consumo energetico (kcal/min) in 3 soggetti umani (v. spiegazione nel testo). (Originale dell'A.).

In tutti e tre i casi, il diagramma è una retta: ciò significa che i valori di ventilazione sono (almeno fino a 10 kcal/min) una funzione lineare di quelli del consumo energetico: infatti, quando due grandezze variabili x e y sono tali che ad ogni valore di x corrisponde un valore di y , si dice che y è funzione di x , e si scrive $y = f(x)$. Dalla tabella risulta che $y = 5x$ nel caso (A), $y = 4x$ nel caso (B), e $y = 5x + 4$ nel caso (C); nel primo e nel secondo si verifica la più semplice relazione fra due quantità variabili, la *proporzionalità diretta*. Nel caso (B), la retta ha un angolo diverso rispetto al caso (A): il coefficiente della x , infatti, determina, in grandezza e in segno, l'inclinazione della retta. Nel caso (C), la retta ha un'origine diversa: ciò dipende dal valore addizionato, al quale si deve lo spostamento rispetto all'origine degli assi.

Si ottiene ugualmente un diagramma rettilineo, ma diversamente orientato rispetto agli assi, nei casi in cui i valori delle due ordinate siano tali che $y + x = z$ (*funzione di addizione*), ciò che si verifica, ad es., per le tensioni dei gas alveolari durante la respirazione di O_2 a diverse altitudini.

b) Da una serie di ricerche sul fototropismo, nelle quali è stata scelta una soglia convenzionale per misurare l'effetto biologico della luce, risulta che tale effetto si manifesta quando l'intensità (I) e la durata (t) di esposizione alla luce hanno i seguenti valori:

$t(x)$	$I(y)$
7	1,00
6	1,16
5	1,40
4	1,75
3	2,33
2	3,50
1	7,00

Si traccia la curva corrispondente (fig. 7): essa ha l'aspetto di un'iperbole equilatera che ha per asintoti gli assi coordinati; di conseguenza, l'equazione del fenomeno dovrebbe essere

della forma $xy = k$. Ciò si può verificare moltiplicando i diversi valori di x per i corrispondenti di y : la media aritmetica di tutti i prodotti è la costante propria del fenomeno; nel caso esemplificato = 7.

Analogo andamento si osserva in molti altri fenomeni fisici, chimico-fisici e biologici: così, ad es., corrispondono ad iperboli il diagramma della *legge di Boyle e Mariotte* ($pv = K$), quello della *dissociazione dell'acqua* ($[H^+] \cdot [OH^-] = K_{H_2O}$), e le diverse curve esprimenti l'influenza della temperatura sull'accrescimento e sul ricambio nei viventi.

c) Il numero totale dei germi contenuto in una coltura in accrescimento aumenta in funzione del tempo. I valori ottenuti siano:

$t(x)$	N° germi (y)	$\log y$
0	502.000	5,70070
1	502.000	5,70070
2	795.000	5,90037
3	2.000.000	6,30103
4	20.000.000	7,30103
5	200.000.000	8,30103
6	310.000.000	8,49136
7	330.000.000	8,51851

Si traccia la curva corrispondente, ponendo sulle ordinate il numero dei germi e sulle ascisse il tempo (fig. 8). Essa presenta, ad una prima osservazione, un *andamento esponenziale* (si denomina così una funzione quando una variabile compare come esponente: $y = a^x$). Possiamo accertarcene disponendo gli stessi valori sopra coordinate semilogaritmiche (fig. 8, in basso). La curva assume allora nella sua porzione centrale la forma di una retta.

La funzione logaritmica $x = \log y$ è inversa di quella esponenziale, per cui la curva logaritmica è simmetrica a quella esponenziale rispetto alla retta $x = y$.

Ambedue tali funzioni sono atte ad esprimere i rapporti

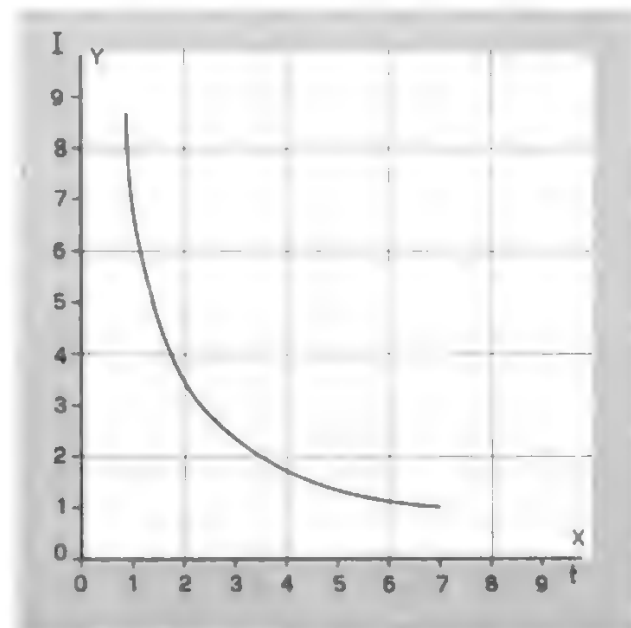


Fig. 7. Valori-soglia per alcuni fenomeni di fototropismo in funzione dell'intensità luminosa (ordinate) e del tempo di illuminazione (ascisse). La curva ha l'andamento di una iperbole equilatera. (Originale dell'A.).

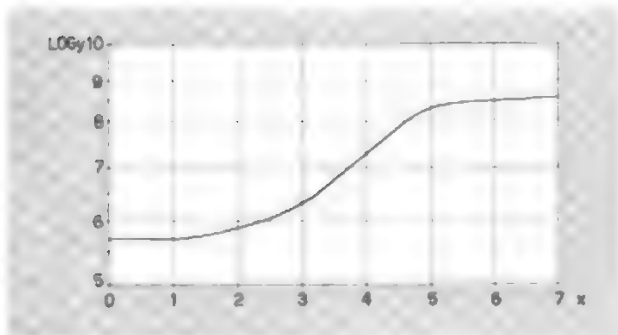
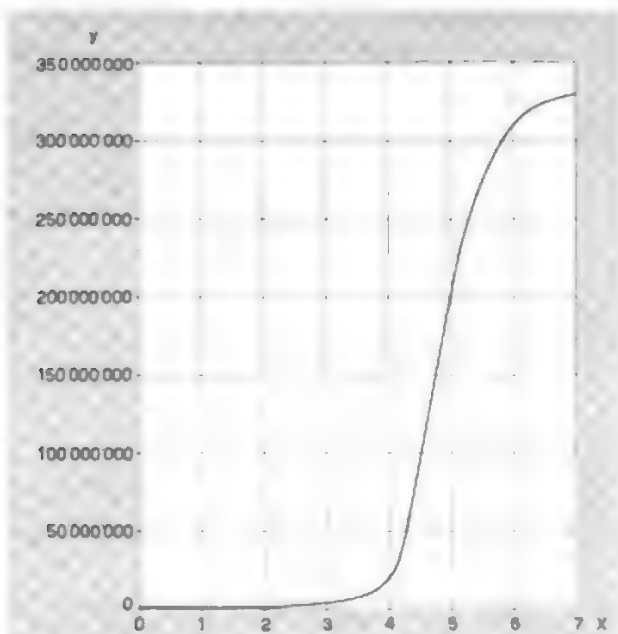


Fig. 8. Numero dei germi in una coltura in accrescimento (ordinate) in funzione del tempo (ascisse). Gli stessi valori sono rappresentati in scala aritmetica (*diagramma in alto*) ed in scala semilogaritmica (*diagramma in basso*), nella quale il tratto esponenziale del diagramma (dalla terza alla quinta ora) è espresso da una retta.

quantitativi di molti fenomeni biologici (velocità di accrescimento tempo; durata della vita temperatura; intensità dell'eccitamento intensità dello stimolo, etc.).

Nomografia

In molti casi può riuscire pratico ricorrere al metodo grafico per risolvere con una certa semplicità calcoli piuttosto complessi. Ciò si può ottenere mediante la costruzione di *abachi* o di *nomogrammi* (ideati da d'Ocagne e introdotti in biologia da L. J. Henderson) di cui si dà un esempio nella fig. 10. Tale nomogramma corrisponde alla funzione

$$y = z - \frac{2z}{10 - z} x$$

la quale presenta non lievi difficoltà quando si voglia calcolare, ad es., il valore di z in funzione di y o di x . Mediante il nomogramma ciò è molto semplice: il segmento che congiunge i valori prescelti di x e y sulle rispettive scale, interseca sulla scala z il valore corrispondente di quest'ultima grandezza. Analogamente si pro-

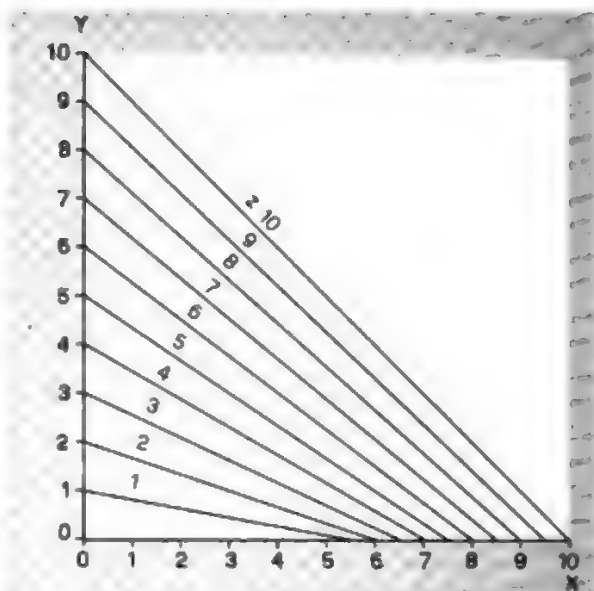


Fig. 9. Grafico cartesiano della funzione $y = z - \frac{2z}{10 - z} x$. (Da Marguria, ridisegnata).

cede con qualsiasi altra coppia di variabili note, per trovare la terza.

Si costruiscono nomogrammi e abachi di svariatissime forme: in ogni caso, essi possono essere considerati meccanismi grafici di facile manovra per la risoluzione di calcoli, non idonei però ad esprimere l'andamento dei fenomeni in dipendenza delle variabili in gioco. Dal nomogramma di fig. 10 sarebbe difficile arguire una re-

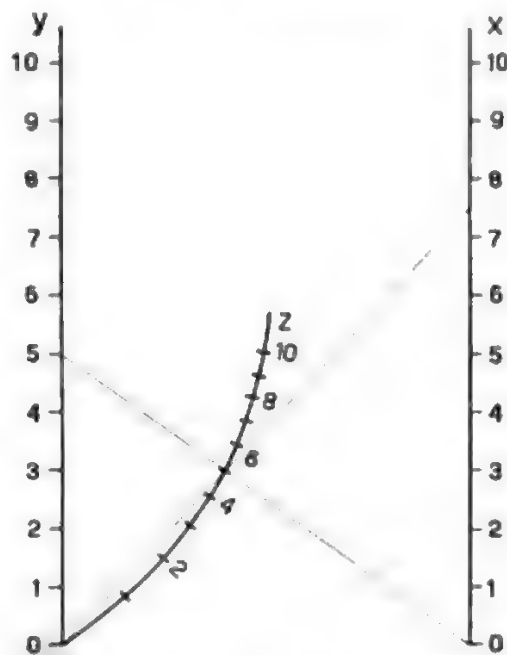


Fig. 10. I valori della funzione del diagramma della fig. 9 riportati in nomogramma. Le rette a tratto sottile dimostrano come vengono individuati i punti successivi formanti la curva z . (Da Marguria, ridisegnata).

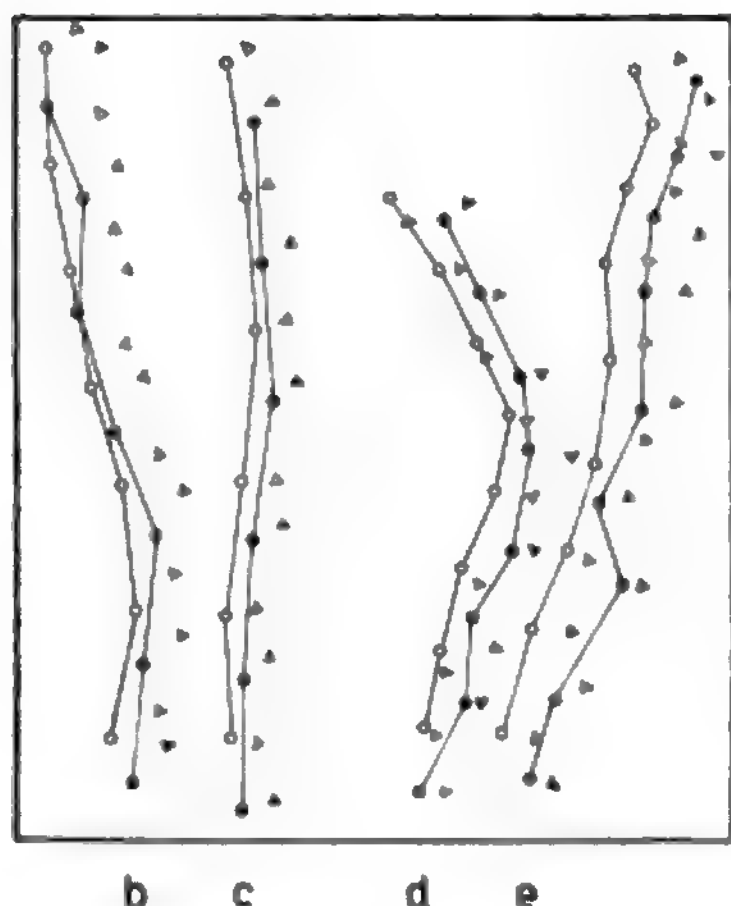


Fig. 11. Tracciati del cammino di un cane dopo ablazione completa della metà destra del cervelletto. *b*) Tracciato ottenuto dopo 2 mesi dall'operazione. *c*) Dopo 1 anno. *d*) Dopo 1 anno, con gli occhi bendati. *e*) Dopo 1 anno, previa morfizzazione. (Da Luciani, ridisegnata).

lazione lineare fra y ed x , quale invece appare chiaramente dal diagramma di fig. 9, che raffigura in coordinate cartesiane lo stesso fenomeno. Nell'esempio dato, questo è infatti correlato con 3 grandezze variabili: x , y e z ; mantenendo costante la variabile z , y è funzione lineare di x ; variando il valore della z , varia anche la funzione lineare di y rispetto ad x . Cfr. fig. 9, nella quale per $z = 1$ la funzione lineare $y = f(x)$ corrisponde alla retta 1, per $z = 2$, la stessa funzione corrisponde alla retta 2, etc.

La trasformazione in nomogramma di tali funzioni comporta un'elaborazione complessa e può essere fatta secondo principi diversi.

A solo titolo di esempio, riportiamo il procedimento seguito per determinare, sul nomogramma di fig. 10, il diagramma che esprime la funzione z . L'asse delle ascisse viene trasportato in modo che risulti parallelo all'asse delle ordinate (ma può essere disposto, in altri casi, con l'inclinazione più opportuna). Consideriamo una delle rette z , ad es.: $z = 5$; x sarà uguale a zero, e y uguale a 5; si traccia allora una retta che unisce il valore zero sulle ascisse con il valore 5 sulle ordinate; per $x = 7,5$, $y = 0$; si traccia la retta corrispondente; l'intersezione cade in un punto che possiede le stesse proprietà, nel sistema di coordinate, della retta 5 del diagramma di fig. 9, e tutte le rette che passano per esso tagliano le due coordinate in corrispondenza dei valori che esse hanno quando $z = 5$.

Gli altri punti corrispondenti alle 10 rette del diagramma sono costruiti analogamente, e la curva che li unisce rappresenta l'andamento della terza variabile.

Si deve agli studiosi di *cronobiologia* (v. RITMI BIOLOGICI) l'elaborazione di rappresentazioni grafiche di una certa complessità che consentono la descrizione su coordinate polari dei rapporti di ampiezza e acrofase (distanza, espressa in unità di tempo o in gradi, da un punto di riferimento al picco della funzione che ha cadenza periodica) di un ritmo biologico e di valutare la sua reale esistenza e alcune caratteristiche fondamentali (*cronogrammi*, *cosinor*).

Registrazione grafica dei fenomeni biologici

Metodologia generale

La registrazione, diretta o mediata, delle manifestazioni di varia natura e complessità che si osservano nei viventi, comporta ovviamente l'impiego di metodi e di dispositivi notevolmente diversi a seconda dei caratteri del fenomeno da raccogliere. Vi è però una metodologia generale che costituisce il fondamento comune a qualsiasi registrazione. Infatti, per poter effettuare una registrazione strumentale è di regola necessario disporre:

a) di un *dispositivo rivelatore* o di un *trasduttore* adatti al fenomeno studiato; *b*) di un *dispositivo tracciante* sopra una superficie in moto regolare; *c*) di un *sistema di trasmissione* ed eventualmente di *amplificazione* o di *trasformazione dell'energia* dal primo al secondo dispositivo.

Perché un fenomeno sia registrabile occorre, ovviamente, che ad esso si accompagni una liberazione o una variazione di energia, di qualsiasi natura, rivelabile con mezzi obiettivi. Poiché non pochi fenomeni biologici sono di difficile registrazione diretta, si ricorre spesso alla trasmissione dell'energia in essi sviluppata, o alla sua trasformazione in energia di altra natura. Ad es., è possibile raccogliere direttamente, mediante un sistema di leve, gli impulsi meccanici dovuti alla contrazione del muscolo cardiaco e iscriverli in modo che il tracciato corrisponda al movimento compiuto dalla punta del cuore; è invece molto difficile registrare direttamente, stante la loro piccola entità, i movimenti che subisce l'organismo in conseguenza dell'attività cardiaca e del movimento del sangue nei grandi vasi arteriosi; si ricorre allora alla trasformazione delle oscillazioni meccaniche in oscillazioni elettriche, che possono essere facilmente e notevolmente amplificate, e all'ulteriore trasformazione di queste nelle oscillazioni meccaniche, di maggiore ampiezza, di un dispositivo scrivente.

È però possibile ottenere particolari tracciati, senza l'ausilio di alcuno strumento, con il cosiddetto *metodo delle impronte e delle tracce* (fig. 11), che consente lo studio di alcuni caratteri della deambulazione, oppure con il *metodo autografico*, consistente nel far venire a contatto diretto con la superficie registrante l'oggetto, o la parte corporea, di cui si vuole scrivere il movimento (ali di insetto, getto di sangue, etc.; fig. 12).

Principi di chimografia

Nel caso della registrazione strumentale, che rappresenta il metodo di più frequente impiego, necessita disporre, come si è detto, di un adatto *dispositivo rivelatore*.

Per la registrazione di fenomeni meccanici (piccoli spostamenti, variazioni di pressione, etc.) esso consiste in una capsula metallica di qualche cm di diametro (*tamburo esploratore* di Marey) chiusa da una sottile membrana di gomma e colle-



Fig. 12. Autosfigmogramma ottenuto registrando il getto dell'arteria tibiale posteriore di un cane. *p*) Onda principale. *d*) Onda di crotta. (Da Landis).

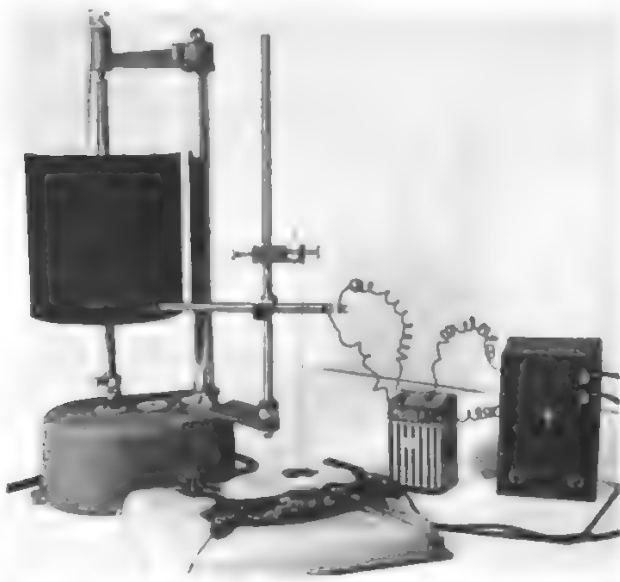


Fig. 13. Chimografo elettrico predisposto per la registrazione dell'attività meccanica del cuore di tartaruga. Al di sotto della penna scrivente si osserva un segnalino elettromagnetico marcateempo. (Dal Catalogo Phipps e Bird N. 75).

gata, mediante un tubo di piccolo calibro, ad una analoga capsula pneumatica munita di leva scrivente e destinata a registrare le variazioni di volume provocate dal fenomeno studiato sul tamburo esploratore. Il braccio di leva della penna scrivente determina il coefficiente di amplificazione del sistema. L'iscrizione del tracciato può essere fatta su zone di carta semplice o diagrammata oppure coperta di nerofumo o cerata, scorrenti a velocità prestabilite su cilindri o rulli azionati da motore elettrico. La disposizione descritta (fig. 13) è tuttora impiegata, a causa della sua semplicità, solo per ricerche sperimentali di tipo tradizionale e a scopo didattico.

Quando si desidera ottenere un tracciato molto fedele, particolarmente di fenomeni veloci, si utilizzano, come superfici di registrazione, carte, o pellicole, ricoperte di emulsione fotosensibile, poste in movimento da un motore entro un'adatta camera oscura (*fotochimografo*), e come dispositivo registratore, per lo più, un *galvanometro*. Tale strumento fu impiegato per primo dal Matteucci (1838) per la misura dei fenomeni elettrici dei tessuti. Nel *galvanometro a specchio*, il dardo luminoso riflesso corrisponde a una leva ottica dotata di inerzia assai modesta, dovuta alla piccola massa della bobina mobile e dello specchio del galvanometro, e di una elevata amplificazione: è noto, infatti, che quando uno specchio, sul quale giunga un raggio incidente fisso, ruota di un angolo α , il raggio riflesso ruota di un angolo 2α . Il galvanometro possiede di solito una sensibilità sufficiente alla registrazione diretta di molti potenziali biologici.

Particolarmente idoneo alla registrazione delle variazioni di volume è il *pletismografo*, che consiste in un recipiente a pareti rigide, di forma e dimensioni opportune, entro il quale viene posto, a tenuta, un segmento opportuno: il volume di liquido spostato a causa delle variazioni volumetriche di questo viene registrato con dispositivi manometrici o ponderali. Per *oncografia* s'intende, in particolare, lo studio delle variazioni di volume di un organo parzialmente isolato (rene, polmone, etc.).

Per la registrazione di fenomeni estremamente rapidi s'impiegano altri metodi moderni (cinematografia a molte centinaia o a migliaia di fotogrammi al sec, fotografia con illuminazione stroboscopica) o anche meno recenti, quali le *fiamme manometriche* fotografate mediante uno specchio rotante. I dati raccolti con tali mezzi possono essere trasformati in diagrammi rilevando sui fotogrammi le dimensioni delle immagini registrate e riportandole su sistemi di coordinate.

Il metodo chimografico classico presenta vari inconvenienti, anche se l'ingegnosità dei ricercatori ha consentito l'elimina-

zione e attenuazione dei più gravi: scarsa sensibilità e inerzia dei dispositivi di raccolta e di trascrizione; periodo di oscillazione proprio del sistema; movimento della penna scrivente non parallelo alla generatrice del cilindro chimografico; attrito (non sempre costante) con la superficie di registrazione; necessità di preparare questa di volta in volta, e così via.

Per questi motivi, e grazie al mirabile progresso dell'elettronica, applicata alla biologia e alla medicina, e delle tecniche di fotoregistrazione, si impiegano attualmente, nella maggior parte dei casi, metodi di registrazione grafica che si fondano sulle proprietà dei *trasduttori* cioè di dispositivi elettromagnetici, resistivi, capacitivi, piezoelettrici, etc., i quali trasformano il tipo di energia liberata nel fenomeno biologico in variazioni di potenziale o di corrente elettrici. Si possono così ottenere un'elevata fedeltà di rilevazione e di trasmissione e, mediante adeguati dispositivi elettronici, l'amplificazione, anche rilevante, del segnale (con eventuale attenuazione di altri che interferiscono con quello allo studio) nonché la registrazione con apparecchi dotati di minima o nessuna inerzia. Questi ultimi sono rappresentati dall'*oscillografo* — o oscilloscopio — a raggi catodici (il fascio di elettroni è infatti privo di inerzia e aperiodico) e dai registratori a nastro o a nuclei magnetici. La metodologia elettronica permette la trasmissione di dati biomedici via radio, anche a grandissima distanza (si pensi agli elettrocardiogrammi, spirogrammi, elettroencefalogrammi provenienti da soggetti umani ad oltre 300.000 km dalla terra), il loro immagazzinamento in spazio esiguo, l'analisi strumentale a velocità e con modalità diverse da quelle di registrazione, etc.

L'impiego di raggi infrarossi e ultravioletti, di vibrazioni ultrasoniche e relative tecniche ecometriche (v. ECOGRAFIA), di oscillazioni elettromagnetiche ad alta e altissima frequenza, di traccianti radioattivi, di cristalli liquidi, la miniaturizzazione di rilevatori e trasmettitori, l'uso di fibre fotoconduttrici, hanno permesso un grandissimo ampliamento del campo di fenomeni esplorabili e l'esecuzione di indagini non traumatiche sull'uomo.

Applicazioni cliniche e di laboratorio

I metodi di registrazione grafica sono ormai di uso corrente, non soltanto nel campo della sperimentazione biologica, ma anche in quello della semeiotica e della diagnostica. In linea generale, si può dire che sono riservati al primo i metodi chimografici classici, che permettono la registrazione di fenomeni di diversa natura, e quelli di maggiore finezza (oscillografo a raggi catodici, fotochimografo, nastri e nuclei magnetizzabili), e al secondo i metodi che, grazie ad apparecchi studiati per l'esecuzione di uno solo o di pochi esami, permettono la raccolta dei tracciati con semplicità e precisione (ad es.: elettrocardiografia, spirografia, etc.). Ricordiamo qui quelli di maggiore interesse pratico, rinviando, per notizie più dettagliate, alle rispettive voci.

1. *Esame funzionale dell'apparato respiratorio.* — Si eseguono con maggiore frequenza registrazioni volumetriche: con la *spirografia* si possono determinare (raccolgendo l'aria espirata entro un adatto recipiente graduato, *spirometro*) il volume di aria espirata durante un'inspirazione media o profonda: oppure durante un periodo di tempo noto, e anche alcuni caratteri del respiro quali la durata e grandezza dell'inspirazione, dell'espirazione e della pausa, le portate inspiratoria ed espiratoria, etc.

Sono registrabili graficamente anche le variazioni di volume di tutto l'organismo, dovute alla meccanica respiratoria, mediante particolari *pletismografi*, entro i quali viene posto, a

tenuta, il corpo del soggetto, che respira in un circuito separato. La pneumoplethmografia, associata alla misura della portata respiratoria per mezzo di pneumotacografo, della pressione e della composizione dei gas mediante manometri e analizzatori continui, consente la determinazione del volume polmonare residuo, della distribuzione intrapolmonare dei gas, del rapporto ventilazione/perfusione, etc. *Metodi scintigrafici*, associati all'uso dello Xe o del Kr radioattivi, forniscono dati funzionali regionali notevolmente precisi.

I movimenti della parete toracica, e di quella addominale, vengono registrati mediante pneumografi (per lo più estensimetri di tipo mecano-elettrico) posti a diverse altezze. È possibile anche registrare i movimenti di un singolo distretto toracico (*stetografia*). Tali tracciati si ottengono disponendo uno o più rivelatori sulla parete toracica o anche su quella addominale.

2. *Esame funzionale dell'apparato circolatorio*. - Uno studio quantitativo delle diverse manifestazioni della funzione circolatoria richiede, come è noto, l'esecuzione di misure fisiche, non soltanto dei fenomeni meccanici, acustici ed elettrici connessi all'attività del miocardio, ma anche della pressione, velocità e portata del flusso nei diversi territori vascolari, alcune delle quali devono essere praticate simultaneamente per poter determinare con precisione anche i rapporti temporali (*cronocardiografia*). Ciò è attuabile mediante l'uso contemporaneo di diversi apparecchi di registrazione con i quali si possono iscrivere, anche sopra un'unica superficie registrante, i tracciati dei fenomeni meccanici direttamente connessi alla contrazione cardiaca (*cardiogramma*) o trasmessi ai vasi (*sfigmo-* e *flebogramma*) oppure dovuti alle reazioni di inerzia del corpo alle accelerazioni connessi con l'azione cardiaca e con il movimento del sangue (*balistocardiogramma*); i tracciati dei fenomeni sonori (*fonocardiogramma*) e di quelli elettrici (*elettrocardiogramma*) che si accompagnano all'attività del miocardio, e infine di quelli vascolari, comprendenti le variazioni di pressione e pulsatilità (*sfigmo-oscillografia*) e le variazioni della velocità e portata del flusso sanguigno (*emotachigrafia*). Queste ultime sono misurabili in modo cruento e preciso con *flussimetri termoelettrici* o *magnetoelettrici* applicati sul vaso o con metodi incruenti di tipo *impedenziometrico* o, meglio, *ultrasonico* (effetto Doppler) o anche scintigrafico.

Con l'ausilio della radiografia è possibile ottenere in forma grafica anche le variazioni di dimensioni, densità e pulsatilità dell'area cardiovascolare (*radiochimografia*, *fluoro-* o *elettrochimografia*) e, con l'uso dell'oscillografo a raggi catodici, i movimenti nello spazio dell'asse elettrico del cuore (*vetto-cardiografia*). Recentemente, sono state eseguite registrazioni *magnetocardiografiche*, rese possibili dall'uso della tecnica dei superconduttori.

3. *Esame funzionale dell'apparato neuromuscolare*. - La *miografia* ha rappresentato una delle prime applicazioni del m. g. alla fisiologia; si deve a Helmholtz il primo *miografo isotonic* (1850), che consente, cioè, lo spostamento dei punti di inserzione del muscolo durante la contrazione e quindi la registrazione del movimento, contrariamente al *miografo isometrico* con il quale si registrano le modificazioni di tensione del muscolo impedito di effettuare detto spostamento. Una tecnica più recente consiste nella registrazione dei potenziali di azione del muscolo (*elettromiografia*); essa permette indagini più fini, soprattutto nello studio dei sinergismi muscolari, dei riflessi e del trofismo.

Il lavoro muscolare è registrabile mediante *ergografi* o apparecchiature più complesse, quali il *cicloergometro* e l'*ergometro a nastro trasportatore*. I diagrammi così ottenuti possono fornire soltanto il lavoro compiuto in kgm, o anche la *potenza* istantanea e media in watt. *Dinamografi* sono impiegati per registrare la *forza* di muscoli.

La registrazione dei potenziali di azione del tessuto nervoso, e in particolare del cervello (*elettroencefalografia*, *elettrocorticografia*), in condizioni normali e patologiche, rappresenta una tecnica ormai fondamentale in neuropsichiatria. L'*elettroretinografia* (Adrian) ha permesso un progresso analogo nella fisiologia della visione.

Per lo studio dei *tempi di reazione* neuromuscolare a stimoli diversi si impiegano dispositivi di registrazione chimografica e, attualmente, digitale.

La locomozione animale (terrestre, acquatica e aerea) è abitualmente studiata con dispositivi fotografici e cinematografici (*cronofotografia*), le cui prime e seconde applicazioni a questo campo si devono a Marey e si prestano attualmente ad analisi biomeccaniche non effettuabili con altri metodi, specialmente se associate alla registrazione di *accelerogrammi* di segmenti corporei o dell'intero organismo.

4. *Esame di altri organi e apparati*. - L'ampiezza e la forma del *campo visivo* possono essere registrate direttamente mediante il perimetro di Foerster o quello di Albertotti; i movimenti del globo oculare con il dispositivo di Treves o con l'elettromiografo o con l'apparecchio di Mackworth e Thomas (1974), quello della muscolatura iridea con il *pupillografo* (Loewenstein), i movimenti oculari con l'*elettroistagmografo*.

La temperatura superficiale e profonda dell'organismo viene registrata mediante *termografi* a coppia termoelettrica, o a termistore, molto sensibili, pronti e precisi. Nel metodo *termofotografico* si impiegano sospensioni dei cosiddetti *cristalli liquidi*. Con dispositivi appropriati (*gastrografo*, *sonda manometrica*, etc.), si ottengono tracciati dei movimenti della parete gastrica, intestinale, vescicale, uterina e i valori di pressione entro tali visceri.

La *fonografia*, l'*audiometria*, l'analisi spettrale dei suoni e la *fotoelettrolaringografia* (S. Cerquiglioni, 1957) hanno contribuito validamente allo studio della fonazione e della funzione uditiva.

La maggior parte delle registrazioni citate è possibile grazie all'applicazione di alcuni principi e dispositivi tratti dalla moderna elettronica.

a) *Amplificazione* mediante dispositivi elettronici (valvole termioniche o, più comunemente, semiconduttori e circuiti integrati) dei minimi potenziali elettrici generati direttamente dall'organo studiato o provenienti da trasduttori. Tale amplificazione è, almeno entro certi limiti e con particolari cautele, più fedele, pronta ed elevata, non soltanto dell'amplificazione meccanica, ma anche di quella ottica: ad es., i potenziali d'azione prodotti dal tessuto muscolare e da quello nervoso possono essere amplificati nel rapporto di 1:1.000.000, e oscillazioni di frequenza molto elevata (molti kilohertz) sono registrate senza deformazioni strumentali. In questi casi, al fine di evitare che il debolissimo segnale biologico venga mascherato dal «rumore di fondo» del fenomeno, ugualmente amplificato, si impiegano circuiti differenziali e sistemi di filtraggio elettronico in grado di consentire il passaggio del segnale non inquinato da fenomeni spuri.

b) Uso di *convertitori di energia* o «trasduttori» che tramutano le variazioni meccaniche, luminose e termiche in variazioni di potenziale elettrico di grandezza proporzionale all'energia trasformata.

c) Impiego di *registratori* pronti e sensibili, quali i galvanometri ottici e altri dispositivi elettromagnetici ed elettronici collegati a fotochimografi, a registratori a *nastro magnetico* o a *elaboratori elettronici* forniti di memoria.

d) Perfezionamento dei dispositivi di controllo e di taratura, e di quelli per l'iscrizione del tempo, in modo da poter analizzare il tracciato molto finemente.

Ciò permette, inoltre, il rilievo di alcuni fenomeni con metodi indiretti più semplici e sicuri rispetto alle misurazioni cruento o complesse impiegate dai primi ricercatori. Tali metodi hanno possibilità applicative molto vaste.

5. *Nel campo della chimica e della fisicochimica biologica*. - Il ritrovamento di nuovi metodi per l'analisi quantitativa di alcuni elementi e composti di importanza biologica ha permesso la registrazione grafica diretta delle loro variazioni sotto forma di tracciato continuo.

Ad es., la composizione dell'aria e quella di miscele gassose (di O_2 , N_2 , CO_2 , CO, etc.) possono essere registrate mediante apparecchi di misura fondati su principi fisici, quali quelli realizzati da Noyons (*diaferometro termico*), da Pauling (*ossimetro*) e da Rein (*metaboligrafo*) (v. CALORIMETRIA); la saturazione in O_2 del sangue mediante l'*ossimetro fotoelettrico* di Matthes, perfezionato da Millikan; il contenuto di sostanze proteiche e di vari altri composti nei liquidi dell'organismo mediante l'apparato per *elettroforesi* (Tiselius) e l'acidità attuale di essi con *pHmetri scriventi*; il potenziale elettrico necessario a che gli ioni di un determinato elemento subiscano

GRAFICI METODI

una riduzione in un particolare circuito elettrico può essere registrato mediante il *polarografo*: la quantità di molti elementi e composti mediante il *cromatografo* e lo *spettrometro di massa*.

La descrizione di tali metodiche esula dal quadro della presente trattazione. V. anche: CAMPO VISIVO (III, 581); CARDIOGRAFIA (III, 1024); CROMATOGRAFIA (IV, 1543); ELETTROCARDIOGRAFIA (V, 883); ELETTROENCEFALOGRAFIA (V, 958); ELETTROFORESI (V, 1013); FONOCARDIOGRAFIA (VI, 1809); POLAROGRAFIA; REOGRAFIA; SCINTIGRAFIA; STRUMENTAZIONE BIOMEDICA.

Bibliografia

- Barbensi G., *Elementi di matematica generale ad uso dei biologi e dei chimici*, 1945, 2 ed., Niccolai, Firenze.
Guillet J. P., *L'amplification des signaux électriques en médecine et en biologie*, 1973, Doin, Paris.
Halberg F. et al., *Glossary of Chronobiology*, 1977, Il Ponte, Milano.
Harris D. T., Gilding H. P., Smart W. A. M., *Experimental Physiology*, 1951, 5 ed., Churchill, London.
Luciani L., *Fisiologia dell'uomo*, 1923, 6 ed., Soc. Ed. Libreria, Milano.
Luisada A., *Lo studio tecnico di un cardiopatico*, 1949, Salpietra, Firenze.
Marey E. J., *La méthode graphique*, 1885, 2 ed., Masson, Paris.
Margarita R., *Principi di chimica e fisico-chimica fisiologica*, 1947, 6 ed., Ambrosiana, Milano.
Morehouse L. E., *Laboratory Manual for Physiology of Exercise*, 1972, Mosby, St. Louis, bibl.
Morice M., Tisserand M., Rehoul J., *Méthodes statistiques en médecine et en biologie*, 1947, Masson, Paris.
Passmore R., Robson J. J., *A Companion to Medical Studies*, 1971, Blackwell, Oxford.
Tiby A., *Rappresentazione grafica delle funzioni*, 1944, Cavalieri, Como.

ARISTIDE SCANO

GRAFOLOGIA: V. SCRITTURA.

GRAMICIDINA

F. *gramicidine*. - I. *gramicidin*. - T. *Gramizidin*. - S. *gramicidina*.

La gramicidina è un insieme di polipeptidi ad attività antibatterica ottenuti da Dubos e Hotchkiss nel 1941 frazionando la tirotricina (v.), miscela di sostanze prodotte da *Bacillus brevis*, un microrganismo sporigeno aerobio (Dubos 1939; v. anche: ANTIBIOTICI, *cenni storici*). Non deve essere confusa con la gramicidina S (Soviet), antibiotico con struttura ben definita (ciclodcapeptide), prodotto da un'altra varietà di *Bacillus brevis* e isolato da Gause e Brazhnikova nel 1944.

Polvere cristallina neutra incolore che cristallizza da acetone, solubile in alcol, insolubile in acqua, etere, esano. Costituisce ca. il 20% delle preparazioni di tirotricina (v.), il rimanente essendo costituito essenzialmente da tirocidina, da cui può essere separata mediante estrazione con acetone. È costituita da una miscela di polipeptidi molto simili tra loro. La frazione predominante della g., ca. l'80% del totale, è la gramicidina A, catena polipeptidica lineare composta di 15 aminoacidi nella quale l'aminogruppo iniziale è formilato e il carbossile terminale forma un legame peptidico con l'etanolamina.

La g. inibisce, *in vitro*, *Diplococcus pneumoniae* a concentrazioni intorno a 1 µg/ml, gli streptococchi da 5 a 50 µg/ml e *Staphylococcus aureus* a concentrazioni superiori a 100 µg/ml. Non è attiva sui batteri gramnegativi, con eccezione delle neisserie, inibite tuttavia solo ad alte concentrazioni.

La g. non deve assolutamente essere usata per via sistemica poiché è fortemente emolitica a concentrazioni (0,5 - 1 µg/ml) inferiori a quelle a cui è batteriostatica.

Nell'animale la g. è letale a dosi di 3-5 mg/kg, per via intravenosa, dosi 10 volte superiori sono letali per via endoperitoneale. Per via orale la g. non è tossica essendo rapidamente degradata nel tratto gastrointestinale. Per applicazione locale è ben tollerata. Tuttavia, dal punto di vista terapeutico, la g., isolata, ha solo un interesse storico; come parte della tirotricina (v.), trova impiego nel trattamento di ulcere, ferite o ustioni infette da batteri sensibili a questo antibiotico.

Bibliografia

- Florey M. E., *The Clinical Application of Antibiotics*, IV, 1960, Oxford Univ. Press, London, p. 96.
Kaiser E., *La tirotricina e il suo impiego in terapia*, 1954, Ist. Sieroterapico Milanese, Milano.
Osol A., Robertson Pratt eds., *The United States Dispensatory*, 1973, 27 ed., Lippincott, Philadelphia.

GIANCARLO LANCINI

GRANULAZIONE, TESSUTO DI

F. *tissu de granulation*. - I. *granulation tissue*. - T. *Granulationsgewebe*. - S. *tejido de granulación*.

Definizione e generalità

Il tessuto di granulazione (*sin.*: tessuto flogistico, tessuto di neoformazione flogistica, connettivo embrionale flogistico) è un tessuto di neoformazione flogistica, che si osserva soprattutto nelle infiammazioni croniche, e nei processi riparativi di vaste distruzioni tessutali e nel quale sono predominanti i fenomeni produttivi o proliferativi.

L'interessamento dei tessuti ad opera di un processo infiammatorio porta alla loro infiltrazione da parte di un essudato, sia liquido che cellulare, di origine ematica.

A questa prima fase seguono un processo di demolizione degli elementi cellulari infiltrati e quindi un processo riparativo, che porta alla guarigione del processo infiammatorio. Se l'organismo, tuttavia, non è capace di eliminare completamente le cause dell'infiammazione, sia per la natura dell'agente flogogeno (ad es. sostanze irritanti non facilmente diffusibili) che per incapacità dei fagociti di disintegrare il materiale estraneo, i fenomeni di demolizione e di riparazione si sovrappongono a quelli essudativi, sfociando nel quadro dell'infiammazione cronica, la cui espressione tipica è il t. di g.

Ugualmente perdite di tessuto di una certa entità,

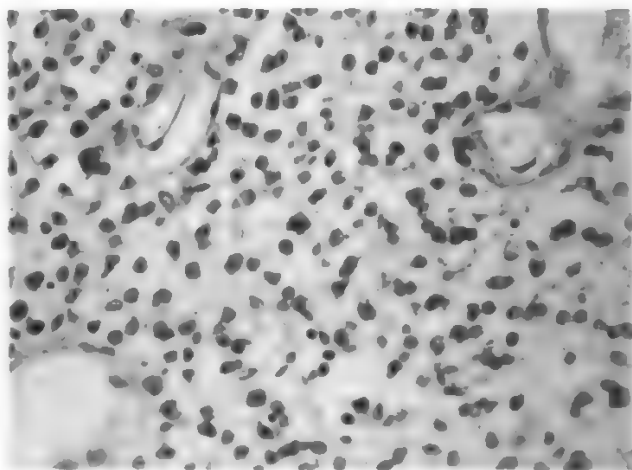


Fig. 1. In questo tessuto flogistico si notano numerosi capillari neoformati, immersi in uno stroma reticolare ricco di macrofagi e fibroblasti. (Originale dell'A.).

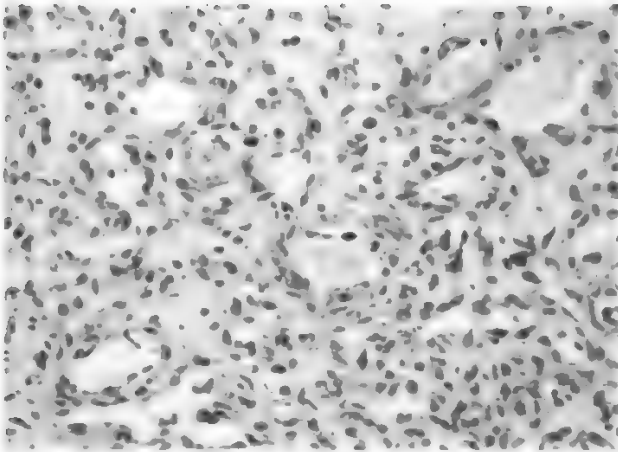


Fig. 2. Aspetto angiomatico del t. di g. tipico del cosiddetto granuloma piogenico teleangiectasico. (Originale dell'A.).

quali si verificano nell'infarto, nelle ulcere infiammatorie, negli ascessi o in ferite superficiali, sono colmate da t. di g. Si riscontra inoltre t. di g. intorno a processi necrotici e in corrispondenza della base di impianto di trombi sulla parete vascolare. Anche la struttura delimitante delle cavità ascessuali (membrana piogenica) è costituita da t. di g.

I granulomi sono formati da t. di g. che assume carattere delimitato, nodulare (v. GRANULOMA).

Caratteristica principale della reazione tissutale che porta al t. di g. è la stimolazione degli elementi endoteliali, che proliferano in forma di sottili cordoni solidi e di strutture tubulari irregolarmente lumificate, le quali vengono ad essere in connessione con i vasi preesistenti. Parte dei vasellini neoformati acquista fibrocellule muscolari, divenendo arteriole, e parte conserva una struttura semplice, quantunque si allarghi, formando le venule, mentre il resto rimane alquanto a lungo in forma di rete capillare (fig. 1).

Con questa proliferazione angioblastica le cellule essudative infiltranti il focolaio infiammatorio risultano organizzate in tessuto mesenchimale vascolarizzato: si è formato, cioè, il t. di g. *Organizzazione* è un termine

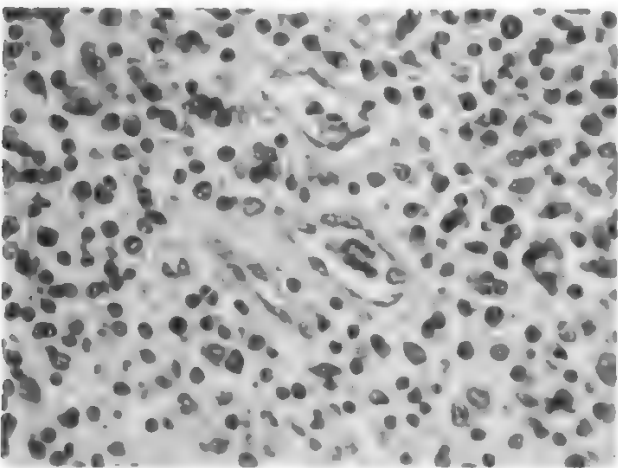


Fig. 3. Plasmacellule, linfociti, macrofagi e fibroblasti caratterizzano la composizione citologica di questo t. di g. (Originale dell'A.).

correntemente usato in patologia per significare, appunto, la sostituzione di un essudato infiammatorio, di un tessuto necrotico (ad es. infarto), di un trombo o di un coagulo sanguigno da parte di t. di g.

Il t. di g. osservato in superficie (ad es. quello del fondo di una piaga granuleggiante) assume l'aspetto di un insieme di piccoli mammelloni di connettivo iperemico, o *granulazioni*, costituenti, quando sono molto sviluppati, quasi delle *fungosità*. Ogni *granulum* tissutale corrisponde a un nuovo germoglio di elementi endoteliali, che si espande in esili ramificazioni vascolari, producendo una nuova unità vasculocellulare, analoga a una primitiva unità sinergica di tessuto o *histion* (Letterer, 1959). Da *granulum*, corrispondente in definitiva a *histion*, deriva appunto la denominazione di t. di g.

Per la sua ricchezza in vasi il t. di g. è di colorito roseo; inoltre, essendo imbibito da liquido essudativo, appare anche lucente; è molle e delicato, tant'è che sanguina facilmente per deboli stimolazioni quali sono quelle dell'usuale detersione delle ferite e delle piaghe per mezzo di garza.

La rete vascolare neoformata del t. di g. può talora essere costituita da strutture cavitari dilatate, simili a quelle degli angiomi capillari; si parla allora di t. di g. *teleangiectasico*: esso è tipico del cosiddetto pseudobotriomicoma o granuloma piogenico teleangiectasico (fig. 2).

La composizione citologica del t. di g. è complessa e varia a seconda del suo stadio evolutivo. Inizialmente vi prendono larga parte i leucociti polimorfonucleati migrati dal sangue. In un secondo tempo questi si riducono di numero, poiché in parte vanno incontro a morte e in parte riescono a liberarsi dall'ambiente sfavorevole del focolaio infiammatorio attraverso la via dei linfatici (Smith *et al.*, 1970).

Accanto ai polimorfonucleati si osservano anche: monociti, elementi linfoidi e istiociti macrofagici, con scarsa proporzione di fibroblasti. Tutte queste cellule si trovano disposte nelle maglie di un graticcio fibrillare di natura reticolare (collagena), alla cui formazione può contribuire anche materiale proteico ematico (fibrina). In seguito la fibrina viene distrutta dall'intervento di enzimi fibrinolisinici plasmatici e delle proteasi lisosomiche leucocitarie.

Cellule del tessuto di granulazione e loro origine

I *monociti* sono gli elementi di maggiore importanza nella colonizzazione citologica del t. di g. Vi arrivano col sangue e sono di origine midollare ossea. Nel tessuto tendono ad assumere rapidamente aspetti istiocitari macrofagici ed epitelioidi (Volkman e Gowans, 1965; Spector e Willoughby, 1968). Sono dotati di capacità fagocitarie e assumono i coloranti vitali.

Gli *elementi linfoidi*, linfociti e plasmacellule, si riscontrano specialmente nel t. di g. che si produce in relazione a reazioni immunologiche (fig. 3). Si distinguono piccoli linfociti, linfociti di media taglia, grossi linfociti (linfociti attivati) e blasti. Le plasmacellule derivano dai plasmoblasti.

I linfociti provengono dal sangue e nel tessuto flogistico trovano le condizioni per trasformarsi sia in plasmacellule che in mastociti, in blasti, in istiociti; ma le plasmacellule possono anche raggiungere il focolaio infiammatorio per la via ematica, dopo essersi differenziate dai linfociti in distretti lontani (ad es., nei linfonodi regionali). Non si esclude che ciò possa in parte verificarsi anche per i mastociti (Csaba *et al.*, 1969). Questi ultimi, assenti nelle fasi iniziali, risultano evidenti nelle fasi

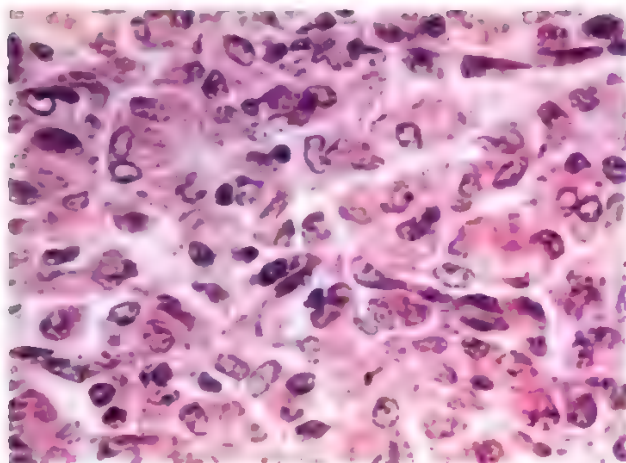


Fig. 4. Aspetto similepitheliale delle cellule epitelioidi. (Originale dell'A.).

avanzate del t. di g. Sono più numerosi verso la periferia (Ardoino *et al.*, 1961).

Gli *istiociti* e i *macrofagi* sono elementi di vario volume con citoplasma povero di mitocondri e ricco di lisosomi. Quando l'abito macrofagico è pronunciato appaiono pieni di fagosomi. Essi derivano soprattutto dai monociti ematici immigrati nel focolaio flogistico. In parte sono prodotti per proliferazione degli elementi locali e forse prendono origine anche da linfociti riciccolanti attraverso i tessuti. È stato infatti dimostrato che nella linfa del dotto toracico sono contenuti linfociti capaci di trasformarsi in macrofagi (Boak *et al.*, 1968; Koster e Gregor, 1970), anche se probabilmente la proporzione dei macrofagi che deriva dai linfociti è veramente modesta (Berman e Stulberg, 1962; Pearsall e Weiser, 1970). Hanno spiccate attività fagocitarie. Si caricano di coloranti vitali.

In certe circostanze gli istiociti diventano grandi e poligonali, con nucleo chiaro e citoplasma tanto abbondante da apparire simili a cellule epiteliali; questi elementi sono detti perciò *cellule epitelioidi*; queste sono generalmente a mutuo contatto e assumono nelle sezioni l'aspetto di un selciato romano (fig. 4). Possono anche dare l'impressione di sincizi. Si distinguono dai macrofagi per l'alto contenuto di mitocondri e di liso-

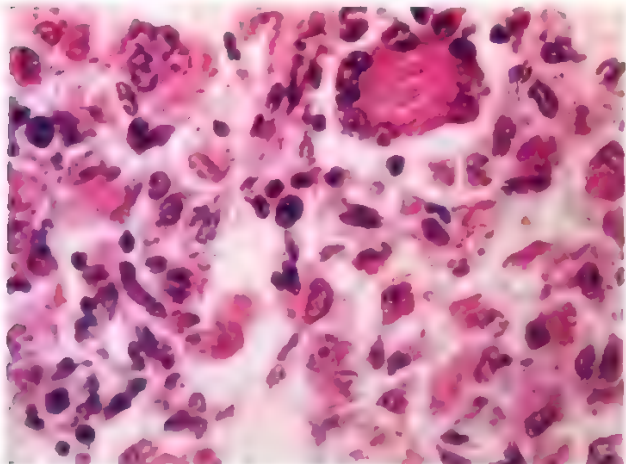


Fig. 5. Tipiche cellule giganti multinucleate in t. di g. (Originale dell'A.).

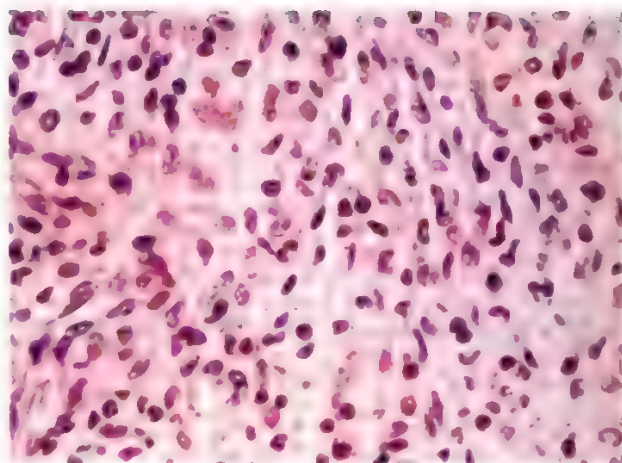


Fig. 6. T. di g. a prevalente composizione citologica fibroblastica e istiocitaria. (Originale dell'A.).

somi e per spiccate attività enzimatiche del ciclo pentosico (Williams *et al.*, 1969). Sono dotate di capacità fagocitaria e digestiva verso materiali difficilmente metabolizzabili.

Altre cellule tipiche del t. di g. sono le *cellule giganti multinucleate*, sincizi d'istociti ad abito macrofagico o epitelioidi (fig. 5).

I *fibroblasti* sono elementi allungati che producono i mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale e il materiale proteico che costituisce le fibre reticolari e collagene (fig. 6). Essi derivano principalmente dagli elementi di tipo istiocitario (e quindi dai monociti migrati dal sangue); in parte sono di origine locale, derivando dalle cellule endoteliali e periteliai e persino dai leiomiociti e dalle cellule di Schwann. Sono capaci di fagocitosi e assumono i coloranti vitali.

Le *cellule endoteliali* e i *periciti* sono elementi inclini a proliferare dando luogo a cordoni solidi, che poi si lumificano e costituiscono i vasellini neoformati del t. di g. Derivano solo in parte dagli elementi dei vasellini preesistenti, sono cioè di origine locale (Florey, 1962; Ross, 1968); per la maggior parte si differenziano dai monociti e dagli istiociti di origine ematica. Sono elementi capaci di fagocitare e assumono i coloranti vitali.

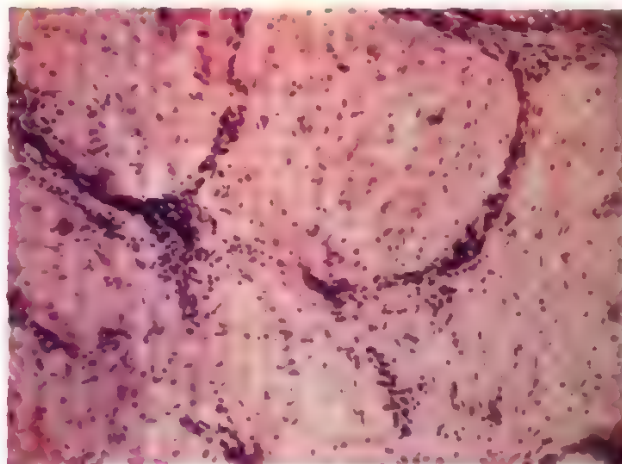


Fig. 7. T. di g. in stadio avanzato di evoluzione fibroblastica. Si noti la ricchezza di materiale fibroso collagene. (Originale dell'A.).

Riguardo all'origine delle cellule che dal sangue passano nel tessuto flogistico, si è potuto appurare che la quasi totalità di dette cellule si forma nel midollo osseo.

Quando il t. di g. si è prodotto, organizzandosi attraverso la neoformazione vascolare, e ha assunto la composizione citologica caratterizzata da netta prevalenza degli elementi istiocitari e fibroblastici, esso esercita una spiccata attività granulopessica nei confronti di corpuscoli a carica elettro-negativa, quali sono batteri, virus, particelle di carbone e di litio-carminio (Aschoff, Pentimalli). La maggior parte delle cellule del t. di g. si comporta in tal senso come gli elementi del sistema reticoloendoteliale.

A mano a mano che il t. di g. invecchia, i nuclei dei suoi elementi cellulari si fanno sempre più piccoli, mentre gli spazi intercellulari si arricchiscono di materiale fibroso collageneo (fig. 7).

Ne risulta in definitiva un tessuto connettivo fibroso collageneo i cui elementi cellulari sono di tipo fibrocitico. Tale tessuto patologico è il *tessuto cicatriziale*.

Gli aspetti istologici e citologici del t. di g. non si modificano molto in dipendenza dei fattori etiologici. Anzi si può constatare che i caratteri morfologici del t. di g. non risultano generalmente correlati con i fattori causali (fisici, chimici e biologici), mentre sono piuttosto i momenti patogenetici che appaiono talora incidere sulla struttura istologica e sulla composizione citologica del t. di g. Di essi sono particolarmente incidenti i momenti immunologici allergici (Wiener, 1970).

Patogenesi

Non sono completamente noti i meccanismi che sono alla base dell'intensa attività proliferativa del t. di g. Una certa attenzione è stata rivolta alla liberazione nel t. di g. di sostanze stimolanti.

I primi stimoli trofici debbono essere costituiti dai prodotti del disfacimento dei polimorfonucleati e cioè da prodotti di scissione degli acidi nucleinici, delle proteine, dei lipidi e dei polisaccaridi ad opera delle idrolasi lisosomiche leucocitarie. Forse i suddetti prodotti di scissione hanno effetti *trefonici*, analoghi a quelli dell'estratto embrionale sulle colture *in vitro*. In particolare i polimorfonucleati agiscono sulle cellule linfoide che vanno a infiltrare il focolaio infiammatorio, indirizzandole verso la trasformazione blastica, come è stato rilevato in colture *in vitro* di linfociti, i quali, in presenza di polimorfonucleati, tendono ad assumere abito blastoide (Jones, 1966).

Nel gruppo delle sostanze che intervengono nel trorfismo degli elementi del t. di g. rientrano anche i cosiddetti « ormoni » (composti polinucleotidici e polisaccaridici) che intervengono nella guarigione delle ferite (Cooke e Fardon, 1942; Boivin e Delaunay, 1948).

Mediante le colture *in vitro* è stato rilevato che i fibroblasti elaborano un fattore di crescita per gli istiociti macrofagici (Ichikawa *et al.*, 1966; Virolainen e Defendi, 1967) e che i macrofagi elaborano sostanze che inibiscono la crescita di altre cellule, quali leucociti e fibroblasti (Ichikawa *et al.*, 1967).

Alcune sostanze capaci di esaltare lo sviluppo di cellule si liberano in seguito a incidenze patologiche, come è il caso del fattore stimolante la proliferazione dei fibroblasti che prende origine dai macrofagi venuti a morte per ingestione di polveri in notevole proporzione (Curran e Ager, 1962). La presenza di un simile agente, che stimola i fibroblasti a produrre collagene nelle colture *in vitro*, è stata dimostrata nel liquido nel quale è avvenuta la fagocitosi di polvere di silice da parte dei macrofagi (Heppleston e Styles, 1967).

Il fattore che esalta l'attività collagenosintetica dei fibroblasti è stato frazionato col materiale alipidico dei macrofagi (Webster *et al.*, 1967). Esso viene indicato come *fattore H* (da *Hydroxiprolina*), in quanto conduce alla sintesi di materiale proteico (collagene) che viene caratterizzato per la presenza di idrossiprolina (Heppleston, 1969).

Alla vecchia concezione dell'effetto stimolante dei composti quaternari d'ammonio, di tipo trimetilenammonio (Thomas) e di tipo colinico (Chèvremont), si è aggiunta quella recente relativa all'effetto esaltante la crescita delle cellule del t. di g., in particolare dei fibroblasti, da parte della 5-idrossitriptamina, poiché si è potuto constatare che questa sostanza esercita una potente azione stimolante sulla crescita di colture *in vitro* di fibroblasti (Boucheck e Alvarez, 1970).

Evoluzione del tessuto di granulazione

L'evoluzione del t. di g. è la graduale trasformazione in tessuto cicatriziale.

Il primo evento è la riduzione dei polimorfonucleati, con conseguente incremento dei mononucleati. Altro evento importante è la proliferazione dei fibroblasti, stimolati da vari fattori presenti nel t. di g. (v. sopra). I fibroblasti producono precursori solubili del collagene, i quali nelle condizioni locali del t. di g. si trasformano in collagene. Le fibre collagene comprimono le strutture circostanti, cellule e vasi, le quali vanno incontro ad atrofia. In definitiva si ha un tessuto fibroso collageneo, con cellule rare, rappresentate quasi esclusivamente da fibroblasti e fibrociti; spesso le fibre appaiono omogeneizzate, per degenerazione ialina (Spencer, 1968).

Nelle fasi più avanzate dell'evoluzione fibroblastica del t. di g. in tessuto cicatriziale si viene a formare una certa proporzione di fibre elastiche, differenziabili dalle fibre collagene anche mediante la microscopia elettronica (Williams, 1970).

Il tessuto cicatriziale ha un aspetto ben diverso dal t. di g.: la superficie, prima irregolare per la presenza dei « granuli », diviene liscia; per la scomparsa dei vasi il colorito si attenua progressivamente, sino a diventare pallido. Esso inoltre tende a retrarsi, col tempo, dando luogo a cicatrici che possono talora compromettere la funzionalità.

Bibliografia

- Ardoino L. A., Lo Monte G. *et al.*, *Arch. De Vecchi*, 1961, 35, 439.
 Berman L., Stulberg C. S., *Lab. Invest.*, 1962, 11, 1322.
 Boak J. L., Christie G. H. *et al.*, *Proc. R. Soc. Lond. (Biol.)*, 1968, 169, 307.
 Boivin A., Delaunay A., *Determinisme chimique des réactions cellulaires au sein des foyers d'infection bactérienne*, in Polonovski M., *Exposés annuels de biochimie médicale*, 1948, Masson, Paris.
 Boucheck R. J., Alvarez T. R., *Science*, 1970, 167, 898.
 Buechner F., *Patologia generale*, 1953, UTET, Torino.
 Caselli P., *Prog. Med.*, 1964, 20, 445.
 Cooke E. S., Fardon J. C., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1942, 75, 220.
 Csaba G., Hodinka L., Surján L., *Experientia*, 1969, 25, 735.
 Curran R. C., Ager J. A. M., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1962, 83, 1.
 Florey H. W., *General Pathology*, 1962, Luke, London.
 Heppleston A. G., Styles A., *Nature*, 1967, 214, 521.
 Heppleston A. G., *Br. Med. Bull.*, 1969, 25, 282.
 Ichikawa Y., Pluznik D. H., Sachs L., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1966, 56, 488.
 Ichikawa Y., Pluznik D. H., Sachs L., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1967, 58, 1480.
 Jones A. L., *Transplantation*, 1966, 4, 337.
 Koster F., McGregor D. D., *Science*, 1970, 167, 1137.
 Letterer E., *Allgemeine Pathologie*, 1959, Thieme, Stuttgart.
 Pearsall N. N., Weiser C. S., *The Macrophage*, 1970, Lea & Febiger, Philadelphia.

GRANULAZIONE TESSUTO

- Ross R., *Biol. Rev.*, 1968, **43**, 51.
Smith J. B., McIntosh G. H., Morris B., *J. Pathol.*, 1970, **100**, 21.
Spector W. G., Willoughby D. A., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1968, **96**, 389.
Virolainen M., Defendi V., *Dependence of Macrophage Growth in Vitro upon Interaction with Other Cell Types*, in Defendi V., Stoker M. eds., *Growth Regulating Substances for Animal Cells in Culture*, 1967, Wistar, Philadelphia.
Volkman A., Gowans J. L., *Br. J. Exp. Pathol.*, 1965, **46**, 50; 62.
Webster I., Henderson C. H. et al., *Some Biologically Active Substances Produced by the Action of Silica and Their Possible Significance*, in Davies C. N. ed., *Inhaled Particles and Vapours*, II, 1967, Pergamon, Oxford.
Wiener J., *Ultrastructural Aspects of Delayed Hypersensitivity*, in *Current Topics in Pathology*, 1970, Springer, Berlin.
Williams G., *J. Pathol.*, 1970, **102**, 61.
Williams D., Williams W. J., Williams J. E., *J. Pathol.*, 1969, **97**, 705.

PATRIO CASELLI

GRANULOCITI: v. SANGUE; AGRANULOCITOSI (I, 971); EOSINOFILIA E EOSINOFILOPENIA (V, 2279); LEUCOCITOSI E LEUCOPENIA; v. anche: IMMUNODEFICIENZE, deficit dei granulociti neutrofili.

GRANULOMA

F. *granulome*. - I. *granuloma*. - T. *Granulom*. - S. *granuloma*.

Definizione e generalità

Granuloma è il termine impiegato in patologia per designare alcune neoformazioni flogistiche a carattere produttivo, nodulare, costituite da tessuto di granulazione (v. GRANULAZIONE, TESSUTO DI). Il carattere nodulare è di significativa importanza per tenere distinti i g. dalle comuni flogosi produttive croniche, costituite da tessuto di granulazione a carattere diffuso. Sono pertanto da considerare g. tipici il tubercolo e il g. da corpi estranei (v.) in cui si riscontrano strutture monocellulari concentriche, disposte intorno a cellule giganti, come anche il g. macrofagico silicotico, costituito da elementi monocellulari, senza cellule giganti, aggregati generalmente in ammassi rotondeggianti nodulari. Inoltre vengono denominate reazioni granulomatose anche quelle infiammazioni croniche produttive costituite da tessuto di granulazione a carattere diffuso, con presenza di cellule giganti multinucleate disseminate.

I g. vengono distinti tradizionalmente in quattro tipi: aspecifici, specifici, da cause ignote e neoplastiformi. Al giorno d'oggi la contrapposizione fra g. specifici e aspecifici viene piuttosto criticata (Walter e Israel, 1963). Tuttavia i g. tubercolari, sarcoidosici, leprosi, sifilitici e micosici continuano ad essere tuttora denominati specifici soprattutto dagli istopatologi che li diagnosticano, in quanto la loro struttura è generalmente tanto caratteristica da consentirne l'individuazione in base agli aspetti istologici, anche senza i dati di analisi biologiche collaterali. Per i g. neoplastiformi il discorso è diverso. In realtà, alcune entità patologiche di questo gruppo, come il linfogranuloma di Hodgkin e la micosi fungoide, non possono essere più sistemate fra i veri g., poiché non sono processi infiammatori, ma reticolosi (Robb-Smith, 1964) che possono essere più convenientemente denominate neoplasie mesenchimali similgranulomatose (Caselli, 1964).

Attualmente i g. possono essere classificati su basi etologiche nel modo seguente:

- 1) da sostanze inorganiche solide e fluide;
- 2) da sostanze organiche esogene ed endogene;
- 3) da aculei, lisce e spine di echinodermi, pesci e ofidi e da spine di piante velenose;

4) da uova, larve e tessuti adulti di nematodi, cestodi e trematodi;

5) da puntura o morso di artropodi (insetti e aracnidi);

6) da miceti, schizomiceti, virus e protozoi;

7) da cause inapparenti (sconosciute).

Nell'ultimo gruppo sono comprese quelle entità patologiche non progressive delle quali non è ancora nota l'etiologia: ad es. la sarcoidosi (v.) e il granuloma eosinofilo (v. ISTIOCITOSI X).

Patogenesi

La patologia sperimentale ha dimostrato che si possono produrre flogosi croniche granulomatose nei più diversi animali, invertebrati e vertebrati. Tali infiammazioni croniche nodulari hanno talora più i caratteri di reazioni di incapsulazione che di reazioni granulomatose da corpi estranei (figg. 1 e 2). Le reazioni di incapsulazione, più frequenti negli animali inferiori, si producono anche negli animali superiori e nell'uomo, come accade intorno a certi materiali di protesi, quali il tantalio e altri metalli inerti, nonché materiali sintetici.

Generalmente particelle tanto piccole da poter essere fagocitate danno luogo a reazioni granulomatose istiocitarie macrofagiche senza cellule giganti, mentre particelle troppo grandi per poter essere assunte come tali stimolano la formazione di g. da corpi estranei a cellule giganti e la produzione di capsule fibrose (Tripp, 1970).

Importanti elementi patogenetici delle reazioni d'incapsulazione connettivale e di quelle granulomatose sono rappresentati dagli antigeni eventualmente presenti nel materiale che evoca le reazioni. Infatti la presenza di antigeni può sensibilizzare i tessuti, i quali reagiscono evidentemente in rapporto alla situazione immunitaria che si viene a determinare. Perciò dal punto di vista patogenetico è di grande valore la distinzione fra g. che si producono senza l'intervento di fattori immunologici e g. che sono espressione della cosiddetta ipersensibilità granulomatosa.

La presenza dell'antigene (particolato o colloidale poco solubile) in un distretto di tessuti porta all'accumulo di cellule sensibili (linfociti e leucociti eosinofili). I linfociti, venendo in contatto con l'antigene, sintetizzano materiale proteico capace di immobilizzare *in loco* le cellule monocitiche che essudano dal sangue. L'intervento di tale fattore, denominato appunto fattore inibitore della migrazione (MIF), impedisce

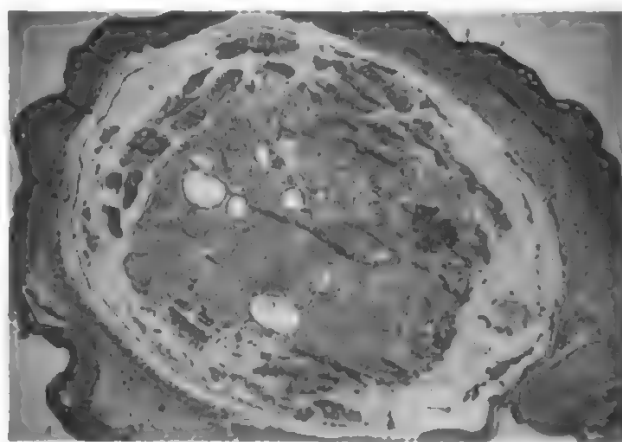


Fig. 1. Esempio di reazione di incapsulazione connettivale intorno a larva di muscide nell'ipoderma di *Rana esculenta*. Colorazione di van Gieson. (Originale dell'A.).

il passaggio dei monociti verso le vie linfatiche, favorendone l'accumulo *in loco*. Tale accumulo si realizza in forma di aggregati nodulari compatti, che costituiscono i g. In questa maniera il MIF linfocitico interviene nelle reazioni di ipersensibilità ritardata di tipo tubercolinico.

Esiste un'evidente correlazione fra la patogenesi allergica e la citologia dei g., nel senso che quanto maggiore è la componente allergica tanto più evidente risulta la proporzione di elementi epitelioidi. Vengono denominati g. *epitelioidi* quei g. nei quali gli elementi epitelioidi sono preponderanti sugli altri.

I g. tubercolari, sifilitici, leprosi, tubercoloidi e micosici sono tipiche espressioni dell'ipersensibilità granulomatosa.

Tuttavia non soltanto alcuni agenti infettivi, ma anche sostanze chimiche (composti di berillio e di zirconio) danno luogo a g. che insorgono su basi allergiche (Hardy, 1956; Rubin, Slepian, Weber e Neuhauser, 1956; V. GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI).

Altrettanto dicasi di alcuni agenti parassitari, in particolare uova di trematodi (Warren, Domingo e Cowan, 1967; Kellermeyer e Warren, 1970). Una notevole differenza fra i comuni g. da corpi estranei (ad es. da bilie di plastica) e i g. da uova di elminti risiede nel fatto che la timestomia precoce, la panirradiazione con raggi X e il trattamento con siero antilinfocitario non incidono sulla reazione granulomatosa da corpo estraneo, mentre attenuano notevolmente quella da uova di elminti.

I parassiti animali sono causa di reazioni granulomatoze sia per mezzo delle uova sia per mezzo dei tessuti delle forme embrionali e delle forme adulte, specialmente quando si verifica la morte dei parassiti nei visceri dell'ospite.

È alquanto interessante prendere in considerazione a tal proposito le lesioni tessutali prodotte dagli ascaridi. In particolare le infestazioni con uova di ascaridi del cane e del gatto (*Toxocara*) sono causa di reazioni granulomatoze epitelioidi con cellule giganti in vari tessuti viscerali, compreso quello nervoso centrale (Dent, Nichols, Beaver *et al.*, 1956). Tali lesioni rappresentano la fase finale del fenomeno della *larva migrans visceralis*, che consiste in una sindrome dovuta all'invasione dei visceri umani da parte di forme embrionali di ascaridi diversi dal comune verme parassita dell'uomo (*Ascaris lumbricoides*). Dopo che hanno migrato attraverso i visceri, le larve muoiono nella compagine dei tessuti e costituiscono un materiale verso il quale si producono reazioni focali granulomatoze allergiche, mentre sino a che le larve sono vive la reazione è appena accennata, di tipo flogistico cronico banale.

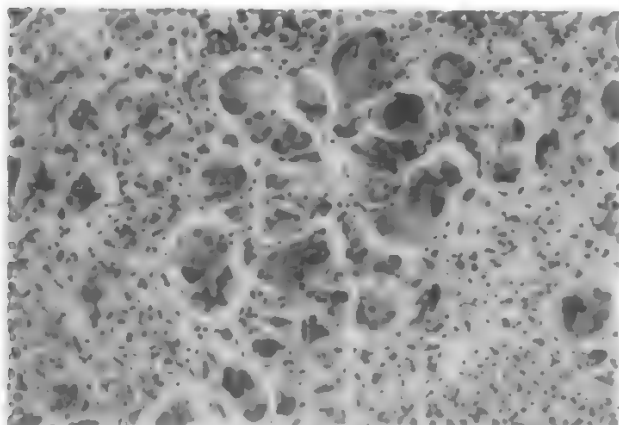


Fig. 2. Reazione granulomatosa da corpo estraneo. Si noti la ricchezza in cellule giganti multinucleate. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

Anche nelle infestazioni da *Ascaris lumbricoides* si hanno talora localizzazioni extraintestinali (erratismo ascaridico) di vermi adulti, i quali finiscono per venire a morte nella compagine dei tessuti e evocare reazioni granulomatoze allergiche.

Tuttavia le lesioni granulomatoze più frequenti da agenti parassitari sono indubbiamente quelle evocate dalle uova di platelminti e di aschelmini. In particolare risultano assai lesive per i tessuti le uova di trematodi. In realtà la capacità di evocare reazioni granulomatoze non è riferibile tanto alla larva contenuta nelle uova, quanto al materiale del guscio. Infatti, mentre la larva contenuta nell'uovo (miracidio) è capace di condizionare al massimo reazioni stromali d'incapsulazione, il guscio induce lesioni micronodulari epitelioidi con cellule giganti multinucleate, simili a tubercoli miliari o a noduli sarcoidosi o a g. istoplasmosici, con cui possono essere confuse, specialmente nel parenchima polmonare (Spencer, 1968).

Altre larve capaci di produrre lesioni necrotiche dei tessuti con reazioni granulomatoze sono quelle dei musci, responsabili delle *miasi* (v.).

Alquanto simili ai g. epitelioidi allergici sono, come composizione citologica epitelioidi, i g. da flogogeni colloidali, ad es. da silice colloidale (V. GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI; fig. 3).

Reazioni granulomatoze con intensa essudazione leucocitaria suppurativa si hanno in lesioni batteriche (v. ACTINOMICOSI) e in lesioni fungine (v. ad es.: CANDIDOSI [fig. 4]; CRIPTOCOCCOSI; CROMOMICOSI; SPOROTRICOSI).

Infine occorre dire poche parole circa la questione di come le infiammazioni croniche produttive tendano ad assumere carattere nodulare.

Tale questione può venire soddisfacentemente risolta in tutte quelle condizioni nelle quali il materiale flogogeno è in forma particolata, come è il caso dei noduli granulomatosi che vengono evocati dai corpi estranei. Un'altra situazione, di abbastanza facile intuizione, è quella di un focolaio necrotico dal quale si liberino sostanze flogogene: la loro diffusione nei tessuti circostanti finisce per condizionare un gradiente di concentrazione decrescente dal centro verso la periferia. I due aspetti considerati (lesioni nodulari da materiale particolato e da fenomeno necrotico) si riscontrano molto frequentemente e fino a poco tempo fa essi hanno rappresentato i modelli patogenetici più invocati nella spiegazione dell'insorgenza delle lesioni granulomatoze.

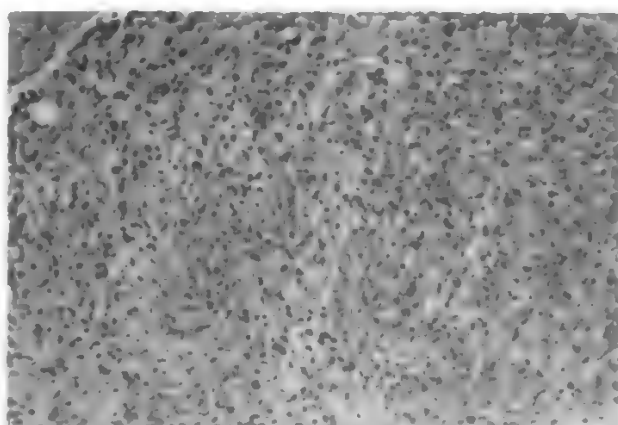


Fig. 3. Reazione granulomatosa macrofagica epitelioidi da silice colloidale. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

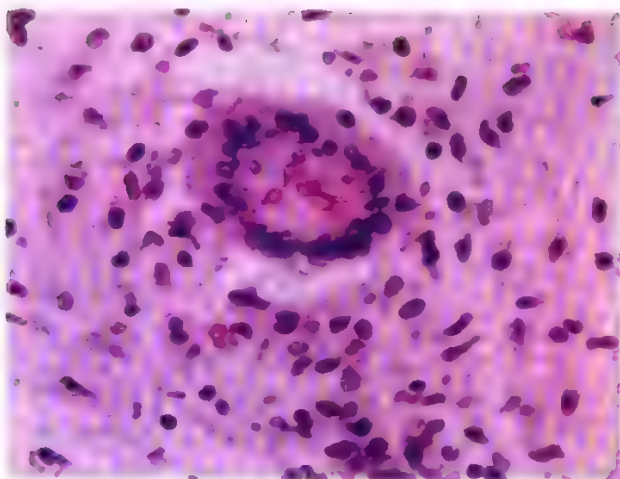


Fig. 4. Nodulo granulomatoso da *Candida albicans* in tessuto cerebrale umano. La presenza di elementi fungini nella cellula gigante di Langhans consente di distinguere questa lesione da quella tubercolare. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

Aspetti morfologici

Tipici g. epitelioidi (da bacilli tubercolari, da uova di schistosomi, da zirconio, etc.; figg. 5 e 6) sono considerati quelli costituiti da una formazione nodulare che presenta, in posizione centrale, un aggregato di cellule epitelioidi con o senza simplassmi multinucleati, e in posizione periferica una corona di elementi linfoidi nelle maglie di una cintura demarcante fibroblastica e fibrocitica. Le cellule epitelioidi hanno citoplasma abbondante e si presentano in aggregati colonnari che ricordano talora l'aspetto istologico degli elementi corticosurrenali; sono cellule alquanto attive metabolicamente: posseggono infatti un apparato di Golgi molto sviluppato, lamelle ergastoplasmatiche con ribosomi, lisosomi numerosi di varia grandezza, densi nucleoli e più mitocondri dei macrofagi (Gusek, 1964; Spector, 1969).

Osservati al microscopio elettronico gli elementi epitelioidi dimostrano una membrana cellulare alquanto frastagliata e spesso le digitazioni citoplasmatiche di elementi contigui sono ingranate fra loro in maniera intima; ciò spiega le immagini di fusioni rilevabili al microscopio ottico (falsa apparenza di cellule binucleate e multinucleate) e anche la formazione di simplassmi multinucleati, frequenti nelle reazioni granulomatoze.

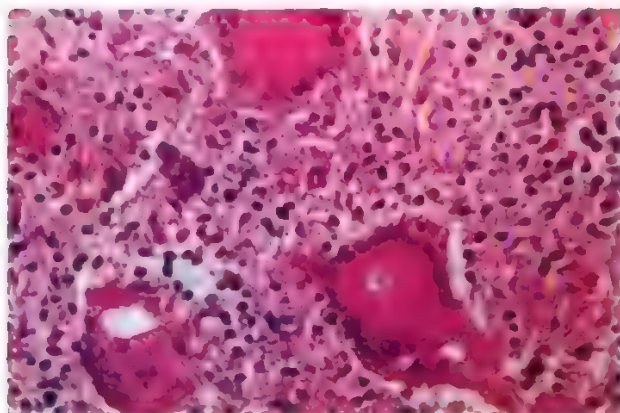


Fig. 5. Granuloma epitelioido con cellule giganti multinucleate. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

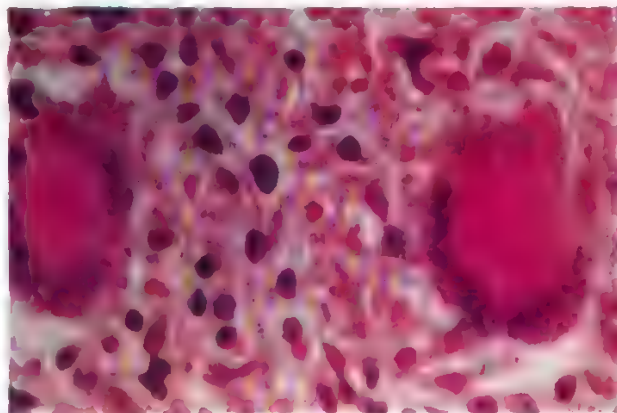


Fig. 7. Tipiche cellule giganti di Langhans. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

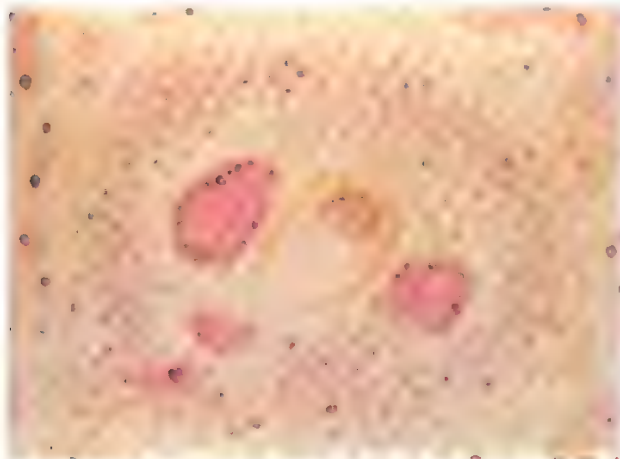


Fig. 6. Granuloma epitelioido gigantocellulare attorno a uovo di *Schistosoma*. Tessuto epatico. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

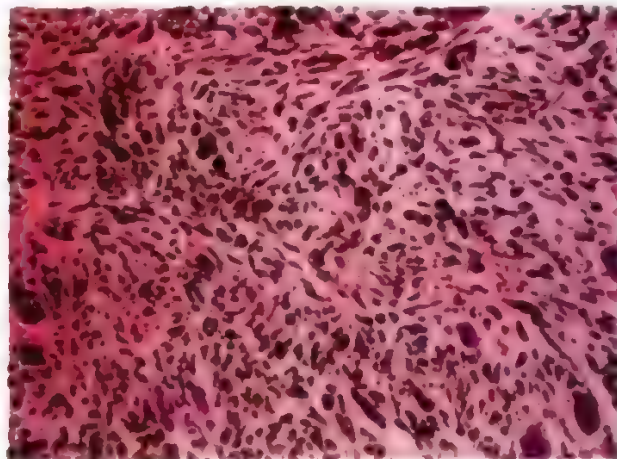


Fig. 8. Tumore bruno gigantocellulare: reazione granulomatosa con cellule giganti. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

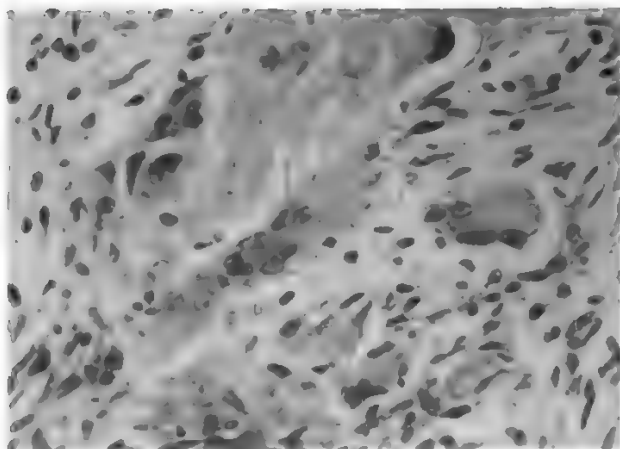


Fig. 9. Cellule giganti in g. da cheratina. Colorazione ematossilina-eosina. (Originale dell'A.).

In alcune reazioni granulomatoze le cellule giganti multinucleate sono numerose e di vario aspetto. Si distinguono fondamentalmente due tipi di cellule giganti: le *cellule di Langhans*, tipiche delle lesioni tubercolari, nelle quali i nuclei sono disposti alla periferia della cellula, a ferro di cavallo o a cerchio completo (fig. 7), e le *cellule giganti da corpo estraneo*, nelle quali i nuclei sono sparsi in tutta la cellula.

Anche nei g. tubercolari, tuttavia, le cellule giganti non sono tutte di tipo Langhans, ma si trovano spesso anche cellule giganti da corpo estraneo. Le cellule giganti hanno una vita alquanto lunga, ciò che spiega il loro frequente reperto nei g.

Anche nei g. bruni (per la notevole tesaurismosi emoderinica) delle ossa, processi granulomatosi neoplastiformi, denominati per lo più *tumori bruni gigantiocellulari*, si riscontra la presenza di cellule di volume cospicuo e della più diversa forma (fig. 8); ne sono stati distinti 3 tipi: uno giovane, a citoplasma scarso, pironinofilo, a intensa attività fagocitaria; uno maturo con citoplasma più abbondante ma meno pironinofilo, a scarsa attività fagocitaria; e uno invecchiato, con nuclei piennotici e attività fagocitaria assente (Bronzini, 1961).

Tuttavia le maggiori variazioni nel volume e nella forma delle cellule giganti si riscontrano nei simplassmi di alcuni g. da corpi estranei; in quelli da cheratina, ad es., sono anche presenti cellule di forma allungata, a contorno maldefinito e a nuclei di vario volume e di diverso grado di basofilia (Caselli, 1964; fig. 9).

Una forma di reazione granulomatosa a cellule epitelioidei, senza necrosi caseosa, si ha nella malattia da graffio di gatto (v. LINFOTECULOSI BENIGNA DA INOCULAZIONE).

Ricambio cellulare

Un problema che solo in anni relativamente recenti ha potuto essere affrontato sperimentalmente è quello del ricambio cellulare delle raccolte essudative in genere e delle reazioni granulomatoze in particolare.

Marcando i nuclei con timidina tritiata è stato possibile raccogliere dati sulla proporzione di cellule che arriva dal sangue, attraverso la parete delle venule e delle piccole vene, nei focolai infiammatori, e su quella che li abbandona passando nei linfatici (Spector, 1970; Smith, Pedersen e Morris, 1970). Si è così potuto constatare che nelle reazioni granulomatoze allergiche il ricambio cellulare è molto intenso, mentre nelle altre reazioni granu-

lomatoze, ad es. in quelle da corpi estranei, il rinnovamento cellulare è ca. 100 volte inferiore.

Pertanto si debbono distinguere g. *ad alto ricambio cellulare* (g. allergici e g. da materiale estraneo molto tossico, quale la silice), da g. *a basso ricambio cellulare* (reazioni granulomatoze da materiale estraneo non tossico e alcune reazioni neoplastiformi). È ovvio che fra i due tipi estremi esiste tutta una serie di tipi di g. a caratteri intermedi (Ryan e Spector, 1969).

Bibliografia

- Bronzini E., *Arch. De Vecchi Anat. Patol.*, 1961, **35**, 489.
Caselli P., *Prog. Med.*, 1964, **20**, 445.
Dent J. H., Nichols et al., *Am. J. Pathol.*, 1956, **32**, 777.
Epstein W. L., *Progr. Allergy*, 1967, **11**, 36.
Gusek W., *Med. Welt*, 1964, **15**, 850.
Hardy H. L., *Am. Rev. Tubercol.*, 1956, **74**, 885.
Kellermeyer R. W., Warren K. S., *J. Exp. Med.*, 1970, **131**, 21.
Robb-Smith A. H., *The Classification and Natural History of the Lymphadenopathies*, in Pack, Ariel, *Lymphomas and Related Diseases*, 1964, Harper & Row, New York.
Rubin L., Slepian A. H. et al., *J.A.M.A.*, 1956, **162**, 953.
Ryan G. B., Spector W. G., *Br. J. Pathol.*, 1969, **99**, 139.
Sell S., *Immunology, Immunopathology and Immunity*, 1975, 2 ed., Harper & Row, New York.
Shelley W. B., Hurley H. J., *Nature*, 1957, **180**, 1060.
Smith J. B., Pedersen C. N., Morris B., *Ser. Haematol.*, 1970, **3**, 17.
Spector W. C., *Int. Rev. Exp. Pathol.*, 1969, **8**, 1.
Spector W. C., *Ser. Haematol.*, 1970, **3**, 132.
Spencer H., *Pathology of the Lung*, 1968, Pergamon, Oxford.
Tripp M. R., *J. Reticuloendothel. Soc.*, 1970, **7**, 173.
Walter J. B., Israel M. S., *General Pathology*, 1963, Churchill, London.
Warren K. S., Domingo E. O., Cowan R. B. T., *Am. J. Pathol.*, 1967, **51**, 735.

PATRIO CASELLI

GRANULOMA ANULARE

Sin.: eritema circinato della mano; eritema iris a forma cronica; eritematosclerosi del dorso della mano; neoplasia circinata e nodulare; *lichen anularis*. - F. *granulome annulaire*. - I. *granuloma anulare*. - T. *Granuloma anulare*. - S. *granuloma anular*.

Sintomatologia

Il granuloma anulare è una dermatosi cronica benigna che si manifesta con maggior frequenza al dorso della mano e sulle facce dorsali e laterali delle dita (fig. 1), ma può interessare anche le caviglie, la faccia dorsale del polso e del piede e, più raramente, quella del gomito e del ginocchio, la nuca, il viso, le natiche, il prepuzio. Le lesioni elementari sono papulo-nodulari, generalmente rotondegianti, grosse come un capo di spillo e fino alle di-



Fig. 1. G. a. (Originale dell'A.).

GRANULOMA ANULARE

menzioni di un piccolo pisello, nettamente circoscritte, almeno all'inizio e rilevate sul piano cutaneo, di colore biancastro o roseo-pallido, a superficie convessa oppure piana o leggermente depressa, ricoperta da epidermide liscia e un po' assottigliata; la consistenza è dura.

Per estensione centrifuga o per giustapposizione esse vengono successivamente a comporre, nelle forme tipiche, una o poche chiazze nummulari circondate con orlo rilevato moniliforme o continuo, circoscrivente, completamente o in parte, una zona centrale d'aspetto normale oppure leggermente depressa, di colore roseo-violaceo o leggermente pigmentato. Le lesioni, a sviluppo ed evoluzione lentissimi di mesi o anni, facilmente recidivanti, non determinano sintomi soggettivi. Oltre a queste forme, più tipicamente giovanili, se ne possono osservare altre disseminate e anche generalizzate, a lesioni atipiche, abortive (non circondate) o giganti, eritematose, lichenoidi, cheloidi, squamose, verrucoidi, sottocutanee, « perforanti », tubercolo-gommose, etc., a localizzazioni eccezionali (palmare, al cuoio capelluto, etc.).

Anatomia patologica

Le alterazioni consistono in aree di ialinosi e necrobiosi del connettivo dermico, specialmente dello strato medio (che nei casi tipici sono ben circoscritte e facilmente identificabili al centro della lesione; più comune è però il riscontro di piccoli ed anche minimi focolai sparsi di degenerazione incompleta del collagene), circondate da un infiltrato infiammatorio costituito da linfociti, istiociti, fibrociti, cellule epiteloidi e plasmacellule (in qualche caso anche da cellule giganti da corpo estraneo e più raramente da granulociti). A seconda della prevalente popolazione cellulare dell'infiltrato infiammatorio sono stati distinti vari tipi istologici del g. a. (a tipo d'infiltrazione linfocitaria, di gran lunga il più frequente; a tipo di granuloma « a palizzata »; a tipo di noduli epiteloidi, il più raro). A carico dei minuti vasi ematici si osservano diffusi fenomeni di endo-, meso- e perivasculite con ispessimento e necrosi parietale ed obliterazione del lume, oltre a dilatazione e neoformazione di capillari. Istochimicamente si ha reazione positiva per la mucina in corrispondenza dei focolai di necrosi ed anche tra i fasci collagene conservati. Idrolasi ed esterasi risultano abbondantemente presenti, suggerendo il tipo prevalentemente mono-istiocitario della reazione infiammatoria, dato confermato anche dai rilievi ultrastrutturali (g. a.: « malattia istiocitaria »). Piccole quantità di lipidi extracellulari possono incostantemente riscontrarsi nelle aree necrobiotiche, nelle pareti vasali e negli spazi linfatici perivasali. Mediante immunofluorescenza diretta si rivela la presenza costante e massiva di fibrina (a localizzazione, almeno primitivamente, non vasale) nelle aree granulomatose e necrobiotiche, in qualche caso di IgM e C₃ in corrispondenza dei vasi minuti della rete superficiale e della giunzione dermoepidermica, dove si è potuto localizzare anche del fibrinogeno.

Diagnosi

Nonostante l'aspetto, di solito caratteristico, il g. a. deve talora essere differenziato da varie altre forme, quali certe manifestazioni isolate e figurate del *lichen ruber*, da noduli leprosi, dalla varietà centrifuga atrofizzante del sarcoide di Boeck-Schaumann, da taluni aspetti della *necrobiosis lipidica diabetorum* (cui il g. a. si ricollega singolarmente anche per le alterazioni istologiche e istochimiche), dall'*erythema elevatum diutinum* (per la varietà non circondata e ipertrofica del g. a.), dai noduli reumatoidi (per il g. a. a sede ipodermica), dal granuloma disciforme di Miescher, dalle tuberculidi papulonecrotiche (per la varietà perforante del g. a. generalizzato). Istologicamente il g. a. si distingue dalla *necrobiosis lipidica*, oltre che per la minore abbondanza di depositi lipidici, per la minore gravità delle alterazioni vasali obliterative. Queste ultime sono ancora più diffuse nel granuloma

disciforme, e caratterizzate in particolare da degenerazione ialina delle pareti vasali nell'*erythema elevatum diutinum*.

Etiopatogenesi

La causa del g. a. è sconosciuta, probabilmente diversi agenti etiologici interferiscono su un terreno geneticamente predisposto. I citati rilievi istologici, istochimici ed ultrastrutturali, nonché ulteriori studi immunologici, suggeriscono una patogenesi coinvolgente i meccanismi di sensibilità ritardata ed i processi emocoagulativi locali. Il riscontro delle alterazioni vascolari e della presenza di immunoglobuline ha fatto sostenere anche l'ipotesi di una patogenesi vasculitica mediata da immunoglobuline. L'associazione col diabete mellito è stata confermata soltanto per un certo numero di casi di g. a. disseminato degli adulti.

Terapia

Infiltrazioni intralesionali di sospensioni acquose di triamcinolone, metilprednisolone. Nelle forme disseminate sono stati usati gli antimalarici di sintesi ed eccezionalmente, in casi particolari di g. a. generalizzato, resistente ad altra terapia, il clorambucile (4 mg *pro die* per varie settimane).

Bibliografia

- Abufalia J. et al., *Dermatol. Esp.*, 1977, 2, 25.
Dahl M. V. et al., *Arch. Dermatol.*, 1977, 113, 463.
Kossard S., Winkelmann R. K., *Arch. Dermatol.*, 1978, 114, 216.
Rhodes R. L. et al., *Br. J. Dermatol.*, 1966, 78, 532.
Romaine R. et al., *Arch. Dermatol.*, 1968, 98, 152.
Umbert P. et al., *Br. J. Dermatol.*, 1976, 95, 481.
Umbert P., Winkelmann R. K., *Br. J. Dermatol.*, 1976, 95, 487.
Umbert P., Winkelmann R. K., *Arch. Dermatol.*, 1977, 113, 1681.

ALDO BACCAREDDA-BOY

GRANULOMA APICALE: V. PARODONTITI.

GRANULOMA BENIGNO: V. SARCOIDOSI.

GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI

F. *granulome par corps étrangers*. - I. *foreign bodies granuloma*. - T. *durch Fremdstoffe Granulom*. - S. *granuloma de cuerpos extranjerios*.

SOMMARIO

Definizione e classificazione (col. 652). - Oleomi (oleogranulomi, elcidiomi, elaiomi, paraffinomi, vasellinomi, lipogranuloma « artificiale ») (col. 654). - Granuloma da silice (granuloma silicotico, granuloma da silicati) (col. 655). - Granuloma da berillio (col. 656). - Granuloma da zirconi (col. 656). - Altri granulomi da corpi estranei (col. 657).

Definizione e classificazione

Con il termine *granuloma da corpi estranei* s'intende una reazione cronica granulomatosa epitelioide e giganto-cellulare (- cellule giganti da corpo estraneo) caratterizzata dalla formazione di vaste nodosità ipodermiche a limiti sfumati o di elementi similisarcoidei papulonodulari, dermici o dermoipodermici con impegno epidermico variabile; dovuta alla penetrazione (occasionale, professionale o volontaria) e alla persistenza in sito di corpi estranei di vario tipo e natura. Questa definizione estensiva comprende, forse provvisoriamente, i g. da c. e. in senso stretto, presumibilmente inerti dal punto di vista chimico (come particelle di metallo o di carbone, aghi, schegge

Fig. 1. Paraffinoma ulcerato.



di legno, etc.); i granulomi chimici della cute (Helwig) e cioè quelli determinati da sostanze chimicamente attive e quelli dovuti a un meccanismo irritativo di tipo allergico (berillio, zirconio, silicio, etc.). Quest'ultimo aspetto immunologico appare in particolare del tutto insufficientemente considerato nella trattatistica.

La definizione estensiva non permette comunque, a nostro parere, di trattare insieme tutti i g. da c. (o da sostanze) e., se non da un punto di vista morfologico-clinico. Si tratta infatti — con poche variazioni, alle quali accenneremo successivamente, trattando dei singoli quadri — di due tipi clinici: 1) nodosità o masse dermoipodermiche, a margini indistinti, di consistenza dura parenchimatosa o molle, talvolta fluttuante, che prelude all'ulcerazione, variamente dolenti o del tutto insensibili, a superficie normale o bianco-marmorea o eritemato-cianotica, integra o ulcerata (ad es. paraffinoma ulcerato [fig. 1]); 2) elementi papulonodulari rilevati sul piano cutaneo, similсарcoidei, isolati o riuniti in placche, di consistenza elastica o molle o fibromatoide, di colore roseo, rosso-giallastro, rosso-bruno o violaceo (fig. 2). Qualche volta questi elementi appaiono allineati in strie parallele che ricordano il meccanismo traumatico che li ha provocati (ad es. granuloma silicotico da caduta da bicicletta), altre volte simulano le metastasi cutanee di un carcinoma e, soprattutto, le manifestazioni cutanee della sarcoidosi.

Anche la terapia può essere trattata unitariamente: l'escissione chirurgica del granuloma, quando è facilmente realizzabile, è il trattamento di elezione. Antibiotici e corticosteroidi (questi anche intralesionali) possono essere utilizzati.

Ciò premesso e in difetto di una classificazione soddisfacente, dovremo trattare separatamente, per la loro diversità etiologica, patogenetica e talora istopatologica, i seguenti g. da c. (o da sostanze) e.:

- a) oleomi;
- b) granulomi da silice;
- c) granulomi da berillio;
- d) granulomi da zirconio;
- e) altri g. da c. e.

Oleomi (oleogranulomi, eleidomi, elaiomi, paraffinomi, vassellinomi, lipogranuloma « artificiale »)

Sono noduli, nodosità, « piastroni », infiltrati ipodermici o dermoipodermici, più spesso avvicinabili al 1° tipo descritto sopra, provocati dall'introduzione di materiale lipidico che non si riassorbe, costituendo un vero e proprio corpo estraneo intorno al quale si sviluppa una reazione lipofagica. Tali infiltrati, di consistenza duro-elastica, non dolenti in una lenta prima fase asfegmasica in cui la cute sovrastante si mostra di colore bianco-roseo o bianco-giallastro, con zone cianotiche, talora teleangectasiche, possono (anche dopo mesi e anni) « riscaldarsi », divenire flogistici, con superficie arrossata per eritema vivace, calda o lucida, erisipelatoide. Possono infine rammollirsi, ulcerarsi, fistolizzarsi.

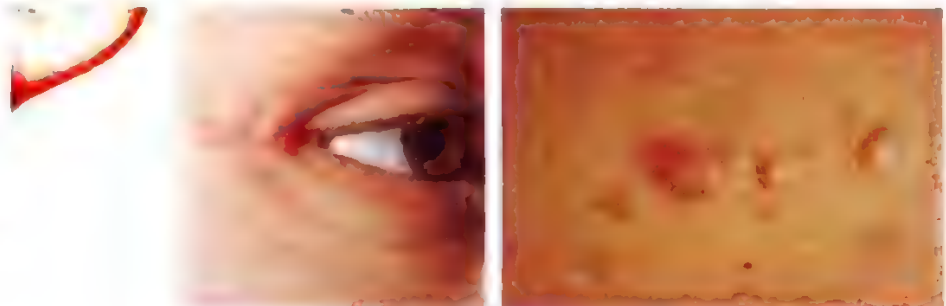
Sono localizzati al volto, al petto (donne, omosessuali), ai genitali maschili, per discutibili trattamenti cosmetologici correttivi o alle cosce e alle natiche per iniezioni di medicamenti in mezzo oleoso (eleidomi). Altre localizzazioni « rivelatrici » sono quelle della regione del ginocchio e del collo del piede (paraffinomi da autolesionismo per sfuggire al servizio militare [fig. 1]), del dorso della mano sinistra (lipogranulomi professionali da ingrassatori per auto o *grease-gun-injury*), perianali neoplastiformi (da iniezioni locali antiemorroidali).

Spesso, in molte di queste forme l'iniezione di materiale lipidico risale a molto tempo prima (mesi, anni) dall'insorgenza del granuloma e delle sue complicazioni flogistiche, infettive, ulcerative, ed è seguita da un decorso cronico indefinito.

Il materiale causale è molto vario: oli minerali come paraffina leggermente riscaldata, olio di paraffina; oli animali (olio di fegato di merluzzo) o vegetali (olio di olive, olio di mandorle, olio canforato), etc. Gli oli vegetali, che possono riassorbirsi, hanno una minore capacità di creare il granuloma.

Le lesioni istologiche, prevalentemente sottocutanee, mostrano, a piccolo ingrandimento, ampi e numerosissimi vacuoli, alcuni dei quali presentano ancora gocce di olio all'interno, conferendo il cosiddetto « aspetto a formaggio svizzero ». Un infiltrato perivascolare linfocitario e plasmacellulare e, successivamente, cellule epiteliali, cellule giganti da corpo estraneo e fibrosi, completano il quadro istopatologico, spesso con aspetto tubercoloide o similсарcoideo.

Fig. 2. G. da c. e., che si presentano come elementi papulonodulari isolati.



Granuloma da silice (granuloma silicotico, granuloma da silicati)

La silice (biossido di silicio) colloidale all'1%, introdotta sperimentalmente nella cute, provoca la formazione di un granuloma.

Nella patologia spontanea si possono avere analoghe manifestazioni cutanee per l'introduzione occasionale o professionale di piccoli frammenti di pietra silicea (selce), quarzo, mattoni, sabbia (specialmente di mare), ghiaia, terra, etc. Parte della silice contenuta nei suddetti materiali si trasforma nella cute in silice colloidale (dimostrabile in un frammento biotico mediante microincenerimento, idrolisi acida, illuminazione in campo oscuro) dando origine alla formazione del granuloma, con meccanismo patogenetico non chiarito ma presumibilmente analogo a quello del lipogranuloma, con particolari somiglianze e punti di contatto con la sarcoidosi (*sarcoid-like reactions*).

Dal punto di vista morfologico-clinico il granuloma silicotico può presentarsi con ambedue i tipi del g. da c. e. (v. sopra), ma è molto caratteristico il 2° tipo con formazione di elementi papulonodulari rosso-violetti, con disposizione figurata, ad es. lineare, eventualmente a linee parallele lungo le zone già escoriate nel corso di un vecchio traumatismo che ha provocato contemporaneamente l'inclusione di microframmenti di terra o di pietra, etc., contenenti la silice.

L'*asbesto* (o amianto), un gruppo di silicati specialmente di Mg e Ca, può provocare con lo stesso meccanismo analoghi granulomi, talvolta collegati con la relativa affezione sistemica professionale (asbestosi).

Il *granuloma da talco* può essere compreso in questo capitolo essendo il talco un *silicato* idrato di magnesio che, tra l'altro, spesso contiene come impurità anche piccole quantità di nichel, ferro e alluminio. Con analoga morfologia e istopatologia dei precedenti può essere provocato dal talco presente sui guanti del chirurgo che penetra nella ferita operatoria, simulando talvolta metastasi cancerose insorgenti nell'ambito della conseguente cicatrice.

Analogamente sono stati descritti granulomi sul moncone ombelicale del neonato, o in cicatrici, esito di foruncoli incisi e drenati, per medicazioni di polveri contenenti talco.

Il *granuloma da polvere sulfamidica* si presenta come una forma del tutto analoga alla precedente per genesi e caratteri morfologici: è verosimilmente in rapporto con l'eccepiante inerte presente nei preparati ma pone anche il problema di una eventuale associata sensibilizzazione da sulfamidici.

Dal punto di vista istopatologico il granuloma silicotico mostra infiltrati ben limitati di cellule epitelioidi, cellule giganti, linfociti; un quadro molto simile al sarcoide, dal quale si può distinguere per reperti di necrosi tessutale parcellare che non sempre però sono presenti. I microcristalli birifrangenti di silice possono essere riconosciuti con l'esame in luce polarizzata.

Secondo Shelley e Hurley il granuloma da silice (insieme a quelli da stearato di sodio e da palmitato di sodio) rappresenterebbe il tipico esempio di granuloma dovuto non a fenomeni immunoreattivi (che vedremo essere alla base dei granulomi da berillio e da zirconio), ma a semplici fenomeni di fagocitosi di un materiale in fase colloidale. Infatti secondo questi due AA., ad un attento esame è possibile mettere in evidenza cellule mononucleate rigonfie per il materiale colloidale ingerito, diverse dalle cellule epitelioidi che caratterizzano l'istologia del granuloma da berillio e da zirconio. Le prime

hanno infatti nucleo più piccolo, spesso dentellato, più poliedrico e più basofilo di quello delle vere cellule epitelioidi; esse sarebbero deputate alla fagocitosi ed alla eliminazione del materiale fagocitato che, nel caso della silice colloidale, appare di lungo e difficile smaltimento.

Granuloma da berillio

Indipendentemente da tutte le altre possibilità patologiche professionali o extraprofessionali (dermatite da contatto, ulcere cutanee, berilliosi polmonare e oculare, sospetta azione carcinogenetica), il berillio, specialmente con i suoi composti insolubili o poco solubili, come l'ossido, può produrre granulomi cutanei. Essi sono dovuti all'inoculazione professionale o occasionale nella cute (ad es.: rottura di lampade fluorescenti e introduzione di frammenti di sostanze fosforescenti contenenti berillio) di questi composti, con formazione (dopo settimane, mesi o anni) di noduli similisarcoidei o fibromatoidi, talora ulcerati.

La patogenesi può essere chimica irritativa (aggressione diretta) o allergeo-immunologica (*immune granuloma*) con istologia tipica e diversa da quella descritta per il granuloma da silice: nidi di tipiche cellule epitelioidi, cellule giganti, minima infiltrazione linfocitaria, assenza di necrosi caseosa. Possono anche essere messi in evidenza «cristalli birifrangenti» intracellulari e il berillio può essere identificato spettrograficamente.

Nel granuloma allergico da berillio assume grande valore una specifica risposta ad un adeguato test cutaneo nei riguardi di un composto di berillio. Particolarmente significative sono apparse in questo senso le risposte a test epicutanei con solfato o nitrato di berillio all'1% che a 48 h hanno aspetto eczematoso e nel giro di 3-4 settimane evolvono in veri e propri microgranulomi a cellule epitelioidi. Le iniezioni intradermiche di solfato di berillio solubile (3 gamma) o di ossido di berillio (1 gamma) evocano invece una risposta solo granulomatosa. Questi test, di grande importanza per l'interpretazione patogenetica, devono essere introdotti con grande cautela nella routine diagnostica per le possibilità, sostenute da molti AA., di indurre nei soggetti normali una sensibilizzazione, o di suscitare in organismi malati l'esacerbazione di una berilliosi polmonare.

Granuloma da zirconio

Un'eruzione di piccole formazioni papulonodulari, fisse, consistenti, lucenti, carnose, rosso-brune o giallo-mela, similisarcoidee, localizzate all'ascella, che persistono per mesi e anni, può far pensare a granulomi da sensibilizzazione ad un sale di zirconio (lattato di sodio e zirconio) contenuto in alcuni deodoranti.

Granulomi da zirconio sono stati peraltro osservati anche per motivi professionali e, negli U.S.A., per l'uso di preparazioni topiche (creme, lozioni), specialmente a base di ossido di zirconio, usato come antidermatite da *Rhus* (*poison ivy dermatitis*), un genere di pianta.

La sensibilizzazione a livello ascellare può essere favorita da piccole abrasioni provocate dalla rasatura, da eccessivi lavaggi e frizioni, dal sudore.

Il granuloma allergico da sali di zirconio è stato provocato sperimentalmente nell'uomo ma non nell'animale; un granuloma non allergico, con le caratteristiche diverse già descritte, può essere provocato con iniezioni intradermiche di un sale di zirconio molto concentrato (ad es. lattato di zirconio al 4%).

L'istopatologia è analoga a quella descritta per i granulomi allergici da berillio (v. sopra), ma senza possibilità

di dimostrare il materiale estraneo, anche con esame in microscopia a luce polarizzata.

La sensibilizzazione allo zirconio può essere messa in evidenza con l'iniezione intradermica di sale di zirconio (diluente 1:10.000); la risposta papulonodulare può comparire dopo 2 settimane e svilupparsi in un vero granuloma che permane molto a lungo (da qualche mese a due anni).

Altri granulomi da corpi estranei

È evidente che qualunque corpo estraneo, quali quelli citati nella premessa classificativa, può dar luogo, se introdotto nella cute, ad un g. da c. e. In questo paragrafo vogliamo accennare a qualche caso particolare.

Sali di mercurio e di bismuto iniettati nel corso di vecchi trattamenti antiluetici, il mercurio inoculato nella cute da frammenti di un termometro rotto, il solfuro di mercurio (rosso), l'ossido di cromo (verde), l'alluminato di cobalto (blu) usati per i tatuaggi colorati possono provocare reazioni granulomatoze ai metalli.

I granulomi da punture d'insetto e da spine di riccio di mare hanno la stessa genesi: l'introduzione, la rottura e la permanenza nella cute rispettivamente di un frammento di pungiglione d'insetto o di un aculeo di riccio di mare. È stata segnalata da Meneghini la possibilità di un test intradermico con estratti idroalcolici degli aculei dell'echinoderma, con risposta positiva in due pescatori. Granulomi possono essere prodotti anche dalle spine di una stella di mare: l'*Acanthaster planci*.

Noduli granulomatosi sottocutanei, da considerare veri g. da c. e., sono quelli riscontrati, ad es., nei barbieri e nei mungitori, ma ve ne sono anche di occasionali ed extra-professionali, dovuti alla penetrazione di monconi di peli o capelli. Si riscontrano principalmente nei solchi interdigitali delle mani e dei piedi, e in sede perianale, e sono spesso associati a processi suppurativi e microlistolosi (*barber's hairs sinus*, *milker's sinuses* o *granulomatosis fistulosa interdigitalis*, *hair sinuses of the feet*, *anogenital pilonidal sinuses*).

Bibliografia

- Degos R., *Dermatologie*, 1973, Flammarion, Paris.
Fisher A. A., *Contact Dermatitis*, 1973, Lea & Febiger, Philadelphia.
Fitzpatrick T. B. et al., *Dermatology in General Medicine*, 1971, McGraw-Hill, New York.
Helwig E. B., *Milit. Surg.*, 1951, 109, 540.
Meneghini C. L., Gianotti F., *Dermatologica*, 1964, 128, 38.
Montgomery H., *Dermatopathology*, 1967, Harper & Row, New York.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
Shelley W. B., Hurley H. J. Br. *J. Dermatol.*, 1958, 70, 75.
Shelley W. B., Hurley H. J., *The Immune Granuloma: Late Hypersensitivity to Zirconium and Beryllium*, in Samter M. et al. eds., *Immunological Diseases*, 1, 1971, Little, Brown, Boston, p. 722.
Smith M. G. H., *Br. Med. J.*, 1964, 2, 918.

EMILIANO PANCONESI

GRANULOMA EOSINOFILO

F. *granulome eosinophile*. - 1. *eosinophilic granuloma*. - T. *eosinophiles Granulom*. - 5. *granuloma eosinófilo*.

Il granuloma eosinofilo è una malattia a decorso benigno caratterizzata da infiltrati di eosinofili e cellule istiocitarie che si localizzano prevalentemente alle ossa e alla cute. Le lesioni caratteristiche della malattia possono essere uni- o multifocali. Il g. e. multifocale si identificerebbe con la malattia di Hand-Schüller-Christian. Il g. e. colpisce prevalentemente bambini o giovani adulti di sesso maschile, anche se non mancano descrizioni nella sesta e settima decade di vita.

Questa condizione morbosa, insieme alla malattia di Hand-Schüller-Christian e alla malattia di Letterer-Siwe, viene inquadrata nel gruppo delle istiocitosi X, cui si rimanda per una più ampia trattazione (v. ISTIOCITOSI X).

RED.

GRANULOMA EOSINOFILO DEL VISO

Sin.: granuloma facciale; granuloma eosinofilo della pelle; reticulogranuloma eosinofilo semplice della cute; granuloma facciale con eosinofilia.

Il granuloma facciale è un'entità clinica che per la topografia, le peculiarità cliniche, la caratteristica struttura istologica possiede un'indiscutibile autonomia nosologica. Si tratta di una lesione benigna della pelle del viso con eritema a placche, di etiologia sconosciuta, descritta da Nanta e Gradat nel 1937, illustrata da Wigley nel 1945 e definita da Lever e Leeper nel 1950. In particolare, esso è nettamente distinto dal granuloma eosinofilo delle ossa, il quale, con la malattia di Letterer-Siwe e la malattia di Hand-Christian-Schüller, costituisce un gruppo unico di una patologia simile espressa in differenti età e denominata istiocitosi X (v.).

Le espressioni cliniche del granuloma facciale sono costituite da macchie, chiazze e papule eritematose, infiltrate, isolate, della grandezza che va da pochi millimetri ad alcuni centimetri, uniche e grandi o multiple e di piccole dimensioni, localizzate quasi esclusivamente al viso. Il colore di queste chiazze può variare da un rosso intenso ad un rosso-bruno; hanno consistenza duroelastica (fig. 1).

L'evoluzione delle chiazze è cronica ma con possibilità di modificazioni; senza squame o croste o ulcerazioni in superficie. In genere non esistono sensazioni soggettive né locali né generali. I soggetti colpiti sono in prevalenza di età media o adulta. Sembra esista una preferenza per il sesso maschile. La regressione a volte spontanea, le recidive, la varia sensibilità all'ambiente, la resistenza alle più varie terapie, la sensibilità alla luce solare, ne rendono a volte difficile la differenziabilità dal lupus eritematoso discoide, dalla sarcoidosi, dalla linfadenosi benigna della cute, dall'*erythema elevatum diutinum*, dall'esantema fisso, dalla lebbra, dalla micosi fungoide, dal granuloma anulare, dall'orticaria pigmentosa, dal linfosarcoma, dal morbo di Bowen, etc.

Il rilievo istologico, viceversa, è molto caratteristico. L'epidermide è spesso appiattita e assottigliata. Una tenue banda, indenne da infiltrazioni nel derma superficiale, divide lo strato basale dall'infiltrazione granulomatosa, che si estende dal derma medio al profondo. L'infiltrato cellulare è costituito da linfociti, leucociti neutrofili ed eosinofili mono- o polinucleati nonché da plasmacellule e istiociti. Non esistono né atipia né immaturità cellulare.

Nelle lesioni recenti l'infiltrato è piuttosto perivascolare, in quelle più croniche è compatto e più diffuso.

La trama connettivale, nelle zone periferiche del granuloma, contiene spesso leucociti degenerati, spezzati, e materiale frammentario di nuclei di leucociti. Il connettivo, in tali zone, è spesso fibrotico.



Fig. 1. Granuloma eosinofilo del viso: chiazze e papule eritematose plurime di diverse dimensioni. (Osservazione Cavallieri).

GRANULOMA EOSINOFILO DEL VISO

L'etiopatogenesi del granuloma facciale non è chiara e le ipotesi oscillano su varie causalità possibili. La causalità traumatica è avvantaggiata dall'abituale localizzazione al viso della lesione e spesso anche dalle notizie anamnestiche rilevate dalla casistica.

Un'ipersensibilità zonale a vari elementi sia microbici sia medicamentosi, sia anche a stimoli luminosi, è stata invocata da altri AA.

Il granuloma facciale è piuttosto resistente alla terapia e in particolare ai raggi X e tale resistenza costituisce anche una nota caratteristica e spesso discriminante in diagnostica differenziale con altre dermatosi simili. La corticoterapia locale è stata usata con varia fortuna, più validamente efficace se usata per infiltrazioni intradermiche intralesionali. A volte, anche l'uso di antimalarici di sintesi ha sortito effetto benefico.

Bibliografia

- Johnson W. C., Higdon R. S., Helwig E. B., *Arch. Dermatol.*, 1959, **79**, 42.
Pedace F. J., Perry H. O., *Arch. Dermatol.*, 1966, **94**, 387.
Prandina L., Costantini G., *Cronache Ist. Dermatol. Immacolata*, 1959, **2**, 3.

RINO CAVALIERI

GRANULOMA GANGRAENESCENS: V. WEGENER, GRANULOMATOSI DI; V. anche: PERIARTERITE NODOSA.

GRANULOMA INGUINALE

Sin.: granuloma venereo; donovanosi; granuloma ulcerativo dei genitali; granuloma ulcerativo tropicale; granuloma sclerosante; fagedenismo di McLeod-Donovan. - F. *granulome ulcèreux des organes génitaux; donovanose*. - I. *donovanosis; granuloma inguinale (tropicum); granuloma venereum; pudendal ulcer; ulcerating granuloma (of the pudenda); sclerosing granuloma; groin ulceration; chronic venereal sores*. - T. *venersches Granulom; Granuloma venereum; Donovaniasis*. - S. *granuloma venereo; granuloma tropical; donovanosis*.

Definizione

È un'affezione dei genitali (contagio abitualmente sessuale) e regioni circostanti (pubica, inguinocrurali e ano-perineale), che può invadere estesamente; eccezionale in altre regioni. Più frequente nelle razze di colore, è diffusa in forma endemica e talora epidemica nelle regioni tropicali e subtropicali, ma è riscontrabile anche in quelle temperate (specialmente nel sud degli Stati Uniti).

Etiologia

L'agente specifico è *Donovania granulomatis*, piccolo bacillo gramnegativo, descritto per la prima volta nelle lesioni da Donovan come un protozoo endocellulare (corpi di Donovan), colorabile bene col Giemsa, abbondante alla periferia delle lesioni, nelle quali trovasi associato ad altri germi (piococchi, varie spirochetacce, etc.). V. DONOVANIA GENERE.

Sintomatologia e diagnosi

La forma più comune, ulcerovegetante, esordisce, dopo un periodo di incubazione di durata variabile da due giorni a 12 settimane, nel punto d'inoculazione con uno, poi con vari elementi papulonodulari rosso-vinosi, pruriginosi, che rapidamente si ulcerano. Più tardi si estendono centrifugamente o per autoinoculazione, conflueno a formare lentamente vaste ulcerazioni irregolari o figurate, a sviluppo lento e progressivo, a bordi netti, a picco e rilevati, spesso coperte di vegetazioni più o

Fig. 1. Tipica forma ulcerovegetante di g. i. (Da Wellcome Museum of Medical Science).



meno numerose e voluminose, di colorito rosso-vivo, verniciate di secrezione fetida sierosa o sierocematica. Mancano adenopatia e dolore; lo stato generale non è di solito compromesso. Segue un periodo stazionario di vari anni e quindi uno di parziale regressione, durante il quale si costituiscono aree cicatriziali e fatti di stenosi (vaginale, rettale, uretrale) da una parte, stati iperplastici pseudoelefantiasici dall'altra. Dal diverso prevalere o mescolarsi dei vari fenomeni risultano alcune varietà: ulcerativa (tipo streptobacilloso fagedenica); terebrante (fistole, mutilazioni); vegetante-iperτροφica (tipo epiteliomatoso); scleroelefantiasica (tipo estiomene), etc. Di queste diverse varietà cliniche bisogna tener conto per differenziarle anche da sifilodermi ulcerati, da ulcerazioni tubercolari, dalla framboesia, da alcune micosi, etc. Localizzazioni, talora isolate, della *portio* possono simulare il carcinoma; sono stati descritti anche casi gravi, con localizzazioni osteoarticolari, epatiche, intestinali, con febbre e anemia.

Anatomia patologica

Istologicamente si riscontra nel derma un granuloma, prevalentemente perivasale, plasmocitario e istiocitario con macrofagi abbondantemente parassitati, neoformazioni e trombosi capillari, invasione granulocitaria, edema e necrosi con istolisi dei tessuti; iperacantosi e papillomatosi dell'epidermide (ipertrofia pseudoepiteliomatosa).

Terapia

I composti antimoniali sono stati sostituiti dagli antibiotici: streptomina (da 2 a 4 g al giorno, in dosi frazionate, per 12-20 giorni); cloramfenicolo (0,5-1 g *per os* ogni 6 h, in totale 20-70 g) con rapido successo nel 100% dei casi (Dienst e coll.); tetraciclina, eritromicina. Sono segnalati casi antibioticoresistenti.

Bibliografia

- Degos R., *Dermatologie*, II, 1967, Flammarion, Paris, p. 744.
Dienst R. B., Chen C. H., Greenblatt R. B., *Urol. Cutan. Rev.*, 1949, **53**, 537.
Fergusson A. G., Roberts G. B. S., *Br. Med. J.*, 1953, **1**, 1257.
Mason P., *Tropical Diseases*, 1966, 16 ed., Baillière, Tindall & Cassel, London, p. 590.
Steward D. B., *Donovanosis*, in Demis, *Clinical Dermatology*, III, 1977, Harper & Row, Hagerstown, p. 1.

ALDO BACCAREDDA-BOY

GRANULOMA MALIGNO

Sin.: granulomatosi maligna; linfogranuloma maligno; linfogranulomatosi maligna, malattia di Paltauf-Sternberg; morbo di Hodgkin. - F. *lymphogranulomatoze maligne*; *adénie éosinophilique prurigène*; *granulomatoze maligne*; *maladie de Hodgkin*; *maladie de Paltauf-Sternberg*. - I. *Lymphogranulomatosis*; *Hodgkin's disease*; *Paltauf-Sternberg disease*. - T. *Granuloma malignum*; *Lymphogranulomatoze*; *Hodgkinsche Krankheit*. - S. *granuloma maligna*; *enfermedad de Hodgkin*; *linfogranulomatosis*.

Nella precedente edizione dell'enciclopedia, sotto questo esponente, venne trattata quella forma di linfoma che è abitualmente indicata come *malattia o morbo di Hodgkin* o *linfogranuloma maligno*. Fu allora scelto il termine *granuloma maligno*, introdotto da Benda nel 1904, per porre l'accento su una delle più importanti caratteristiche istologiche di questa malattia, che richiama appunto gli aspetti fondamentali del granuloma (v.), e sulla prognosi uniformemente infausta che, fino a pochi anni fa, contrassegnava il morbo di Hodgkin. Dagli anni '60 ad oggi sono stati compiuti grandi progressi nel campo del linfoma di Hodgkin (v. LINFOMI), progressi che sono legati principalmente a tre fatti: 1) la suddivisione del linfoma di Hodgkin in vari tipi istologici [a) *prevalenza linfocitaria*; b) *sclerosi nodulare*; c) *cellularità mista*; d) *deplezione linfocitaria*], suddivisione che permette una migliore correlazione anatomoclinica della malattia; 2) la classificazione in stadi clinici, che consente una più precisa strategia di trattamento; 3) i miglioramenti delle modalità di trattamento radiante e chimico della malattia, miglioramenti che sono rappresentati fondamentalmente dalla definizione della dose radiante focale appropriata (*dose tumoricida*), dall'impiego dei trattamenti estensivi d'irradiazione e dall'introduzione dei modelli di polichemioterapia (basati sull'impiego combinato di vari agenti quali mecloretamina, alcaloidi della *Vinca*, procarbazine, prednisone, nitrosouree, bleomicina, adriamicina).

I progressi realizzati hanno radicalmente cambiato la prognosi del linfoma di Hodgkin per cui non è più corretto usare, per questa forma, l'attributo di maligno. Infatti, si ottengono oggi, in un'elevata percentuale di casi, lunghe sopravvivenze, senza recidive, che vengono considerate guarigioni definitive.

Le moderne metodologie diagnostiche e la suddivisione in stadi clinici, impiegate per il linfoma di Hodgkin, sono state estese anche alle altre affezioni neoplastiche del tessuto linforeticolare, per cui il capitolo di queste malattie è ancora sottoposto ad un importante processo di revisione. Mentre da una parte si tende ad impiegare i moderni criteri istologici e istochimici e i più recenti criteri funzionali (emersi principalmente dalle acquisizioni immunologiche) per una più corretta suddivisione tassonomica delle varie forme di linfomi, da un punto di vista più strettamente clinico si tende oggi a considerare questo grosso capitolo dei linfomi unitariamente, per cui essi vengono suddivisi in due categorie principali: 1) *linfomi tipo Hodgkin* e 2) *linfomi non-Hodgkin*.

Pertanto, per la descrizione dettagliata del morbo di Hodgkin, si rimanda alla voce LINFOMI.

Bibliografia

Benda C., *Zentralbl. Allg. Pathol.*, 1904, 15, 542.
Kaplan H. S., *Hodgkin's Disease*, 1972, Harvard Univ. Press, Cambridge.
Malattia di Hodgkin e altri linfomi, in *Ematologia clinica*, 1974, III, Pensiero Scientifico, Roma, p. 1.
O'Connell M. J., Wiernik P. H. et al., *Cancer*, 1975, 35, 1055.
Smithers D. ed., *Hodgkin's Disease*, 1973, Churchill-Livingstone, Edinburgh.

GIUSEPPE CARDINALI

GRANULOMA PIOGENICO

Sin.: botriomicoma (Poncet e Dor, 1897); stafilococchi della cute (Galli-Valerio, 1902); granuloma teleangectasico (Kuttner, 1905); pseudobotriomicoma (Martinotti, 1913); granuloma peduncolato teleangectasico (Anzillotti, 1922); emangioma piogenico (Freund, 1932). - F. *granulome téléangiectasique*; *granulome pyogénique*. - I. *pyogenous granuloma*; *septic granuloma*; *botryomycosis hominis*. - T. *Granuloma pedunculatum*. - S. *granuloma piogeno*.

Definizione

Col termine granuloma piogenico s'intende un'affezione cutanea rappresentata da una neoformazione rilevata, generalmente unica, di colore rosso-vivo, facilmente sanguinante, caratterizzata istologicamente dalla presenza di numerosi capillari neoformati in seno ad un tessuto interstiziale che presenta un infiltrato cellulare più o meno ricco.

Cenni storici. Etiopatogenesi

La prima descrizione del g. p., ad opera di Poncet e Dor, risale al 1897. Secondo gli AA. francesi, in alcuni caratteristici «tumoretti» della cute umana si poteva notare la presenza di quei particolari microrganismi disposti a grappolo e noti ai veterinari col nome di *Botryomyces* o di fungo della castrazione del cavallo, responsabili spesso, nel cordone spermatico del cavallo castrato, dei tumori moriformi descritti da Rivalta nel 1897. Riferendo ad un congresso francese di chirurgia, essi misero quei «tumoretti» in rapporto di dipendenza col *Botryomyces*, donde il nome di botriomicosi umana o di botriomicoma.

Va subito notato come questo termine, assieme a quello di pseudobotriomicoma, forse per ragioni storiche, venga ancora impiegato da numerosi dermatologi malgrado le osservazioni più moderne in campo etiologico, che hanno invalidato le ipotesi classiche degli AA. francesi.

Già nel 1904, infatti, malgrado le conferme sperimentali di Faber e Siethoff, lo stesso Poncet ammise che gli elementi a grappolo non erano *Botryomyces* bensì ammassi di cellule che avevano subito una particolare degenerazione.

Osservazioni successive accennavano intanto, con sempre maggiore frequenza, all'origine piogenica dell'affezione.

Nel 1904 Hartzell propose il termine di g. p. introducendo così, oltre alla nuova ipotesi etiologica, il concetto di un particolare modo di reagire del mesenchima.

Dalle osservazioni di Bodin, dal 1902 ad oggi, l'affezione è stata attribuita, da un numero sempre crescente di AA., allo stafilococco aureo, anche se non sono mancati AA., come Lavergne e Michon, che hanno invocato l'azione di un germe specifico non meglio identificato.

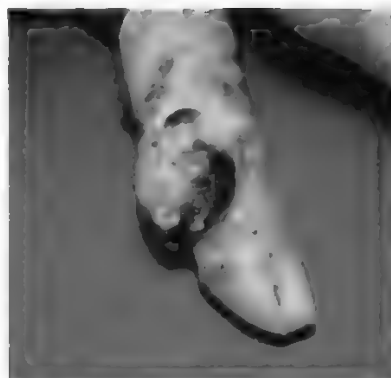
Traumi anche modesti, ferite da punta o escoriazioni superficiali costituirebbero la porta d'ingresso dello stafilococco. Dal momento del trauma all'insorgenza della lesione decorre di solito una fase di latenza che varia da pochi giorni ad alcune settimane.

La particolare evoluzione clinica di un'affezione non contagiosa né autoinoculabile, ma soprattutto gli aspetti istologici, hanno recentemente invalidato l'ipotesi piogenica dell'affezione.

Nel 1955 Nödl ha prospettato l'ipotesi secondo la quale l'affezione non sarebbe altro che un angioma capillare. Di opinione assai vicina erano stati Kreibich, già nel 1909, e Freund, nel 1932: a quest'ultimo A. si deve anzi il termine emangioma piogenico.

L'affezione s'inizierebbe dunque sotto forma di un angioma capillare, mentre la sovrapposizione piogenica sarebbe secondaria e incostante, tanto che Montgomery, nel 1967, ha potuto notare come la reazione infiammatoria, mai evidente nelle forme recenti, possa addirittura mancare anche nelle forme tardive non sottoposte a traumi.

Fig. 1. G. p. del dito. Si noti la presenza di aree necrotiche, ulcerate ed emorragiche.



Sintomatologia

Il g. p. si presenta come una neoformazione rilevata, generalmente unica, di forma più o meno rotondeggiante, delle dimensioni che vanno da quelle di un pisello a quelle di una nocciola, di consistenza molliccia. Il colore, che varia dal rosso-acceso al rosso-vinoso, non scompare con la compressione.

La lesione è indolore, non è pulsante ed è di solito pedunculata.

La superficie è generalmente liscia, talvolta moriforme; è costituita da un'epidermide sottilissima che, al minimo trauma, va incontro a rottura con conseguente caratteristica emorragia. Altre volte la superficie va incontro ad ulcerazione o a necrosi: in questi ultimi casi, l'affezione si presenta ricoperta, interamente o in parte, da una crosta sieromematica o francamente ematica (fig. 1).

Il g. p., indipendentemente dal sesso o dall'età, può comparire su qualsiasi distretto cutaneo; le sedi più facilmente interessate sono comunque il dorso delle mani, le dita, il volto, i padiglioni auricolari e i piedi. Meno frequenti, se pur non eccezionali, sono le localizzazioni in corrispondenza della cicatrice ombelicale, del cuoio capelluto e della regione perianale. Anche le mucose possono essere interessate: note sono le forme che insorgono sulle labbra, la lingua e soprattutto le mucose gengivali; queste ultime forme, che si osservano quasi esclusivamente nelle donne nel corso degli ultimi mesi di gravidanza, vengono solitamente descritte col nome di granuloma gravidico.

L'evoluzione del g. p. è molto rapida all'inizio: l'affezione raggiunge in pochi giorni la sua dimensione normale. Da questo momento, però, l'evoluzione assume un andamento molto più lento, tanto che la lesione può rimanere stazio-

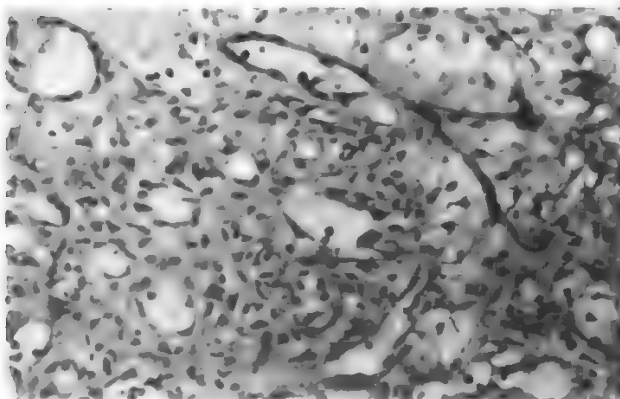


Fig. 2. G. p.: aspetto istologico della lesione.

naria per un periodo indefinito. Eccezionale è la regressione spontanea. Anche se Martinotti non ne esclude la possibilità, non risultano a tutt'oggi descrizioni sicure di trasformazioni neoplastiche.

Istopatologia

Il g. p. è una neoformazione circoscritta costituita da numerosi capillari neoformati in seno ad uno stroma connettivale edematoso, lasso e relativamente ricco di mucina.

Il lume dei capillari è generalmente beante; l'endotelio si presenta alquanto tumefatto.

Nel connettivo si rinvengono numerosi elementi cellulari istogeni e di diapedesi, rappresentati elettivamente da fibroblasti giovani, da istiociti e da elementi linfomonocitari (fig. 2). Nelle fasi più tardive compaiono numerosi polinucleati neutrofili e alcune plasmacellule che conferiscono alla lesione un aspetto granulomatoso.

L'epidermide che ricopre la lesione è molto sottile nelle fasi recenti mentre, nelle forme più avanzate, può presentare fatti ulcerativi necrotici o può addirittura mancare.

In corrispondenza della base della neoformazione, l'epidermide si presenta invece ispessita e forma una specie di collarino che sconfina progressivamente nell'epidermide circostante.

Diagnosi

Sulla base dei dati clinici e dei reperti istologici, la diagnosi è di solito molto agevole. La diagnosi differenziale va comunque posta con le seguenti affezioni: angiomi tuberosi (compaiono di solito alla nascita o nei primi anni di vita ed hanno un'evoluzione diversa); glomangioma (squisita dolorabilità acuita dalle basse temperature o dalla compressione, reperto istologico di cellule chiare di tipo glomico); piodermiti vegetanti specie nella varietà ulcero-vegetante (larga base d'impianto, frequenti adenopatie regionali di tipo infiammatorio); iododerma e bromoderma vegetante (larga base d'impianto, molteplicità delle lesioni che spesso sono circondate da un alone eritematoso, frequente reperto istologico di iperplasia pseudoepiteliomatoso); sifiloderma framboesiforme e framboesia (esami batteriologici, sierologia, epidemologia); granulomi ombelicali (nel lattante sono definiti come eversioni della mucosa intestinale che assumono l'aspetto di salienze framboesiformi umide, mentre nell'adulto sono di solito reazioni granulomatose da ritenzione di corpi estranei); poroma eccrino di Pinkus (sede elettiva alla pianta del piede, proliferazione di piccole cellule epiteliali molto ricche di glicogeno provenienti dalla guaina dei dotti intraepidermici delle ghiandole sudoripare eccrine); melanoblastoma e sarcomi cutanei (criteri istologici ed evolutivi); malattia di Kaposi (le lesioni nodulari, oltre alla proliferazione vasale, presentano proliferazione di cellule fusiformi, emazie stravasate e granuli di emosiderina); cancro metastatico specie renale (presenza di numerose cellule vacuolizzate con abbondante citoplasma e nuclei ipercromici atipici).

Terapia

La terapia di elezione consiste nell'escissione chirurgica o nella diatermocoagulazione avendo cura di distruggere totalmente, onde evitare le recidive, la base d'impianto della lesione, dove ha luogo un'attiva proliferazione vasale che tende ad approfondirsi nel derma sottostante (*clou vasculaire* degli AA. francesi).

Le eventuali recidive, oltre che in corrispondenza del cono vascolare, possono insorgere nell'immediata periferia dell'area diatermocoagulata. Il loro trattamento non differisce da quello della lesione iniziale.

Altri AA. hanno preconizzato, specie per le recidive, la roentgenterapia con dosi di 500 r, ripetendo eventualmente la dose dopo 7 giorni.

Secondo altri AA., infine, anche i raggi ultravioletti avrebbero la proprietà di far regredire il g. p.

Bibliografia

- Bodin E., *Ann. Dermatol. Syphiligr.*, 1902, 3, 289.
 Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris.
 Duperrat B., *Précis de dermatologie*, 1959, Masson, Paris.
 Freund H., *Arch. Dermatol. Syphiligr.*, 1932, 166, 669.
 Hartzell M. B., *J. Cutan. Dis.*, 1904, 22, 520.
 Hoffmann H., *Handbuch der Haut und Geschlecht*, IX 1, 1929, Springer, Berlin.
 Knoth W., Ehlers G., *Arch. Klin. Exp. Dermatol.*, 1962, 214, 394.
 Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1967, 4 ed., Pitman, London.
 Michelson H. E., *Arch. Dermatol. Syphiligr.*, 1925, 12, 492.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
 Montgomery H., *Dermatopathology*, 1967, Harper & Row, New York.
 Nödi F., *Z. Hautkr.*, 1955, 19, 163.
 Périn L., *Nouv. Prat. Dermatol.*, 1936, 4, 214.
 Poncet A., Dor L., *Rev. Chir.*, 1897, 18, 996.
 Reed R. J., O'Quinn S. E., *Vascular Neoplasms*, in *Dermatology in General Medicine*, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 533.
 Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1969, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
 Rowe L., *Arch. Dermatol.*, 1958, 78, 341.

BERNARDINO GIACALONE

GRANULOMATOSI CRONICA

F. *maladie granulomateuse lésale infantile*. - 1. *chronic granulomatosis*. - T. *chronische Granulomatose*. - S. *granulomatosis crónica*.

Definizione e generalità

La granulomatosi cronica è una condizione morbosa ereditaria dovuta ad un deficit dell'attività battericida dei granulociti neutrofili; è caratterizzata da lesioni granulomatose che colpiscono diversi organi e apparati specialmente linfonodi, polmoni e cute. La malattia va inquadrata tra le condizioni di deficienza immunologica nel gruppo dei deficit dell'immunità « non specifica » (Gell e Coombs, 1975) quali i deficit di chemiotassi, i deficit di fagocitosi e i deficit dell'attività microbica. L'immunità cellulare e quella umorale sono invece normali nei pazienti affetti da questa forma morbosa. La g. c. è una malattia rara che colpisce quasi esclusivamente bambini di sesso maschile e di età inferiore ai 2 anni, anche se non mancano sporadiche segnalazioni di malati di età più avanzata (giovani-adulti) e di sesso femminile. La forma più comune di g. c. viene trasmessa come carattere ereditario legato al cromosoma X: tutti i bambini malati sono maschi mentre le loro madri e ca. il 50% delle sorelle sono portatrici sane della malattia e presentano due diverse popolazioni di granulociti, una normale e una affetta dal disturbo metabolico responsabile del deficit dell'attività battericida.

L'esistenza di una o più varianti della malattia con ereditarietà autosomica recessiva è suggerita dai casi descritti di donne malate (Quie e coll., 1968) con un quadro clinico e reperti di laboratorio simili a quelli della varietà legata al cromosoma X. Le donne portatrici sono generalmente sane, raramente possono presentare un'aumentata suscettibilità alle infezioni e in alcuni casi è stata descritta una malattia cronica simil-lupus con sole lesioni cutanee tipo lupus discoide (Douglas e coll., 1969) o con caratteri di malattia sistemica (con artralgie, febbre, fenomeno di Raynaud, manifestazioni cutanee del lupus eritematoso sistemico e fotosensibilità).

Etiopatogenesi

Come detto, la malattia è dovuta ad un deficit dell'attività battericida dei granulociti neutrofili, ma anche gli eosino-

nofili (Lehrer, 1971) e i mononucleati (Cline, 1970) sono portatori dello stesso difetto. I neutrofili sono in grado di fagocitare normalmente, ma il *killing* di alcuni germi è carente di modo che i microrganismi fagocitati rimangono vitali dentro le cellule fagocitanti. Quale sia il preciso difetto metabolico che è alla base della malattia non è ancora noto. È stato ripetutamente osservato come per i leucociti dei pazienti con g. c., durante la fagocitosi, non aumenti il consumo di ossigeno, né aumenti l'utilizzazione del glicoso per lo *shunt* dell'esosommonofosfato e non si abbia produzione di H_2O_2 come di norma. Il deficit nella produzione di perossido d'idrogeno è probabilmente il principale momento patogenetico della malattia (Klebanoff e coll., 1969). Infatti i pazienti non vanno incontro ad infezioni da germi produttori di H_2O_2 (quali pneumococco e streptococco) e catalasi-negativi; le cellule dei malati presentano un *killing* normale nei confronti di questi germi, verosimilmente perché i germi stessi forniscono il perossido d'idrogeno che assicura una normale attività del sistema mieloperoxidasialogenuro.

È stato quindi ipotizzato che responsabile della malattia sia un deficit enzimatico di NADH e NADPH-ossidasi (Baehner, 1968). Nella variante della malattia che colpisce le donne è stato descritto un deficit di glutatione-perossidasi (Holmes e coll., 1970).

Anatomia patologica

All'esame macroscopico è possibile osservare ascessi di grandezza variabile da pochi mm ad alcuni cm, che possono colpire tutti i tessuti ma soprattutto si localizzano a livello di fegato, milza, polmoni e linfonodi. Il quadro istologico caratteristico è rappresentato da granulomi con aree di necrosi centrali circondate da un infiltrato costituito da linfociti, plasmacellule, macrofagi e alcune cellule giganti multinucleate. A volte i macrofagi presentano un citoplasma vacuolato ripieno di pigmento di tipo lipocromico.

Sintomatologia

La malattia è caratterizzata principalmente da episodi infettivi ricorrenti. L'esordio clinico, che come detto si ha in genere entro i primi 2 anni di età, è spesso rappresentato da una dermatite (che può essere localizzata intorno agli occhi, naso, bocca) o da una linfadenite delle stazioni laterocervicali. Il riscontro di linfadeniti croniche suppurative è costante, con interessamento dei linfonodi inguinali, ascellari, mesenterici e mediastinici.

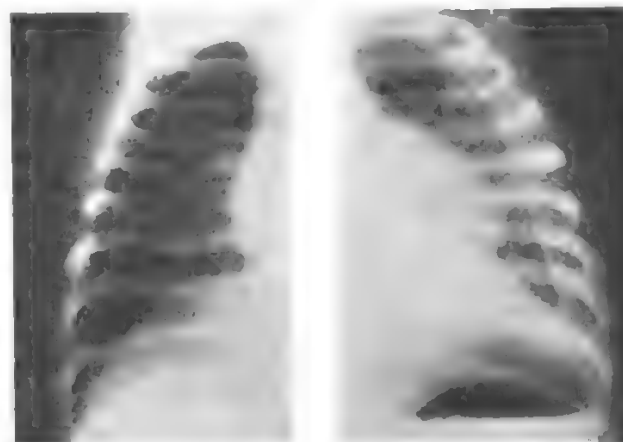


Fig. 1. Radiografia del torace. Si notano infiltrazione bilaterale, ili congesti e focolai di opacità alla base sinistra con versamento pleurico sinistro. (Osservazione Midulla).

GRANULOMATOSI CRONICA

I piccoli bambini vanno incontro di frequente ad episodi di stomatite, congiuntivite, rinite. A carico del sistema respiratorio si hanno polmoniti, con un caratteristico quadro radiografico (*encapsulating pneumonia*) e ascessi polmonari. Frequente l'interessamento pleurico con versamento ed empiema (fig. 1). Fegato e milza sono aumentati di volume; l'apparato gastroenterico è spesso colpito e si hanno diarrea, nausea, anoressia, dolori addominali. Non rara l'osservazione di ascessi sottofrenici, come anche di ascessi perianali e perineali. A carico delle ossa è possibile osservare osteomieliti con varie localizzazioni, specialmente a livello delle ossa metacarpali e metatarsali.

I microrganismi più frequentemente isolati nelle lesioni sono stafilococchi (*aureus* ed *epidermidis*), *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella* e *Paracolon*; nonché alcuni funghi quali *Candida*, *Aspergillus* e *Nocardia*.

Reperti di laboratorio

I dati di laboratorio più importanti ai fini della diagnosi riguardano lo studio della fagocitosi e del *killing* batterico. Con il test al nitro-blu-tetrazolio (NBT) è possibile evidenziare nei malati una mancata riduzione del colorante da parte dei neutrofili. L'NBT-test, proposto da Baehner e Nathan nel 1968, è basato sulla capacità dei leucociti attivati durante la fagocitosi di ridurre il colorante, che è normalmente incolore o lievemente giallognolo, e che precipita così in forma di granuli di formazano di colore blu. Le cellule dei malati non riducono l'NBT mentre le donne portatrici presentano una doppia popolazione leucocitaria, una in grado di ridurre il colorante e l'altra no. Per i dettagli di tecnica si rimanda ai lavori di Midulla e Balducci, che si sono lungamente occupati dell'argomento, proponendo anche una metodica rapida di esecuzione del test. È interessante rilevare come di recente l'NBT-test sia stato utilizzato, con parziali modifiche, per la diagnosi prenatale della malattia su campioni di sangue fetale prelevato dopo la sedicesima settimana di gestazione di un feto a rischio (Newburger *et al.*, 1979).

In corso di g. c. è inoltre possibile riscontrare una leucocitosi, anche in assenza di episodi infettivi acuti, un aumento della VES e delle γ -globuline sieriche. L'immunità umorale e quella cellulare non sono compromesse, la percentuale di linfociti T e B è normale come anche i test *in vitro* di ipersensibilità ritardata.

Diagnosi

Sono poche le condizioni morbose che possono essere confuse con la g. c. Solo altre due malattie con deficit enzimatici si presentano con segni clinici e dati di laboratorio simili a quelli della g. c. Una di queste è la variante della malattia che colpisce le donne e che è associata a deficit di glutatione-perossidasi, mentre l'altra è associata ad un deficit di glicosio-6-fosfatodeidrogenasi.

Terapia

La terapia è rivolta a controllare gli episodi infettivi ricorrenti. A questo fine vengono utilizzati gli antibiotici e tra questi la scelta va operata sulla base di accertamenti diagnostici quali emocolture e colture di materiale drenato dagli ascessi, che permettono di porre una sicura diagnosi batteriologica. Alcuni AA. hanno utilizzato una terapia prolungata con sulfisossazolo; questo farmaco sembra capace di potenziare l'attività battericida dei granulociti dei pazienti affetti da g. c. (Johnston e coll., 1975).

Poiché i fagociti dei malati non sono in grado di uccidere i microrganismi fagocitati, è opportuno utilizzare antibio-

tici battericidi. Altro requisito importante per gli antibiotici da utilizzare in corso di g. c. è la capacità di penetrare dentro le cellule al fine di agire sui microrganismi fagocitati.

Durante gli episodi di gravi acuzie infettive sono state tentate trasfusioni di granulociti di donatori sani o di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica. Le cellule venivano previamente irradiate al fine di prevenire reazioni di *graft-versus-host* o il rischio di trasfondere la leucemia (Hobbs, 1977). È stato tentato inoltre il trapianto di midollo osseo da donatori sani non antigenicamente correlati (Westminster Hospital Bone-Marrow Transplant Team, 1977).

Complicazioni e prognosi

I ripetuti episodi infettivi possono portare a gravi disfunzioni croniche dei diversi organi e apparati coinvolti.

Il sistema respiratorio come anche il fegato, possono andare incontro ad insufficienza funzionale cronica. Frequente l'insorgenza di un malassorbimento secondario alla compromissione del tubo digerente.

La prognosi è sempre infausta e i piccoli bambini vanno a morte entro il 6°-7° anno di vita. L'impiego di più puntuali e precoci mezzi di diagnosi nonché una condotta terapeutica più aggressiva hanno permesso di ottenere in alcuni casi sopravvivenze fino alla 2ª decade di vita e oltre.

Bibliografia

- Azimi P. H. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1968, 206, 2865.
Balducci L., *Pediatr. Int.*, 1968, 18, suppl. 1, 287.
Biggar W. D., *Lancet*, 1975, May 3, 991.
Curnutte J. T. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1975, Sept. 25, 628.
Good R. A. *et al.*, *Semin. Hematol.*, 1968, 5, 215.
Haddad H. L. *et al.*, *S. Afr. Med. J.*, 1976, 50, 2068.
Johnston R. B. *et al.*, *Lancet*, 1975, Apr. 12, 824.
Midulla M. *et al.*, *G. Mal. Infett.*, 1975, 8, 792.
Newburger P. E. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 178.
Quic P. G., Davis A. T. *et al.*, *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 1973, Saunders, London.
The Westminster Hospital Bone-Marrow Transplant Team, *Lancet*, 1977, Jan. 29, 210.

GUIDO VALESINI

GRANULOMATOSI DI WEGENER: v. WEGENER, GRANULOMATOSI DI; v. anche: PERIARTERITE NODOSA.

GRANULOPESSIA: v. COLORAZIONE (IV, 697).

GRANULOSIS RUBRA NASI

F. *granulose rouge du nez.* - I. *red granulositis of the nose.* - T. *Granulosis rubra nasi; rote Schweissnase bei Kindern.* - S. *granulosis roja de la nariz.*

La *granulosis rubra nasi* è una rara dermatosi caratterizzata da una chiazza eritematica a sede prevalentemente nasale, sormontata da papule miliari rosso-rosee e accompagnata da un'intensa iperidrosi locale; spesso è familiare.

L'affezione colpisce prevalentemente l'infanzia, dai 6 mesi ai 10 anni di età, e si localizza elettivamente al lobulo e al dorso del naso; sedi più rare sono i solchi nasogenieni, il labbro superiore e il mento.

S'inizia con una chiazza rosso-violacea, su cui compaiono numerose papule miliari di color rosso o brunastro e su cui si apprezza un'intensa iperidrosi locale che si verifica per accessi (sulla zona si possono notare ad occhio nudo goccioline di sudore).

L'iperidrosi può precedere anche di anni la comparsa della chiazza eritematosa; essa può essere riportata nei

limiti della norma somministrando al paziente farmaci atropinomimetici; ma l'effetto dura solo nel periodo di assunzione del farmaco.

Le papule sono talora sormontate da vescicole o da pustole e spariscono alla diascopia. La chiazza eritematosa è fredda, non infiltrata, spesso pruriginosa e percorsa da fini teleangectasie; talora sono presenti idrocistomi. I pazienti hanno spesso turbe della circolazione periferica: acrocianosi, geloni, sudori algidi e iperidrosi palmoplantare.

La malattia ha decorso cronico, ma tende a regredire spontaneamente alla pubertà o verso i vent'anni senza lasciare esiti di sorta o reliquando soltanto una modica iperidrosi, o lievi teleangectasie, o una modica cheratosi follicolare.

L'etiopatogenesi è discussa, non ancora perfettamente inquadrata.

Considerata una volta di origine tubercolotica da numerosi AA., oggi si pensa che la malattia sia dovuta principalmente ad una vasoneurosi dipendente da turbe endocrino-simpatiche, digestive, meopratiche.

Nei pazienti è spesso presente un atteggiamento parasimpaticotonico.

Un ruolo importante è svolto poi dal fattore ereditario, presente in ca. il 60% dei casi, trasmesso con carattere autosomico irregolarmente dominante con penetranza inferiore al 100%. Binazzi, ad es., ha studiato l'incidenza della dermatosi riportando 20 casi su 94 membri di una famiglia, ripartiti in quattro generazioni.

Istologicamente si nota nel derma angiectasia ematica e linfatica e un'infiltrazione linfomonocitaria prevalentemente disposta attorno ai vasi e alle ghiandole sudoripare, il cui dotto viene talora occluso con successiva dilatazione e formazione di cisti; altri AA. negano l'ostruzione dei dotti sudorali e considerano le formazioni cistiche dovute a distrofie ereditarie (ad es. ipertrofia delle cellule dei dotti).

La diagnosi è facile e tenendo presenti le caratteristiche morfologiche della dermatosi, l'età giovane del paziente, il colore, l'iperidrosi sensibile ai farmaci atropinomimetici, la mancata stagionalità, la negatività della diascopia, si escludono facilmente la rosacea, l'acrocianosi, il lupus volgare, l'eritematode subacuto, gli eritemi da medicamento.

La terapia non è necessaria data l'evoluzione verso la guarigione spontanea.

Alcuni risultati favorevoli, in genere temporanei, sono stati ottenuti con le applicazioni di neve carbonica, con i raggi U. V. e con la roentgenterapia superficiale del ganglio stellato del plesso cervicale simpatico.

Bibliografia

- Allen A. C., *The Skin. A Clinico-pathological Treatise*, 1967, Grune & Stratton, New York, p. 750.
 Andrew Domonkas A. M., *Diseases of the Skin*, 1971, Saunders, Philadelphia, p. 870.
 Binazzi M., *Granulosis rubra nasi a carattere ereditario*, in *Atti SIDES (sez. Toscana Umbra)*, riun. Firenze, 24.10.1948.
 Binazzi M., *Rass. Dermatol. Sifil.* 1958, 23.
 Degos R., *Dermatologie*, 1963, Flammarion, Paris, p. 319.
 Donati S., *Arch. Ital. Derm. Venereol.*, 1955, 27, 3.
 Duperrat B., *Précis de dermatologie*, 1959, Masson, Paris, p. 925.
 Grisoni F., *G. Ital. Dermatol. Sifil.* 1955, 96, 227.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano, p. 795.
 Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford, p. 1520.

LUIGI VALENZANO

GRASSI: v. **LIPIDI**; per i grassi da condimento, v. **ALIMENTI** (I, 1166; 1193).

GRAVIDANZA

Sin.: gestazione. - *f.* *grossesse*. - *l.* *pregnancy*. - *T.* *Schwangerschaft*. - *s.* *prenudo*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Aborto;	ABORTO (I, 49) INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA
Amniocentesi	GRAVIDANZA; v. anche: AMNIO (I, 1544); FETO (VI, 1523); GENETICA UMANA (VI, 2427)
Amniografia	GRAVIDANZA
Amnioscopia	AMNIOSCOPIA (I, 1551); GRAVIDANZA
Cariotipo	CARIOTIPO (III, 1088); CROMOSOMA (IV, 1758); GENETICA UMANA (VI, 2409)
Circolazione fetoplacentare	FETOPLACENTARE CIRCOLAZIONE (VI, 1542)
Corionepitelioma	CORIONEPITELIOMA (IV, 1089)
Diagnosi	GRAVIDANZA
Diagnosi prenatale	PRENATALE DIAGNOSI; GENETICA UMANA (VI, 2426)
Diagnosi prenatale di sesso	AMNIO (I, 1549); CROMATINA SESSUALE (IV, 1534); GRAVIDANZA; PRENATALE DIAGNOSI; SESSO E SESSUALITÀ
Durata della gravidanza	GRAVIDANZA
Eclampsia	GESTOSI
Ecografia	GRAVIDANZA, <i>ecografia in gravidanza</i> ; v. anche: ECOGRAFIA (V, 746); FETO (VI, 1538)
Elettrocardiografia fetale	FETO (VI, 1533)
Embrioforia	EMBRIOTORIA (V, 1190)
Embriologia umana	EMBRIOLOGIA (V, 1242); AMNIO (I, 1539)
Embriopatie	EMBRIOPATIE E FETOPATIE (V, 1275); GRAVIDANZA
Embriotomie	EMBRIOTOMIE (V, 1284)
Emorragie in gravidanza	ABORTO (I, 66); GRAVIDANZA; GRAVIDANZA EXTRAUTERINA; PLACENTA
Encefalopatie fetali	ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI (V, 1774)
Età della gravidanza	GRAVIDANZA
Farmaci in gravidanza	GRAVIDANZA
Farmacodipendenza in gravidanza	GRAVIDANZA
Fecundazione	FECUNDAZIONE (VI, 1040; 1050)
Fecundazione artificiale	FECUNDAZIONE ARTIFICIALE (VI, 1058)
Fecundazione in vitro	GRAVIDANZA
Feticidio	INFANTICIDIO
Feto	FETO (VI, 1519); GRAVIDANZA;
Fetopatie	EMBRIOPATIE E FETOPATIE (V, 1275); GRAVIDANZA
α_1 -fetoproteina	GRAVIDANZA; ONCOFETALI ANTIGENI
Fetoscopia	GRAVIDANZA
Fisiologia fetale	FETO (VI, 1525)
Fonocardiografia fetale	FONOCARDIOGRAFIA (VI, 1827)
Gestosi	GESTOSI
Gravidanze a rischio	GRAVIDANZA
Gravidanza extrauterina	GRAVIDANZA EXTRAUTERINA; v. anche: GRAVIDANZA
Gravidanze multiple	GRAVIDANZA; GEMELLI (VI, 2289)

GRAVIDANZA

ARGOMENTI	RIMANDI
Gravidanza protratta	GRAVIDANZA
Igiene della gravidanza	GRAVIDANZA
Interruzione di gravidanza	INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA
Interventi chirurgico-ostetrici in gravidanza	GRAVIDANZA
Iperemesi gravidica	GESTOSI; GRAVIDANZA
Itteri da gravidanza	ITTERO; GRAVIDANZA
Liquido amniotico	AMNIO (I, 1541); FETO (VI, 1523)
Malattia emolitica del neonato	EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453); GRAVIDANZA
Malattie complicanti la gravidanza	GRAVIDANZA
Malformazioni fetali	EMBRIOTORIA (V, 1190); EMBRIOPATIE E FETOPATIE (V, 1275); GRAVIDANZA; MALFORMAZIONI; ENCEFALOPATIE FETALI E INFANTILI (V, 1774)
Maturità fetale	FETO (VI, 1522); AMNIO (I, 1548)
Meconio	FETO (VI, 1528); MECONIO
Meiosi	MEIOSI
Metabolismo in gravidanza	GRAVIDANZA
Mola vescicolare	MOLA VESCICOLARE; GRAVIDANZA
Monitoraggio in gravidanza	GRAVIDANZA
Morte intrauterina del feto	FETO (VI, 1535); GRAVIDANZA
Nefropatie gravidiche	GESTOSI; NEFROPATIE MEDICHE
Ovogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103)
Parto	PARTO
Patologia perinatale	PERINATALE PATOLOGIA
Patologia ostetrica	GRAVIDANZA
Placenta	PLACENTA
Polidramnio e oligodramnio	POLIDRAMNIO E OLIGODRAMNIO; V. anche: GRAVIDANZA
Postmaturità	POSTMATURITÀ
Prematurità	PREMATURITÀ
Psicologia e psicopatologia in gravidanza	GRAVIDANZA
Ptilismo	GESTOSI
Puerperio	PUERPERIO
Rottura d'utero in gravidanza	GRAVIDANZA; PARTO
Scintigrafia placentare	GRAVIDANZA; PLACENTA; SCINTIGRAFIA
Semeiotica ostetrica	GRAVIDANZA
Sofferenza fetale	GRAVIDANZA; FETO
Radiodiagnostica in gravidanza	FETO (VI, 1538); GRAVIDANZA
Spermatogenesi	GAMETOGENESI (VI, 2103)
Termine della gravidanza	GRAVIDANZA
Tocografia	GRAVIDANZA
Vaccinazioni in gravidanza	GRAVIDANZA; VACCINI
Viziature pelviche	VIZIATURE PELVICHE

SOMMARIO GENERALE

DEFINIZIONE - FECONDAZIONE - SVILUPPO DELL'EMBRIONE E DEL FETO	col. 672
FISIOLOGIA DELLA DONNA GRAVIDA	col. 680
DIAGNOSI DI GRAVIDANZA E SEMEiotica OSTETRICA	col. 722
MALATTIE IN GRAVIDANZA	col. 812
PATOLOGIA OSTETRICA	col. 880

EMBRIOFETOPATIE E GRAVIDANZA col. 898

PSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA DELLA GRAVIDANZA col. 919

IGIENE DELLA GRAVIDANZA col. 931

DEFINIZIONE - FECONDAZIONE - SVILUPPO DELL'EMBRIONE E DEL FETO

SOMMARIO

Definizione (col. 672). - Cenni sulla fecondazione (col. 672). - Fecondazione *in vitro* (col. 673). - Cenni sullo sviluppo dell'embrione e del feto (col. 675).

Definizione

La gravidanza è lo stato in cui si trova la donna che reca nel suo seno uno o più prodotti del concepimento in via di sviluppo: essa s'inizia con la fecondazione e l'annidamento dell'uovo e termina con l'espulsione del feto (o dell'embrione) o con la morte dell'uovo fecondato e quindi dell'embrione o del feto. Nel caso di fecondazione *in vitro*, l'inizio si ha a partire dal reimpianto in utero.

Questa definizione prescinde dalla sede di impianto dell'uovo fecondato, e dal numero delle uova fecondate in sviluppo; tiene conto della possibilità che l'uovo non si sviluppi normalmente, e si trasformi invece in una massa (mola) costituita da un insieme di vescicole derivanti da un'alterazione del villo coriale (mola vescicolare, gravidanza molare); non comprende l'evenienza che un uovo non più in sviluppo sia ritenuto nel seno materno per un tempo più o meno lungo (aborto ritenuto), o che sia ritenuto un feto morto in utero (morte e ritenzione intrauterina del feto) o un feto calcificato in addome (litopedio, esito di g. extrauterina).

Cenni sulla fecondazione

La fecondazione (v.) si realizza con la penetrazione dello spermatozoo nella cellula uovo.

La spermatogenesi (v. GAMETOGENESI) ha una cinetica (che dura ca. 74 giorni), in virtù della quale dagli spermatogoni (cellule seminali primitive) si generano gli spermatociti di 1° ordine. Ciascuno spermatocita di 1° ordine si divide in due spermatociti di 2° ordine, per effetto della prima meiosi o divisione riduzionale, che determina la separazione dei membri delle coppie omologhe di cromosomi — autosomi — e della coppia dei cromosomi sessuali: pertanto ciascuno spermatocita di 2° ordine conterrà la metà degli autosomi e uno dei cromosomi sessuali X o Y. Ogni spermatocita di 2° ordine si divide successivamente in 2 spermatidi, ciascuno dei quali, per effetto della 2° meiosi o divisione equazionale che avviene come una comune mitosi, conterrà lo stesso numero aploide di cromosomi con uno dei cromosomi sessuali. Gli spermatidi, in numero di quattro per ogni spermatogonio originale, matureranno quindi a spermatozoi. Gli spermatozoi (v. SPERMA), emessi durante l'eiaculazione (v.) in numero di 50-100 milioni per ml di sperma (liquido che contiene anche secrezioni delle vescichette seminali, della prostata e delle ghiandole bulbouretrali), sono immessi in vagina durante l'accoppiamento. Risalgono quindi attraverso il canale cervicale nell'utero e successivamente passano nelle tube: durante tale percorso subiscono ulteriori modifiche indispensabili a far loro acquistare capacità fecondante (*capacitazione*): la quale capacità, per altro, ha una durata limitata, intorno alle 48 h. Per quanto concerne gli effetti favorevoli la migrazione degli spermatozoi, quali la motilità del tratto genitale femminile e il ruolo delle prostaglandine, v. FECONDAZIONE (VI, 1052-1053).

La cellula uovo liberata dal follicolo al momento dello scoppio o ovulazione, ha già subito essa stessa la prima divi-

sione riduzionale o meiosi (v.); si ha così la costituzione di un oocita di 2° ordine dal quale si è distaccata una piccola cellula abortiva o 1° globulo polare: l'oocita di 2° ordine contiene pertanto un numero aploide di cromosomi e tra questi il cromosoma sessuale, che è sempre un X. È solo nella tuba che si verifica la 2° meiosi o divisione equazionale, con l'emissione di un secondo globulo polare: con ciò la cellula uovo è matura, ma ancora contornata dalle cellule della granulosa. La denuclazione, che rende la cellula uovo atta ad essere fecondata, avviene nella tuba stessa, per effetto di una fibrinolisinina elaborata dalla mucosa tubarica. La sopravvivenza dell'oocita sembra non vada oltre le 24 h dal momento dell'ovulazione.

Sia per lo spermatozoo che per l'ovocellula l'invecchiamento (oltre la 10°-20° ora) riduce la proprietà di fecondazione, per cui si potrà avere fecondazione ma lo zigote che ne deriva ha spesso minori possibilità di sviluppo.

Secondo la maggior parte degli AA., l'incontro tra spermatozoo e uovo è un fenomeno puramente casuale; comunque avvenuto l'incontro, lo spermatozoo si accolla alla zona pellucida, perfora la membrana, tramite gli enzimi (ialuronidasi e proteinasi) liberati dagli acrosomi degli spermatozoi, e si immette nel citoplasma: mentre il flagello sparisce, la testa e il centrosoma si trasformano in pronucleo maschile. Questo si accosta al nucleo dell'oocita divenuto pronucleo femminile. Tra i due si costituisce un fuso acromatico; la cromatina di ciascuno dei due nuclei si condensa nei cromosomi (in numero aploide per ciascuna cellula), i quali si riuniscono quindi in una medesima placca equatoriale. Si costituisce così lo zigote con un numero di cromosomi pari a quello caratteristico della specie: 44 autosomi e 2 cromosomi sessuali. Se questi ultimi saranno identici, cioè due X, lo zigote sarà femminile; se diversi, cioè un X e un Y, lo zigote sarà maschile (v. Sesso e sessualità). Da ciò deriverà se nell'embrione la ghiandola sessuale indifferenziata diventerà un ovaio o un testicolo e successivamente tutta la sfera genitale assumerà morfologia femminile o maschile. I cromosomi sessuali e gli autosomi, che pure provengono sia dalla cellula sessuale maschile che da quella femminile, con i loro geni recheranno al nuovo essere caratteristiche provenienti per metà da un genitore e per metà dall'altro.

V. anche: FECONDAZIONE, la fecondazione nella specie umana (VI, 1050); FECONDAZIONE ARTIFICIALE (VI, 1058).

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

Fecondazione in vitro

La fecondazione può anche avvenire *in vitro*. Questa importante acquisizione medico-scientifica, recentemente realizzata da Steptoe ed Edwards, se da un canto pone indubbi problemi scientifici ed etici, dall'altra rappresenta una possibilità nuova per le donne affette da sterilità tubarica. Per quanto riguarda infatti questa affezione, che incide nel 20-35% di tutti i casi di sterilità femminile, l'usuale approccio terapeutico (salpingoplastica, salpingolisi) lascia per lo più vane le possibilità di g.

La tecnica di fecondazione *in vitro* implica le seguenti tappe: 1) scelta della paziente; 2) recupero dell'oocita; 3) fecondazione dell'oocita; 4) reimpianto dell'embrione.

1) La paziente deve essere esente da malattie che controindichino la g.; la sua sterilità deve essere possibilmente dovuta solo ad occlusione tubarica stabilizzata (magari trattata senza successo mediante salpingoplastica) oppure dovuta a salpingectomia.

2) La seconda tappa è quella più studiata e brillantemente risolta da Steptoe, che è riuscito ad intervenire al momento opportuno, per via laparoscopica, al fine di trovare un oocita maturo, e a prelevare senza danneggiarlo. Egli ha individuato una serie di condizioni fisiologiche e/o farmacologiche importantissime, in base alle quali ha precisato che lo scop-

pio del follicolo, con liberazione dell'oocita, avviene in media dopo ca. 36 h dall'HCG somministrata al fine di temporizzare l'ovulazione, e che quest'ultima può essere più o meno « rafforzata » mediante opportuni schemi farmacologici. Infatti, mentre nella donna « non stimolata » i follicoli preovulatori sono generalmente 2, nelle pazienti trattate con gonadotropina esogena questi aumentano fino a 7-8.

Il momento più opportuno per effettuare il recupero dell'oocita sembra essere dalle 24 alle 32 h successive alla somministrazione di HCG. La tecnica appare relativamente semplice: mediante laparoscopia, e previo pneumoperitoneo (5% ossigeno, 5% anidride carbonica, 90% azoto), si localizzano i follicoli ovarici e si provvede all'aspirazione dell'oocita. Gli oociti preovulatori si trovano generalmente in « diacinesi », « metafase I » o « metafase II », con un aspetto tipico perché circondati da una sottile e aderente massa di mucina che contiene strati diffusi di cellule del cumulo ooforo. Secondo Steptoe è essenziale che l'uovo prescelto per il recupero sia maturato *in vivo* fino agli ultimi stadi della metafase I della meiosi.

3) Fecondazione *in vitro* vera e propria: il tempo della preparazione degli spermatozoi prevede una breve centrifugazione dell'ejaculato con recupero degli spermatozoi stessi in un *medium* adeguato. Dopo lavaggio, gli spermatozoi sono incubati a 37 °C per almeno 90 min al fine di sollecitarne la « capacitazione ». Si provoca poi il contatto fra l'oocita raccolto da pochi min ed il *medium* contenente gli spermatozoi. Le condizioni migliori che facilitano la fecondazione sembrano costituite da un pH di 7,4, da un ambiente gassoso costante, da una pressione osmotica di ca. 285 mosmol/l. Una volta avvenuta la fecondazione, si assiste ai fenomeni tipici della formazione dei pronuclei e del 2° corpuscolo polare. A tal punto la metodica seguita da Steptoe prevede il trasferimento dell'« embrione » nel *medium* che consente lo sviluppo successivo: sembra che per il successo del reimpianto sia importante che la blastocisti raggiunga lo stadio di 8-16 cellule.

4) Reimpianto in utero: gli « embrioni » ottenuti e coltivati *in vitro* vengono reimpiantati in utero. Steptoe riferisce due possibilità tecniche per tentare il posizionamento in utero dell'embrione: a) attraverso un catetere transcervicale (le difficoltà consistono nella possibilità di una mancata espulsione dell'embrione dal catetere, e/o nel trauma cervicale endometriale con eventuale sanguinamento); b) per via laparoscopica con puntura del fondo dell'utero. I problemi maggiori sembrano però quelli relativi alla maturazione dell'endometrio e al trauma stesso del reimpianto. Quest'ultimo è minimizzabile in parte col trattamento farmacologico con β -mimetici, impiegati per inibire la contrattilità uterina, e con indometacina, impiegata per prevenire la probabile liberazione di prostaglandine.

Mentre il recupero dell'oocita sembra cosa accessibile a ginecologi esperti in laparoscopia, la fecondazione dell'uovo *in vitro* ed il successivo sviluppo primario sembrano momenti assai più difficili. Dal novembre 1977, 32 donne sono state finora (inizi del 1979) sottoposte a reimpianto in utero di uova fecondate. Ne sono risultate 4 gravidanze, 2 delle quali si sono interrotte per aborto spontaneo e 2 si sono concluse con successo. Molte difficoltà e molti problemi sembrano ancora opporsi alla piena disponibilità clinica di queste tecniche. Da ciò una nota di prudenza. Bisogna inoltre considerare da un canto le possibilità di alterazioni genetiche o di malformazioni fetali connesse con queste tecniche, dall'altro il loro alto costo.

Bibliografia

- Cognat M., Cingotti M., in Maneschi M. et al., *Atti IV Corso Fertilità e Sterilità*, 1977, Colese, Firenze, p. 49.
 Elliot J., *J.A.M.A.*, 1979, 9, 868.
 Marchesi F., in Marchesi F., Cittadini E., *Atti I Corso Fertilità e Sterilità*, 1971, Piccin, Padova, p. 437.
 Steptoe P. C., *Atti V VESCO*, Venezia, 1978.
 Steptoe P. C., Edwards R. C., *Lancet*, 1970, Apr. 4, 683.
 Steptoe P. C., Edwards R. C., *Lancet*, 1976, Apr. 24, 880.

ALESSANDRO CARUSO

Cenni sullo sviluppo dell'embrione e del feto

Lo zigote inizia ben presto un processo di segmentazione: due, quattro, otto cellule tutte diploidi. La moltiplicazione continua fino allo stadio di morula; ma già cominciano a differenziarsi delle cellule più piccole e chiare e delle altre più grosse e scure. Le prime circonda le seconde: queste costituiranno l'embrione, quelle gli annessi ovarici. Mentre quest'ammasso cellulare, o blastomero, formerà il trofoblasto, al centro della formazione apparirà una cavità che isola l'ammasso centrale o bottone embrionario, il quale resta collegato ad uno dei poli dell'uovo per mezzo di un peduncolo. È lo stadio della blastocisti, che segna la fine del processo di segmentazione: a questo stadio l'uovo perviene nell'utero, 3° - 5° giorno dalla fecondazione, e vi rimane libero per altri 3 giorni ca., durante i quali continua a svilupparsi traendo nutrimento dalle secrezioni uterine (come prima lo aveva tratto da quelle tubariche), dipendenti in gran parte dall'attività del corpo luteo (fig. 1). Intorno al 7° giorno dalla fecondazione, s'inizia il processo di annidamento: da una parte il trofoblasto, dall'altro l'endometrio vi partecipano insieme e determinano progressivamente il contatto, la penetrazione e l'accesso dell'uovo alle vie sanguigne materne. Al 14° giorno l'annidamento è completo: da questo momento s'inizia, da parte del trofoblasto, la secrezione di un ormone, la gonadotropina coriale, che assume il controllo del corpo luteo, che da mestruale diviene gravidico.

A questo punto si presenta il problema dei rapporti immunologici maternofetali, in quanto l'impianto dell'uovo fecondato, che per costituzione è geneticamente diverso dalla madre, rappresenta un vero e proprio omoinnesto naturale, e tuttavia non soggetto alle leggi di rigetto immunitario.

Per spiegare il meccanismo che protegge il feto da una reazione di rigetto sono state formulate varie ipotesi: che i tessuti ovarici siano antigenicamente deboli; che l'utero rappresenti un sito immunologicamente privilegiato; che esista una sorta

di tolleranza immunologica della gravida; che si formi una barriera immunologica tra madre e prodotto del concepimento.

Allo stato attuale si può dire che gli antigeni tissutali delle cellule trofoblastiche sono relativamente poco immunogenici; che né l'utero né la decidua sono siti immunologicamente privilegiati; che nella gravida s'instaura una parziale inibizione della risposta immunitaria; che esiste a livello trofoblastico una barriera immunologica tra madre e feto che da una parte limita il passaggio degli antigeni ovarici nella madre, dall'altra opera a protezione del feto per adsorbimento dei rispettivi anticorpi materni circolanti. A tal proposito è però da ricordare che emazie del feto passano nel circolo sanguigno materno, tanto che la madre può formare anticorpi (ad es. anti-D), così come alcuni anticorpi (IgG) attraversano la barriera placentare che separa la madre dal feto, in alcuni casi conferendo a quest'ultimo una immunità passiva nei confronti di infezioni contro le quali la madre è immunizzata, in altri casi invece nuocendo al feto quando si tratti di incompatibilità per antigeni eritrocitari (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO).

Durante la II settimana di sviluppo dell'uovo fecondato, intanto, si ha la fase di gastrulazione che porta alla costituzione dei 3 foglietti embrionali da cui deriveranno tutti gli organi e apparati. Le cellule del bottone embrionario si differenziano in due strati distinti: ectoderma ed endoderma (fig. 2). Tra questi ben presto s'insinua un tessuto mesenchimatoso che, d'altra parte, circonda tutto il bottone embrionario riempiendo la blastocisti. Mentre la parte di questo tessuto a contatto con il trofoblasto costituirà il corion, in seno al mesenchima stesso si crea una cavità (il celoma esterno o extraembrionario) che contornerà il bottone embrionario tranne in un tratto che costituisce il peduncolo mesodermico o embrionario. Due piccole formazioni sono intanto comparse: una nell'ectoderma, sacco amniotico; l'altra nell'endoderma, sacco vitellino. Le due piccole vescicole si portano al centro della blastocisti: gli strati contigui formano il disco embrionario con l'interposizione di elementi mesoblastici. A questo punto l'embrione è formato da tre foglietti: ectoderma, mesoderma, endoderma. Successivamente la cavità amniotica si espande fino a raggiungere la parete della blastocisti: essa avvolge e riduce il sacco

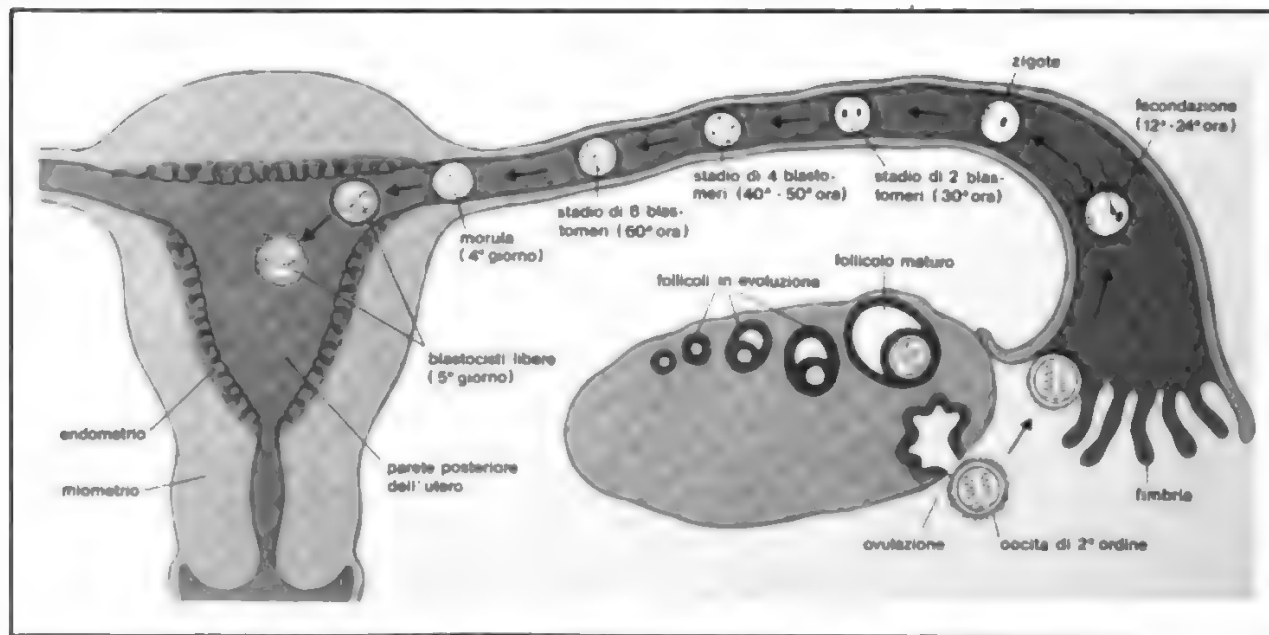


Fig. 1. Rappresentazione del ciclo ovarico, della fecondazione e dei primi stadi dello sviluppo. (Da Moore, modificata e ridisegnata).

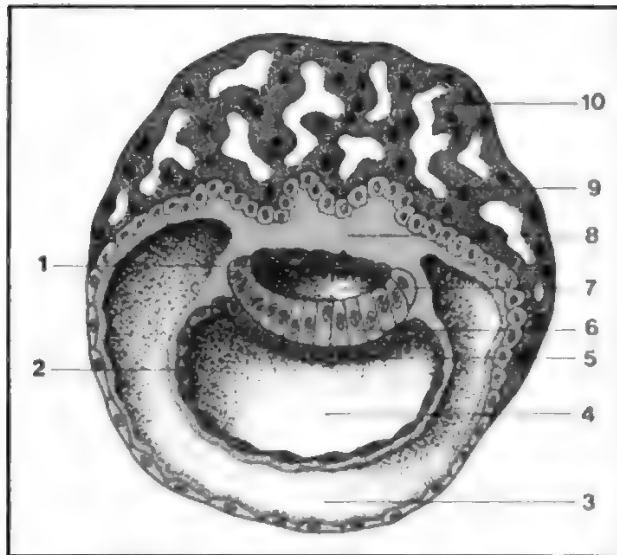


Fig. 2. La blastocisti alla fine della II settimana. L'area o bottone embrionario   ancora costituito da due soli foglietti. Il terzo foglietto (il mesoderma) si forma a partire dalla III settimana. 1) Mesenchima che riveste l'amnio; somatopleura. 2) Mesenchima che riveste l'endoderma del sacco vitellino primitivo: splanchnopleura. 3) Celoma. 4) Sacco vitellino primitivo. 5) Endoderma e 6) ectoderma: area embrionale. 7) Cavit  amniotica. 8) Abbozzo del peduncolo embrionario. 9) Citotrofoblasto. 10) Sincizio trofoblastico (lacunare). (Da Tuchmann-Duplessis).

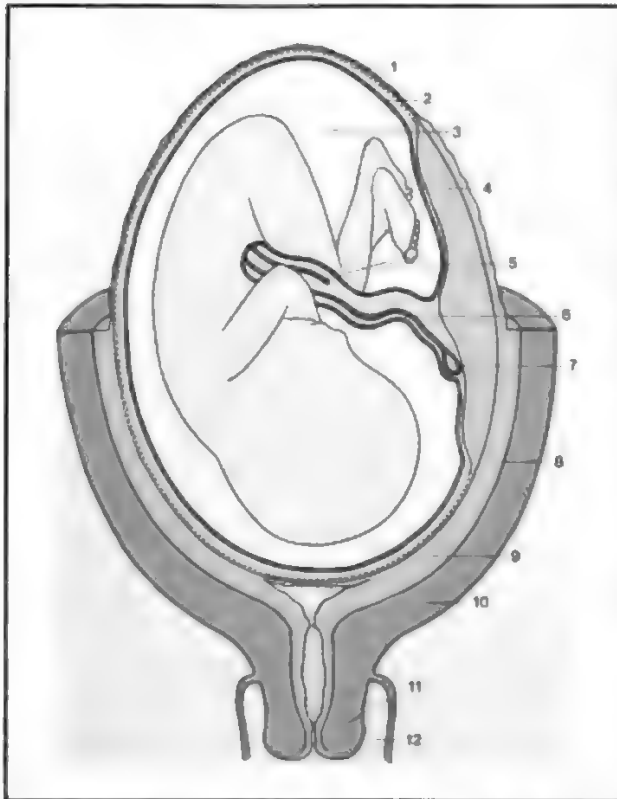


Fig. 3. Feto di 3 mesi e mezzo e suoi annessi nell'utero. 1) Corion; 2) amnio; 3) cavit  amniotica; 4) placenta; 5) residuo allantoideo; 6) dotto vitellino; 7) sacco vitellino definitivo; 8) decidua; 9) endometrio; 10) miometrio; 11) collo dell'utero; 12) vagina. (Da Tuchmann-Duplessis).

vitellino, una parte del quale rimarr  inclusa nell'embrione (e costituir  l'abbozzo intestinale), l'altra nel peduncolo embrionario (e costituir  l'allantoide).

Alla fine della IV settimana i tre tessuti andranno incontro ad una propria differenziazione in tessuti specifici e in organi. Dall'ectoderma nasceranno il tessuto nervoso e i tegumenti; dal mesoderma lo scheletro, il connettivo, i muscoli, il sistema cardiovascolare e parte dell'apparato genitale; dall'endoderma il tubo digerente e ghiandole annesse, l'apparato respiratorio, le cellule germinali delle gonadi.

Dalla fine della IV settimana e fino all'VIII si ha la strutturazione dei diversi organi:   il periodo dell'organogenesi, che sar  perfezionata e completata entro la XII settimana. Gi  alla IV settimana sono evidenti gli abbozzi del cuore, del midollo spinale e del cervello, dell'occhio e dell'orecchio, dell'apparato gastroenterico; alla V settimana sono gi  abbozzati l'apparato respiratorio e il renale, gli arti, quindi l'apparato genitale.

Alla XII settimana l'embriogenesi   terminata, ed   completata la formazione del cuore, dell'apparato olfattivo e uditivo, dell'apparato renale e di quello genitale, degli arti e della faccia. L'embrione diviene quindi feto e dovr  solo provvedere al perfezionamento e accrescimento degli organi. Alla fine del III mese il feto ha gi  sembianze umane (fig. 3):   lungo 10-12 cm e pesa 80-100 g. Alla fine del IV mese (cm 21 in lunghezza; 200-250 g di peso) sono evidenti i caratteri del sesso; alla fine del V mese (cm 27; 500 g) compaiono unghie e capelli; alla fine del VI mese (cm 33; 1000 g) il tessuto adiposo sottocutaneo arrotonda le forme, compare la vernice caseosa. Alla fine del VII mese (cm 39; 1750 g) il feto, venendo alla luce, ha la possibilit  di sopravvivenza. Alla fine dell'VIII mese (cm 45; 2500 g) la cute non   pi  grinzosa ed   aumentata la forza muscolare. Alla fine del IX mese (cm 50 ca.; g 3250 di peso) il feto   « maturo », il suo sviluppo   completato.

Durante il periodo organogenetico del feto vengono anche a formarsi gli annessi ovarici: le membrane e il liquido amniotico, il cordone ombelicale e, principalmente, la placenta (v.), organo di scambio tra madre e feto.

Lo strato pi  superficiale della blastocisti, il trofoblasto, costituito dal citotrofoblasto (con le cellule di Langhans) in profondit  e dal sinciziotrofoblasto pi  all'esterno (al 6°-9° giorno), s'insinua nei tessuti materni grazie al suo potere proteolitico, con delle colonne sinciziali. All'interno di ciascuna di esse compare al 15° giorno un asse citotrofoblastico: si costituiranno cos  i villi primari. Al 18° giorno nei villi primari penetra un asse mesenchimatoso e si formano i villi secondari. Con la comparsa della rete vasale, questi si mutano in villosit  terziarie che circondano tutto l'uovo: alcune penetrano profondamente nella mucosa uterina e ci si fissano (villi fissi o aderenti); altri pescano negli spazi intervillosi come villi liberi o fluttuanti.

Intanto la mucosa uterina, trasformata in decidua, sviluppa soprattutto la zona corrispondente al primitivo impianto dell'uovo: decidua basale; mentre la restante decidua, e cio  quella che circonda l'uovo (reflessa) in parte degenera, e quella che tappezza la cavit  uterina (parietale) si fonde con la prima (fig. 4).

Le villosit  coriali in rapporto alla decidua basale si sviluppano ulteriormente, mentre le altre regrediscono. Dall'unione intima di quelle villosit  (*chorion frondosum* (fig. 5)) con la decidua basale si origina la placenta (v.). Questa, entro il III mese, raggiunge la sua struttura definitiva, rappresentata dalla caduca basale, con la nuova circola-

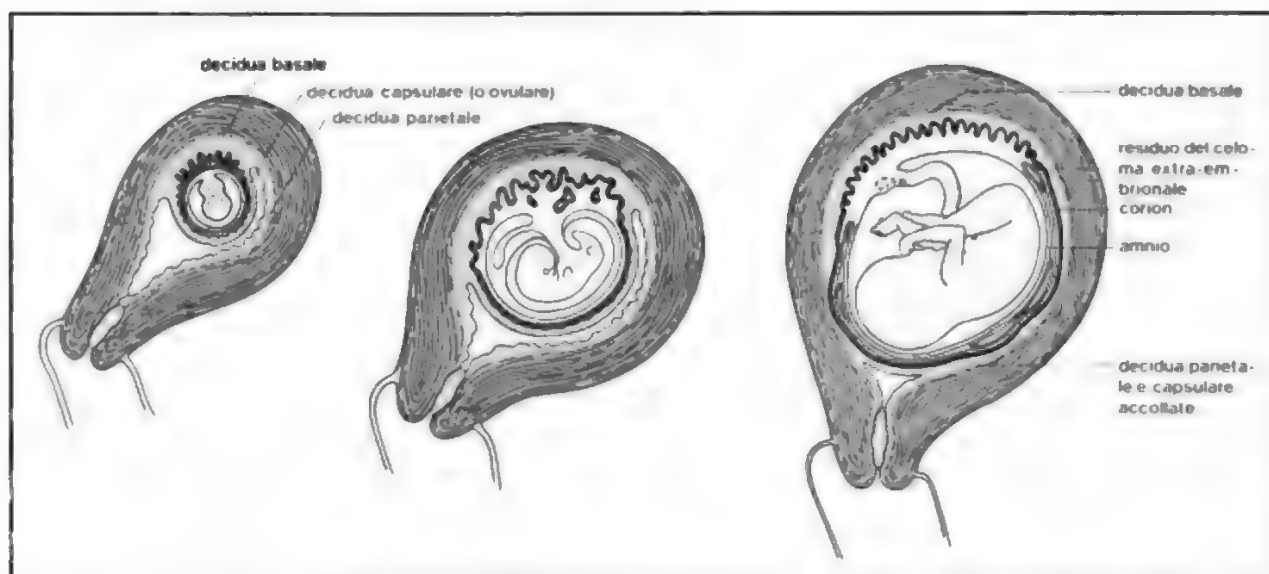


Fig. 4. Disposizione delle decidue durante la g. *A sinistra*: verso la III settimana. *Al centro*: verso la VI settimana. *A destra*: all'inizio del IV mese; la decidua parietale e quella capsulare si uniscono e obliterano la cavità uterina. (Da Tuchmann-Duplessis).



Fig. 5. Uovo umano aperto (fine del II mese). I villi cominciano a raggrupparsi per formare il *chorion frondosum*. Il funicolo ombelicale, molto grosso a questo stadio, si dirige verso questa zona. (Da Tuchmann-Duplessis).

zione materna che porta il sangue negli spazi intervillosi, e dalle villosità coriali, il cui stroma contiene i vasi con il sangue fetale.

Le funzioni della placenta (v.) sono molteplici: essa assicura gli scambi maternofetali delle sostanze gassose (ossigeno, anidride carbonica) e degli elementi nutritivi, ed ha attività metaboliche ed endocrine non meno essenziali. Si ricorda che la placenta umana è del tipo che realizza il contatto più intimo tra gli elementi fetali e quelli materni, cioè è di tipo *emocoriale*. Malgrado l'intimo contatto tra gli elementi materni e fetali, le due circolazioni non comunicano direttamente e ognuno dei due sistemi è chiuso e gli scambi si effettuano tramite l'epitelio di rivestimento dei villi.

Per più ampi ragguagli, v. EMBRIOLOGIA (V, 1242); FECONDAZIONE (VI, 1050); FETO (VI, 1519); FETOPLACENTARE CIRCOLAZIONE (VI, 1542); PLACENTA.

Bibliografia

Langman J., *Medical Embryology*, 1969, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
Moore K. L., *Before We Are Born*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Tuchmann-Duplessis H., *Atlante di embriologia umana*, 1971, UTET, Torino.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

FISIOLOGIA DELLA DONNA GRAVIDA

SOMMARIO

PREMESSA col. 681

ADATTAMENTI DELLA SFERA GENITALE col. 684

Utero (col. 684): *Corpo dell'utero*. - *Segmento inferiore dell'utero*. - *Collo dell'utero*. - *Vascularizzazione dell'utero gravido*. - *Innervazione dell'utero gravido*. - *Mutamenti della fisiologia dell'utero gravido*. - *Annessi uterini* (col. 686): *Tube*. - *Ovaie*. - *Vagina, vulva, perineo* (col. 687). - *Legamenti dell'utero e articolazioni pelviche* (col. 687). - *Mammelle* (col. 687).

SISTEMA ENDOCRINO MATERNO IN GRAVIDANZA col. 687

Funzione ipofisaria gonadotropa (ormoni FSH e LH) (col. 687). - *Funzione tireotropica ipofisaria e funzione tiroidea* (col. 688). - *Prolattina* (col. 690). - *Funzione corticotropa* (ormone ACTH) e *corticosurrenalica* (col. 691). - *Ormone somatotropo* (GH) (col. 692). - *Ormoni ad azione sul ricambio idrico-elettrolitico* (col. 692). - *Ossitocina* (col. 693). - *Ormone melanofoforo* (MSH) (col. 694). - *Paratormone* (PTH), *tirocalcitonina* (TCT) e *metabolismo del calcio* (col. 694). - *Insulina e glucagone* (col. 695). - *Progesterone e progestinici* (col. 696). - *Estrogeni* (col. 698). - *Androgeni* (col. 699).

MODIFICAZIONI METABOLICHE IN GRAVIDANZA col. 700

Metabolismo lipidico (col. 700). - *Metabolismo glicidico* (col. 703). - *Metabolismo proteico* (col. 704). - *Metabolismo idrico-elettrolitico* (col. 706).

RENE E GRAVIDANZA col. 710

APPARATO CIRCOLATORIO E GRAVIDANZA col. 713

Premessa (col. 713). - *Portata cardiaca* (col. 714). - *Gittata sistolica* (col. 714). - *Frequenza cardiaca* (col. 714). - *Tempo di circolo* (col. 714). - *Volemia* (col. 715). - *Pressione intracardiaca del cuore destro* (col. 715). - *Pressione arteriosa* (col. 715). - *Pressione venosa* (col. 716). - *Resistenze vascolari periferiche* (col. 716). - *Risposta allo sforzo* (col. 716). - *Esame fisico, radiologico e elettrocardiografico del cuore* (col. 717).

APPARATO RESPIRATORIO E GRAVIDANZA col. 718

ALTRI APPARATI E SISTEMI col. 720

Sangue (col. 720). - *Apparato digerente e fegato* (col. 721). - *Sistema nervoso e organi di senso* (col. 721). - *Sistema cutaneo* (col. 721).

PREMESSA

Prima di esaminare in dettaglio i vari adattamenti metabolici della donna gravida sembra utile ricercare una chiave interpretativa generale, volta non tanto alla specifica comprensione di ogni evento, quanto ad una più accorta e prudente valutazione di una condizione biologica «diversa», l'unica in cui un organismo si sdoppia mantenendo una particolare unicità metabolica, una ancora mal conosciuta simbiosi fra entità autonome e tuttavia vicendevolmente dipendenti.

«La g. è caratterizzata da importanti modifiche fisiologiche interessanti tutti i sistemi nell'organismo. La entità di queste modificazioni ha portato a diverse interpretazioni errate e a confusione diagnostica. A meno che non sia compreso che la donna gravida è, fisiologicamente, quasi un'altra specie, della cui salute può esser giudicato solo in rapporto allo standard di altre donne normali nello stesso stato fisiologico, si correrà il rischio di arrivare ad una diagnosi di malattia laddove questa non esiste, e di effettuare un trattamento terapeutico che non solo può essere inappropriato, ma sicuramente pericoloso» (Hytten).

Nel valutare se un evento biologico debba essere considerato o meno nei limiti della norma, si deve fare, ovviamente, riferimento a condizioni che si assumono come «normali». In g., assai spesso, il normale è stato considerato come il non gravidico, ed il patologico come il diverso dal non gravidico. Ciò in parte per la difficoltà di «leggere» gli eventi metabolici che si manifestano in g. decorse normalmente, in parte per la incapacità di distinguere preventivamente le g. patologiche da quelle fisiologiche. Una serie di proposizioni esprimono questo pericoloso atteggiamento generalizzatore: «la donna gravida è anemica», «la g. è diabetogena», «la gravida abbisogna di ferro e di vitamine», «la g. è edemigena», e così via. Come corollario pratico ne deriva una concezione di g. intesa quasi come stato di malattia o almeno da presumere come tale; e da ciò la presunta necessità di un continuo trattamento terapeutico e uno stato di preoccupazione, che si traduce nella donna in paura ed ansia. Pure, assai spesso, tutto ciò non trova riscontro in una patologia ostetrica obiettivamente rilevabile.

Ad es., malgrado sia vero che in g. si osservi generalmente un certo grado di anemia ($Hb = 12$ g/100 ml, in popolazioni ben nutrite) è osservazione comune che anche valori di Hb di 10-11 g/100 ml siano compatibili con una normale evoluzione della g. e con la nascita di un figlio normale. Ne deriva che di per sé questa condizione di ridotta concentrazione di emoglobina, almeno rispetto allo stato non gravidico, non è necessariamente espressione di malattia. D'altra parte, è comprensibile che, ove coesista una emoglobinopatia, la possibilità di compenso apparirà estremamente e pericolosamente ridotta rispetto alla condizione non gravidica. È chiara, quindi, l'importanza di saper effettuare la diagnosi precoce di eventuali condizioni patologiche (emoglobinopatie, deficit dietetici, etc.), cercando di non incorrere nei due eccessi opposti, quello di considerare tutte le donne gravide «malate di anemia» o di ritenere tutte le gravide, comprese quelle affette da emoglobinopatie, come donne «fisiologicamente» anemiche.

Nella donna in normale g. l'aumento di peso corporeo è, a termine, di ca. 12 kg. Tale aumento, assai superiore all'incremento di peso attribuibile al feto, al liquido amniotico, allo sviluppo dell'utero e del seno, è almeno per 1/3 costituito da tessuto adiposo. Si tratta di un aumento, che se è poco comprensibile nei paesi economicamente progrediti e nelle condizioni attuali, rappresenta però per le donne gravide di comunità mal nutrite una preziosa riserva di energia, il mezzo più idoneo per far fronte alle necessità e a eventuali più severe privazioni. È un accumulo finalizzato di «scorte», che si

inizia molto precocemente, già al 1 mese di g., con un programma di aggiustamenti metabolici preordinati, e appare assimilabile a quello che si verifica nei mammiferi che cadono in letargo o negli uccelli prima della migrazione. È un programma che l'organismo della donna tende ad attuare in vari modi: con l'aumento dell'appetito e quindi dell'assunzione di alimenti, con la comparsa di «gusti» diversi, con la tendenza a limitare la spesa energetica grazie al maggior bisogno di sonno e di riposo.

Parallelamente all'accumulo di questa riserva di energia anche l'utilizzazione metabolica dei vari substrati si modifica: è caratteristica, ad es., la diminuita capacità di tolleranza al glicoso, con livelli più elevati e più duraturi di glicemia dopo carico, associati ad una ridotta efficienza (ma non ridotta secrezione o ridotta sintesi) di insulina. Anche a questo riguardo, la frequente osservazione di casi di patologia materna e fetale associata con turbe francamente di tipo diabetico ha fatto ritenere diabetogena l'omeostasi gravidica. Si tratta in realtà di un adattamento metabolico, che pur non essendo tuttora esaurientemente chiarito nei suoi meccanismi e nel suo significato, non può considerarsi di per sé semplicemente come un'alterazione del metabolismo: la possibilità che il feto tragga benefici effetti da una sua esposizione a livelli iperglicemici e il riscontro di un andamento normale malgrado le diversità metaboliche impongono in ogni caso una maggiore prudenza diagnostica. Ne consegue che un approccio terapeutico volto indiscriminatamente alla somministrazione di insulina ogni qualvolta questa sembri risultare in «deficit» rispetto a quanto si osserva nella donna non gravida, appare ingiustificato oltre che, a volte, dannoso. Basti pensare alla possibilità di un ridotto effetto insulinico, che permanga malgrado siano aumentati i livelli dell'ormone e ve ne siano ampie riserve disponibili ma non liberate, per prospettare una certa «non volontà» endogena a compensare una iperglicemia.

Uno dei più frequenti e precoci disturbi della donna in g. è l'affanno con iperpnea. Questo, lungi dal rappresentare un sintomo di malattia, è non solo espressione di un adattamento fisiologico della madre, ma anche un segno di come il feto riesca ad indurre nell'organismo ospite (in questo caso mediante secrezione di progesterone attraverso l'unità fetoplacentare) delle modifiche a suo esclusivo vantaggio, anche provocando condizioni di sofferenza per l'organismo materno. In tal modo il feto realizza una significativa riduzione della P_{CO_2} nel sangue materno, si da crearsi, a livello placentare, un gradiente più favorevole all'eliminazione della sua stessa CO_2 .

Una condizione caratteristica sempre temuta in g. è la ritenzione idrica. Gran parte dei meccanismi che ne sono responsabili sono per lo più sconosciuti. Tuttavia i trattamenti attuati nel tentativo di correggerla possono essere spesso assunti come esempio di terapie inutili o dannose. La ritenzione idrica è infatti condizione fisiologica, più o meno manifestamente sempre presente man mano che la g. si avvia al termine. Gran parte dell'acqua viene «legata» nel tessuto connettivo, costituendo un grosso deposito di acqua e di ioni. L'impiego di diuretici non solo risulta inutile, perché non riesce a liberare quest'acqua legata, ma può addirittura essere dannoso determinando condizioni di emoconcentrazione. Quale sia il significato funzionale di questa ritenzione idrica non è tuttora accertato, anche se sembra apparire sempre più chiaro come la ricca imbibizione del connettivo possa rappresentare un elemento favorente la maggiore elasticità e distensibilità che caratterizza i tessuti cutanei, osteoarticolari e uterini nella donna gravida. Ancora una volta è difficile distinguere una condizione fisiologica da una patologica: ricerche diverse indicano che una ritenzione idrica dell'entità anche di vari litri può essere non solo normale ma addirittura benefica.

Le nostre difficoltà interpretative aumentano ulteriormente quando si prendano attentamente in esame le concentrazioni dei vari «fattori nutritivi» durante la g.: alcuni risultano francamente diminuiti, come i folati, la biotina, il ferro, o poco ridotti come il calcio, il magnesio, gli aminoacidi; altri aumentati, come i trigliceridi, il tocoferolo, il glicerolo, i NEFA. Perché vitamine liposolubili aumentano mentre altre idrosolubili invariabilmente diminuiscono? La possibilità che si tratti di deficit da carenze dietetiche o che sia in gioco un'ec-

cessiva eliminazione con le urine, dà poco conto di questi spostamenti. È difficile ritenere che una donna gravida ben nutrita, che partorisca un feto normale, possa aver avuto un deficit di folati causato soltanto da una dieta insufficiente. Analogamente è difficile considerare come causa sufficiente una accresciuta eliminazione con le urine: basti pensare che l'istidina presente in notevole quantità nelle urine, risulta tuttavia aumentata nel plasma. Ne sappiamo talmente poco da non poter escludere che questi meccanismi rappresentino l'effetto di una precisa regolazione da parte del feto, o che la placenta riesca ad utilizzare meglio queste sostanze quando siano ridotte a livelli più bassi. È stato dimostrato, ad es., che il numero di alcuni recettori ormonali è inversamente proporzionale alle quantità croniche di ormoni circolanti. In tal modo, incrementi acuti, preceduti da livelli bassi, troverebbero sistemi di ricezione amplificati. Se ciò fosse rapportabile a quanto osservato per alcuni fattori nutritivi in g. si potrebbe prospettare un ruolo facilitatorio ai bassi livelli circolanti. A questo riguardo, comunque, non esistono prove a tutt'oggi.

Le scarse conoscenze del significato fisiologico dei nuovi adattamenti, la facilità di poter sempre più disporre di farmaci suppletivi e, infine, le obiettive difficoltà di distinguere per tempo il « normale » dal « patologico » creano quelle premesse concettuali che fanno ritenere alcuni aspetti della g. situazioni patologiche, con deficit metabolici da controllare e correggere. Riteniamo che sia possibile modificare questo atteggiamento traendo elementi più istruttivi dalle attuali conoscenze. Soprattutto, di fronte a tanti dubbi sembra prudente ed accorto astenersi dal formulare regole o schemi generali: ogni donna deve essere seguita individualmente, valutando con attenzione e con accorta vigilanza tutti i sintomi, evitando di considerare patologico il normale e di far rientrare nel fisiologico i primi accenni di franca patologia.

Inoltre è evidente come gli adattamenti suddetti finiscano per influenzare anche il « sociale » e il « privato ».

Condizioni respiratorie e cardiovascolari possono impedire un'ottimale efficienza nel lavoro. Da ciò l'opportunità di considerare la donna gravida « diversa » anche sotto questo aspetto, giustamente bisognosa di calma, di riposo, di sonno. Una condizione di inabilità che non deve essere guardata come malattia, ma come il risultato di una particolare situazione fisiologica. Sarebbe come far pesare ad un bambino la sua incapacità di svolgere dei lavori onerosi.

Il fatto di poter disporre di farmaci assai potenti non deve far dimenticare che la donna gravida normale non necessita di terapia suppletiva. C'è bisogno soprattutto di un regime di vita normale, fatto di ritmi più regolari, di movimenti pacati, di una vita che sia più al riparo dagli stress.

In funzione della particolare dualità dell'organismo gravido anche il « privato » risente di stress e fattori prima inavvertiti, rendendo precari equilibri emotivi e affettivi fino allora ben compensati. Da ciò l'importanza di saper riconoscere e comprendere turbe emotive apparentemente nuove, ma che in realtà sono rese solo più manifeste.

Da quanto si è detto scaturisce la raccomandazione di aiutare le donne in g., non costringendole a svolgere attività o ruoli non più consoni al loro organismo, ma neppure considerandole « malate » soltanto perché gravide, relegandole in corsie ospedaliere in cui vivrebbero le loro ansie e le loro paure in condizione di maggior isolamento. È necessario, invece, sostenerle con una prudente e attenta verifica di quelle modifiche che ancora, proprio perché non completamente chiare nel loro significato, non siamo autorizzati a valutare senz'altro come patologiche.

Bibliografia

Hyttén F. E., *Physiological Adjustments in Pregnancy*, in MacDonald R. R. ed., *Scientific Basis of Obstetrics and Gynecology*, 1978, Churchill-Livingstone, London, Edinburgh, p. 61.

GIOVAN BATTISTA SERRA

ADATTAMENTI DELLA SFERA GENITALE

Utero

Corpo dell'utero

1. *Volume*. - Dapprima per effetto dell'ipertrofia e iperplasia delle fibrocellule muscolari, quindi anche della distensione delle pareti, il corpo dell'utero a termine di g. raggiunge le seguenti misure: lunghezza cm 32 (fuori g.: cm 6-8), larghezza cm 22 (fuori g.: cm 4-5), peso g 900-1200 (fuori g.: g 50), capacità cm³ 4000-5000 (fuori g.: cm³ 2-3).

2. *Forma*. - Globosa nei primi mesi (approssimativamente piriforme fuori g.), diviene a termine ovoidale, a grande asse longitudinale ed estremità superiore più espansa.

3. *Spessore delle pareti*. - Dapprima aumenta per i processi rigenerativi cui vanno incontro le fibrocellule muscolari, quindi si riduce per la distensione che ne determina l'assottigliamento.

4. *Consistenza*. - Molle-pastosa ai primi mesi, quindi teso-elastica e soffice.

5. *Situazione*. - Organo pelvico fuori g., l'utero raggiunge col fondo il margine superiore del pube al III mese, quindi ascende nell'addome e il fondo raggiunge a termine l'apofisi ensiforme.

6. *Direzione*. - A termine l'asse longitudinale dell'utero è leggermente inclinato a destra; la superficie laterale sinistra si orienta alquanto in avanti per un movimento di rotazione dell'organo sul suo asse.

7. *Rapporti*. - Fino al III mese, finché l'utero cioè è organo pelvico, i rapporti sono gli stessi che fuori g. A termine: la faccia anteriore è a contatto con la parete addominale (raramente vi si frappongono anse intestinali o epiploon) e in basso con la vescica quando è distesa; la faccia posteriore ha rapporti con la colonna vertebrale, l'aorta, la cava ascendente, i muscoli psoas e gli ureteri; il fondo solleva il colon trasverso, sposta in alto e spinge posteriormente la grande curvatura dello stomaco, entra in rapporto con il fegato e la vescichetta biliare; il bordo destro guarda verso il cieco e il colon ascendente; il bordo sinistro corrisponde alla massa delle anse del tenue respinte e al colon discendente.

8. *Struttura*. - Le modificazioni di struttura riguardano le tre tuniche dell'organo. Il peritoneo si distende sull'organo in accrescimento (e presenta inizialmente come delle smagliature) e quindi s'ipertrofizza. Il miometrio si sviluppa notevolmente per ipertrofia e iperplasia delle fibrocellule che compongono i suoi tre strati: esterno, medio plessiforme e interno; e inoltre per trasformazione muscolare delle fibre connettivali del corion della mucosa.

Nello strato medio le arterie rimangono separate dagli anelli muscolari da uno strato connettivo, mentre le vene, ridotte al solo endotelio, aderiscono agli anelli muscolari. Le fibrocellule muscolari a termine di g. misurano 250 μ di lunghezza e 5-15 di larghezza; esse sono costituite da miofibrille nelle quali sono riconoscibili dei filamenti che corrispondono alle catene delle proteine contrattili. Raggruppamenti di più fibrocellule costituiscono l'unità fisiologica elementare dell'organo. L'endometrio, dal momento dell'impianto dell'uovo, si

trasforma in decidua. Ad annidamento completato si distinguono una decidua basale o inter-utero-ovulare, che corrisponde al polo profondo dell'uovo, una decidua capsulare od ovulare o riflessa, che ricopre le parti dell'uovo, sporgenti in cavità, e una decidua parietale, che tappezza le pareti della cavità uterina. Strutturalmente la decidua è formata da uno strato superficiale, compatto, caratterizzato dalla presenza delle cellule deciduali (grosse, chiare, a protoplasma spumoso); ■ da uno profondo, spongioso, contenente i fondi ghiandolari e la rete vascolare. Al IV mese, mentre la decidua inter-utero-ovulare si è notevolmente sviluppata ■ ha preso intimo e profondo contatto con i villi del *chorion frondosum*, dando così origine alla placenta, la decidua riflessa si è assottigliata, con scomparsa dell'epitelio e dei tubi ghiandolari, ed è venuta a contatto con la parietale, essa stessa atrofizzata: alla fine le due si fondono.

Segmento inferiore dell'utero

Durante gli ultimi tre mesi di gestazione, dall'istmo uterino (secondo la maggior parte degli studiosi) avviene la formazione del segmento inferiore, che occuperà il terzo inferiore dell'utero a termine. Ha forma di calotta e i seguenti limiti: quello inferiore è segnato dall'orificio interno del collo; il limite superiore si trova 7-8 cm più in alto, ed è segnato da vari punti: esternamente, dal punto in cui il peritoneo viscerale da lassamente adeso alla parete uterina diviene tenacemente adeso al corpo uterino, e, ancora, dal punto in cui l'arteria uterina dà il suo primo ramo trasversale verso il corpo; internamente, lo stesso limite è segnato dalla differente adesione delle membrane ovulari alle pareti (più tenace nel corpo, meno nel segmento inferiore); nello spessore delle pareti il limite è segnato dalla grossa vena coronaria e dalla differenza di spessore che esiste tra la parete del corpo e quella del segmento inferiore dove lo strato medio muscolare è scarsamente sviluppato; infine, sempre allo stesso livello, si avrà la formazione dell'anello di Bandl, anello di contrazione puramente funzionale e che compare in travaglio di parto.

Strutturalmente il segmento inferiore risulta costituito da scarsa quantità di fibre muscolari a lamelle sovrapposte, e da più abbondanti fibre connettive ed elastiche: questa struttura ■ la minore aderenza al peritoneo viscerale sono in effetti le condizioni anatomiche che ne consentono la formazione in g. ■ l'ulteriore distensione in travaglio di parto. La mucosa è decidualizzata, ma meno che nel corpo. I rapporti, infine, del segmento inferiore costituitosi sono: in avanti con la vescica; posteriormente con il Douglas, il retto, il sacro; lateralmente con i vasi uterini e con gli ureteri.

Collo dell'utero

Le sue modifiche sono meno spiccate di quelle del corpo. Si ipertrofizza modicamente, ma si rammollisce cambiando pertanto di consistenza. Gli orifici rimangono chiusi fino all'inizio del travaglio nella primigravida; nella pluripara l'orificio esterno è spesso beante. La mucosa non si trasforma in decidua: tuttavia le ghiandole secernono abbondantemente formando un « tappo mucoso », conglomerato gelatinoso che protegge la cavità uterina e viene espulso poco prima dell'inizio del travaglio di parto.

Vascolarizzazione dell'utero gravido

Le arterie, originatesi dalle uterine, vanno al collo (rami cervico-vaginali), al segmento inferiore e al corpo: qui sono grosse e flessuose con numerose anastomosi. Queste,

per altro, sono quasi tutte unilaterali: scarse quelle tra i due lati, onde nella linea mediana resta un'area poco vascolarizzata, utilizzata per il taglio cesareo.

Le vene, molto sviluppate, formano dei plessi che accompagnano le arterie: esse sono particolarmente numerose nello spessore dello strato muscolare medio e soprattutto nella zona d'inserzione placentare dove formano dei veri seni uterini.

Anche i linfatici aumentano il loro calibro e formano tre strati, mucoso, muscolare ■ sottosieroso, che comunicano ampiamente fra loro: da ciò la facilità di propagazione delle infezioni.

Innervazione dell'utero gravido

Possiamo distinguere un sistema intrinseco e uno estrinseco e vari centri. Il sistema intrinseco, autonomo, occupa soprattutto il collo e il segmento inferiore: è costituito da gangli intramurali, paragangli a funzione neurocrina e formazioni neurovascolari di regolazione arterovenosa. Il sistema estrinseco è rappresentato dai plessi ipogastrici inferiori (o gangli di Lee-Frankenhauser), situati lateralmente agli organi pelvici e costituiti da radici lombari simpatiche o nervi splanchnici pelvici (il più delle volte riuniti in alto in una lamina nervosa ■ plesso ipogastrico superiore o nervo presacrale) e da radici sacrali parasimpatiche (o nervi erettori di Eckard). Dai plessi ipogastrici inferiori si partono numerosi rami che raggiungono l'organo e si dividono nello spessore delle pareti. I centri sono midollari (situati alla base del corno anteriore del midollo), e sottocorticali (particolarmente alla base del terzo ventricolo). L'influenza della corteccia cerebrale è, d'altra parte, non dubbia.

Mutamenti della fisiologia dell'utero gravido

Le modifiche anatomiche gravidiche descritte comportano mutamenti nella fisiologia dell'utero. La sensibilità, poco marcata durante la gestazione, si accentua in travaglio; l'eccitabilità, variabile, si esplica per stimolazioni diverse; l'estensibilità si accresce con il progredire della gestazione; la contrattilità, proprietà essenziale, diviene massima in travaglio di parto.

La fisiologia della contrazione uterina è ancora oggetto di studi. Secondo Caldeyro-Barcia esiste un'onda contrattile che prende inizio dall'uno dei due centri situati agli angoli tubarici; si propaga quindi dal corpo al segmento inferiore e al collo; ma l'acme della contrazione avviene per tutti i segmenti contemporaneamente. Il controllo nervoso della contrazione è oscuro. La registrazione della contrazione uterina fa rilevare nel tracciato un tono di base (corrispondente a 5-13 mm di Hg di pressione intrauterina) e le curve corrispondenti alle fasi di contrazione con una branca ascendente, un acme (intorno a 50 mm di Hg) e una branca discendente fino al tono di base (v. sotto: *tocografia*). Dal momento in cui la pressione supera i 30 mm di Hg (ma esiste variabilità nei diversi soggetti) la contrazione è avvertita come dolorosa. Caratteri della contrazione sono l'involontarietà, l'intermittenza, la progressione in durata e intensità, e la totalità già detta. Gli effetti si esplicano sul canale molle del parto (fenomeni dinamici) e sul feto (fenomeni espulsivi).

Annessi uterini

Tube

S'ipertrofizzano aumentando di lunghezza e di spessore. Il loro decorso è obliquo per il risalire al fondo dell'utero.

GRAVIDANZA

Ovaie

Aumentano di volume, specie quella che presenta il corpo luteo gravidico, il quale raggiunge il massimo sviluppo al III mese, dura fino al V ca., dopo di che inizia un lento processo di regressione. La maturazione di altri follicoli è bloccata per tutta la gestazione.

Vagina, vulva, perineo

La vagina va incontro a processi d'imbibizione che ne rendono le pareti più soffici ed estensibili: esse, tuttavia, assumono aspetto granuloso per ipertrofia delle papille. Dal punto di vista colpocitologico le cellule hanno la tendenza ad assumere forma allungata e concava con citoplasma parzialmente vacuolizzato e nucleo allungato. Il colore della mucosa vaginale diviene bluastrò. Pure cianotica appare la mucosa del vestibolo. Iperpigmentata la vulva. Il perineo diventa più soffice.

Legamenti dell'utero e articolazioni pelviche

I legamenti dell'utero e tutti i tessuti parametriali presentano fenomeni d'imbibizione ed edema. Le articolazioni pelviche vanno soggette ad un fenomeno di rilasciamento (effetto anche della relaxina?) che consente un certo ampliamento del cingolo pelvico al momento del parto.

Mammelle

Divengono più turgide e pastose. I capezzoli e le areole si iperpigmentano; su queste ultime compaiono piccole rilevatezze: i tubercoli di Montgomery; all'intorno appare una zona di pigmentazione cutanea sfumata che costituisce l'areola secondaria. Fin dai primi mesi di gestazione la spremitura del capezzolo determina la fuoriuscita del colostro, che viene secreto dalla ghiandola fino a dopo il parto quando si ha la montata lattea.

Bibliografia

- Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Ist. Grafico De Agostini, Novara.
Merger R., *Ostetricia*, 1972, UTET-Masson, Torino-Paris.
Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

SISTEMA ENDOCRINO MATERNO IN GRAVIDANZA

Funzione ipofisaria gonadotropa (ormoni FSH e LH)

Le notevoli difficoltà metodologiche che si incontrano nel distinguere gli ormoni materni da quelli placentari e fetali pongono notevoli ostacoli all'acquisizione definitiva di alcuni dati riguardo al comportamento degli ormoni gonadotropi ipofisari in g. Generalmente l'ormone follicolostimolante (FSH), misurato sia nella fase iniziale che nel corso della g., risulta presente nel siero in concentrazioni molto basse (figg. 6 e 7), tanto che si ipotizza che la sua secrezione sia almeno parzialmente inibita durante la g. Responsabili di questa inibizione sarebbero soprattutto gli ormoni steroidei, abbondantemente prodotti nel corso della gestazione. Il dosaggio dell'ormone luteinizzante (LH), reso estremamente difficile dalle comuni antigeniche e biologiche fra esso e la gonadotropina corionica (HCG) e dallo sfavorevole rapporto quantitativo in cui l'LH viene a trovarsi rispetto agli altissimi livelli di HCG, sembra giustificare l'ipotesi di una inibizione steroidea anche della secrezione di LH. È difficile preci-

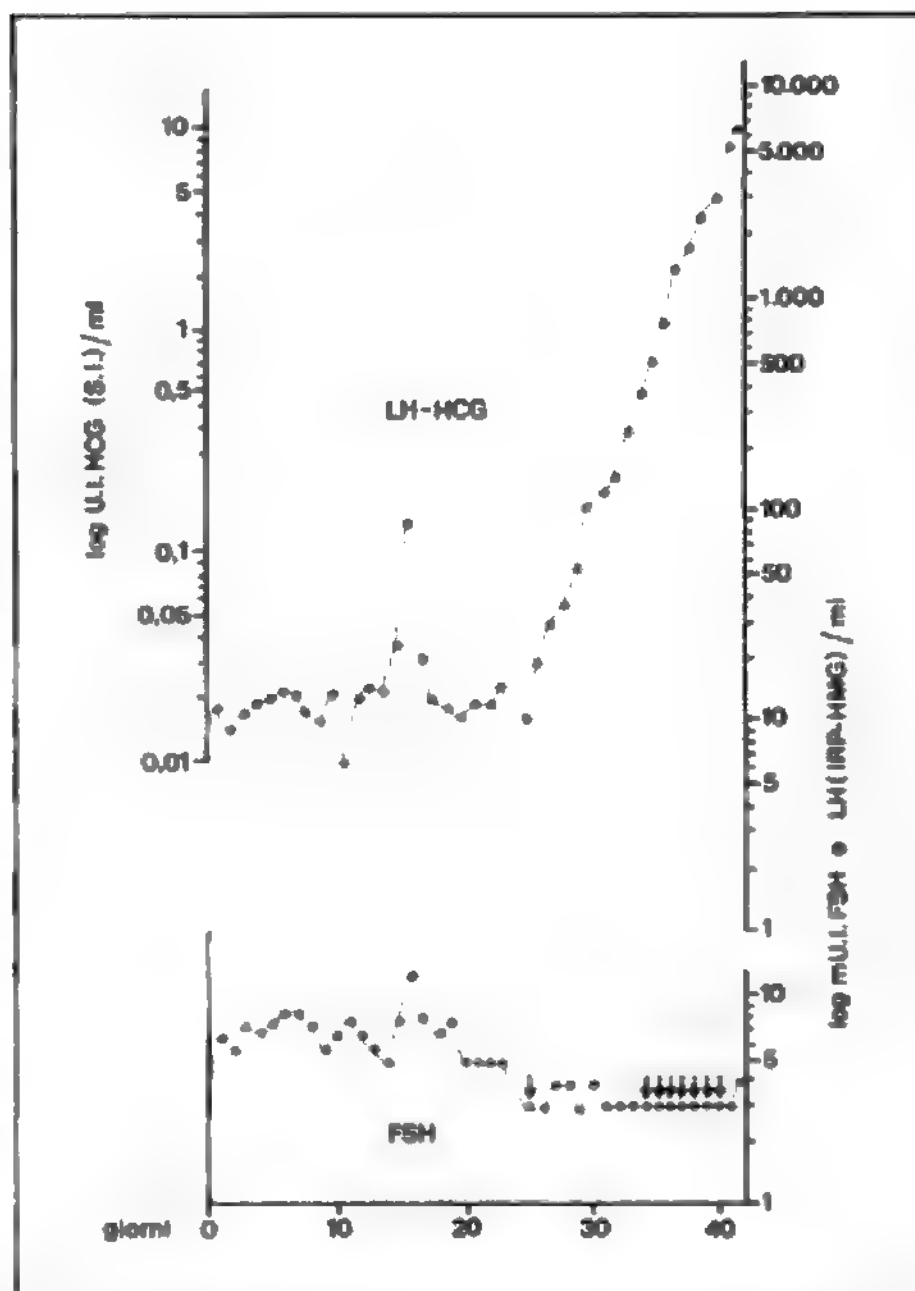


Fig. 6. Concentrazioni delle gonadotropine nel siero durante i primi giorni di g. successivi al picco ovulatorio. LH: ormone luteinizzante; FSH: ormone follicolostimolante; HCG: gonadotropina corionica; S.I.: standard internazionale; IRP-HMG: preparazione di riferimento internazionale della gonadotropina umana di menopausa (v. GONADOTROPI ORMONI [VII, col. 569]). (Da Parlow et al., ridisegnata).

sare se l'inibizione a carico della secrezione delle gonadotropine si manifesti soltanto a livello ipofisario o solo a livello dei fattori liberanti ipotalamici (v. IPOTALAMICI FATTORI), o ad entrambi i livelli.

V. anche: GONADOTROPI ORMONI; IPOFISI.

Funzione tireotropica ipofisaria e funzione tiroidea

Generalmente la funzione tireotropica rimane nei limiti della norma nel corso della gestazione. In particolare i livelli dell'ormone tireotropo (TSH) risultano nei limiti normali. Va soltanto notato un aumento cospicuo di TSH plasmatico al momento del parto, quasi rappresentasse una risposta ipofisaria allo stress del travaglio.

Tuttavia l'aumento di volume della tiroide, anche se per lo più entro limiti modesti e solo raramente accentuato fino ad assumere i caratteri di gozzo, l'aumento della vascolarizzazione e le manifestazioni di ipertrofia dei follicoli tiroidei, rappresentano indici di modificazioni profonde del funzionamento tiroideo in g. peraltro già largamente note anche in passato.

I dati più salienti riguardo alle modificazioni della funzione tiroidea in g. possono essere così riassunti: a) è aumentata la clearance renale dello iodio inorganico, sebbene non costantemente; b) si osserva un aumento progressivo della iodemia totale (v. IODEMIA), dovuto ad aumento del PBI (Protein Bound Iodine), ben evidente già dalla XV settimana; c) questo feno-

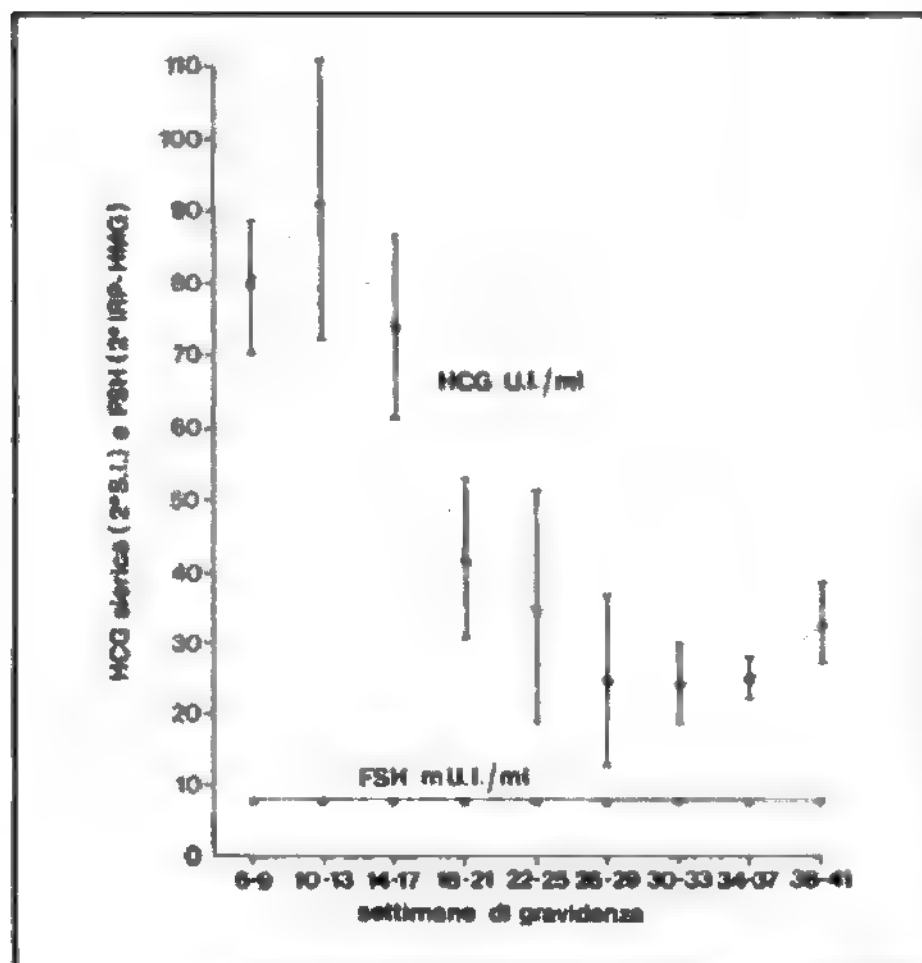


Fig. 7. Concentrazioni sieriche in HCG (gonadotropina corionica) e in FSH (ormone follicolostimolante) nel corso della g. (2° S.I.; secondo standard internazionale; 2° IRP-HMG; seconda preparazione di riferimento internazionale della gonadotropina umana di menopausa). (Da Joffe et al., ridisegnata).

meno sembra essere precipuamente sostenuto dall'aumentata capacità di trasporto di tiroxina da parte della globulina vettrice (TBG - *Thyroxine Binding Globuline*), aumento probabilmente indotto dagli estrogeni; *d*) se da una parte è aumentata la T_4 circolante «legata», d'altra parte le quote libere della T_4 e della T_3 sono inmodificate o addirittura lievemente diminuite, senza tuttavia che l'equilibrio fra T_4 e T_3 venga sostanzialmente modificato; *e*) sempre in rapporto all'aumentata capacità di legame del siero, il test di assorbimento del T_3 su nitrocello o su resina *in vitro* evidenzia valori diminuiti; *f*) analogamente, il test della captazione del radioiodio (peraltro non eseguibile per i pericoli di una possibile ripercussione sulla tiroide fetale) ha messo in evidenza una più rapida captazione e un rallentato *turnover* dello iodio, nonostante un aumento del PBI; *g*) i meccanismi di regolazione del *feedback* tiroideo-ipofisario appaiono generalinnete più labili.

Il complesso delle modificazioni elencate appare come una manifestazione di iperattività ghiandolare, che non si accompagna però ad aumento della quota ormonale circolante attiva, né ad eccessivo consumo di essa, per unità di peso. Va considerato che l'aumento della massa cellulare corporea della gravida richiede un proporzionato aumento della fornitura di T_3 e T_4 ai tessuti e che, d'altra parte, l'aumento della massa circolante plasmatica diluisce ancor più le quantità ormonali prodotte a regime tiroideo normale nell'unità di tempo. Aggiungasi che la «fuga» di iodio dalla placenta e nei tessuti fetali, la sua diffusione nel liquido amniotico, tutti fenomeni paradossalmente associati all'abbassamento della soglia renale, rendono necessaria non solo una maggiore assunzione giornaliera dello iodio, ma anche una maggiore organizzazione di esso nell'unità di tempo, al fine di mantenere costanti i livelli circolanti dell'ormone attivo da mettere a disposizione dei tessuti. In g. appare in tal senso comprensibile l'aumentata clearance tiroidea dello iodio né può escludersi che ali-

quote maggiori di tiroxina vengano inattivate dal fegato o eliminate per via intestinale. Gli estrogeni intervengono in questo metabolismo degli ormoni tiroidei aumentando il potere di fissazione della globulina vettrice circolante ed elevando la semivita della tiroxina.

Tutto ciò costituisce la norma. Va ricordato, tuttavia, che la g. costituisce un fattore senza dubbio coadiuvante nella genesi del gozzo: non meraviglia, quindi, che sia relativamente frequente la trasformazione in gozzo cistico di una precedente iperplasia tiroidea semplice, di tipo, sia puberale, sia endemico.

V. anche: IODIO; IPOFISI; TIROIDE.

Prolattina

All'inizio del secolo, Erdheim e Stumme, descrivendo l'aspetto macro- e microscopico delle ghiandole ipofisarie di donne morte accidentalmente durante la g. o il puerperio, notavano che il volume della ghiandola era mediamente aumentato del 20-40% rispetto a quello riscontrabile in donne non gravide. Responsabili di tale aumento vennero considerate le cosiddette «cellule gravidiche», meglio identificate poi come cellule prolattinosecerneti, probabilmente stimulate dal progressivo aumento dei livelli di estrogeni.

In g. un primo e significativo aumento di prolattina (PRL) nel siero viene riferito a partire da ca. 25-30 giorni dopo il picco ovulatorio di L.H. Tale aumento si verifica pochi giorni dopo il rialzo del livello di estrogeni, convalidando l'ipotesi che esso rappresenti l'effetto di un'aumentata sintesi di estrogeni, in accordo con quanto sostenuto da vari AA. Per quanto rimanga ancora sconosciuto il meccanismo attraverso cui gli estrogeni determinano un aumento di PRL, è da ritenere che essi agiscano o inibendo il fattore inibente il PRL (*Prolactin Inhibiting Factor*; PIF) o/e aumentando la liberazione di PRL tramite l'ipotalamo (PRF; *Prolactin Releasing Factors*). Allo stato attuale delle conoscenze uno dei PRF sembra potersi identificare con il TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*), responsabile anche della liberazione di TSH. Poiché, oltre a un aumento di PRL in g., si osserva anche un aumento di TSH, è possibile ritenere che, in seguito all'aumentata secrezione di estrogeni, si abbia un incre-

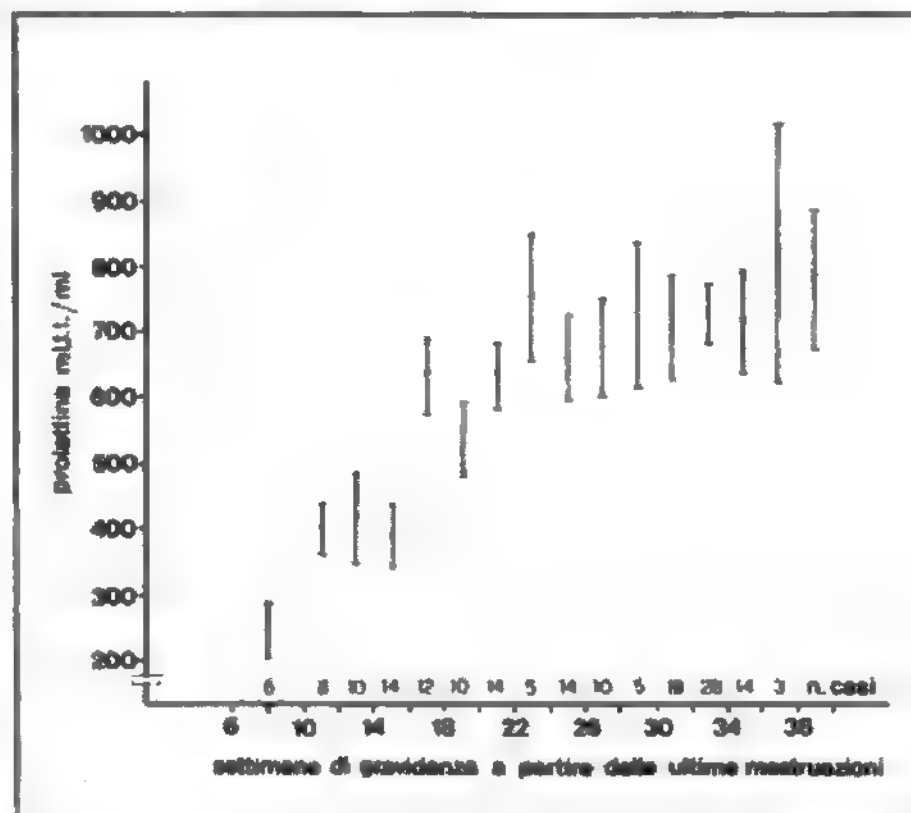


Fig. 8. Concentrazioni sieriche di prolattina ipofisaria (PRL) nel corso della g. normale. (Da L'Hermite e Robyn, ridisegnata).

mento di TRH, responsabile sia dell'aumento di TSH che di quello di PRL. Osservando i livelli di PRL in g. si nota (fig. 8) che le concentrazioni sieriche aumentano progressivamente, fino a valori molto elevati in prossimità del termine. In donne che non allattano tali valori ritornano ai livelli di base entro 2-3 settimane. Livelli elevati di PRL sono stati rilevati, inaspettatamente, anche nel liquido amniotico, con concentrazioni di ca. 10.000 ng/ml nel I trimestre: valori, quindi, particolarmente alti, almeno se raffrontati con i 20-50 ng riscontrabili nel siero materno-fetale in tale epoca. Da questi alti livelli del liquido amniotico del I trimestre si scende fino a valori di 1000 ng/ml a termine di g.

In un'importante rassegna sulle azioni della PRL, Nicoll e Birn elencano ben 82 azioni diverse esercitate da questo ormone, classificabili in gruppi o categorie maggiori: stimolo alla crescita, effetti sulla riproduzione, effetti sui tegumenti, rafforzamento e sinergismo rispetto ad alcune azioni degli steroidi. «Alla luce di tanta versatilità», scrive Friesen, «spiace che il termine *prolattina* sottolinei solo il ruolo che questo ormone svolge sulla lattazione» misconoscendo tutte le altre azioni, probabilmente assai più importanti, che esso svolge nel corso della g. D'altra parte, tanto frammentarie sono le nozioni su alcune proprietà fisicochimiche, quanto incompleta è la comprensione del ruolo che l'ormone svolge nella specie umana. Può essere forse interessante notare che, malgrado i due ormoni più largamente considerati lattogenici, la PRL e l'HCS, compaiano, o comunque diventino misurabili, sin dalle prime settimane di g., la lattazione non s'inizia mai prima del parto, in condizioni fisiologiche, o comunque prima della interruzione dello stato di g.

I livelli elevati di PRL riscontrati nel liquido amniotico, oltre a suscitare varie ipotesi su una produzione di tale ormone a livello del corion, hanno anche suggerito la possibilità che, analogamente a quanto avviene nella salamandra durante il periodo dello sviluppo o nel salmone nella migrazione dalle acque salate a quelle dolci, questo ormone svolga anche per il feto umano un'azione di regolazione dell'osmolalità, consentendo probabilmente un suo più facile adattamento all'ambiente acquatico.

Funzione corticotropa (ormone ACTH) e corticosurrenalica

Il fatto che in g. si osservi un'aumentata concentrazione ematica di cortisolo libero o legato suggerisce le seguenti ipotesi: a) che sia inoperante il meccanismo di *feedback* negativo attraverso cui il cortisolo controlla la secrezione di ACTH ipofisario o che sia aumentata la soglia di questo meccanismo; b) che vi sia una produzione extraipofisaria di ormone attivo sui surreni. A favore di quest'ultima ipotesi sta la dimostrazione di una corticotropina placentare (*Human Chorionic Corticotropine*, HCC), che giustificherebbe da un lato la produzione di cortisolo e i suoi livelli plasmatici più elevati e dall'altro i bassi valori di ACTH rilevabili in g. È da notare, tuttavia, che a seguito di situazioni di stress, quali l'iperemesi o il travaglio di parto, si osserva comunque una liberazione di ACTH, come se la capacità ipofisaria a liberare questo ormone, almeno in condizioni particolari, venisse in definitiva conservata.

In g. generalmente si osserva un aumento dei 17-OH-corticosteroidi totali, di cortisolo libero e legato, di cortisone, di corticosterone e di alcuni metaboliti del cortisolo. A questi aumenti fa riscontro un incremento dei tassi plasmatici della transcortina, variante da 3 a 7 µg/100 ml. Inoltre si rileva un allungamento significativo della semivita del cortisolo plasmatico, una diminuzione del suo volume apparente di distribuzione, una diminuzione del tasso di produzione, che scende dai 18 mg/24 h ai 15 mg/24 h. Si osserva, inoltre, un passaggio diapla-centare verso il feto di ca. 1/3 del cortisolo, un aumento dell'eli-

minazione urinaria del cortisolo e del cortisone non coniugati, e un aumento generale della eliminazione per via urinaria di tutti i corticosteroidi. Un'interpretazione soddisfacente di tutte queste modificazioni è quella che attribuisce un ruolo fondamentale agli estrogeni, agenti probabilmente mediante inattivazione epatica del cortisolo, verosimilmente interferendo sull'attività della cortisol-reduttasi. Analogamente sembra verificarsi un aumento nella sintesi della transcortina. In genere, il mantenimento di livelli normali, o pressoché normali, della quota libera di cortisolo, l'unica attiva a livello tissutale, spiegherebbe la mancanza di segni veri di ipercorticosurrenalismo nel corso della g.

Ormone somatotropo (HGH)

I valori di HGH nel corso di g. risultano generalmente immutati. La possibilità che l'HGH possa rappresentare, analogamente all'HCS, uno stimolo diabetogeno sembra oggi priva di tutto quel fondamento speculativo che fino a ieri le era stato attribuito.

Ormoni ad azione sul ricambio idrico-elettrolitico

Tra questi è fondamentale il ruolo dell'*aldosterone*. Il suo tasso di secrezione risulta aumentato e appare mantenersi operante il meccanismo che regola l'incremento di questo ormone in rapporto allo stato del bilancio idrico. Nelle urine di donne gravide si riscontrano quantità crescenti di aldosterone man mano che la g. progredisce.

L'*attività renino-plasmatica* (ARP) in g. si presenta quasi immutata rispetto alla condizione di non g. o lievemente aumentata: in questo caso, generalmente l'aumento appare più significativo nel I trimestre. Va, tuttavia, rilevato che gran parte delle casistiche hanno riportato in realtà un aumento della ARP: soltanto negli ultimi tempi studi critici hanno potuto evidenziare come questo aumento fosse soprattutto dovuto alla posizione supina assunta dalla paziente al momento del parto. Infatti, per effetto della compressione esercitata dall'utero gravido sui grossi vasi della pelvi, particolarmente quelli venosi, si veniva a ridurre il volume plasmatico circolante effettivo, condizione quest'ultima che costituisce stimolo efficace per indurre la liberazione di renina. Il tasso di angiotensina risulta aumentato e così pure l'attività delle angiotensinasi plasmatiche (pur non mancando osservazioni discordanti), con livelli massimi soprattutto nel travaglio. Durante il puerperio si ripristinano i valori normali.

Riguardo all'incremento dell'*ormone antidiuretico ipofisario* (ADH) le opinioni sono discordi: secondo alcuni sarebbe aumentata, secondo altri diminuita.

Non è facile, da quanto si è esposto, trarre un comune denominatore volto a spiegare esaurientemente le modifiche del ricambio idrico-elettrolitico in g. Si ritiene che uno dei ruoli principali sia svolto dagli estrogeni, tuttavia è difficile precisare a quale livello si esplichi la loro azione. È probabile che nella catena di eventi endocrini importanza predominante spetti ad altri fattori inserentisi nei circuiti ormonali. Tra questi è da considerare la lieve ipotensione arteriosa caratteristica del I e II trimestre di gestazione, a cui farebbe seguito una produzione accresciuta di renina, con conseguente stimolazione della glomerulare del surrene alla secrezione di aldosterone. Nel II-III trimestre, a questo stimolo si aggiungerebbero anche le sollecitazioni provocate dall'ostacolato ritorno venoso dagli arti inferiori, in rapporto con la compressione che l'utero esercita sui grossi vasi venosi della pelvi. Infine è possibile che vi sia una produzione placentare di sostanze del tipo

renina, che trasmesse per via deciduale alla madre concorrerebbero ad esercitare lo stesso effetto di stimolo sulla secrezione di aldosterone.

Anche il feto è in grado di produrre renina, ma è dubbio se normalmente partecipi all'elevazione del tasso di questa sostanza nel plasma materno. Il sistema è equilibrato dall'attività angiotensinica materna, che è assai elevata soprattutto nel corso del III trimestre. Questo *feedback*, che si esercita dinamicamente sull'ultimo termine, ossia sull'angiotensina II, spiegherebbe perché di fronte a valori piuttosto rilevanti di aldosterone si osservano aumenti soltanto limitati di renina-angiotensina.

Ossitocina

Per quanto già da tempo sia nota la forte azione di stimolo esercitata da questo ormone sulla muscolatura uterina, l'ipotesi di un suo intervento quale fattore responsabile, almeno in parte, del meccanismo di parto rimane ancora da dimostrare. Alcuni AA. hanno evidenziato livelli di ossitocina via via crescenti dalla IV fino alla XL settimana di g. e questo è in accordo con l'ipotesi di una secrezione in progressivo aumento con il decorrere della gestazione, aumento bilanciato e in parte bloccato da un parallelo incremento dell'ossitocinasi placentare (fig. 9). Sulla funzione da attribuire all'ossitocina le risultanze sperimentali e le osservazioni cliniche parlano ora in favore e ora contro le ipotesi più accreditate: da un lato, ad es., il frequente riscontro di tempi di travaglio di parto più lunghi in pazienti con lesioni ipotalamiche sembra confermare il ruolo di questo ormone nel meccanismo di parto; d'altro lato, la oramai dimostrata possibilità di travagli normali in pazienti con diabete insipido e il fatto che la pressione intramniotica basale durante il parto non risulta aumentata, lasciano tuttora molto oscura l'azione dell'ossitocina.

Un certo interesse ha suscitato il riscontro di valori elevati di ossitocina nel circolo fetale al momento della nascita, in vista della possibilità che l'alta concentrazione dell'ormone costituisca uno stimolo da parte del feto sul miometrio, capace di indurre e regolare il parto endogeno. Malgrado sia estremamente suggestiva l'ipotesi di un ruolo completamente autonomo del feto nel determinare il momento del parto, la presenza di elevate quantità di cistinapeptidasi e di altri enzimi capaci di degradare la molecola dell'ormone rende estremamente difficile la possibilità di un passaggio transplacentare dell'ossitocina fetale nell'organismo materno.

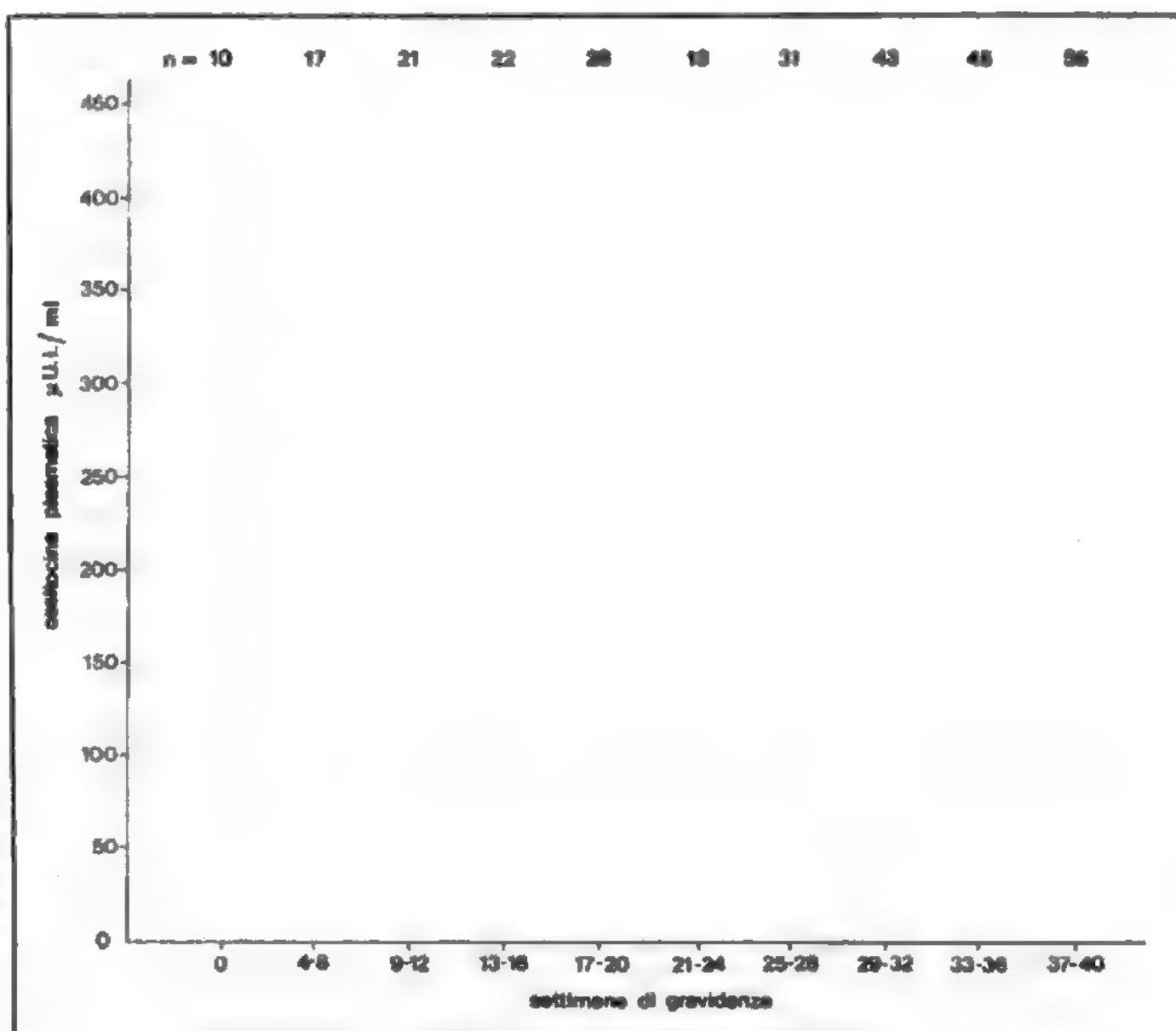
Ormone melanoforo (MSH)

Vari AA., con l'impiego di metodi biologici, hanno rilevato un aumento dell'MSH nelle urine e nel sangue di donne gravide. Questo potrebbe essere alla base dell'aumentata sintesi di melanina e spiegare, quindi, l'iperpigmentazione in g. Tuttavia, dal momento che sia gli estrogeni da soli, sia gli estrogeni associati al progesterone hanno la stessa capacità di aumentare la sintesi di melanina, il preciso ruolo dell'MSH in g. rimane ancora largamente da dimostrare.

Paratormone (PTH), tirocalcitonina (TCT) e metabolismo del calcio

Cura pressoché costante dell'organismo materno in g. è quella di assicurare il passaggio verso la placenta e il feto di notevoli quantità di calcio. A tal fine si ha un aumento del riassorbimento intestinale di calcio, che almeno in parte compensa l'aumentata perdita urinaria dell'elemento che solo verso il termine della gestazione si riduce lievemente. I livelli plasmatici del calcio totale diminuiscono gradatamente fino alla XXX-XXXIV settimana per poi cominciare a crescere: queste modificazioni riguardano soltanto la quota fissata dalle albumine,

Fig. 9. Concentrazioni plasmatiche di ossitocina durante la g. Nella parte più alta della figura è riportato il numero delle osservazioni. Si raffronti questo graduale e costante incremento con quello degli steroidi placentari (v. sotto). (Da Kumar et al., ridisegnata).



mentre quella ionizzata rimane costante. Il tasso sierico del *paratormone* (PTH) rimane invariato o aumenta lievemente, per diminuire verso la XX-XXIV settimana e innalzarsi poi progressivamente fino a termine, nell'epoca che coincide con la massima calcificazione dello scheletro fetale. Analogamente la *tirocalcitonina* presenta, a termine di g., valori più elevati rispetto alla condizione non gravidica. Generalmente l'aumento del processo di riassorbimento e riformazione dell'osso, che si osserva in g., è sostenuto dagli elevati tassi di HCS (somatomammotropina corionica umana), e contrastato, invece, dagli elevati livelli di estrogeni. La secrezione di PTH si contrappone all'azione degli estrogeni e all'effetto ipercalcicurico dell'HCS, favorendo il riassorbimento intestinale del calcio. Man mano che le richieste fetali di calcio aumentano si ha un aumento di PTH, tale da provocare un aumentato riassorbimento osseo, come caratteristicamente avviene nelle ultime settimane di gestazione, con caduta dei livelli di escrezione urinaria del calcio. Gli effetti che deriverebbero da un'ipersecrezione di PTH verrebbero anche bilanciati dall'aumento della TCT, che limiterebbe l'osteolisi materna consentendo, invece, un'azione indisturbata del PTH a livello intestinale e renale con miglioramento dell'assunzione dei minerali. Un bilanciamento molto delicato di azioni ormonali che di sicuro non può essere valutato semplicemente sulla base dei valori della calcemia apprezzabile a termine o nel II trimestre di g., quella calcemia che assai spesso deliberatamente si cerca di modificare mediante una somministrazione esogena di calcio.

Insulina e glucagone

Non sembrano aversi variazioni del glucagone nel corso della g., mentre la risposta insulinemica al carico di glicoso non solo è elevata ma è anche assai rapida. Inoltre, studi condotti durante la g. nelle sue varie fasi hanno dimostrato che questo tipo di risposta aumenta progressivamente man mano che ci si avvicina al termine della gestazione. Come è noto (v. sotto: *metabolismo glicidico*), malgrado l'aumentata secrezione di insulina i livelli glicemici rimangono pressappoco immutati, come espressione di una certa insensibilità relativa all'insulina.

Si comprende come per mantenere l'omeostasi glicidica, stante questa ridotta sensibilità all'insulina, le riserve di questo ormone debbano aumentare man mano che la g. progredisce. È comprensibile, pertanto, che qualora esista una deficienza insulinica relativa delle cellule β la donna gravida abbia una maggiore probabilità di evidenziare un diabete, ossia di trovarsi in quella condizione precipitante in cui un danno, prima non apparente, diventa chiaramente manifesto. Anche per quanto riguarda le variazioni del metabolismo dei carboidrati un ruolo di rilievo svolgono le forti quantità di steroidi, estrogeni e progestinici circolanti. Gli estrogeni di per sé incidono sui tassi basali d'insulina e aumentano le quantità d'insulina secrete dopo somministrazione di glicoso. D'altra parte, la somministrazione di progesterone a dosi elevate, pur non determinando effetti sensibili sulla glicemia di base, eleva i tassi basali di insulina e soprattutto esalta la risposta iperglicemica e iperinsulinemica al carico orale di glicoso. Al di là della finalità di un meccanismo metabolico di questo genere, discussa in altra parte di questa voce, è opportuno qui sottolineare che probabilmente all'origine della diminuita sensibilità all'insulina siano da considerare tassi progressivamente in aumento dell'HCS.

Progesterone e progestinici

Il corpo luteo risulta indispensabile nelle prime 3 settimane di g., periodo in cui la funzione principale della ghiandola è quella di produrre progesterone e l'effetto più immediato quello di mantenere lo stato di gestazione. A partire dalla III settimana dall'ultima mestruazione, il corpo luteo sembra perdere questo ruolo insostituibile. Comincia, infatti, la produzione placentare di progesterone, che raggiunge livelli così notevoli da potere, da sola, «mantenere» la g. (fig. 10). Quantunque dopo questa fase iniziale l'asportazione del corpo luteo non determini variazioni significative nell'andamento della g., numerose osservazioni sia morfologiche sia biochimiche dimostrano che il progesterone continua ad essere prodotto dai corpi lutei in tutte le fasi della gestazione.

Il significato funzionale di questa attività steroidogenetica dell'ovaio materno rimane da chiarire. È possibile che il corpo

Fig. 10. Livelli plasmatici di progesterone nel corso di g. normale. (Da Johansson, *ridisegnata*).

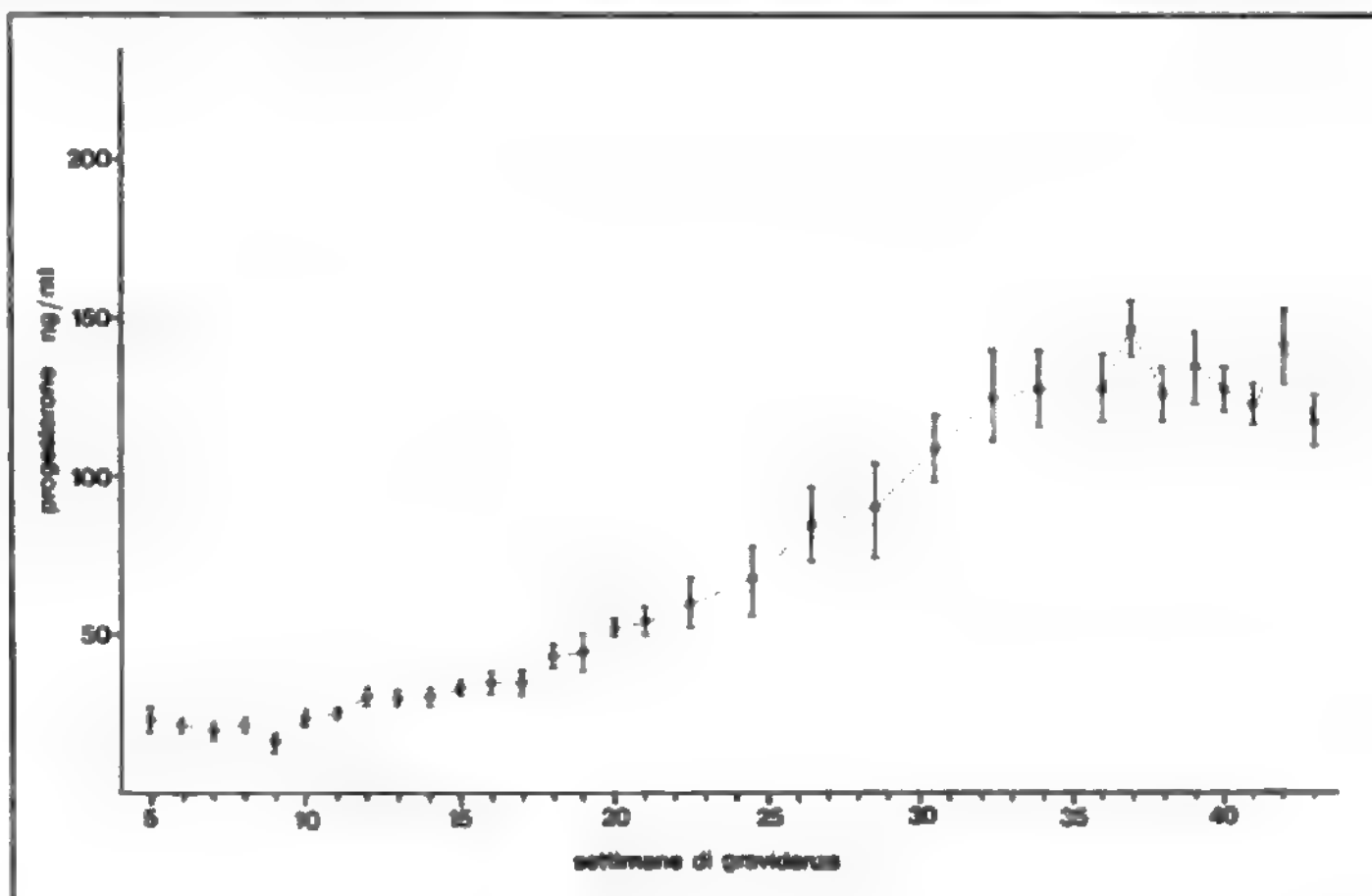
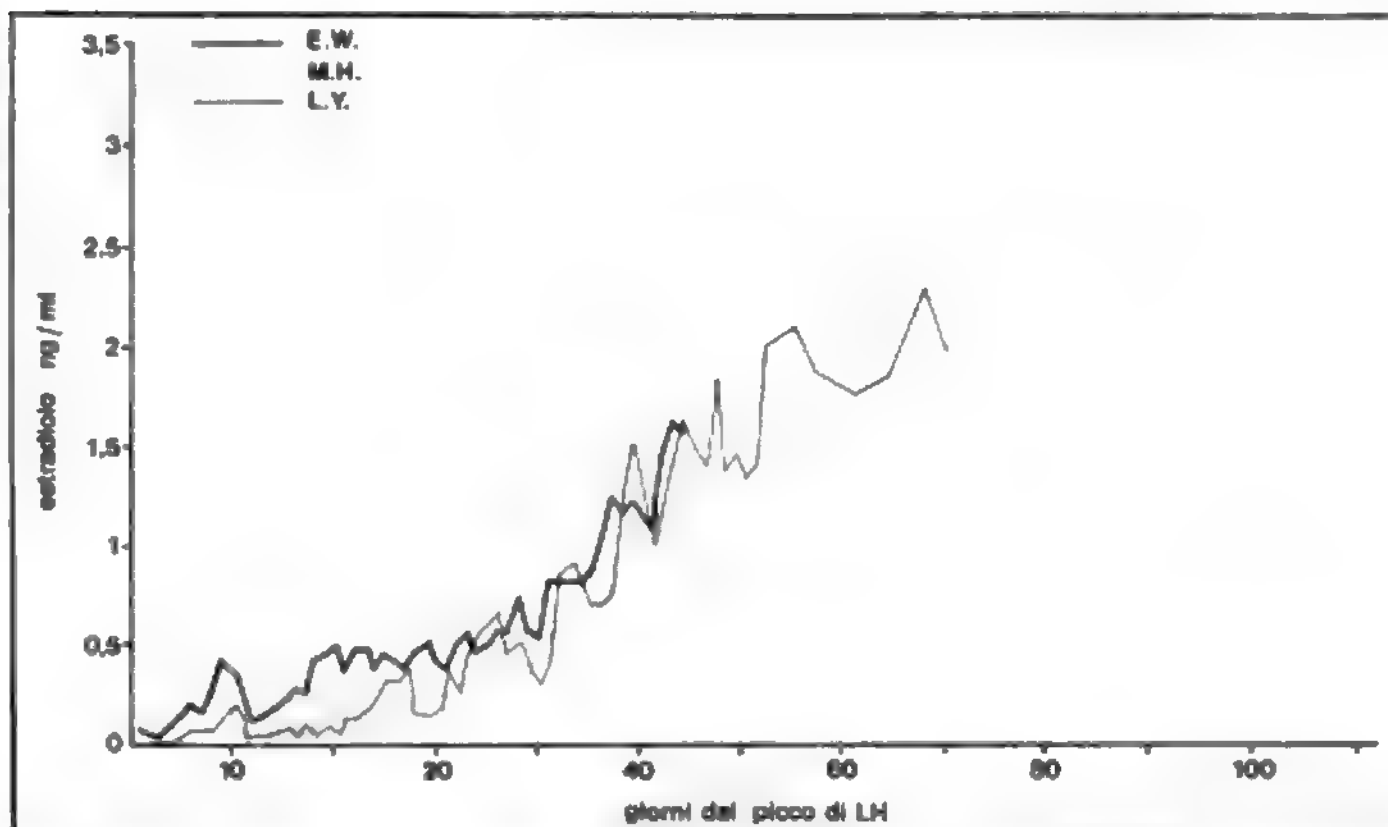


Fig. 11. Livelli di estradiolo misurati in campioni sierici ottenuti quotidianamente da 3 donne dal momento del concepimento fino al primo periodo di gestazione. (Da Mishell *et al.*, ridisegnata).



luteo, sottoposto agli stimoli derivanti dagli elevati livelli di HCG e HCS, continui a produrre progesterone senza una finalità precisa, ma solo per «trascinamento». Comunque, le quantità prodotte a livello ovarico rappresentano la classica goccia nel vaso, troppo piccole rispetto a quelle fetoplacentari per consentire una razionale ipotesi interpretativa. Crisp *et al.* hanno prospettato la possibilità che i granuli legati alla membrana plasmatica e associati al reticolo degli elementi cellulari del corpo luteo rappresentino la forma di immagazzinamento della *relaxina*, un ormone coinvolto nel meccanismo del parto. Se così fosse, una prima ipotesi per spiegare il persistere di una funzione luteinica, solo occasionalmente evidenziata dalla produzione di progesterone, potrebbe essere proprio quella della produzione di *relaxina*.

È opportuno sottolineare che il ricambio del progesterone segue nella gestante le stesse vie cataboliche della donna non gravida. Le elevate quantità di progesterone di produzione placentare vengono metabolizzate regolarmente, così che vi è parallelismo fra le concentrazioni plasmatiche di progesterone e quelle di pregnandiolo. Nelle urine materne aumenta progressivamente l'escrezione di questo metabolita, prodotto catabolico principale del progesterone. Il fattore di conversione da progesterone a pregnandiolo rimane nella gestante analogo a quello della non gravida, nell'ambito del 10-15%. Nelle urine della gestante, a differenza della non gravida, compaiono più elevate quantità di pregnantriolo, meta-

bolita specifico del 17α -OH-progesterone, soprattutto in quelle fasi in cui maggiore è la produzione di questo steroide, ossia dalla XXXIV alla XL settimana di gestazione.

Estrogeni

Il corpo luteo, probabilmente ad opera della componente tecale che entra nella sua costituzione, rappresenta una rilevante fonte di estrogeni nelle prime settimane di gestazione. Questa produzione appare, tuttavia, estremamente più modesta se confrontata con quella che dopo le prime 4 settimane di gestazione viene assunta in forma preponderante e assai più marcata dall'unità fetoplacentare (fig. 11; tab. I).

Gran parte di tutti gli estrogeni che affluiscono nell'organismo materno sono in forma libera e solo una piccola quota è già coniugata dall'attività tessutale fetale o placentare. Si può dunque ritenere che, accanto a piccole quantità di estradiolo e di estrone, di 16α -OH-estrone e di 16α -OH-estradiolo, tutti in forma libera, nel circolo materno vengano veicolate più sensibili quantità di estriolo libero di origine placentare, aliquote di estriolo-3-solfato, di estriolo- 16α -glicosiduronato, formato dal feto e scambiato immodificato attraverso la placenta e la membrana amniotica; e, ancora, aliquote di estriolo-3-solfato- 16α -glicosiduronato, di analoga provenienza

TAB. I. VALORI MEDI DEGLI ESTROGENI PLASMATICI «LIBERI» (NON CONIUGATI) E NON LEGATI ALLE PROTEINE IN ALCUNE DIVERSE CONDIZIONI SEMPLIFICATE (da Tulchinsky)

	Estradiolo- 17β		Estrone		Estriolo	
	Quantità totale $\mu\text{g/ml}$	% dei non legati	Quantità totale $\mu\text{g/ml}$	% dei non legati	Quantità totale $\mu\text{g/ml}$	% dei non legati
Fase luteale del ciclo	0,15	2	0,15	5,4	0,025	17,7
Gravidanza X-XIV settimana	2,4	1,2	1,2	4,9	1,1	16,2
Gravidanza a termine	17,8	0,67	5,6	3,4	11,8	18,1
Vena ombelicale (g. a termine)	6,4	4,4	11,0	4,6	66,6	18,1
Arteria ombelicale (g. a termine)	2,7	4,5	5,9	4,5	32,8	18,1

diretta fetoplacentare. A queste molecole libere e coniugate si aggiungono poi quelle derivanti dalla produzione ovarica e soprattutto dall'elaborazione metabolica (epatica, etc.) materna. Il meccanismo di trasporto in circolo degli estrogeni non si modifica qualitativamente in g.: ciascun estrogeno si ripartisce non solo fra le forme libere e coniugate, ma anche fra forme legate e non legate alle proteine. I rapporti quantitativi che si stabiliscono fra le varie forme sono però diversi da quelli dello stato non gravidico. In g. è fortemente aumentata la sintesi della *Sex Hormone Binding Protein* (SHBP), che appare il carrier plasmatico principale dell'estradiolo. In base a studi recenti la percentuale delle quote legate di estradiolo è più elevata rispetto a quanto non avviene per l'estrone e l'estriolo. Tuttavia, la quantità di estradiolo è così alta che, nonostante l'accresciuta sintesi della SHBP, si ritrovano nel plasma materno quantità molto elevate di questo estrogeno libero biologicamente attivo. Lo stesso fenomeno si nota, sia pure in minor misura, nel plasma della vena e dell'arteria ombelicale.

L'affinità delle varie proteine plasmatiche (albumina fra queste) per il trasporto degli estrogeni viene ad esercitarsi, oltre che sulle molecole libere, anche e soprattutto su quelle «coniugate» con radicali solforici, così che nel plasma gravidico si ritrovano legate alle proteine aliquote non trascurabili di estrone-3-solfato, estriolo-3-solfato ed estriolo-3-solfato-16 α -glicosiduronato. Poiché l'affinità delle proteine plasmatiche per i derivati glicosiduronati è estremamente minore, si può comprendere la maggiore facilità con cui questi possono essere eliminati per via renale.

Il metabolismo degli estrogeni nell'organismo della donna gravida segue le stesse linee della donna non gravida. Il fegato è, notoriamente, organo principale di metabolizzazione degli estrogeni. Una complessa serie di processi di ossidoriduzione e di metilazione, assieme a fenomeni di coniugazione con radicali solforici e glicuronici, e un meccanismo di ricircolazione enteroepatica assicurano tutti un graduale ed efficiente metabolismo della molecola. Generalmente, nel plasma periferico della gestante gran parte del 17 β -estradiolo è in forma libera (70% ca.), mentre il restante 30% si ripartisce tra coniugati solfati e glicuronidi; il 75% dell'estrone è invece sotto forma di solfato, mentre solo una piccola aliquota circola come glicuronide; l'estriolo, infine, si ritrova, oltre che libero, in varie forme di coniugazione, sia come solfato, sia come glicuronide, sia come solfoglicuronide. Alte concentrazioni di estrogeni, sia liberi che coniugati, si ritrovano anche nella bile fornendo uno strumento per poter valutare l'ampiezza del ricambio epatico attraverso la misura della 16 α -idrossilazione e della glicuronoconiugazione. Nell'ittero colostatico gravidico, ad es., vengono eliminate quantità leggermente maggiori di 16 α -OH-estrone e di 16 β -OH-estrone, con quantità lievemente minori di estriolo e di 16 α -epiestrolo, come indicazione, forse, di una sofferenza del sistema enteroepatico.

Il rene è il secondo organo di grande rilievo nel ricambio degli estrogeni, esistendo una soglia differenziale di eliminazione renale dei vari coniugati estrogeni.

Androgeni

Gli steroidi C19, comunemente denominati androgeni, manifestano delle variazioni in g. del tutto particolari. Stabilire se queste variazioni siano da riferire ad attività dell'ovaio o del surrene, oppure all'inserimento di un organo metabolizzatore quale la placenta, e infine al passaggio nel sangue materno di steroidi C19 prodotti

in larga misura dall'unità fetoplacentare e sfuggiti all'azione «aromatizzante» della placenta, è tuttora molto difficile. Generalmente l'organismo materno adegua la produzione dei C19 steroidi alle necessità endocrinometaboliche, ne riceve una certa aliquota dall'unità fetoplacentare e fornisce steroidi C19 alla placenta stessa per incrementare l'aromatizzazione. Generalmente si osserva un aumento del testosterone ematico nel I trimestre di gestazione ed è probabile che questa produzione, parallela a quella degli estrogeni e del progesterone, sia soprattutto indice di un aumento della produzione ovarica, sia diretta sia come espressione di un'aumentata disponibilità di precursori. Le modifiche gravidiche per quanto riguarda gli steroidi C19 riguardano prevalentemente le modalità di trasporto, con aumento delle aliquote legate alle proteine, e pertanto inattive. In conseguenza di questo fatto e dell'efficienza dei meccanismi di aromatizzazione a livello placentare, il feto non riceve in nessuna fase della gestazione quantità elevate di testosterone, sufficienti a provocare effetti virilizzanti, salvo nei casi eccezionali di associazione fra arrenoblastoma e g. Nell'organismo materno pervengono con certezza anche aliquote di steroidi C19 di origine fetale, «sfuggite» all'aromatizzazione placentare; ma la stima esatta di queste quantità non è attualmente possibile.

Bibliografia

- Baschieri I., Cassano C. et al., *Folia Endocrinol.*, 1958, 11, 5.
 Bompiani A., Serra G. B., in *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma, p. 133.
 Chan V., Paraskevaides C. A., Hale J. F., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 82, 137.
 Csapo A. I., Pulkkinen M. O., Kaihola H. L., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 113, 985.
 Daniel R., Metzger B. et al., *Diabetes*, 1974, 23, 771.
 Genazzani A. R., Muller A. et al., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1974.
 Dowling J., Appleton W., Nicholoff J., *J. Clin. Endocrinol.*, 1967, 27, 1749.
 Jaffe R. B., Lee P. A., Midgley A. R., *J. Clin. Endocrinol.*, 1969, 29, 1281.
 Jaffe R. B., Yuen B. Ho. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 755.
 Johansson E. D. B., *Acta Endocrinol.*, 1969, 61, 607.
 Kumaresan P., Anandaragam P. B. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 119, 215.
 Le Maire W. J., Conly P. W. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1970, 108, 132.
 Mango D., Scirpa P., Menini E., *Acta Med. Romana*, 1974, 12, 155.
 Mishell D. R., Thorneycroft I. A. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 117, 631.
 Parlow A. F., Daane T. A., Dignam W. J., *Clin. Endocrinol.*, 1970, 31, 213.
 Spellacy W. H., in Crosignani P. G., Pardi G. eds., *Foetal Evaluation During Pregnancy and Labor*, 1971, Academic Press, New York, p. 110.
 Tulchinsky D., *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1973, 36, 1079.
 Watanabe M., Meeker C. et al., *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 1619.
 Watanabe N., Mitsunori S. et al., *Acta Endocrinol. (Kbn)*, 1974, 75, 763.
 Weinberger M., Peterson L. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 35, 991.
 Weir R., Pointin D. et al., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1971, 78, 590.
 Yen S. S. C., Saaman N., Pearson O. H., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967, 27, 1341.

GIOVAN BATTISTA SERRA

MODIFICAZIONI METABOLICHE IN GRAVIDANZA

Metabolismo lipidico

Già nella prima metà del secolo scorso Virchow aveva osservato l'aspetto lattesciente del siero di donna gravida e lo aveva attribuito ad un incremento di sostanze lipi-

TAB. II. COMPORTAMENTO DELLE DIVERSE FRAZIONI LIPIDICHE DEL PLASMA IN GRAVIDANZA

(da Quinto *et al.*, 1968)

	Controlli	Gravidanza		
		I trimestre	II trimestre	III trimestre
Lipidi totali plasmatici (mg/100 ml)	597 (\pm 77)	675 (\pm 131)	766 (\pm 60)	872 (\pm 98)
Acidi grassi totali (mg/100 ml)	174 (\pm 36)	175 (\pm 46)	235 (\pm 75)	315 (\pm 82)
Acidi grassi non esterificati (NEFA μ Eq/l)	753 (\pm 150)	877 (\pm 92)	1000 (\pm 131)	1065 (\pm 142)
Gliceridi (mg/100 ml)	99,91 (\pm 20,2)	132,49 (\pm 20,2)	131,48 (\pm 24,01)	223,44 (\pm 22,5)
Colesterolo sierico (mg/100 ml)				
totale	190 (\pm 28)	216 (\pm 42)	226 (\pm 28)	274 (\pm 31)
libero (L)	61 (\pm 10)	65 (\pm 18)	70 (\pm 11)	93 (\pm 8)
esterificato (E)	128 (\pm 21)	151 (\pm 37)	155 (\pm 27)	182 (\pm 29)
E/L	2,10 (\pm 0,3)	2,47 (\pm 0,9)	2,25 (\pm 0,5)	1,94 (\pm 0,84)
Corpi chetonici totali (mg/100 ml)	4,95 (\pm 1,1)	5,14 (\pm 0,99)	5,08 (\pm 0,8)	9,98 (\pm 0,84)
Acetone + ac. acetacetico (mg/100 ml)	2,94 (\pm 0,9)	3,06 (\pm 0,75)	2,98 (\pm 0,74)	7,35 (\pm 0,67)
Ac. β -idrossibutirrico (mg/100 ml)	2,01 (\pm 0,5)	2,08 (\pm 0,45)	2,10 (\pm 0,4)	2,62 (\pm 0,49)
Fosfolipidi (mg P/100 ml)	5,90 (\pm 1,09)	7,30 (\pm 1,16)	9,06 (\pm 1,66)	11,0 (\pm 1,65)
Lipoproteine plasmatiche (ripartizione %)				
α	27,89	28,73	23,16	22,29
β	50,49	49,55	60,93	61,62
γ	22,03	21,41	14,84	15,92

diche. Ancora oggi, tuttavia, il significato fisiologico dell'iperlipemia gravidica rimane da chiarire.

Nella tab. II è riportato il comportamento della concentrazione plasmatica dei vari componenti lipidici in g. L'aumento dei lipidi totali (da 600-700 mg/100 ml alla XVI settimana, fino a ca. 1000 mg/100 ml a termine) è solo un aspetto delle modifiche del metabolismo lipidico. Ad esso si aggiunge un aumento del colesterolo sierico, che inizia sin dalle prime settimane di g. per giungere al termine di essa intorno a valori di ca. 270 mg/100 ml (\pm 40%). Tale aumento può essere svelato dall'incremento delle β -lipoproteine (LDL) all'indagine elettroforetica. Notevole è anche l'aumento dei fosfolipidi. Fin dai primi mesi di gestazione aumentano i corpi chetonici, che raggiungono i valori massimi verso la fine della g. L'aumento delle lipoproteine si accompagna ad un mutamento del rapporto β - α -lipoproteine a favore delle prime.

È interessante notare che il mantenimento dei livelli di colesterolo nelle α -lipoproteine distingue la g. da altre ipertrigliceridemie endogene, nelle quali il colesterolo legato alle α -lipoproteine (HDL) è ridotto. La principale modifica sarebbe quindi l'elevazione dei trigliceridi veicolati in circolo con la β -lipoproteina (LDL), presumibilmente come pre- β -lipoproteina (VLDL). Peraltro l'iperlipoproteinemia gravidica non è neanche sovrapponibile a quella osservabile in soggetti trattati con estroprogestinici, nei quali non si ritrova l'aumento dei trigliceridi (TG) nelle α -lipoproteine.

L'iperlipemia in g. sembra dovuta essenzialmente ad un incremento della mobilitazione di lipidi dal tessuto adiposo, sia per aumento della lipolisi, sia per una ridotta riesterificazione degli acidi grassi (liposintesi). Va sottolineato, però, che in presenza di una normale quantità di glicoso e con sufficiente disponibilità di insulina, il tessuto adiposo della donna gravida sintetizza notevoli quantità di acidi grassi e provvede al deposito di gliceridi, come è denunciato dall'aumento delle riserve lipidiche cui sopra si è accennato. Anche nelle g. fisiologiche, tuttavia, si osserva un'aumentata lipolisi, con diminuita sensibilità agli effetti glicometabolici dell'insulina (insulinoreistenza periferica, iperinsulinismo gravidico): a ciò concorrono non solo gli ormoni controinsulari, come gli estrogeni, il cortisolo, l'ISTH, l'ACTH, l'HCS, ma anche fattori umorali non endocrini. D'altro canto, l'elevata concentrazione degli acidi grassi liberi (NEFA), a seguito del modificato equilibrio neuroendocrino della g., tende

a diminuire l'utilizzazione del glicoso da parte del muscolo scheletrico e del miocardio materno, offrendosi come principale risorsa energetica, con un risparmio di glicoso per il feto. In questo modo il fegato aumenta la produzione di trigliceridi per l'effetto degli estrogeni, e probabilmente delle proteine ormonovettrici o delle apolipoproteine, realizzando un'iperlipoproteinemia *sui generis* non inquadrabile nella classificazione di Fredrickson (v. IPERLIPOPROTEINEMIE E IPOLIPOPROTEINEMIE).

A livello estetico queste modificazioni del metabolismo lipidico determinano, come si è detto, nella g. un'evidente tendenza verso l'accumulo di adipi. Da calcoli eseguiti questo è dell'ordine di 3,5-4,0 kg di lipidi durante le prime 30 settimane di gestazione, con un incremento ridotto ma continuo nelle successive 10 settimane. I lipidi si accumulano soprattutto a livello dell'addome, dei fianchi e degli arti inferiori facendo assumere alla donna un aspetto caratteristico. Questo accumulo, che ha evidentemente il significato di riserva energetica, rappresenta un potenziale di ca. 37.000 kcal, in pratica il 50% delle calorie totali richieste da tutta la g.

I livelli di tutte le frazioni lipemiche rientrano nella norma extragravidica entro ca. 10 giorni dal parto, con una riduzione marcata delle pre- β e delle β -lipoproteine, specialmente della quota sostenuta dal colesterolo, rispetto ai valori osservati nella g. È possibile che questa diminuzione sia dovuta al cessare delle condizioni endocrine responsabili delle modificazioni gravidiche del metabolismo dei lipidi, così come sembra anche possibile che il fenomeno possa essere in parte la conseguenza di una sottrazione di lipidi da parte della ghiandola mammaria, almeno nelle donne nutrice.

Molecole di peso molecolare relativamente basso, come il glicoso, gli aminoacidi, i NEFA, oltre ad alcuni minerali, etc., vengono direttamente trasferite dalla madre al feto attraverso la placenta. Sostanze di maggiori dimensioni, come le proteine sieriche, i lipidi di più alto peso molecolare, etc., non superano la barriera placentare e per poter giungere al feto devono prima essere demolite in molecole più piccole (ad es., dai lipidi: glicerolo, colesterolo, fosfato inorganico, colina, etc.).

I fosfolipidi plasmatici dei mammiferi adulti derivano principalmente dal fegato. Benché i fosfolipidi plasmatici

GRAVIDANZA

circolanti nel feto sembrano essere per gran parte forniti dalla placenta, è possibile anche che vi sia un contributo sostanziale da parte del fegato fetale.

Bibliografia

- Christian J. C., *Am. J. Hum. Genet.*, 1977, 29, 462.
 Costrini N., Kalkhoff R., *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 992.
 Hytten F. E., Leitch I., *The Physiology of Human Pregnancy*, 1971, 2 ed., Blackwell, Oxford.
 Kaplan S., Grumbach M., *J. Clin. Endocrinol.*, 1969, 25, 1370.
 Oladunni Taylor G., Modie J. A. et al., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 85, 585.
 Quinto P., Bottiglioni F., Flamigni C., *Metabolismo lipidico e stato puerperale*, 1968, Guerigliano, Torino.
 Scandretti F., *Lipid Metabolism during Pregnancy*, in Carey J. ed., *Modern Trends in Human Reproductive Physiology*, 1963, Butterworths, London.
 Trebarna I. A. et al., *Clin. Chim. Acta*, 1975, 63, 239.
 Williams P. F. et al., *Horm. Res.*, 1976, 7, 85.

FRANCESCO CASTALDO

Metabolismo glicidico

Nella donna gravida, a partire dalla X-XV settimana, l'omeostasi glicidica appare caratterizzata da una maggiore e variabile labilità rispetto alla condizione non gravidica. Le prove funzionali di esplorazione del metabolismo glicidico evidenziano non tanto una ridotta increzione insulinica quanto, al contrario, un incremento progressivo dell'insulinemia nel corso della g. Si rileva, inoltre, un aumento della resistenza periferica all'ormone pancreatico, con una ridotta sensibilità periferica agli idrati di carbonio.

Infatti, le prove da carico di glicoso (tab. III) fanno rilevare un ritardo del picco glicemico (osservabile dopo ca. 60 min nella g. avanzata, contro i 30 min della donna non gravida), con ritorno ai valori di partenza entro la 2^a h. La risposta insulinica è maggiore e ritardata. La curva glicemica da carico di adrenalina (0,02 ml/kg di peso corporeo di una soluzione all'1% di adrenalina), che esprime la mobilitazione di glicoso dalle riserve epatiche e tissutali di glicogeno, mostra una reazione iperglicemica minore che nella donna non gravida. La prova di sensibilità all'insulina (0,1 U.I. di insulina/kg di peso corporeo) mette in evidenza una diminuzione progressivamente crescente della sensibilità periferica a questo ormone. Anche la prova di tolleranza alla tolbutamide dimostra una maggiore resistenza periferica all'insulina.

Nonostante i numerosi studi gli standard di normalità e anomalie vengono ugualmente applicati a donne gravide e non gravide, senza considerare l'opportunità di adottare, per la valutazione del metabolismo glicidico in g., criteri di riferimento diversi da quelli della condizione extragravidica.

Tra le diverse prove funzionali una delle più idonee, perché più vicina alle condizioni fisiologiche, è considerata la prova da carico con glicoso per via orale, consigliata sia dalla WHO (*World Health Organisation*) sia dalla BDA (*British Diabetic Association*) (tab. III).

Basandosi solo sul valore della glicemia 2 h dopo il pranzo, un valore di oltre i 120 mg/100 ml è molto sospetto, mentre un valore oltre i 160 mg/100 ml indica quasi certamente la presenza di un diabete (v. sotto: *pancreas; diabete e gravidanza*, col. 818).

Si comprende come per la relativa insensibilità all'insulina in g. la donna debba poter disporre di una riserva pancreatica di insulina sempre maggiore per far fronte alle esigenze dell'omeostasi glicidica. In tal senso si spiega l'aumentato tasso di secrezione dell'insulina. Va rilevato, tuttavia, che la clearance dell'ormone è sempre più elevata, probabilmente per un « consumo » placentare, ad opera di particolari enzimi degradanti. La possibilità di un passaggio diplacentare dell'ormone è rimasta in discussione fino a quando non è stato possibile l'uso di insulina radioattiva, che ha dimostrato una « fuga »

TAB. III. CONCENTRAZIONI MINIME, MASSIME E MEDIE DELLA GLICEMIA (in mg/100 ml di sangue) A SEGUITO DI CARICO ORALE DI GLICOSO (50 g) IN GRAVIDE NORMALI

(da Lind et al., 1973)

Tempi di prelievo	Settimane di gravidanza			
	X	XX	XXX	XXXVIII
0	68-84 75	64-79 71	67-82 75	61-76 67
30 min	90-134 112	86-124 105	98-135 120	98-130 113
60 min	74-127 100	76-122 99	88-136 112	100-141 122
120 min	64-110 87	53-88 71	62-97 79	63-99 81

diaplacentare, in senso madre-feto, talmente modesta da rivestire scarsa o nulla importanza fisiologica. Il che smentisce l'ipotesi secondo cui il trattamento con insulina in donne diabetiche potrebbe comportare la formazione di anticorpi antinsulina (IgG) capaci di passare la barriera placentare e attaccare l'insulina fetale, con grave rischio per il feto e successivamente per il neonato.

Il determinismo delle modificazioni del metabolismo glicidico in g. resta tuttora in gran parte oscuro. La somministrazione di estrogeni naturali e sintetici in donne non gravide dimostra la loro scarsa influenza sulla risposta al carico orale di glicoso e sui tassi basali di insulina; la somministrazione di progesterone non modifica la glicemia basale, ma aumenta il livello del picco glicemico e insulinico dopo carico di glicoso. Si attribuisce all'HCS la capacità di deviare il dispendio energetico soprattutto a carico del metabolismo lipidico, risparmiando quello glicidico. Ruoli non determinanti hanno probabilmente il GH, il glucagone e il cortisolo.

Per concludere, le principali modifiche del metabolismo glicidico in g. possono riassumersi come segue:

è presente una notevole insensibilità periferica all'insulina, soprattutto a livello muscolare e assai meno a livello dell'adipocita;

maggiore labilità dell'omeostasi glicidica;

glicemia a digiuno più bassa, con aumento dell'insulinemia e dei NEFA plasmatici;

diminuito consumo periferico del glicoso;

aumentata mobilitazione dei glicidi (glicogenolisi-monoglicogenesi).

Bibliografia

- Hytten F. E., Lind T., *Diagnostic Indices in Pregnancy*, 1973, Documenta Geigy, Basel.
 Lind T., Billewicz W. Z., Brown G., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1973, 80, 1033.
 Quinto P., Bottiglioni F., Orlandi C., *Metabolismo glicidico e stato puerperale*, 1964, Cappelli, Bologna.
 Sutherland H. W., Stowers J. M. eds., *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*, 1975, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
 WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, *WHO Tech. Rep. Ser. n. 310*, 1965, p. 12.

FRANCESCO CASTALDO

Metabolismo proteico

In g. il tasso aminoacidemico materno è ridotto rispetto ai valori pregravidici. Tale riduzione, calcolata dell'or-

dine del 25%, riguarda quasi tutti gli aminoacidi (Reid *et al.*, 1971). Nel valutare questa diminuzione degli aminoacidi plasmatici materni va tenuto conto dell'elevata captazione placentare in rapporto alle necessità di un organismo in rapido accrescimento quale è quello fetale. L'alta ritenzione fetale di aminoacidi trasferiti per via diaplacentare è dimostrata anche dai valori più elevati reperiti nella vena ombelicale rispetto all'arteria. Inoltre, in g. si assiste a una « fuga » renale che interessa pressoché tutti gli aminoacidi, probabilmente da addebitarsi all'aumentata filtrazione glomerulare associata a un insufficiente riassorbimento tubulare.

In definitiva si può affermare che la diminuzione di aminoacidi nel plasma materno è sostenuta, più che dalla fuga renale, dalla captazione diaplacentare fetale.

Le proteine plasmatiche in g. mostrano una riduzione della loro concentrazione (Towler *et al.*, 1976) dell'ordine di 1 g/100 ml rispetto ai valori pregravidici, a partire dal I trimestre di gestazione. La diminuzione non interessa tutte le frazioni proteiche. Essa è dovuta principalmente alla quota albuminica. Va tenuto presente, inoltre, che compaiono nuove frazioni proteiche, ad azione ormonale, quale l'HCG e l'HCS.

Progressivo è l'incremento durante la g. di β -lipoproteine, che decorre parallelo a quello dei lipidi totali (v. sopra: *metabolismo lipidico*). Tale incremento è precoce (ca. il 45% già all'VIII settimana) e raggiunge ca. il 200% a termine.

Il fibrinogeno plasmatico aumenta durante la g., in misura valutata intorno al 50% (Ganrot, 1972).

In g. sono presenti variazioni delle immunoglobuline plasmatiche, che interessano pressoché tutte le frazioni. Si osserva una progressiva riduzione delle IgG, dovuta all'attiva captazione fetale per via diaplacentare (Chandra, 1976): il feto è incapace di sintetizzare le IgG se non a partire dalla XX settimana e comunque in quantità molto esigue.

Le IgA subiscono nel corso della g. una riduzione del 20% rispetto ai valori pregravidici. Di contro, mentre le IgD aumentano fino a raddoppiare, le IgM rimangono pressoché invariate durante tutta la g.

La concentrazione della α_2 -macroglobulina, proteina veicolante l'insulina e ad azione inibente la tripsina, aumenta del 27% (Studd, 1971) a partire dalla XX settimana di g. fino al termine.

Alla fine della g. la capacità sierica di legare ferro risulta aumentata del 40%. Tale incremento appare inversamente proporzionale alla diminuzione del ferro sierico che risulta del 35% (Studd *et al.*). Esiste, tuttavia, un'ampia variabilità dei valori di transferrina, osservata da diversi ricercatori, che è probabilmente espressione delle variazioni delle scorte di ferro presenti nelle donne gravide. L'aumento della transferrina sierica (che sia pur in minor misura si osserva anche in seguito alla somministrazione di estroprogestinici), unitamente alla bassa saturazione, facilitano in g. l'assorbimento e il trasporto del ferro.

La Vit. B₁₂ nel plasma è ripartita tra almeno due sostanze di trasporto specifiche, denominate transcobalamina 1 e 2. La capacità del plasma di donne gravide di legare Vit. B₁₂ è aumentata. La maggior parte della vitamina è legata alla transcobalamina 1.

In g., come nelle donne che assumono contraccettivi, è stato documentato un aumento della ceruloplasmina (β -globulina contenente rame), aumento che può raggiungere il 130% al termine della gestazione.

La concentrazione di α_1 -antitripsina, globulina responsabile del 9/10 della capacità antitriptica del siero,

raddoppia nel corso della g. (Studd, 1971). Si è ipotizzato un effetto protettivo di questo fattore sui polmoni della donna gravida nei confronti dell'azione triptica del trofoblasto. L'embolizzazione polmonare da parte del trofoblasto è reperto autoptico nel 44% di donne morte in g. o in puerperio. È noto anche che emboli di trofoblasto rimangono nei polmoni materni senza apparenti effetti dannosi, ed è verosimile che l' α_1 -antitripsina prevenga l'erosione del polmone da parte del tessuto trofoblastico, facilitando la sua rimozione.

Bibliografia

- Chandra R. K., in Hemmings W. A. ed., *Materno Foetal Transmission of Immunoglobulins*, 1976, Cambridge Univ. Press, London.
 Ganrot P. O., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1972, 29, suppl. 124, 83.
 Hytten F. E., Leitch I., *The Physiology of Human Pregnancy*, 1971, 2 ed., Blackwell, Oxford.
 Reid D., Campbell D., Yakymyshy L., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 111, 251.
 Studd J. W. W., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1971, 78, 786.
 Studd J. W. W., *Serum Protein in Pregnancy with Particular Reference to Preeclampsia and the Nephrotic Syndrome*, M.D. Thesis, 1971, University of Birmingham.
 Studd J. W. W., in *Physiological Adjustments in Pregnancy*, 1974, Ed. Clinic Obstetrics and Gynecology, Saunders, London.
 Studd J. W. W., Blainey J. D., Bailey D. E., *Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1970, 977, 42.
 Towler C. M., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 83, 368.

FRANCESCO CASTALDO

Metabolismo idrico-elettrolitico

Nel corso della g. si determina, come si è già detto, una condizione di ritenzione idrica. Sono tuttora da chiarire le sedi di accumulo dell'acqua trattenuta, i meccanismi attraverso i quali la ritenzione si realizza e il significato funzionale di quest'ultima. Anche la semplice valutazione dell'entità della ritenzione idrica si presenta in g. tutt'altro che facile, tenuto conto dell'impossibilità di utilizzare i traccianti più efficaci, come i radioisotopi, e delle variazioni individuali dalla media, che sono piuttosto sensibili in rapporto alla razza, all'età, alla parità, alle abitudini alimentari, etc.

Utilizzando come tracciante l'ossido di deuterio (D₂O) si è calcolato tra 7 e 8,5 l l'incremento dell'acqua totale nel corso di una g. normale. La maggior parte verrebbe accumulata nell'embrione-feto, nel sangue e nei tessuti materni. Il 25-35% dell'incremento (2-3 l) si verificherebbe soprattutto nell'ultimo periodo di g. (tra la XXX e la XL settimana) e non può essere spiegato con un ulteriore accumulo nelle sedi summenzionate. Una manifestazione ad esso legata sarebbe rappresentata dall'edema perimalleolare. Questo, tuttavia, da valutazioni effettuate in gravide con edema evidente, non supera di solito il volume di 500 ml per cui il resto dell'acqua trattenuta deve accumularsi altrove. Utilizzando il tiocianato di sodio per la stima dell'acqua extracellulare si è calcolato che questa subisce un aumento durante la g. di ca. 6 l, con una notevole variabilità e una scarsa correlazione con i valori dell'acqua totale corporea e di quella extracellulare.

Le valutazioni più attendibili indicano che l'accumulo di 2-3 l di acqua corporea, che si verifica alla fine della g., è rappresentato in gran parte da acqua extracellulare. Si è ipotizzata anche una ritenzione idrica intracellulare nell'ultimo trimestre, di scarsissima entità in condizioni normali, ma capace di essere rilevante in condizioni patologiche.

L'edema è un evento frequente in g. (80%); è ancora più frequente in presenza di cardiopatia ipertensiva ed è favorito dalla presenza di sovrappeso. Le gravide con edema partoriscono generalmente neonati più grandi rispetto a quelle che non lo presentano. La mortalità

TAB. IV. INCREMENTO DEL CONTENUTO DI H₂O NELLA GRAVIDANZA E SUA RIPARTIZIONE NELL'ORGANISMO MATERNOFETALE

(da Hytten e Leitch, 1964)

	Acqua totale	Acqua extracellulare	Acqua intracellulare
Feto	2343	1360	983
Placenta	540	260	280
Liquido amniotico	792	792	0
Utero	743	490	253
Mammelle	304	148	156
Plasma	920	920	0
Emazie	163	0	163
Altra acqua extra-vascolare e extra-cellulare	1195	1195	0
Totale (ml)	7000	5165	1835

perinatale appare inferiore nel caso di gravide con edema. Nelle donne normotese la presenza di edema non può essere considerata come indice di una possibile futura ipertensione.

Con l'aumento di volume del filtrato glomerulare (FG) che si osserva in g. aumenta anche il carico dei soluti attraverso il rene. È prevedibile anche una lieve compromissione della capacità di riassorbire acqua libera e quindi di raggiungere il massimo della concentrazione urinaria.

Il sodio plasmatico diminuisce con il progredire della g., contribuendo alla riduzione della osmolarità plasmatica (di ca. 10 mosmol/l) che si realizza in conseguenza di una ritenzione idrica leggermente in eccesso rispetto ai soluti. Nel determinismo di questo aggiustamento dell'osmoregolazione si pensa siano coinvolti i corticosteroidi, l'angiotensina e la prolattina (PRL), il cui aumento in g. potrebbe influenzare la secrezione di ormone antidiuretico (ADH).

Dato che la regolazione della eliminazione e del rias-

TAB. V. FATTORI CHE INFLUENZANO L'ESCREZIONE DI SODIO IN GRAVIDANZA

(da Lindheimer e Katz, 1973)

Aumento	Riduzione
Spiccato aumento del FG	Incremento della concentrazione plasmatica di aldosterone
Aumentata produzione di progesterone	Aumentata concentrazione plasmatica di ormoni sodio-ritentivi (estrogeni, cortisolo, HCS, PRL, renina-angiotensina)
ADH	
Ormone natriuretico	
Fattori fisici:	Fattori fisici:
riduzione della pressione colloid-osmotica;	aumentata frazione di filtrazione;
riduzione delle resistenze vascolari	shunts arterovenosi placentari;
	postura eretta e supina;
	pressione ureterale aumentata

sorbimento del sodio da parte del rene è uno dei fattori determinanti della omeostasi idrico-elettrolitica, è utile prendere in esame i possibili effetti delle modificazioni ormonali ed emodinamiche che accompagnano la g. normale sulla escrezione urinaria di sodio.

È noto che in g. il filtrato glomerulare aumenta fino al 50% rispetto ai valori basali producendo un addizionale carico di sodio filtrato pari a 5000-10.000 mEq al giorno. Se l'aumentata filtrazione non si accompagnasse ad un aumento parallelo del riassorbimento, ne deriverebbe una massiva deplezione sodica con effetti catastrofici sul sistema cardiocircolatorio (collasso). Questo aumento del riassorbimento tubulare del sodio rappresenta il principale adattamento renale in corso di g. Il fatto che i diuretici inibiscono la ATPasi Na-K-dipendente mitocondriale ■ che questa aumenta nel rene con l'avanzare della g., ha indotto a supporre che tale enzima possa avere un ruolo nel determinare l'aumentato riassorbimento del sodio in questa condizione. La quantità di sodio giornalmente filtrata nella donna gravida normale è ingente (ca. 30.000 mEq) se confrontata con la sua normale escrezione (100-200 mEq/die). Nonostante questo enorme carico, il delicato controllo dei meccanismi di riassorbimento tubulare, necessari al mantenimento della omeostasi idrico-elettrolitica, in g. si altera molto di rado. Ciò non toglie che in ca. l'80% delle donne normotese compaia l'edema.

È nota l'azione natriuretica del progesterone. Durante la g. la produzione di questo ormone ed i suoi livelli ematici possono aumentare considerevolmente, fino a 100 volte. La sua azione è dose-dipendente e necessita della presenza di una normale funzione corticosurrenalica o dei mineralcorticoidi. Il progesterone, inoltre, riduce il tono della muscolatura liscia, favorisce la vasodilatazione e diminuisce le resistenze arteriolari e renali, tutti fattori che favoriscono la natriuresi. L'effetto natriuretico del progesterone sarebbe indipendente dalla sua azione antagonista nei confronti dell'aldosterone e sembrerebbe determinato da una riduzione del riassorbimento del sodio a livello del tubulo prossimale. Ciò detto è da osservare che la somministrazione di progesterone in g. non determina natriuresi, e ciò farebbe pensare che l'effetto esercitato dal progesterone endogeno a livello del riassorbimento tubulare del sodio sia già il massimo possibile.

Durante la g. il *secretion rate* dell'aldosterone è elevato, così come sono elevati i livelli plasmatici e l'escrezione di aldosterone nelle urine. Non appare, tuttavia, corretto pensare che queste modificazioni siano volte a bilanciare l'aumento del sodio filtrato e della produzione di progesterone, come da alcuni è stato ipotizzato. Ciò alla luce del fatto che in soggetti normali il riassorbimento del sodio aldosterone-dipendente è soltanto l'1-2% del sodio filtrato. Durante la g. l'incremento giornaliero di sodio filtrato varia da 5000 a 10.000 mEq, e una ritenzione di sodio stimolata dall'aldosterone appare inadeguata a bilanciare in maniera efficace questo aumentato carico.

Sicuramente implicati nelle modificazioni del ricambio idrico-salino in g. appaiono gli estrogeni, rimanendo peraltro oscuro il loro meccanismo d'azione. La loro somministrazione in donne non gravide ha un effetto di ritenzione idrico-sodica e determina incremento del tasso plasmatico del reninsubstrato con attivazione della produzione di angiotensina I, anche in presenza di normali o diminuite concentrazioni di renina plasmatica.

Anche se con marcate variazioni individuali, in g. si sono dimostrati aumenti significativi dell'attività reninoplasmatica (ARP) e delle concentrazioni del reninsubstrato. Almeno in parte il fenomeno nell'ultimo trimestre di g.

è correlato con l'assunzione della posizione supina che, per effetto della compressione da parte dell'utero gravido sui grossi vasi venosi della pelvi, riduce il volume plasmatico circolante effettivo, riduzione che rappresenta stimolo efficace alla secrezione di renina.

Aumentato è anche il tasso dell'angiotensina in g. Analogamente è alta l'attività plasmatica angiotensinica, pur non mancando pareri discordanti.

Opinioni ancora divergenti si hanno anche in merito all'attività dell'ormone antidiuretico ipofisario (ADH) in g. aumentato secondo alcuni, immutato secondo altri, anche se si è posto in evidenza che estratti di plasma di donna gravida, o di placenta, sono capaci di inattivare *in vitro* l'ADH. È del resto nota la necessità di aumentare le dosi terapeutiche di vasopressina in donne gravide con diabete insipido.

Durante la g. la concentrazione di albumina plasmatica e le resistenze vascolari e renali si riducono mentre aumenta il flusso renale plasmatico, tutti fattori che porterebbero ad aumentare l'escrezione di sodio, producendo un effetto che sarebbe contrastato dalla riduzione della pressione arteriosa media e da una elevata frazione di filtrazione. Fattori che possono ridurre l'escrezione di sodio in g. sono rappresentati dalla compressione ureterale e dalla vascolarizzazione uteroplacentare (con effetto di *shunts* arterovenosi).

Per quanto riguarda gli effetti della *postura*, nella g. in fase avanzata il passaggio dal decubito laterale a quello supino riduce l'escrezione di sodio: l'effetto della *postura* è legato a modificazioni dei ritmi di escrezione di cortisolo, aldosterone e renina.

Allo stato attuale non sappiamo se le modificazioni del metabolismo renale del sodio in g. abbiano come ultimo effetto quello di far perdere o di trattenere questo elettrolita. Su un piano pratico, e alla luce delle attuali conoscenze, è opportuno lasciare la donna libera di introdurre sale secondo le sue normali abitudini. Ciò perché la g. necessita di un adeguato apporto di sodio con la dieta e non vi sono prove che una restrizione drastica di questo elemento prevenga le complicanze idrico-elettrolitiche della gestazione quali l'edema o la preeclampsia. Inoltre si afferma, anche se non è dimostrato, che una ipervolemia fisiologica è il requisito indispensabile per una adeguata perfusione placentare, per cui anche sotto questo aspetto la restrizione sodica potrebbe avere effetti negativi sulla gestazione.

Benché non vi sia dubbio che in g. la ritenzione idrica sia in eccesso rispetto alle necessità fetali e materne, il meccanismo con cui essa si realizza è ancora incerto. L'aumento dell'acqua corporea totale si accompagna, paradossalmente, ad aumento dell'escrezione idrico-elettrolitica e della capacità di eliminare un carico idrico e benché entrambe si riducano verso il termine della g. esse risultano sempre maggiori rispetto alla condizione non gravidica. Le modificazioni della osmoregolazione più precoci sono state notate subito dopo la prima assenza di mestruazioni, quando si riscontra una diminuzione della concentrazione totale dei soluti nel plasma. Si è già detto che in g. si ha una riduzione della osmolarità del plasma, che si mantiene per tutta la gestazione. Ciò sembrerebbe dovuto, almeno in parte, all'iperventilazione che determinerebbe una riduzione della P_{CO_2} , con conseguente eliminazione dei bicarbonati al fine di mantenere costante il pH plasmatico. Il sodio verrebbe escreto con i bicarbonati determinando appunto una riduzione della osmolarità plasmatica.

La diminuzione della concentrazione dei soluti, avvertita dagli osmorecettori, determina, almeno in un primo

tempo, inibizione dell'ADH: ne consegue un aumento della diuresi, come frequentemente si osserva nelle donne all'inizio di g. Sembra probabile che, in seguito, la sensibilità degli osmorecettori venga «aggiustata» in modo da non rilevare questo livello di bassa osmolarità in g. consentendo un'adeguata diuresi: la secrezione di ADH tornerebbe a valori normali e tale rimarrebbe per tutto il resto della g. Sono state osservate anche diminuzioni della pressione colloidale-dovute alla riduzione della protidemia. In g. il livello della pressione colloidale-osmotica non si correla con l'entità dell'edema e quindi con l'entità della ritenzione idrica. Non vi sono prove che la diminuzione della pressione colloidale-osmotica rappresenti il meccanismo principale responsabile della ritenzione idrica.

Il ruolo del rene nel determinismo delle variazioni del ricambio idrosalino in g. appare estremamente complesso: se da una parte vi è tendenza a perder acqua e sali come conseguenza dell'aumentata filtrazione glomerulare, dell'effetto del progesterone e degli estrogeni sugli elettroliti e dell'effetto diuretico che deriva almeno temporaneamente dalla inibizione dell'ADH, dall'altra questa tendenza è controbilanciata dall'aumento dell'aldosterone, cosicché l'effetto terminale delle modificazioni renali sulla ritenzione idrica è probabilmente limitato.

La ritenzione idrica in g. potrebbe, quindi, essere prevalentemente dovuta a modificazioni di idratazione della sostanza intercellulare del tessuto connettivo. Questo tessuto rappresenta un esteso e ubiquitario meccanismo tampone capace di assorbire o, al contrario, di rilasciare grandi quantità di acqua e di elettroliti in risposta a vari stimoli fisiologici. Gli estrogeni sono, d'altra parte, in grado di modificare le caratteristiche chimicofisiche dei mucopolisaccaridi, determinando un accumulo idrico a livello del connettivo: è stato dimostrato che proprio queste modificazioni si realizzano in g., in quanto compare un esteso «rammollimento» del tessuto connettivo, particolarmente a livello delle articolazioni pelviche e della cervice uterina. Data la presenza di grandi quantità di tessuto connettivo a livello della cute, è logico aspettarsi che il turgore di questa porti ad un edema dimostrabile.

Bibliografia

- Ahmad J., *J.A.M.A.*, 1976, 26, 185.
 Alvarez H. R. ed., *Renal Physiology in Normal Pregnancy*, in *The Kidney in Pregnancy*, 1976, Wiley, New York.
 Assali N. ed., *Pathophysiology of Gestational Disorders*, 1, 1972, Academic Press, New York.
 Brod J., *The Kidney*, 1973, Butterworth, London.
 Brumfit W., Asscher A. W., *Urinary Tract Infection*, 1973, Oxford Univ. Press, London.
 Heisig N., *Minerva Ginecol.*, 1977, 29, 351.
 Hytten F. E., Robertson E. G., *Proc. R. Soc. Med.*, 1971, 64, 1072.
 MacLean A. B., Doig J. R., Aikin D. R., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 85, 597.
 Robertson E. G., *J. Reprod. Fertil.*, 1969, 9 (suppl.), 27.
 Thomson A. M., Hytten F. E., Billewicz W. Z., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1967, 74, 1.

FRANCESCO CASTALDO

RENE E GRAVIDANZA

La funzione renale in g. è ancora oggi oggetto di molti studi e numerosi problemi non hanno ancora trovato una soluzione definitiva. La g. provoca a carico del rene modificazioni sia di tipo anatomico che funzionale.

Anatomicamente è presente una dilatazione dei calici, della pelvi e dell'uretere, più evidente a destra. Il fenomeno viene attribuito all'azione miorelassante, esercitata sulla muscolatura liscia principalmente dal progesterone, e alla compressione da parte dell'utero gravido sugli ureteri a livello pelvico. Indagini relativamente recenti hanno

poi evidenziato un aumento delle dimensioni del rene per incremento del volume vascolare e dello spazio interstiziale. Queste modificazioni anatomiche, assieme alle variazioni che spesso si riscontrano a carico della composizione delle urine (glicosuria, aminoaciduria, etc., v. sotto), costituiscono un fattore favorente l'impianto di germi patogeni.

Le principali modificazioni della funzione renale in g. riguardano la portata renale plasmatica (PRP) ed il volume del filtrato glomerulare (FG), che possono aumentare del 25% ■ del 30-50% rispettivamente. Come ha sottolineato Homer-Smith fin dal 1951, la g. è l'unica condizione nota in grado di aumentare la filtrazione glomerulare di oltre il 50% per un periodo prolungato di tempo.

A questo proposito è opportuno rilevare che le indagini sulla funzione renale in g. hanno dato risultati elusivi fino a tempi recenti, sia per difficoltà di tecnica sia per la variabilità dei dati a seconda della fase di g. Quando si misura la funzionalità renale in g. è necessario assicurarsi: che la vescica venga completamente svuotata, poiché ciò può esser impedito dalla compressione esercitata dalla testa del feto; che si abbia un adeguato flusso urinario, poiché la dilatazione e l'ipomotilità delle vie urinarie aumentano lo spazio morto urinario, con conseguenti ripercussioni sul calcolo delle varie prove di clearance; che non avvenga la coniugazione dell'ac. p-amino-ippurico, impiegato per il calcolo della PRP, con il glicoso in caso di glicosuria. È necessario, inoltre, tener conto della postura, che in g. influenza in modo marcato la funzione renale, specie nel II e III trimestre (in questo periodo le indagini sono condotte in posizione laterale e non supina, anche per ovviare alle ripercussioni renali legate alla compressione dell'utero gravido sulla vena cava).

Le ragioni principali dell'aumentata attività renale in g. vanno individuate nell'aumento della portata circolatoria conseguente all'incremento della frequenza cardiaca e della massa circolante, ■ nella riduzione delle resistenze periferiche (v. *apparato circolatorio e gravidanza*). Non sembra si verifichi una reale ipertrofia dei reni, mentre è invece possibile il concorrere di fattori ormonali. A questo proposito è stata chiamata in causa la somatomammotropina corionica (HCS), la quale possiede molte analogie con l'ormone della crescita. Gershberg (1960), nell'uomo, ■ White *et al.* (1949) hanno rilevato che questo ormone potenzia la funzione renale, aumentando principalmente il volume del FG. L'aumento della funzione renale inizia durante il I trimestre di g. e regredisce rapidamente in puerperio, quando si torna rapidamente ai valori pregravidici.

Le variazioni del flusso plasmatico renale ■ della filtrazione glomerulare, in presenza di una funzionalità tubulare normale, hanno molteplici effetti sulle diverse sostanze filtrate. In particolare esse comportano una riduzione dell'azotemia e della creatininemia, che si abbassano rispettivamente a valori medi di $8,7 \pm 1,5$ e di $0,46 \pm 0,13$ mg/100 ml. Un comportamento simile si ha anche per l'ac. urico. Per quanto riguarda il glicoso, non essendo modificata la capacità massima di riassorbimento tubulare, ogni volta che questa viene superata compare glicosuria. Ciò è una evenienza frequente nella gravida, in cui è spesso possibile riscontrare glicosuria normoglicemica saltuaria, specie dopo il pasto.

L'aumentata filtrazione glomerulare in presenza di una funzione tubulare normale è inoltre responsabile della aminoaciduria gravidica, che può arrivare fino a 2 g al giorno. Il fenomeno risulta particolarmente evidente per alcuni aminoacidi, come l'istidina, la serina, la treonina, l'alanina e la glicina, normalmente escreti con le

TAB. VI. FUNZIONE RENALE IN GRAVIDANZA

(da Howard A. Zacur, William E. Mitch)

	Soggetto normale	Gravidanza normale	Tossicemia gravidica
Flusso ematico renale*	103 : 9,8 ml/min/1,73 m ²	→	da norm. a ↓
Filtrazione glomerulare	600 : 70 ml/min/1,73 m ²	↑	da norm. a ↓
Creatininemia	0,67 : 0,07 mg/100 ml	↓	da norm. a ↑
Azoto ureico	13 : 3 mg/100 ml	↓	da norm. a ↑
Rapporto tra eliminazione (glomerulare) ■ riassorbimento (tubulare) del sodio	normale	normale	diminuito
Proteinuria	no	no	sì

* Valori normali ripresi da Sims E. A. H. e coll., *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 1764.

urine e la cui concentrazione plasmatica può divenire estremamente bassa. Anche questa aminoaciduria, come la glicosuria, regredisce prontamente dopo il parto. Non sembra invece che le modificate condizioni emodinamiche influenzino l'escrezione di sostanze che normalmente non superano in misura apprezzabile la barriera glomerulare, come ad es. le proteine, la cui concentrazione urinaria è appena modificata. Per questo motivo il rilievo clinico di una proteinuria deve indurre a verificare se si tratti o meno di una nefropatia.

Per quanto riguarda l'equilibrio acido-base, è noto da tempo che nella gravida è presente una ipocapnia (valori di Pco₂ arteriosa di ca. 30 anziché 40 mmHg) secondaria ad una iperventilazione rilevabile già a partire dal II mese. Il fenomeno è stato attribuito principalmente all'azione di stimolo del progesterone sui centri respiratori. La ridotta Pco₂ viene compensata a livello renale con un aumento dell'escrezione di bicarbonati e quindi con emissione di urine alcaline.

Per quanto concerne il metabolismo idrico-elettrolitico, in particolare quello del sodio, si rinvia a quanto esposto nel capitolo *metabolismo idrico-elettrolitico* (col. 706).

Alla luce delle su menzionate modificazioni anatomiche ■ funzionali renali è necessaria una particolare attenzione nel valutare i comuni esami di laboratorio in g. Va rilevato, ad es., che un aumento anche lieve dell'azotemia o della creatininemia sono espressione in genere di una nefropatia di una certa entità e che, di contro, la presenza di glicosuria non significa necessariamente diabete.

Nella tab. VI sono riportati i principali parametri della funzione renale in g.

Bibliografia

- Alvarez R. R. ed., *Renal Physiology in Normal Pregnancy*, in *The Kidney in Pregnancy*, 1976, Wiley, New York.
 Assali N. ed., *Pathophysiology of Gestational Disorders*, I, 1972, Academic Press, New York.
 Bimbaum M., *J. Urol. Nephrol.*, 1976, 69, 141.
 Brod J., *The Kidney*, 1973, Butterworths, London.
 Brumfitt W., Asscher A. W., *Urinary Tract Infection*, 1973, Oxford Univ. Press, London.
 Burrow G. N., *Med. Clin. North Am.*, 1975, 59, 1089.
 Davison J. M. *et al.*, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 82, 374.
 Hadley R. *et al.*, *J. Natl. Med. Assoc.*, 1975, 67, 373.
 Hytten F. E., Cheyne G. A., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1972, 79, 424.
 King J. C., *Clin. Perinatol.*, 1975, 2, 243.

Lim V. S. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1977, (6), 1764, 231.
Lomminstava R. *et al.*, *Acta Obstet. Gynecol.*, 1977, 56, 221.
Pystinen P. *et al.*, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1976, 55, 7.

FRANCESCO CASTALDO

APPARATO CIRCOLATORIO E GRAVIDANZA

Premessa

La g. determina importanti modificazioni dell'equilibrio cardiocircolatorio materno, le quali costituiscono, nel loro complesso, un adattamento funzionale alle necessità di sviluppo del feto. La conoscenza degli adattamenti circolatori materni in g. è importante soprattutto al fine di prevedere il decorso e le possibili complicazioni di un'eventuale malattia cardiocircolatoria preesistente o sopraggiunta, anche in base alla considerazione che attualmente le malattie dell'apparato cardiovascolare sono tra le più frequenti cause di morte della donna gravida.

Le modificazioni più importanti della circolazione materna sono rappresentate dagli aumenti della frequenza e della portata cardiaca, della gittata sistolica e del volume plasmatico, ma meritano attenzione anche la ritenzione idrica e le possibili alterazioni della pressione arteriosa sistemica.

Una serie di fattori, variamente interagenti, possono ritenersi implicati nella genesi delle modificazioni emodinamiche che si verificano nella donna gravida.

È stata attribuita importanza all'esistenza di *shunts arterovenosi* a livello placentare, i quali determinerebbero condizioni circolatorie sovrapponibili a quelle dei soggetti portatori di fistola arterovenosa. Questo meccanismo, tuttavia, non viene attualmente ritenuto capace di spiegare in modo soddisfacente, dal punto di vista emodinamico, gli aggiustamenti della circolazione materna durante la g.

Le accresciute esigenze metaboliche della donna gravida non sembrano di per sé sufficienti a determinare lo stato di circolazione ipercinetica che si osserva durante la gestazione: l'aumento della portata cardiaca che si verifica in g. è infatti proporzionalmente maggiore del contemporaneo incremento del consumo di O_2 . Va rilevato, tuttavia, che l'eccesso di calore prodotto dalle attività metaboliche fetali richiede, per essere eliminato, una maggiore perfusione ematica della cute materna.

Più recentemente è stato postulato che gli *ormoni ovarici e placentari* svolgano un ruolo rilevante nella determinazione delle modificazioni circolatorie della g. Il loro effetto si esplicherebbe mediante una diminuzione delle resistenze vascolari a livello dell'utero, dei reni ed anche di altri distretti circolatori, con conseguente aumento della frequenza cardiaca e del volume-minuto. A questo proposito è interessante notare che la somministrazione di estrogeni a pecore non gravide è risultata in grado di produrre modificazioni circolatorie sovrapponibili a quelle che si riscontrano in g., come, ad es., la riduzione delle resistenze vascolari periferiche e l'aumento della portata cardiaca.

L'aumento di volume dell'utero causa, soprattutto durante il III trimestre, un sollevamento del diaframma, al quale conseguono uno spostamento in alto e una rotazione del cuore, con modificazioni dei reperti obiettivi, radiologici ed elettrocardiografici. La compressione esercitata dall'utero gravido sulle vene iliache comuni e sulla vena cava ascendente determina un aumento della pressione venosa degli arti inferiori, che favorisce l'insorgenza di varici e di manifestazioni edematose a carico delle gambe. Tale compressione, inoltre, provoca una

riduzione del ritorno venoso al cuore, massima nel decubito supino, che può causare un prolungamento della fase di pre-eiezione della sistole ventricolare e una sintomatologia da ipotensione acuta, la quale viene appunto definita «sindrome ipotensiva da decubito supino» (v. sotto).

Portata cardiaca

La portata cardiaca, cioè il volume di sangue che viene pompato dal cuore in 1 min, raggiunge il massimo incremento (pari al 20-50% dei valori pregravidici) intorno alla XX settimana di g. Dai 4-5 l/min della donna non gravida si passa così a valori medi di ca. 5,5 l/min. Un aumento significativo della portata cardiaca si registra comunque già a partire dalla XII-XIII settimana di gestazione e può perdurare fino al termine della g. Secondo alcuni AA., nel corso delle ultime 8 settimane di gestazione, si verificherebbe una caduta dei valori della portata cardiaca ai livelli pregravidici. È tuttavia probabile che la riduzione registrata in tale epoca di g. sia da attribuire a un diminuito ritorno venoso al cuore destro per effetto della compressione esercitata dall'utero gravido sulla vena cava inferiore; compressione che è massima nella posizione supina, abitualmente adottata per le determinazioni emodinamiche. Sia in decubito laterale sia in posizione seduta si possono infatti registrare, anche nelle ultime settimane di g., valori elevati della portata cardiaca, paragonabili a quelli dei mesi precedenti. Alla base dell'aumento della portata cardiaca sarebbe soprattutto l'incremento della frequenza cardiaca, mentre modesto e secondario sarebbe il ruolo svolto dall'aumento della gittata sistolica. Va notato che all'aumento della portata circolatoria non corrisponde un proporzionale incremento della pressione arteriosa, grazie a una contemporanea diminuzione delle resistenze periferiche (v. sotto).

Gittata sistolica

La gittata sistolica, cioè il volume di sangue espulso da ciascuno dei due ventricoli ad ogni sistole, aumenta in g. di ca. il 10% rispetto ai valori basali, raggiunge un massimo intorno alla XXVIII-XXXII settimana e ritorna gradualmente alla norma nelle ultime settimane di gestazione.

Frequenza cardiaca

In g. si riscontra una frequenza cardiaca basale superiore in media di ca. 10 battiti al min ai valori pregravidici. Tale incremento, presente durante tutta la gestazione, raggiunge comunque un massimo nel corso del III trimestre. Nella posizione seduta la frequenza cardiaca è superiore a quella misurata in decubito supino o laterale. L'importanza del ruolo svolto dall'incremento della frequenza nel determinismo dell'aumento della portata cardiaca (espressa dal prodotto della gittata sistolica per la frequenza cardiaca) è stata dimostrata da vari AA., i quali hanno trovato non significativamente modificata la dinamica circolatoria nelle donne gravide portatrici di *pacemaker* artificiale regolato sulla frequenza fissa di 70 battiti al min.

Tempo di circolo

Alcuni AA. ritengono vi sia una riduzione del tempo di circolo passando dal I al III trimestre di g. Tuttavia studi eseguiti con tecniche fotoelettriche sembrano aver dimostrato che questo parametro in g. non subisce variazioni particolarmente significative.

Volemia

L'aumento della volemia, che si registra in g. a partire dalla VI settimana, è sostenuto principalmente dall'aumento della componente plasmatica, essendo minore l'incremento della massa eritrocitaria. In g. si ha pertanto una diminuzione della concentrazione emoglobinica ■ dell'ematocrito. L'aggiunta supplementare di ferro nella dieta della gravida permette una maggiore espansione del volume eritrocitario. Non sono state riscontrate differenze significative nell'aumento della massa eritrocitaria tra g. uniche e g. gemellari. L'aumento del volume plasmatico, benché abitualmente sia espresso in percentuale rispetto ai valori basali, non è in relazione ai livelli pregravidici; esso presenta ampie variazioni individuali e sembra essere più alto nelle pluripare (1500 ml ca.) e nelle g. gemellari (2000 ml ca.), nei confronti, rispettivamente, delle primipare e delle g. unifetali (1200 ml ca.). Il massimo aumento del volume plasmatico si osserva fra la XXXIII e la XXXVI settimana, ma valori elevati si riscontrano fino alla fine della g. La riduzione del volume plasmatico registrata da alcuni ricercatori nelle ultime settimane di g. non è stata confermata in studi più recenti.

Il volume plasmatico della gravida non è in relazione ai caratteri antropometrici della donna, come avviene al di fuori della g., ma sembra invece essere strettamente correlato con il peso del neonato alla nascita.

Per quanto riguarda la distribuzione dell'eccesso del volume ematico in g., esso appare per la maggior parte dislocato nel distretto uterino: il flusso uterino alla XL settimana è infatti di ca. 500 ml/min, di contro ai 75 ml/min dell'VIII settimana di gestazione. Nelle ultime settimane si assiste a una riduzione del flusso ematico uterino per kg di utero: la riduzione può portare a ritardi di accrescimento del feto qualora si verifichi troppo rapidamente. Un aumento cospicuo del flusso si rileva anche a livello del distretto renale (300 ml/min in più rispetto ai valori extragravidici), del distretto cutaneo e della mammella. Esami radiologici e studi di diluizione hanno dimostrato anche un aumento del volume di sangue presente a livello polmonare.

L'ipervolemia può essere considerata uno dei principali fattori che determinano l'aumento della portata cardiaca che si verifica in g.

Pressione intracardiaca del cuore destro

I valori pressori delle sezioni destre del cuore non subiscono in g. variazioni significative. Il fatto quindi che si realizzi un aumento del flusso di sangue nel polmone senza un rilevante aumento della pressione nell'arteria polmonare si può attribuire alla caduta delle resistenze vascolari polmonari.

Pressione arteriosa

I valori della pressione *sistolica* non si modificano in modo significativo nel corso di una g. normale: essa si riduce infatti di soli 3-4 mmHg nel I e II trimestre e torna ai livelli di partenza nel corso del III trimestre. Leggermente più marcata è la diminuzione della pressione *diastolica*, che consegue alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche. In g. si può quindi osservare un modesto aumento della pressione *differenziale*.

Nelle ultime settimane di g. nel decubito supino, per effetto della compressione esercitata dall'utero gravido sulla vena cava inferiore, si verifica una diminuzione della portata cardiaca, mentre un sufficiente ritorno venoso al cuore è assicurato dalle vene vertebrali ed

azygos. Questa riduzione della portata, in condizioni normali, non si traduce in una significativa caduta della pressione arteriosa grazie ad un concomitante aumento delle resistenze vascolari periferiche. Qualora invece non si sviluppi un adeguato circolo collaterale o si instauri una risposta vagale che induce bradicardia e impedisce l'aumento delle resistenze vascolari periferiche, nella gravida che giace in posizione supina può insorgere una crisi ipotensiva acuta denominata appunto «sindrome ipotensiva da decubito supino».

In alcune gestanti, tra la XXVIII e la XXXII settimana di g., si può riscontrare, nel passaggio dal decubito laterale sinistro al decubito supino, un aumento significativo della pressione arteriosa diastolica, pari o superiore a 20 mmHg. Questo comportamento anormale della pressione diastolica, che può essere messo in evidenza con una prova di semplice esecuzione, idonea per uno *screening* di massa (*troll-over test*), si osserva con particolare frequenza nelle primigravide che presenteranno successivamente un'ipertensione gestosica, e viene pertanto considerato, da alcuni AA., un indice prognostico non privo di utilità pratica.

Le basi fisiopatologiche di questo fenomeno non sono state ancora individuate con sicurezza. Esso potrebbe tuttavia essere in relazione al fatto che nelle g. complicate da ipertensione gestosica, al contrario di quanto si verifica nelle g. normali, la sensibilità vascolare all'azione dell'angiotensina II appare aumentata, mentre è diminuita la sintesi di prostaglandine E.

Pressione venosa

In g. la pressione venosa degli arti superiori rimane pressoché imm modificata. Un'elevazione progressiva e considerevole della pressione venosa si registra invece negli arti inferiori: dai 10 cm di H₂O dell'VIII settimana si passa ai 25 cm di H₂O alla XL settimana. Alla base di questa ipertensione venosa sono da considerare l'ostacolo meccanico del flusso venoso dovuto alla compressione dell'utero gravido sulla cava inferiore e l'ostruzione idrodinamica di questo vaso per effetto dell'afflusso di sangue venoso uterino. Nel corso del III trimestre l'ostruzione venosa è pressoché totale a paziente in posizione eretta, mentre si riduce gradualmente a paziente in decubito laterale.

Lo sviluppo in g. di edemi periferici e di varici riconosce un importante elemento patogenetico proprio in questo aumento della pressione venosa negli arti inferiori. Alla genesi degli edemi contribuiscono tuttavia altri fattori, quali la ritenzione idrosalina e la diminuita pressione oncotica del plasma. La pressione venosa centrale, cioè la pressione a livello della vena cava superiore, nel corso del II e III trimestre di g., si abbassa di ca. il 50% rispetto ai valori pregravidici e del I trimestre. I valori della pressione venosa centrale variano da 2 a 4-6 cm di H₂O.

Resistenze vascolari periferiche

La riduzione delle resistenze polmonari e sistemiche è massima fra la XIV e XXIV settimana, con un aumento graduale fino ai livelli pregravidici verso la fine della gestazione. I motivi dell'abbassamento delle resistenze periferiche vanno ricercati nell'azione vasodilatatrice degli estrogeni e del progesterone, nella diminuita viscosità del sangue, nell'innesto in parallelo del circolo placentare su quello materno.

Risposta allo sforzo

La gestante sottoposta a sforzi di modesta entità risponde come una donna non gravida; aumentando l'entità dello sforzo, peraltro, si nota che la riserva circolatoria si

riduce con il progredire della gestazione. Tuttavia il consumo di O_2 della gestante non sembra superiore a quello della donna non gravida sottoposta ad un esercizio fisico di pari intensità. Di notevole importanza sembra il fatto che l'aumento della portata circolatoria sotto sforzo si realizza in g. più per l'aumento della frequenza cardiaca che per l'incremento della gittata sistolica. Questo spiega la spiccata intolleranza allo sforzo fisico delle gravide cardiopatiche affette ad es. da stenosi mitralica: l'aumento eccessivo della frequenza cardiaca riduce infatti ulteriormente il riempimento diastolico che in queste pazienti è già compromesso dalla valvulopatia.

Esame fisico, radiologico e elettrocardiografico del cuore

Il progressivo aumento di volume dell'utero determina in g. un innalzamento del diaframma, per cui il cuore viene spostato verso l'alto e verso l'esterno. L'impulso apicale si palpa per lo più al IV spazio intercostale, lateralmente alla linea emiclavare. All'ascoltazione i toni cardiaci sono accentuati. Il I tono può essere ampiamente sdoppiato per precoce chiusura della mitrale. Normale è il riscontro di uno sdoppiamento del II tono, variabile con gli atti del respiro, o di un ritmo di galoppo dovuto a comparsa di un III tono. Non infrequente è anche il riscontro di un IV tono, pur in assenza di segni di cardiopatia.

Lo stato circolatorio ipercinetico della gravida è forse responsabile di un soffio sistolico da eiezione, meglio apprezzabile sui focolai della punta e della polmonare, che può comparire fra la XII e XX settimana di g. scomparendo una settimana dopo il parto. Un soffio diastolico dolce, aspirato, che può ascoltarsi sul focolaio della polmonare, sembra essere dovuto ad una dilatazione funzionale di questa arteria. Non tutti gli AA. però sono d'accordo sul carattere non organico dei soffi diastolici che compaiono in g. Si deve inoltre tener presente la possibilità di due tipi di soffi extracardiaci: uno sistolico, che origina dai rami dell'arteria mammaria, uno di tipo continuo, che prende origine dalle vene della mammella.

La conoscenza delle variazioni dei reperti obiettivi cardiaci in g. permette di non cadere nell'errore di considerare cardiopatica una donna gravida che presenti uno dei suddetti segni.

Dal punto di vista radiologico si osservano modificazioni del profilo cardiaco e dei campi polmonari, che, se non conosciute, possono essere scambiate per segni precoci di una stenosi mitralica. Nella proiezione posteroanteriore si evidenzia una sporgenza dell'arteria polmonare e un'accentuazione della trama vascolare dei polmoni. Questi dati, specialmente se concomitanti con il reperto ascoltorio di fini rantoli basali, possono far erroneamente pensare alla presenza di stasi circolatoria polmonare. Nella proiezione laterale può comparire un atrio sinistro dilatato che sposta indietro l'esofago opacizzato. Con particolari tecniche radiologiche è stato dimostrato un aumento di volume del cuore di ca. 75 ml, tra la XIV e la XXXVI settimana di g., dovuto per la maggior parte all'aumento del contenuto di sangue. Non pare che esista una relazione fra l'aumento di volume del cuore materno e il peso del bambino alla nascita.

L'elettrocardiogramma in g. presenta deviazione a sinistra dell'asse elettrico, almeno fino alla XV settimana; un'onda Q posizionale in DIII, che diminuisce con l'inspirazione; un'onda T negativa in DIII che si appiattisce e si positivizza nell'inspirazione. Il tratto ST può essere sottoslivellato come nelle lesioni ischemiche del miocardio, in alcune donne sicuramente indenni da qualsiasi patologia cardiovascolare. La conduzione atrioventricolare non è in genere alterata in g., mentre si verificano spesso disturbi del ritmo, consistenti per lo più in extrasistoli ventricolari o sopraventricolari o, meno frequentemente, in crisi di tachicardia atriale.

Bibliografia

- Bader M. E., Bader R. A., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1968, 11, 924.
Gusdon J. P., Anderson S. G., May W. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 1.
Hytten F. E., Leitch I., *The Physiology of Human Pregnancy*, 1971, 2 ed., Blackwell, Oxford, pp. 16, 72, 90, 126.
Kerr M. G., *Br. Med. Bull.*, 1968, 24, 19.

Lund C. J., Donovan J. C., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 98, 393.

Marshall G. W., Newman R. L., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 623.

Metcalfe J., Ueland K., *The Heart and Pregnancy*, in Hurst J. W., *The Heart, Arteries and Veins*, 1974, 3 ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1526-1540.

Rovinsky J. J., *Blood Volume and the Hemodynamics of Pregnancy*, in Philipp E. E., Barnes J., Newton M., *Scientific Foundations of Obstetrics and Gynecology*, 1970, Heine-mann, London, p. 332.

Szekely P., Snaith L., *Malattie di cuore in gravidanza*, 1978, Edizioni Medico Scientifiche, Torino, pp. 3-16.

BIAGIO CINQUE E ANNALISA DI FOLCA

APPARATO RESPIRATORIO E GRAVIDANZA

La funzione respiratoria si modifica durante la g. fisiologica, in rapporto alla nuova situazione ormonale, all'accresciuto consumo totale di O_2 , alle nuove esigenze metaboliche materne e fetali, al progressivo aumento di volume dell'utero all'interno del cavo addominale (con conseguente modificazione meccanica della morfologia della gabbia toracica e della posizione del diaframma).

La letteratura al riguardo si sta arricchendo in questi ultimi anni di osservazioni che prendono in considerazione soprattutto il problema della *dispnea* (ma in questo caso bisogna parlare piuttosto di iperventilazione) che anche la gravida normale lamenta, in una percentuale stimata intorno al 50%, nel corso del III trimestre. In realtà, mancano studi che raffrontino accuratamente i vari parametri statici e dinamici su un vasto campione, che permanga immutato nelle varie osservazioni e durante l'evoluzione della g. Probabilmente solo questi studi longitudinali, eseguiti con la gravida «controllo di sé stessa» nei tre trimestri e nel puerperio, potranno aiutarci a risolvere, ad es., il problema dell'iperventilazione e del suo rapporto con la dispnea durante la gestazione. È necessario considerare, in maniera preliminare, come in g. aumenti il consumo di O_2 di ca. il 15-25%; esso, infatti, passa dai 130-140 ml/min/m² dello stato non gravidico ai ca. 200-250 ml/min/m² del termine della g. Di questa quota circa la metà è assorbita dal feto e l'altra metà dalla placenta, dall'utero e dall'accelerato metabolismo materno. Nonostante questo aumento del consumo di O_2 , difficilmente si manifesta una condizione di insufficienza respiratoria, a causa di una discreta riserva ventilatoria, e di un aggiustamento dei vari parametri funzionali.

La misurazione della capacità vitale (CV) è stata presa in considerazione da quasi tutti i ricercatori: i dati concordano nel ritenere che nei primi due trimestri di g. non si verificano significative modifiche a suo carico (cioè in accordo con l'assenza di alterazioni della meccanica toraco-addominale imputabili all'utero, le cui dimensioni, in questo periodo, sono contenute); nello stesso tempo, l'aumento di peso corporeo non è tale da poter influire sulla meccanica, inducendo modificazioni analoghe a quelle che si riscontrano nell'obesità. D'altra parte, l'azione degli ormoni, ed in particolare del progesterone (che possiede un effetto miorilassante dimostrato sugli ureteri e in particolare su tutta la muscolatura liscia, e che si associa a quello della relaxina su tutte le strutture cartilaginee), non sembra essere di tale entità da modificare le proprietà meccaniche del polmone.

Alla stessa maniera si comportano gli altri volumi polmonari statici e cioè la capacità funzionale residua (CFR), il volume residuo (VR), la capacità polmonare totale (CPT) e il volume di riserva espiratoria (VRE).

La situazione invece cambia nel corso del III trimestre

che è senza dubbio il più interessante almeno per la meccanica polmonare, sia perché il notevole aumento dell'utero altera la posizione del diaframma, determinandone un innalzamento con un conseguente nuovo rapporto di forze tra cavità addominale e gabbia toracica, sia perché è diventato sensibile l'incremento ponderale malgrado ci si trovi al di fuori di condizioni di franca obesità.

Generalmente, in questa fase, si osserva una riduzione che è sempre significativa della CV, della CFR, del VR, della CPT e del VRE. Secondo alcuni AA. la CV, invece di diminuire, aumenta. Recentemente alcuni AA. hanno associato, quale causa del fenomeno, alla limitata escursione del diaframma l'aumento del volume plasmatico nel distretto polmonare in conseguenza, generalmente, della più aumentata volemia gravidica. Provocando sperimentalmente una congestione vascolare con infusione rapida in soggetti normali di 2000 ml di soluzione fisiologica, infatti, è possibile osservare una diminuzione della CV e della CPT.

L'altro aspetto della funzione respiratoria in g. è quello concernente le variazioni dei volumi dinamici: le resistenze delle vie aeree (Raw), la capacità vitale forzata (CVF) e il volume espiratorio massimo al 1° sec (VEMS). Mentre è difficile trarre dati riguardanti il I trimestre, per il II e III trimestre di g. è possibile constatare che non tutti gli AA. sono concordi nell'affermare l'esistenza di modificazioni delle resistenze delle vie aeree. Alcuni dati parlano di una Raw diminuita già nel II trimestre, rispetto alle condizioni che si riscontrano al di fuori dello stato gravidico; tale rilievo assume significatività statistica nel III trimestre, anche in confronto con i valori post-gravidici.

Numerosi AA. non riscontrano modificazioni nel corso della g. Probabilmente alcune di queste differenze potrebbero essere dovute ad una differente rilevazione dei dati e quindi a diversi procedimenti di analisi.

Tutti i dati concordano con l'osservazione di un aumento progressivo della ventilazione polmonare man mano che si passa dal I al III trimestre. La ben nota iperventilazione alveolare appare generalmente ben tollerata anche se, specie presso il termine, non è raro riscontrare gestanti con difficoltà respiratoria. Alcuni AA. riferiscono addirittura la presenza di dispnea vera e propria nell'ultimo trimestre con una incidenza fino al 70% delle gravide normali e con una percentuale di iperventilazione che è stimata intorno al 40-50% rispetto ai valori pregravidici. L'azione del progesterone nel determinismo dell'iperventilazione appare fondamentale anche se è probabile che esso agisca in sinergismo con altri ormoni quali gli estrogeni, come sembra suggerito dal fatto che in g. si osserva un aumento ulteriore della ventilazione rispetto a quello provocato sperimentalmente dall'iniezione di solo progesterone. È probabile che il progesterone agisca aumentando l'eccitabilità dei centri respiratori nella donna gravida sì da poter affermare che in g. è l'abnorme eccitabilità dei centri respiratori che produce l'abnorme risposta ventilatoria ai comuni stimoli, probabilmente modificando la permeabilità dei chemiorecettori. Qualunque sia il meccanismo che generi questa iperventilazione alveolare, la conseguenza è un adattamento che coinvolge la regolazione attiva degli idrogenioni liquorali. Infatti si viene a generare una caduta della tensione della CO_2 arteriosa e alveolare con conseguente alcalinizzazione del sangue arterioso. A questa fuga di ac. carbonico attraverso gli alveoli, il rene reagirebbe contraendo la secrezione di H^+ e l'escrezione di Cl^- nei tubuli, con escrezione di bicarbonati attraverso le urine tendenti a correggere il pH. L'escre-

zione dei bicarbonati da parte del rene e il trasporto attivo di HCO_3^- attraverso la barriera ematoencefalica potrebbe, a questo punto, automantenere l'iperventilazione alveolare anche in presenza di eventuali e persistenti stimoli periferici. Questa iperventilazione che, ripetiamo, è generalmente ben tollerata, appare molto vantaggiosa sia per la madre che per il feto; difatti l'aumento di O_2 permette gli scambi gassosi attraverso la placenta, necessari a soddisfare le richieste metaboliche del feto e nello stesso tempo a garantire il soddisfacimento delle accresciute esigenze metaboliche materne. Da quanto detto, deriva che tutte le volte che in g. ci si trovi di fronte ad un quadro di dispnea vera e propria dovremmo presumere di essere in presenza di un quadro non fisiologico in cui le resistenze siano aumentate o la compliance sia diminuita (come nel caso dell'asmatico o dell'obeso rispettivamente). In questi casi l'insufficienza si manifesta in quanto le pazienti non sono in grado di aumentare la ventilazione e di conseguenza quel 20% di aumento del fabbisogno di O_2 viene a rappresentare, per loro, un notevole affaticamento.

Bibliografia

- Bompiani A., *Fisiopatologia ostetrica materna e fetale*, 1974, Universo, Roma.
 Gee J. B. L., Packer B. S. et al., *J. Clin. Invest.*, 1967, 46, 945.
 Huang C. T., Lyons H. A., *Physiologist*, 1960, 9, 207.
 Hytten F. E., Leitch I., *The Physiology of Human Pregnancy*, 1971, 2 ed., Blackwell, Oxford.
 Pasargiklian R., Brambati B. et al., *Minerva, Ginecol.*, 1977, 29, 1.
 Prowse C. M., Gaensler E. A., *Anesthesiology*, 1965, 26, 381.

BLAGIO CINQUE E ANNALISA DI FOLCA

ALTRI APPARATI E SISTEMI

Sangue

Caratteristica è l'idremia e quindi l'emodiluizione: il volume plasmatico è aumentato (a partire soprattutto dalla metà del I trimestre), diminuito il numero dei globuli rossi per mm^3 e corrispondentemente l'ematocrito. L'emoglobina è pure diminuita, ma rimane invariata rispetto alla concentrazione corpuscolare, in condizioni fisiologiche. Durante la g., in risposta all'aumento del volume plasmatico, si ha un'accelerazione dell'eritropoiesi, che però non compensa l'espansione del volume plasmatico, con la conseguente comparsa di un'anemia fisiologica che raggiunge i valori più marcati verso il IX mese di g.

I leucociti presentano un costante aumento, soprattutto a carico dei granulociti neutrofili, fino a raggiungere nel II e nell'ultimo trimestre di g. valori tra i 9000 e i 16.000/ mm^3 . Il numero degli eosinofili presenta un modesto incremento, mentre il numero assoluto dei linfociti e dei monociti non si modifica. I basofili presentano una lieve diminuzione. Si deve ricordare che durante la g. risulta molto diminuita l'immunità cellulare, mentre l'immunità umorale rimane normale, malgrado la diminuzione della concentrazione plasmatica di IgG e IgA.

Dal punto di vista ematochimico la produzione di plasmaproteine aumenta, ma stante l'espansione del volume plasmatico, la loro concentrazione risulta diminuita; il rapporto albumine-globuline si modifica per un lieve prevalere della frazione globulinica su quella albuminica: forse ciò è in rapporto col fatto che le globuline agiscono come trasportatori di molte sostanze del sangue, come ormoni, ferro, etc. Aumenta sensibilmente il fibrinogeno. La VES è pure essa aumentata.

Durante la g. si ha una significativa diminuzione delle piastrine, soprattutto durante il III trimestre, ma raramente sotto i valori di 150.000/ mm^3 .

Apparato digerente e fegato

Si hanno modifiche topografiche, secretorie e di motilità a carico dei diversi segmenti del tratto digerente.

Lo stomaco, dal V mese in poi, viene spinto in alto e a sinistra; il tenue si raccoglie a sinistra dell'utero, mentre il colon trasverso poggia sulla faccia anteriore del fondo dell'utero. Dal punto di vista secretorio, oltre all'aumento della saliva (ptialismo), con le complicazioni che ciò può comportare (nausea, vomito; gengiviti), si avrebbe nello stomaco una diminuzione di ac. cloridrico all'inizio e un'ipercloridria più tardivamente, mentre le secrezioni intestinali non sarebbero sostanzialmente modificate. Diminuzione di tono e di motilità si osservano sia a carico dello stomaco che dell'intestino soprattutto per la presenza di elevati livelli di progesterone: per quest'ultima ragione si spiega in parte la *stipsi* caratteristica della gravida, che tende ad aumentare con l'avanzare della g. Sono frequenti anche il singhiozzo e la pirosi gastrica.

Il fegato aumenta leggermente di volume durante la seconda metà della gestazione e vi si nota una certa infiltrazione grassosa con diminuzione del glicogeno. L'intervento della sua funzione nei processi del ricambio si svolge normalmente: in particolare risultano immutate le transaminasi, la colinesterasi, la latticodeidrogenasi; solo la fosfatasi alcalina aumenta sensibilmente specie verso il termine della gestazione.

Sistema nervoso e organi di senso

Il sistema nervoso non è particolarmente interessato dalla g.: lo è invece lo psichismo per una più spiccata instabilità ed emotività della donna gravida. Si hanno talora modificazioni simili a quelle che si riscontrano nei ciclotimici; esiste un'indebolita funzione dei centri inibitori.

Gli organi di senso non sono sostanzialmente modificati. Solo talora si riscontrano variazioni nel gusto e nell'olfatto, specie nei primi mesi di g.

Sistema cutaneo

Le modifiche più importanti sono rappresentate dalle pigmentazioni e dalle smagliature o strie gravidiche. L'ipercromia si manifesta al volto (cloasma [v.] o maschera gravidica), alla linea alba, alla vulva, al perineo, alle mammelle. Le strie gravidiche si riscontrano ai lati dell'addome, ai fianchi, alle regioni trocanteriche, alle mammelle. Rosee se recenti, le smagliature divengono biancastre quando sono di vecchia data. Patogeneticamente esse sono da riportare non solo alla distensione che subisce la cute ma anche a fattori endocrini (ipofisi, corticosurrene, placenta) e forse costituzionali.

Infine la funzione pilogenetica sembra anche esaltarsi, notandosi una leggera ipertricosi diffusa o localizzata a singoli distretti.

Bibliografia

- Beischer N. A., Mackay E. U., *Obstetrics and the Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
 Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Dellepiane G., Maurizio E., Tesauo G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Pem, Roma.
 Dilts P. V., Green Y. N., Roddick J. W., *Core Studies in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Moracci E., *Ostetricia e ginecologia*, 1969, Idelson, Napoli.
 Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.
 Taylor E. S., *Beck's Obstetrical Practice*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

DIAGNOSI DI GRAVIDANZA E SEMEIOLOGICA OSTETRICA**SOMMARIO**

DIAGNOSI CLINICA DI GRAVIDANZA E STUDIO CLINICO DELLA GRAVIDA col. 722

REAZIONI DI GRAVIDANZA col. 728

Premessa (col. 728). - Metodi biologici (col. 731). - Metodi immunologici (col. 731): *Test di fissazione del complemento*. - *Test di precipitazione*. - *Test di agglutinazione*. - *Confronti e accorgimenti*. - Metodi radioimmunologici (col. 736). - Metodi radiorecettoriali (col. 736).

DIAGNOSI DI ETÀ DELLA GRAVIDANZA E DELLA DATA PRESUNTA DEL PARTO col. 737

MONITORAGGIO ENDOCRINO DELLA GRAVIDA col. 739

Gonadotropina corionica (HCG: Human Chorionic Gonadotropin) (col. 739): *Comportamento e significato funzionale*. - *Validità clinica del dosaggio dell'HCG*. - Somatomammotropina corionica (HCS: Human Chorionic Somatomammotropin) (col. 742): *Comportamento e significato funzionale*. - *Validità clinica del dosaggio di HCS*. - Sistema steroideogenetico: l'unità fetoplacentare (col. 745).

PRIMA VALUTAZIONE DI NORMALE EVOLUZIONE DELLA GRAVIDANZA col. 748

DIAGNOSI DI SOFFERENZA FETALE col. 749

MONITORAGGIO BIOFISICO FETALE IN GRAVIDANZA col. 750

Tecniche di rilievo della frequenza cardiaca fetale (col. 750). - Tocografia (col. 751). - Cardiotocografia (col. 753). - Test per la diagnosi di benessere fetale (col. 756). - Conclusioni sulla registrazione e sull'analisi dei tracciati cardiotocografici (col. 758).

ECOGRAFIA IN GRAVIDANZA col. 761

Indagine ecografica nel I trimestre di gravidanza (col. 761). - Indagine ecografica nel II e III trimestre di gravidanza (col. 766).

AMNIOCENTESI col. 770

Tecnica (col. 771). - Indicazioni (col. 772). - Rischi e controindicazioni (col. 773).

ALFA₁-FETOPROTEINA col. 774

RAPPORTO LECITINA/SFINGOMIELINA col. 777

AMNIOSCOPIA col. 778

Tecnica (col. 778). - Indicazioni (col. 779).

RADIODIAGNOSTICA IN GRAVIDANZA col. 780

Premessa (col. 780). - Rischio e possibili effetti nocivi embrionali delle radiazioni ionizzanti nella radiodiagnostica ostetrica (col. 780). - Metodica e tecnica (col. 782). - Diagnosi di gravidanza nei primi mesi di gestazione (col. 783). - Diagnosi di gravidanza nella seconda metà di gestazione (col. 785). - Presentazioni anomale (col. 787). - Gravidanza multipla (col. 789). - Gravidanza ectopica (col. 790). - Mola vescicolare (col. 792). - Morte intrauterina del feto (col. 794). - Malformazioni fetali (col. 799). - Localizzazione radiologica della placenta (col. 801). - Radiopelvimetria (col. 803). - Amniografia (col. 806): *Rischi*. - *Indicazioni*.

FETOSCOPIA col. 810

Tecnica (col. 810). - Indicazioni e controindicazioni (col. 810).

SCINTIGRAFIA PLACENTARE col. 811

DIAGNOSI PRENATALE DI SESSO col. 811

DIAGNOSI CLINICA DI GRAVIDANZA E STUDIO CLINICO DELLA GRAVIDA

È consuetudine distinguere i sintomi e segni di g. in segni di presunzione (rilevabili a carico dell'organismo



Fig. 12. Cloasma gravidico: ipercromia manifesta alla fronte, alla radice del naso e alla regione sottorbitale.

intero della donna), *segni di probabilità* (modificazioni morfologiche e funzionali della sfera genitale), e *segni di certezza* (derivanti dal riconoscimento dell'esistenza del feto). Dal punto di vista clinico sembra però più opportuno inquadrare il problema diagnostico a seconda dell'epoca di gestazione, anche perché mentre all'inizio la diagnosi positiva, cui si può pervenire anche attraverso la diagnostica differenziale, è essenziale ed è affiancata dall'osservazione dello stato generale della donna, nei mesi avanzati è soprattutto la prognosi materna e fetale a dover essere presa in più attenta considerazione, non offrendo difficoltà la diagnosi di g. come tale.

Durante i primi tre mesi lo sviluppo dell'uovo fecondato comporta tre ordini di fatti: soppressione delle mestruazioni, ripercussioni generali sull'organismo materno, modifiche locali della sfera genitale.

Dopo ca. 16-20 giorni dal concepimento (30-40 giorni

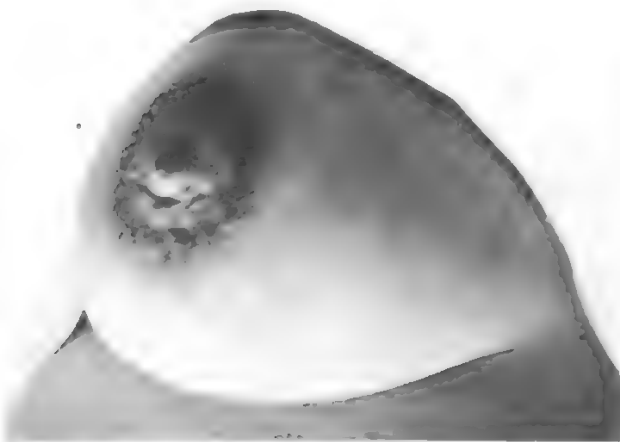


Fig. 13. Mammella di donna gravida: bene visibili i tubercoli di Montgomery e le areole iperpigmentate.



Fig. 14. Esplorazione vaginale combinata con la palpazione addominale.

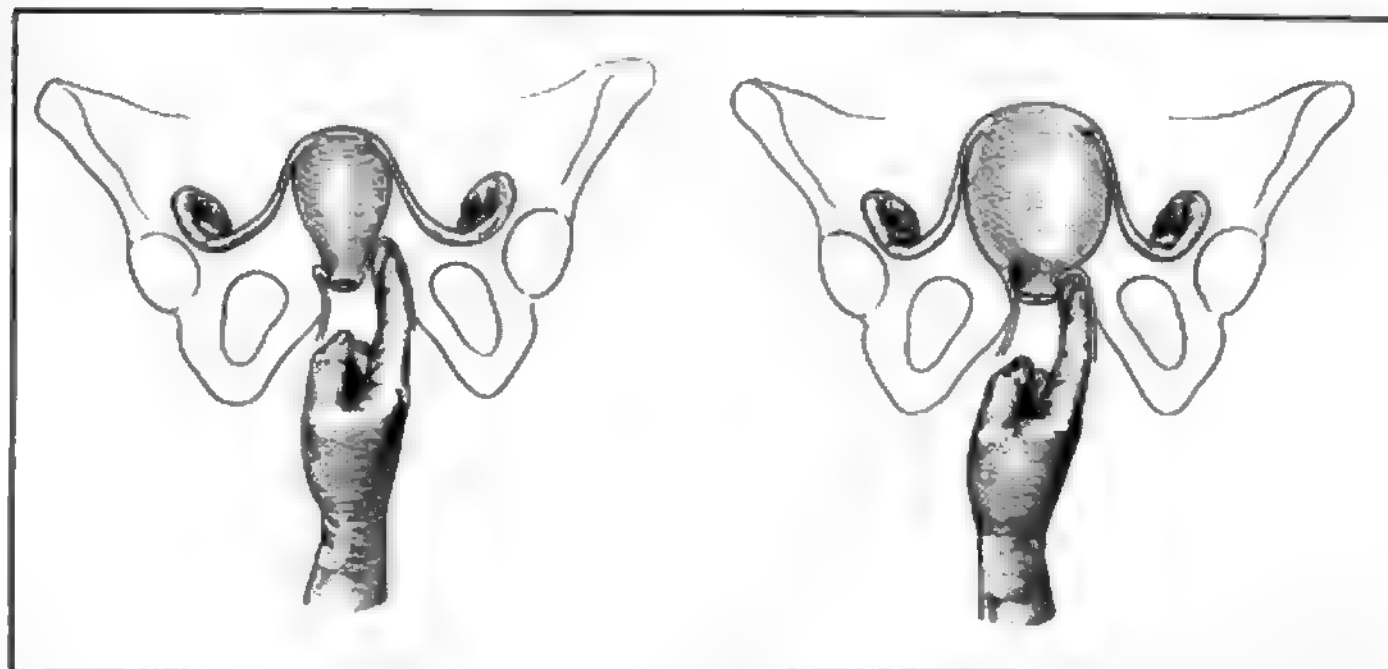
dall'ultima mestruazione) è rilevabile il ritardo mestruale. L'amenorrea ha un notevole valore diagnostico: ma occorrerà che le mestruazioni precedenti siano state del tutto normali, e ciò comporta un esame anamnestico completo. Si chiederanno risposte precise per quanto riguarda i vari caratteri del flusso, la data d'inizio dell'ultima mestruazione, la presenza o meno nei tempi successivi di perdite ematiche. I caratteri dei flussi precedenti ci informeranno sull'esistenza o meno di irregolarità mestruali o di amenorree patologiche; la data d'inizio dell'ultima mestruazione ci consentirà di rapportare l'amenorrea alla presenza di fenomeni generali; l'esistenza o meno di perdite ematiche successive di sospettare una patologia gravidica già in atto.

In effetti, se anche teoricamente prima della fusione delle decidue parietale e riflessa una perdita similmenstruale può verificarsi, essa dovrà in ogni caso essere ritenuta non fisiologica e comunque non distinguibile da una vera minaccia di aborto.

La misurazione accurata della temperatura basale (effettuata, cioè, in condizioni di assoluto riposo, per via rettale o per via vaginale, al mattino, sulla donna appena sveglia, prima di alzarsi) evidenzia, in g., valori intorno a 37 °C o superiori. Ci si informerà, inoltre, sull'esistenza di turbe digestive (nausea, vomito, ptialismo, modificazioni dell'appetito e del gusto) che vanno sotto il nome di «fenomeni simpatici»; di turbe nervose (emotività e irritabilità, sonnolenza, facile stanchezza); di turbe urinarie (pollachiuria). L'ispezione farà successivamente notare le pigmentazioni (viso [fig. 12], *linea alba*, perineo), le modifiche delle mammelle (areola secondaria, presenza dei tubercoli di Montgomery [fig. 13]), la cianosi (l'ipermia passiva) vulvare, vaginale e (con lo *speculum*) della *portio*.

Mentre la palpazione dell'addome non darà fino al III mese informazioni particolari, essenziale sarà l'esplorazione vaginale combinata (fig. 14), che consentirà di rilevare le modifiche dell'utero. Il collo sarà rammollito, ma forma e dimensioni saranno ancora normali. Il corpo del-

Fig. 15. Segno di Noble: il dito che esplora il fornice laterale, anziché affondare liberamente (a sinistra), urta contro il contorno svasato dell'utero (a destra).



l'utero mostrerà invece aumento di volume (dimensioni di un mandarino alla VI settimana, di un'arancia a due mesi, di un pompelmo al III mese e di una testa di feto a termine alla fine del III mese, quando il fondo è già ben apprezzabile con la palpazione addominale al di sopra della sinfisi pubica); modifiche della forma (rotondeggiante e globoso già al II mese; la sfericità si apprezza bene attraverso i fornici laterali: *segno di Noble* [fig. 15]); diminuzione di consistenza (particolarmente rilevabile a livello dell'istmo: *segno di Hegar* [fig. 16]) ma con variazioni caratteristiche dovute a passeggeri contrazioni; aumento di peso; variazioni nella posizione (anteflessione più spiccata per il rammollimento dell'istmo, talora retroflessione).

Un segno clinico di certezza è il riscontro del battito cardiaco fetale, che può essere rilevato con stetoscopio ad ultrasuoni fin dalla XI settimana.

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale va tenuto presente che l'amenorrea può riconoscere, al di fuori della gestazione, cause morbose generali (tbc, anemie, diabete, etc.) o genitali (ovariche, uterine) e anche fisiologiche (allattamento, climaterio). Talvolta si verificano amenorree transitorie disormonali come, ad es., nella pseudogavidanza o g. immaginaria (con un corteo sintomatologico quasi gravidico); e d'altra parte agli

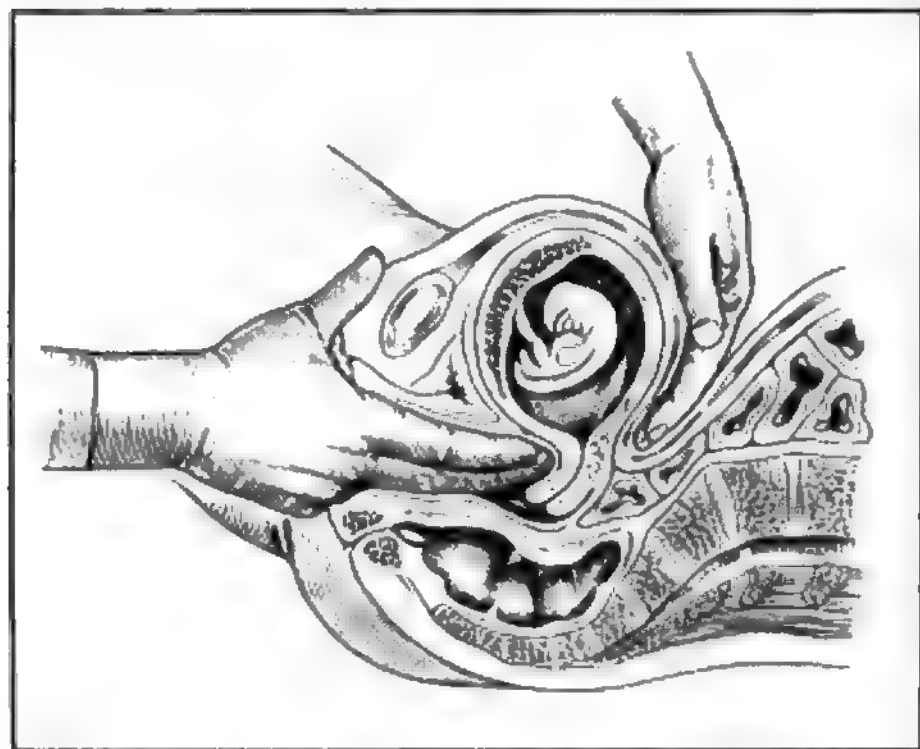


Fig. 16. Segno di Hegar: diminuzione della consistenza dell'utero, soprattutto a carico dell'istmo.

inizi della gestazione possono aversi metrorragie che si devono saper distinguere dalle perdite mestruali.

All'esplorazione combinata potrà porsi il problema della natura della tumefazione pelvica. Raramente una diagnosi differenziale sarà necessaria in casi di ematometra o, anche, ritenzione di urina; più frequentemente occorrerà distinguere dall'utero gravido un utero fibromatoso (che è grosso, duro, irregolare, non si contrae e si accompagna a menorragie o menometrorragie); la diagnosi sarà poi delicata nei casi in cui fibroma e g. coesistono. Anche la cisti ovarica potrà talora creare dubbi diagnostici, specie in donne obese: l'assenza di amenorrea, la sede della tumefazione (quasi mai esattamente mediana) e la negatività dei test di g. chiariranno la diagnosi.

Si passerà, quindi, all'esame generale della paziente: naturalmente questo esame potrà aver preceduto quello clinico per la diagnosi di g. Saranno indagati i precedenti fisiologici (età, professione, sviluppo prepuberale e puberale, menarca e caratteri delle mestruazioni; vita sessuale), quelli patologici (malattie dell'infanzia e delle età successive, interventi operatori, affezioni ginecologiche) e gli antecedenti ereditari e collaterali. La storia ostetrica precedente è di grande importanza nelle donne non primigravide: decorso delle gestazioni e dei parti pregressi, dei puerperi e degli allattamenti, eventuali aborti e mortalità perinatale, saranno valutati con accuratezza.

L'esame clinico generale farà portare l'attenzione sulla morfologia della donna, altezza e peso, sui vari organi e apparati e sulla sfera genitale per l'identificazione di anomalie anatomiche, distrofiche, flogistiche, sullo stato delle mammelle e sul bacino osseo.

Gli esami di laboratorio sono di fondamentale importanza; tra questi: la determinazione dei sistemi di gruppi sanguigni ABO e Rh, l'esame delle urine, le sierodiagnosi per la sifilide, l'esame emocromocitometrico, le prove emogeniche e tutte quelle altre indagini che il singolo caso consiglierà allo scopo di assicurare il controllo della gestazione, prevenire la patologia gravidica e prevedere quella fetoneonatale: ciò al fine di prendere quindi le misure terapeutiche necessarie per una favorevole prognosi materna e fetale.

Nel II trimestre di gestazione, la diagnosi di g. è agevole e sarà confortata dalla presenza dei moti attivi e dal battito cardiaco fetale. L'utero è ben apprezzabile con la palpazione addominale e il fondo raggiunge al V mese l'ombelico trasversale (fig. 17); l'esplorazione combinata percepirà l'esistenza del ballottamento fetale e confermerà l'impervietà del collo.

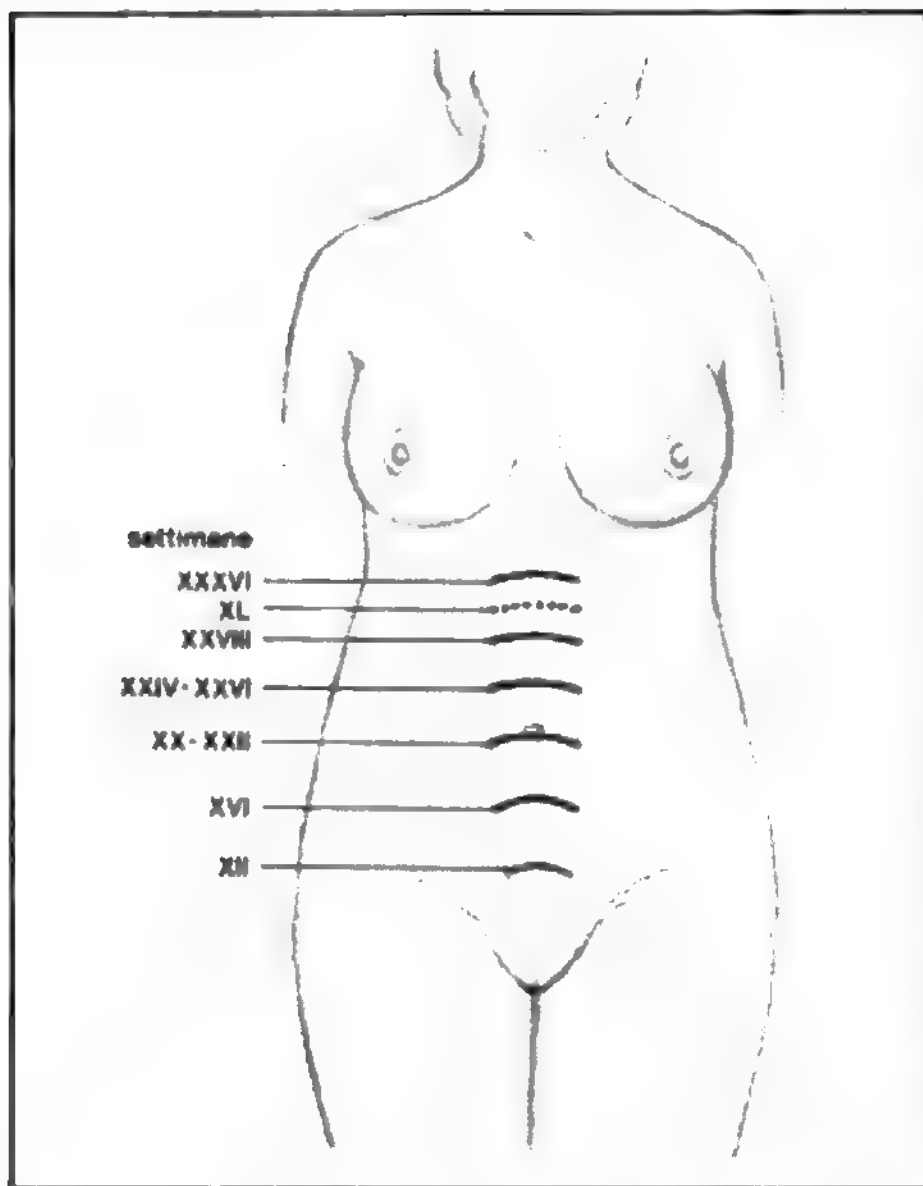


Fig. 17. Altezza del fondo dell'utero nelle diverse settimane di g.

Al III trimestre le condizioni della gravida e l'andamento della gestazione fino a questa epoca saranno ben note; ma è questo il periodo delle maggiori e più numerose complicazioni: dalle gestosi alle emorragie (placenta previa, distacco di placenta), dall'aggravarsi di malattie del ricambio ai pericoli dell'isoimmunizzazione; dalla morte intrauterina del feto al parto prematuro. Per tutto ciò l'esame clinico generale e gli esami di laboratorio saranno ripetuti più di frequente; mentre l'esame clinico della g. avrà lo scopo di stabilire una prognosi del parto, e quindi di giudicare dei rapporti del feto con l'utero e con il bacino e del suo stato di salute.

Il fondo dell'utero raggiungerà il terzo superiore della linea xifo-ombelicale al IX mese (e si abbasserà di qualche centimetro nell'ultima quindicina di gestazione nelle primigravide con feto in presentazione di vertice e bacino normale). L'organo sarà depressibile e — al di fuori delle contrazioni irregolari e poco dolorose, frequenti — permetterà di apprezzare il suo contenuto e di precisare la situazione del feto, la presentazione, i rapporti con il bacino.

Con l'ascoltazione si percepirà, ora, nettamente il battito cardiaco fetale (frequenza 120-140 al min, con focolaio di massima intensità in rapporto con la situazione e la presentazione del feto). Esso dovrà essere distinto da altri rumori di origine materna: battito aortico, soffio uterino (che sono quindi sincroni col polso materno); o anche da rumori di origine ovulare, dal soffio funicolare (quindi sincrono col battito cardiaco fetale).

L'esplorazione combinata apprezzerà la sofficità e l'altezza del perineo e l'ampiezza dell'ostio vulvare, la situazione del collo e le condizioni del canale cervicale, il segmento inferiore e la parte presentata.

L'esame sarà completato dallo studio del bacino, sia mediante la pelvimetria esterna che quella interna, apprezzando in tal modo le dimensioni dello stretto superiore, del medio e di quello inferiore.

In particolari casi potrà essere utile una radiopelvimetria.

Infine l'esame clinico potrà far riconoscere l'esistenza di polidramnio o di g. gemellare.

Al III trimestre una diagnosi differenziale tra g. e stati patologici che possano simularla è raramente necessaria. A parte i casi di g. immaginaria, potranno richiedere un'identificazione fibromiomi, tumori ovarici, tumori di altri organi addominali, ascite. La confusione con un fibroma può talora aversi in caso di morte intrauterina del feto. Quanto alle cisti, quelle uniloculari potranno simulare una g. con polidramnio, quelle multiloculari potranno dare la sensazione di parti fetali alla palpazione per la presenza di irregolarità sulla loro superficie; lo stesso potrebbe accadere per tumori solidi ovarici. Più rara la confusione con tumori di altri organi dell'addome, che, specie se ectopici (milza, etc.), hanno potuto talvolta far pensare ad un utero gravido. Quanto all'ascite, la forma dell'addome e i segni rilevabili alla percussione saranno il più delle volte sufficienti per una diagnosi esatta. Notevoli difficoltà può presentare, invece, la diagnosi di g. ectopica addominale: in questi casi l'esame dovrà essere particolarmente accurato in vista dei rischi e dei pericoli che la situazione comporta.

Bibliografia

- Beischer N. A., Mackay E. U., *Obstetrics and the Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
 Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Pem, Roma.
 Dilts P. V., Green Y. N., Roddick J. W., *Core Studies in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Merger R., Lévy J., Melchior J., *Ostetricia*, 1972, UTET, Torino.
 Moracci E., *Ostetricia e ginecologia*, 1969, Idelson, Napoli.
 Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.
 Taylor E. S., *Beck's Obstetrical Practice*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

REAZIONI DI GRAVIDANZA

Premessa

Le reazioni di g. vengono solitamente impiegate per chiarire il dubbio di stato gravidico iniziale. La loro applicazione non si limita però alla diagnosi precoce di g. Esistono infatti altre condizioni, alcune delle quali addirittura non connesse con la gestazione (corionepitelioma del maschio o della donna già isteroannessiectomizzata), in cui questo gruppo di reazioni si rivela di grande utilità clinica.

A rigore, quindi, l'espressione «reazioni di g.» è impropria. Essa infatti non comprende che una parte, seppure la maggiore, della loro estensione applicativa. A nostro avviso, una definizione corretta deve semplicemente indicare l'obiettivo immediato cui unicamente esse sono dirette: cioè la rivelazione o, meglio, la ricerca della gonadotropina corionica. Con questo significato, che esclude ogni illegittimo riferimento alla remota e variabile finalità clinico-diagnostica, si può tuttavia tenere la corrente terminologia, ormai, peraltro, consacrata dall'uso.

Il riconoscimento di uno stato di g. è tanto più difficile quanto più si è vicino al momento del concepimento, che avviene ca. 24-48 h dopo l'ovulazione. Per i primi

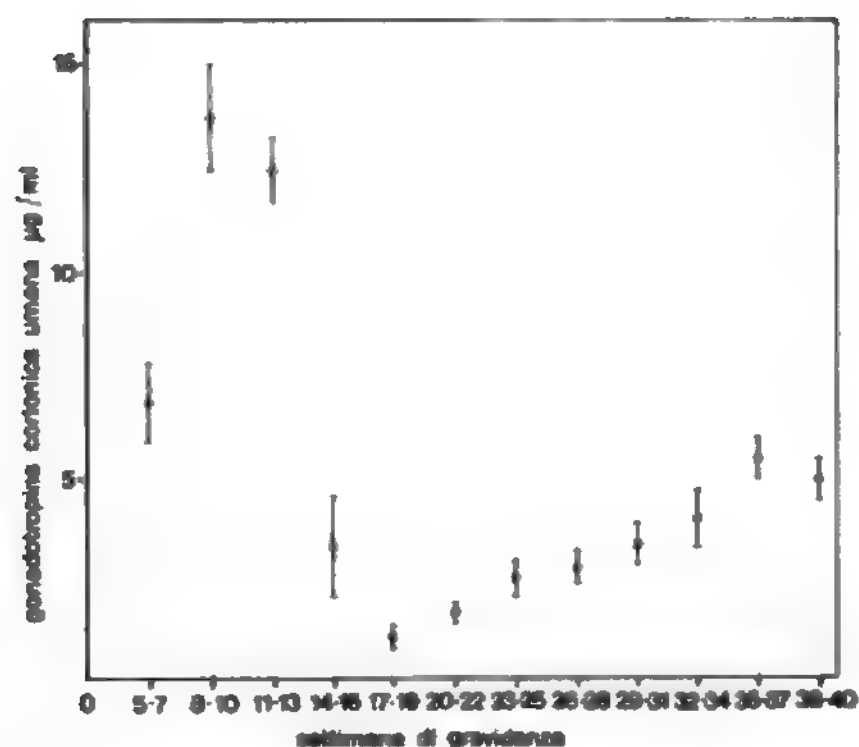


Fig. 18. Profilo dei livelli sierici di HCG in 98 g. normali, dosati con il metodo radioimmunologico. Si noti la ripida ascesa dei valori di tale ormone, con picco a cavallo tra la IX e la XII settimana. Inizia quindi la discesa dei valori fino a livelli discretamente bassi che permangono tali per il periodo che va dalla XV alla XIX settimana. Dalla XX settimana si ha un nuovo aumento di HCG, ma lento e graduale. A parto espletato, i livelli decrescono rapidamente. (Da Varma et al., ridisegnata).

7 giorni dal concepimento (ca. 24 giorni dall'ultimo flusso mestruale) non si dispone, a tutt'oggi, di segni che svelino l'avvenuta fecondazione dell'uovo. Invece nei giorni seguenti (8-16 giorni dal concepimento) si rende già evidente un rialzo della gonadotropina corionica (HCG), misurabile, per differenziarla dall'LH, come β -HCG (v. sotto). La specificità di questo rialzo è tale da consentire una diagnosi di g. già qualche giorno prima della « mancanza » mestruale: il che rappresenta un ausilio di indubbio valore pratico nella diagnostica dei casi, altrimenti misconosciuti, di aborto precocissimo, o per instaurare, in donne con aborto abituale, una terapia protettiva, o, all'opposto, per utilizzare con il massimo di efficacia i farmaci ad azione abortigena.

Dopo ca. 16-20 giorni dal concepimento (30-35 giorni dall'ultima mestruazione), tempo in cui la donna rileva il ritardo mestruale, il dosaggio radioimmunologico

dell'HCG mostra livelli significativamente alti (fig. 18), sufficienti a porre diagnosi di g. anche senza la misurazione della β -HCG (v. sotto).

Dopo ca. altri 10 giorni (40-45 dall'ultima mestruazione), i livelli crescenti di HCG, misurati non solo con metodica radioimmunologica, ma anche con i più semplici metodi immunologici, rendono ancor più facile la diagnosi.

La ricerca dell'HCG per la diagnosi di g. ha rappresentato la prima applicazione clinica di routine di una determinazione ormonale.

Per quanto già la denominazione dell'ormone, gonadotropina corionica umana (*Human Chorionic Gonadotropin*), ne indichi assai correttamente il luogo d'origine, la sua evidenziazione sia a livello del citotrofoblasto che del sinciziotrofoblasto consente ipotesi diverse sull'esatto riconoscimento dei siti cellulari deputati alla produzione di questo ormone. È probabile che entrambi i tipi cellulari abbiano la capacità di sintetizzarlo, ma che tale funzione venga normalmente assunta dal tessuto più differenziato, ossia dal sinciziotrofoblasto. A similitudine di altri ormoni, quali l'LH, l'FSH e il TSH, anche l'HCG è una glicoproteina, con p. m. di ca. 36.000 (v. GONADOTROPI ORMONI). La molecola di HCG è costituita da due sottounità diverse fra loro, indicate con le lettere α e β . Delle due sottounità, è la β che risulta soprattutto responsabile della specificità dell'azione ormonale. La sottounità α comparteciperebbe soltanto dell'attività immunologica dell'intera molecola, presentando fra l'altro comunanza antigenica assai significativa non solo con l'LH ma anche con il TSH e l'FSH. L'HCG, come è noto, ha effetti ormonali assai simili a quelli dell'LH (v. GONADOTROPI ORMONI): questo fatto e la suaccennata comunanza antigenica hanno reso particolarmente difficile la differenziazione tra HCG ed LH, a meno che non si utilizzino dosaggi specifici per le sottounità β , qualitativamente diverse nei due ormoni (fig. 19).

L'origine corionica dell'ormone spiega come esso sia reperibile in tutte le condizioni legate alla presenza di tessuto coriale funzionante: g., mola vescicolare, *chorioadenoma destruens*, coriocarcinoma dell'utero e del testicolo. Tuttavia, la valorizzazione dell'HCG, ai fini della diagnosi di stato gravidico, dipende da una duplice fortunata circostanza: dall'elevata specificità — rarissima essendo la frequenza relativa della patologia trofoblastica sopracitata — e dalla notevole precocità con cui questo ormone appare nel circolo ematico e nel versante urinario della gestante.

Poiché lo studio della funzione e l'utilità clinica della

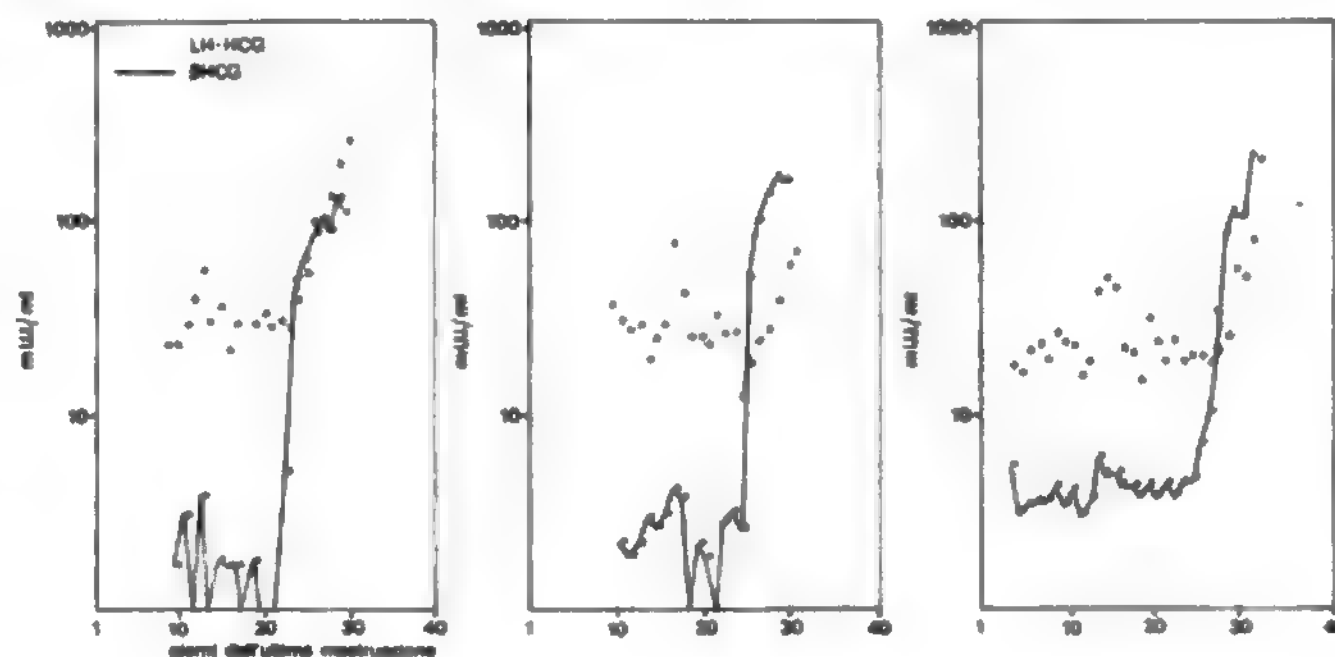


Fig. 19. Dosaggio sierico quotidiano di HCG in 3 diverse donne nelle fasi iniziali di g. Si impiegano sia anticorpi anti-HCG (misuranti il complesso LH-HCG) e sia anticorpi prodotti contro la sottounità β dell'HCG. Si noti la precocità e l'intensità del rialzo della sottounità β rispetto all'intero complesso LH-HCG. (Da Mishell et al., ridisegnata).

determinazione dell'HCG sono fondamentalmente legati alle tecniche di volta in volta utilizzate per misurare o evidenziare questo ormone, riteniamo utile esaminare in breve i metodi finora impiegati.

Metodi biologici

Si tratta di metodi che sono basati sulla valutazione degli effetti che la somministrazione dell'ormone determina in animali di laboratorio. Essi sono tanto numerosi quanto diversi sono gli effetti di cui è capace l'HCG. Fra i parametri più spesso impiegati ricordiamo: l'ovulazione nei conigli (reazione di Friedman); l'eiaculazione di spermatozoi in anfibii (reazione di Galli Mainini); l'aumento in peso dell'utero di ratto; l'aumento in peso della prostata di ratto; l'iperemia ovarica indotta in ratti impuberi; l'aumento in peso delle vescicole seminali. Tutti questi metodi, pur trovando ancora una certa utilizzazione nella diagnosi di g., sono ormai poco impiegati: ciò sia per la scarsa sensibilità che per la relativa lentezza nell'acquisizione dei risultati e per l'elevato costo di esecuzione. Per una più ampia informazione sui principali metodi biologici di diagnosi di g., v. ASCHHEIM-ZONDEK, REAZIONE DI (II, 1329); FRIEDMAN, REAZIONE DI (VI, 2003); GALLI MAININI, REAZIONE DI (VI, 2072); HOGBEN, REAZIONE DI.

Metodi immunologici

Sono metodi che, a differenza di quelli biologici, non misurano la capacità ormonale dell'HCG bensì quella immunoreattiva. Tale considerazione è di notevole importanza quando si vogliano comprendere alcune differenze fra i risultati ottenuti con le due metodiche, quella biologica e quella immunologica, o per valutare condizioni in cui possa realizzarsi una dissociazione fra attività ormonale e attività immunologica.

Fra i principali metodi immunologici ricordiamo i seguenti.

Test di fissazione del complemento

È una tecnica discretamente sensibile (0,1-0,5 U.I./ml), ma particolarmente delicata, impiegabile solo con numerosi controlli.

Test di precipitazione

È caratterizzato da una scarsissima sensibilità (16 U.I./ml) ed è pertanto assai poco usato.

Test di agglutinazione

Sono costituiti dai metodi che utilizzano globuli rossi rivestiti di HCG e particelle di lattice rivestite di antigene o anticorpi. I metodi che utilizzano globuli rossi o particelle di lattice rivestiti di HCG s'ispirano al principio dell'inibizione dell'agglutinazione, e sono detti indiretti; il metodo che utilizza particelle di lattice rivestite di anticorpi s'ispira al principio dell'agglutinazione semplice ed è detto diretto.

1. *Metodi indiretti con emazie sensibilizzate.* — Come si è detto, i metodi indiretti si fondano sul principio di inibizione dell'agglutinazione. Questo consiste nella proprietà, posseduta dall'antigene, di inibire la reazione del sistema agglutinabile specifico. Per rendere ben chiaro il principio del metodo e la meccanica della reazione, procediamo come segue.

Supponiamo di avere una sospensione di globuli rossi rivestiti di HCG e un siero anti-HCG: insieme, essi costituiscono il sistema agglutinabile specifico, detto anche, per la funzione che assolve, sistema di rivelazione. Se mettiamo a contatto i due componenti il sistema di rivelazione, gli anticorpi anti-HCG reagiscono con l'antigene HCG, stabilmente ancorato alla superficie delle emazie, agglutinando.

Nella meccanica della reazione le emazie figurano come semplice supporto dell'antigene; la loro funzione è però essenziale ai fini dimostrativi: agglutinando, esse rendono palese l'avvenuta, e non altrimenti svelabile, reazione antigene-anticorpo.

Immaginiamo ora di avere, oltre al sistema sopra descritto, due campioni di urina, uno proveniente da una gravida, l'altro da un soggetto non gravido: contenente HCG, in sufficiente concentrazione il primo, privo di HCG il secondo. Vediamo ora come si comportano i globuli rossi sensibilizzati quando vengono cimentati non semplicemente con siero anti-HCG, ma con una miscela di siero anti-HCG e di urina del campione in esame. Più chiaramente, mescoliamo prima siero anti-HCG e urina di gravida e aggiungiamo dopo i globuli rossi sensibilizzati. Ovviamente, il siero anti-HCG combinandosi con l'HCG dell'urina si inattiva e non può agglutinare i globuli rossi rivestiti di HCG: l'inibizione è quindi espressione di positività della prova. Utilizzando il campione del soggetto non gravido e procedendo secondo la stessa successione, i globuli rossi saranno agglutinati: ciò perché il siero anti-HCG, non neutralizzato dal campione (HCG assente), può reagire agglutinando i globuli rossi sensibilizzati: l'agglutinazione sta quindi per la negatività della prova.

Nella descrizione che precede si è parlato di inattivazione e di neutralizzazione, là dove, nei confronti dell'antisiero, è implicato un meccanismo di competizione: competizione tra le due HCG, quella del campione in esame e quella legata ai globuli rossi in sospensione. Ciò risulta più chiaramente se si sposta l'ordine con cui i diversi reagenti entrano nella reazione. Perciò, diversamente da come sopra si è fatto, mettiamo insieme, prima, i due componenti il sistema di rivelazione (siero anti-HCG e globuli rossi rivestiti di HCG) e, poi, aggiungiamo il campione in esame. Nell'ipotesi che questo provenga da una gravida, l'HCG presente in soluzione compete con l'HCG legata ai globuli rossi, ne stacca l'anticorpo — secondo un fattore di proporzionalità che dipende dalla concentrazione — e inibisce l'agglutinazione; non si ha inibizione se l'antigene è assente dal campione. Come si vede, si ottengono gli stessi risultati mettendo a reagire il campione in esame sia prima che dopo l'aggiunta dei globuli rossi sensibilizzati.

Nelle precedenti descrizioni non sono stati specificati i procedimenti di sensibilizzazione delle emazie (Wide, 1962) e si sono tacitamente supposte ottimali le condizioni in cui avviene la reazione (composizione del mezzo, temperatura, pH, etc.); neanche sono stati precisati i reperti ottenuti e il tipo di provette utilizzato: su questi particolari conviene, però, fermarsi brevemente.

Salk (1944) ha dimostrato che le emazie, quando sedimentano in provette a fondo emisferico, si dispongono in maniera diversa a seconda che siano o non siano agglutinate. Se sono agglutinate si stratificano in un film continuo, uniforme, omogeneo, cosiddetto «a tappeto» (fig. 20, A); se non sono agglutinate, e quindi unicamente sottoposte ai vincoli della gravità, si raccolgono nella parte più declive del fondo, configurando i quadri del «disco» o «bottone» (fig. 20, C) e dell'«anello» (fig. 20, B). I reperti citati sono tipici della reazione e quelli in base ai quali si giudica la positività (anello, bottone) o la negatività (tappeto) della prova; la loro specificità dipende molto dalla ricordata geometria (precisa emisfericità del fondo) e dalla quantità di emazie, che deve essere piccola, perfettamente standardizzata e costante.

I metodi che s'ispirano a quello descritto richiedono da 3 a 6 h per essere eseguiti.



Fig. 20. Diagnosi di g. basata sul principio dell'inibizione dell'emoagglutinazione. A) È presente emoagglutinazione: la reazione di g. è negativa. B e C) Le emazie non sono agglutinate e si dispongono « ad anello » o « a bottone »: la reazione di g. è positiva.

2. Metodi indiretti con lattice sensibilizzato.

a) *Macrometodo*. — I metodi indiretti che utilizzano lattice di polistirene non differiscono, nel principio, da quelli che usano globuli rossi: in effetti, muta solo il supporto inerte al quale è ancorato l'antigene. Differenze significative ci sono, invece, nella tecnica e nel tempo di esecuzione.

La reazione si effettua su vetrini scuri, sui quali nettamente contrastano il colore del lattice e i relativi quadri. Ciascun vetrino presenta, segnate in rilievo, una o più aree di reazione. In una di esse si pongono una goccia d'urina e una di siero anti-HCG, che si mescolano per 30 sec con l'apposito bastoncino. Si aggiungono, quindi, due gocce di sospensione di lattice, e si mescolano accuratamente con la miscela delle prime due. Si sottopone il vetrino a lenti, delicati movimenti oscillatori per 2 min circa e, immediatamente dopo, si effettua la lettura macroscopica, sotto una buona sorgente luminosa. In caso di gravidanza, si determina l'inibizione dell'agglutinazione, le particelle di lattice rimangono disperse e il preparato appare omogeneo (fig. 21, B); in caso di non g., si produce l'agglutinazione e il preparato assume la caratteristica disomogeneità dovuta all'aggregazione in ammassi delle particelle di lattice in sospensione (fig. 21, A).

Com'è apparso dalla descrizione della tecnica, l'effettuazione della prova richiede solo 3 min.

b) *Micrometodo (microlatticereazione)*. — Una modifica del macrometodo sopra descritto è la microlatticereazione (Simonetta, 1964), applicata con successo anche al metodo

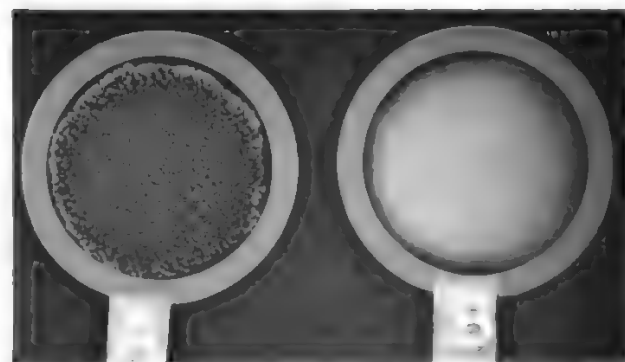


Fig. 21. Diagnosi di g. con il metodo del lattice (macrometodo). A) Agglutinazione della sospensione di lattice: la reazione di g. è negativa. B) Particelle di lattice omogeneamente disperse: la reazione di g. è positiva.

diretto. La microlatticereazione (MLR) — cosiddetta dalla tecnica micro (microquantità dei liquidi in reazione, osservazione microscopica dei preparati) e dall'uso che fa di particelle di lattice — consta di una reazione propriamente detta (siero-urine-lattice) e di un controllo (urine-lattice).

La tecnica della MLR propriamente detta è la seguente. Con le estremità capillari di differenti Pasteur si effettuano prelievi dal siero anti-HCG, dal lattice-antigene e dal campione in esame. Una piccola goccia (pari a ca. 0,0015 ml) di ognuna delle precedenti soluzioni si pone su un normale vetrino da microscopia, ai vertici di un triangolo equilatero di ca. 0,5-0,6 cm di lato. Le gocce di siero anti-HCG e del campione in esame si mescolano accuratamente per 30 sec con un bastoncino di vetro. Subito dopo, si mescola la miscela che ne risulta con la goccia della sospensione di lattice-antigene. Il preparato viene quindi diffuso su un'area circolare di ca. 0,8-1,0 cm di diametro e sottoposto a lenti, delicati movimenti oscillatori per 1 min. Immediatamente dopo, senza sovrapposizione di copriog-

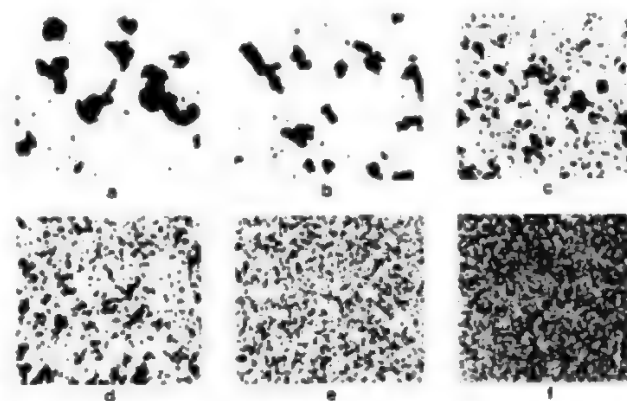


Fig. 22. Microlatticereazione: quadri microscopici in funzione della concentrazione di HCG. a) Agglutinazione completa, reazione negativa; f) non agglutinazione, reazione positiva; b), c), d), e), reperti intermedi di agglutinazione scalare dipendenti dalle scalari concentrazioni dell'ormone. (Da Simonetta).

getti, si legge al microscopio, ponendo particolare attenzione alla zona periferica, essendo in questa le variazioni più significative.

Se il campione in esame non contiene HCG, l'agglutinazione ha luogo e caratteristici ammassi si vedono alla periferia del preparato (fig. 22, «a»); se nel campione è presente HCG in sufficiente concentrazione, le particelle di lattice sensibilizzate non vengono agglutinate (fig. 22, «f»). Tra i quadri «a» ed «f», quadri intermedi si ottengono («b», «c», «d», «e», fig. 22) in dipendenza della scalarità delle concentrazioni tra zero U.I. di HCG e la concentrazione minima dell'ormone che dà luogo al quadro «f».

Il controllo urine-lattice si esegue contemporaneamente alla MLR propriamente detta, in pratica su un lato dello stesso vetrino. Esso ha lo scopo di svelare eventuali agglutinzioni aspecifiche dovute ad un'interazione, non immunologica, tra il campione in esame e le particelle di lattice rivestite di HCG. La MLR si esegue in 3 min.

3. *Metodi diretti*. — I metodi diretti sono gli ultimi proposti e, fino al momento, utilizzano solo particelle di lattice. Come si è detto, le particelle sono rivestite di anticorpi anti-HCG e, in conseguenza, agglutinano quando nel campione è presente HCG.

La tecnica sostanzialmente non si differenzia da quella del metodo indiretto; può essere applicata secondo la versione originale (macrometodo) o secondo quella della microlatticereazione.

Come quello indiretto, anche questo metodo richiede solo 3 min per la sua effettuazione.

Confronti e accorgimenti

È evidente che le prove immunologiche evitano i due principali inconvenienti connessi con le prove biologiche: la stabulazione e la variabile sensibilità degli animali test. Per farsi un'idea dei reali vantaggi che ne derivano, basti pensare che nell'angolo di un normale frigorifero trovano posto, per lungo tempo e senza cure particolari, i reagenti relativi a un numero di prove di gran lunga superiore a quello effettuabile con gli animali di un grande stabulario; e considerare il livello di omogeneità dei reagenti immunologici, assolutamente non raggiungibile dal più selezionato reagente biologico. L'uso dei metodi immunologici elimina, inoltre, gli svantaggi connessi con la tossicità dell'urina, e la complessità, l'imprecisione e la lunghezza delle reazioni biologiche.

Tra i metodi immunologici, quelli che usano lattice-antigene sono da preferire a quelli che usano globuli rossi: ■ parità di precisione, costo, etc., essi infatti presentano i vantaggi di una maggiore semplicità e soprattutto di una superiore rapidità: 3 min invece di 3-6 h. Indubbiamente, è questa la proprietà più significativa: essa, infatti, li qualifica come più idonei alle necessità della diagnostica d'urgenza, e li indica come i più completi dal punto di vista pratico.

Nei confronti del macrometodo, la M.I.R. presenta sicuri vantaggi (Simonetta e coll., 1965, 1967, 1969a). In primo luogo essa è più precisa e meno costosa. La maggiore precisione dipende dalla possibilità di escludere, col controllo urine-lattice, i casi aspecifici, e dalla capacità di discriminare, con la reazione siero-urine-lattice, una serie di reperti intermedi tra quello della massima agglutinazione e quello della non agglutinazione. La M.I.R. è inoltre più flessibile, per quanto riguarda la sensibilità, alle necessità particolari o al particolare punto di vista di chi la esegue. Tuttavia, per quanto desiderabile possa essere un'elevata sensibilità, è bene non superare un certo limite, onde evitare falsi risultati positivi. Il livello adottato deve essere, quindi, un ragionevole compromesso tra le esigenze della clinica, che tendono alla massima precocità nella diagnosi di g., e la necessità di evitare falsi risultati.

Per quanto riguarda il metodo diretto, esso offre rispetto all'indiretto il vantaggio di potersi eseguire sul sangue venoso, capillare (Simonetta e coll., 1969b, 1970) e su urine proteinuriche; presenta però l'inconveniente di fenomeni di zona (Simonetta, 1969).

Prima di chiudere questa rapida rassegna, è opportuno esaminare i fattori che influenzano l'esito dei test e gli accorgimenti che ne migliorano l'attendibilità. Uno dei fattori più importanti è il tempo di amenorrea. Esso sfugge, però, ad una precisa definizione, poiché dipende da due elementi, entrambi variabili: la concentrazione urinaria dell'ormone e la sensibilità del test. Tuttavia, limitandosi alla M.I.R., e dando ad essa una sensibilità tale da evitare risultati falsi positivi, si è visto che la reazione diventa veramente sicura dopo 15 giorni dalla mancata mestruazione. Comunque, reazioni corrette positive sono state ottenute anche dopo 4-5 giorni. Si può quindi dire che, nei primi 15 giorni, la positività afferma e la negatività non nega la g., salvo conferma, nel secondo caso, dopo due settimane dalla presunta mancata mestruazione.

Accorgimenti importanti circa l'attendibilità sono quelli

che consentono di ottenere un campione concentrato — a tal fine è opportuno raccogliere le urine del primo mattino, dopo un pasto serale a scarso contenuto idrico — e di escludere ogni contaminazione chimica o batterica. Utili, infine, sono l'esame immediato e le preliminari valutazioni del peso specifico e dell'albumina. È noto infatti che le proteinurie, discrete o elevate, danno luogo, con i metodi indiretti, a falsi risultati positivi.

Si può concludere sottolineando che i test di agglutinazione, in particolare quelli che utilizzano particelle di lattice, presentano quali indubbi vantaggi un costo relativamente modesto, una esecuzione che richiede un tempo molto breve e, infine, una sensibilità che, pur essendo di gran lunga inferiore a quella dei dosaggi radioimmunologici, è comunque sufficiente per le esigenze della pratica corrente.

Metodi radioimmunologici

Quale estensione ■ approfondimento delle tecniche immunologiche sono scaturite le metodiche radioimmunologiche. Con questi metodi, la cui sensibilità è dell'ordine dello 0,002 U.I./ml, è stato finalmente possibile dosare le quantità ormonali presenti nel sangue, fornendo quadri fisiologici e clinici prima soltanto ipotizzati. V. RADIO-IMMUNOLOGIA.

Metodi radiorecettoriali

Tali metodi utilizzano il legame ormone-recettore ormonale, laddove i dosaggi radioimmunologici utilizzano il legame antigene-anticorpo. Siti recettoriali per l'LH e l'HCG sono stati dimostrati nell'ovaio di ratto, di donna e nei testicoli di ratto. Il legame tra ormone ■ recettori delle cellule bersaglio è caratterizzato da elevata specificità e affinità, e la sua utilizzazione aveva consentito già da alcuni anni la messa a punto del dosaggio in condizioni sperimentali. Molto recentemente è stata descritta l'applicazione di questo metodo al dosaggio di HCG nelle urine e nel siero di donne gravide, con una sensibilità di 12,5 mg di HCG purificata o 0,125 mU.I. (Second International Standard WHO) per ml di siero di donna gravida. Fra i vantaggi pratici di questa metodica è la possibilità di ottenere facilmente una preparazione di siti recettoriali da un ovaio di ratto in pseudogavidanza, sufficiente per molte determinazioni e stabile per più mesi alla temperatura di -60°C .

Bibliografia

- Aschheim S., Zondek B., *Klin. Wochenschr.*, 1927, 6, 1322.
 Bangham D. R., Grab B., *Bull. WHO*, 1964, 31, 111.
 Bompiani A., Serra G. B., *La placentia quale organo endocrino*, in Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, I, 1977, Universo, Roma.
 Brody S., Carlstrom G., *Lancet*, 1960, 2, 99.
 Friedman M. H., *Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 617.
 Galli-Mainini C., *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, 7, 653.
 Got R., Bourrillon R., *Biochim. Biophys. Acta*, 1960a, 39, 241.
 Got R., Bourrillon R., *Biochim. Biophys. Acta*, 1960b, 42, 505.
 Heinrichs H. D., *Geburtshilfe Frauenheilkol.*, 1962, 22, 445.
 Hobson B. M., *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp.*, 1952, 59, 352.
 Hobson B. M., *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Emp.*, 1955, 62, 354.
 Hogben L., *Proc. Roy. Soc. S. Afr.*, 1930, 19, 3.
 Hon E. H., *A Manual of Pregnancy Testing*, 1961, Little, Brown, Boston.
 Keele D. M., Remple J. et al., *J. Clin. Endocrinol.*, 1962, 22, 287.
 Kupperman H. S., Greenblatt R. B., Loback C. R., *J. Clin. Endocrinol.*, 1943, 3, 548.
 Lee C. Y., Ryan H. J., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 40, 228.
 Leznoff A., Davis B. A., *Can. J. Biochem. Physiol.*, 1963, 41, 2517.
 Loraine J. A., Bell E. T., *Hormone Assays and their Clinical Application*, 1966, 2 ed., Livingstone, Edinburgh, London.
 McKean C. M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1960, 80, 596.
 Midgley A. R. Jr., *Endocrinology*, 1966, 79, 10.

- Midgley A. R., Pierce G. B., *J. Exp. Med.*, 1962, 115, 289.
 Mishell D. R., Nakamura R. M. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 118, 990.
 Reiprich W., *Klin. Wochenschr.*, 1933, 12, 1441.
 Robbins J. L., Hill G. A. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 1962, 109, 321.
 Simonetta R., *Minerva Ginecol.*, 1958, 10, 247.
 Simonetta R., *Immunological Properties of Protein Hormones*, in *Proc. Int. Endocrinol. Meeting, Rome, 1964, 1966*, Academic Press, New York, p. 76.
 Simonetta R., Bocci A., Lombardi M., *Minerva Ginecol.*, 1965, 14, 59.
 Simonetta R., Feletig P., Malanetto C., *Minerva Ginecol.*, 1967, 19, 112.
 Simonetta R., Malanetto C., Pagnozzi A., *Minerva Med.*, 1969a, 60, 2288.
 Simonetta R., Malanetto C., Pagnozzi A., *Minerva Ginecol.*, 1969b, 21, 1411.
 Simonetta R., Malanetto C., *Minerva Med.*, 1970, 61, 5915.
 Swierczynska Z., Samochowiec E., *Pol. Tyg. Lek.*, 1960, 15, 1217.
 Thiede H. A., Choate J. W., *Obstet. Gynecol.*, 1963, 22, 433.
 Varma K., Larraga L., Selenkow H. A., *Obstet. Gynecol.*, 1971, 37, 10.
 Wide L., *Acta Endoc. (Copenhagen)*, 1962, 41, suppl. 70.
 Wide L., Gemzell C. A., *Acta Endoc. (Copenhagen)*, 1960, 35, 261.
 Wilde C. E., Orr A. H., Bagshave K. D., *Nature (London)*, 1965, 205, 191.
 Yahia C., Taymor M. L., *Obstet. Gynecol.*, 1964, 23, 37.

RAFFAELE SIMONETTA

DIAGNOSI DI ETÀ DELLA GRAVIDANZA E DELLA DATA PRESUNTA DEL PARTO

La diagnosi di età della g. nella specie umana è, in linea di massima, approssimativa per la difficoltà che generalmente si incontra nello stabilire con certezza il tempo della fecondazione. Anche nel caso che sia nota la data del coito fecondante, non è sempre agevole precisare il momento della fecondazione vera e propria, se si tiene conto della variabilità del tempo di sopravvivenza dei gameti nel tratto genitale femminile, variabilità che tuttavia è contenuta entro limiti piuttosto ristretti (v. FECONDAZIONE, la fecondazione nella specie umana).

Nella maggioranza dei casi la diagnosi di età della g., per tutti i problemi clinici ed eventualmente prognostici ad essa collegati, si basa in primo luogo sulla durata dell'amenorrea, calcolata dalla data dell'ultima mestruazione. In questo calcolo effettuato a partire dall'ultimo flusso mestruale si deve tener conto che la g. si inizia, come è noto, dalla successiva ovulazione. Pertanto esso è valido soltanto nelle donne regolarmente mestruate, lo è molto meno in quelle con mestruazioni irregolari e non può essere ovviamente utilizzato nelle donne che hanno iniziato la g. già in amenorrea, ad es., da allattamento, o dopo sospensione di un prolungato trattamento con farmaci contraccettivi.

Altri sintomi o segni utilizzabili per la diagnosi di età della g. sono: la comparsa o scomparsa dei fenomeni simpatici, lo sviluppo dell'utero, la comparsa dei primi movimenti attivi del feto e del battito cardiaco, la comparsa della positività delle reazioni di g.

I fenomeni simpatici, peraltro non sempre presenti, s'iniziano generalmente al I mese e cessano verso la fine del III mese di g.

Quanto allo sviluppo dell'utero, è noto che l'organo si mantiene endopelvico fino al III mese; successivamente diviene pelviaddominale, e già alla fine del III mese il fondo è apprezzabile alla palpazione esterna al di sopra della sinfisi pubica. Per esigenze di schematizzazione didattica, facendo riferimento alla linea che va dalla sinfisi pubica all'apofisi ensiforme, si usa dividere la parete anteriore dell'addome in 6 zone: 3 sottombelicali

e 3 sopraombelicali, corrispondenti rispettivamente all'altezza raggiunta dal fondo dell'utero ai mesi IV, V, VI e VII, VIII, IX. Con maggior precisione ci si può servire di un nastro metrico per misurare la distanza tra la sinfisi pubica e il fondo dell'utero: si calcola che il fondo si allontana dalla sinfisi di ca. 4 cm al mese dal momento in cui raggiunge il suo limite superiore (II mese e mezzo).

Questi valori d'altra parte sono approssimativi. Si deve tener presente la possibilità, soprattutto nelle primipare giovani e se presentazione e bacino sono normali, di un precoce impegno della testa e quindi di un relativo abbassamento del fondo dell'utero alla seconda quindicina del IX mese di g. Al contrario, per presentazioni non di vertice (faccia, fronte, podice) e in casi di bacini viziati, il fondo potrà essere più elevato di quanto non comporti l'epoca di gestazione.

I moti attivi fetali e il battito cardiaco fetale si rendono percepibili di solito al V mese di g.; peraltro, anche per quanto riguarda il rilievo di questi segni di attività fetale, si possono avere variazioni individuali, dipendenti da vari fattori, come ad es.: sviluppo delle pareti uterine e addominale, maggiore o minore quantità di liquido amniotico, presenza di tumori uterini, etc.

La positività delle reazioni di g. compare più o meno precocemente, a seconda delle metodiche impiegate: comunque nessuna presenta reazione positiva nei primi 7 giorni dal concepimento (v. sopra).

In linea di massima, il contemporaneo rilievo di due o più dei fenomeni suddetti consente di valutare con buona approssimazione l'età della g. e quindi anche l'epoca presunta del parto a termine (v. sotto). D'altra parte, una netta discordanza tra i vari dati deve indurre a considerare la possibilità che ci si trovi in presenza di fatti patologici: ipersviluppo fetale, macrosomia fetale, aumento del liquido amniotico, mola vescicolare, tumori uterini, interruzione della g., etc.

La difficoltà di stabilire con certezza l'epoca della fecondazione, come impedisce in linea di massima di precisare l'età della g., rende approssimativo anche il calcolo della sua durata e non consente di prevedere con assoluta esattezza l'epoca dell'espletamento del parto a termine.

La durata della gestazione si valuta in 9 mesi solari, o anche in 10 mesi lunari, in 40 settimane o in 270-280 giorni.

La durata media della gestazione è caratteristica per ciascuna specie: in generale si osserva che gli animali di maggiore taglia presentano g. più lunghe, eccezion fatta per i marsupiali.

Fattori che intervengono nel fissare la durata della gestazione sono molteplici e non tutti noti. È probabile che sia importante il numero dei feti caratteristico per ogni specie: tanto più esso è ridotto, quanto più la durata media di g. aumenta. Analogamente può avere un ruolo la taglia dell'animale: poiché il diametro delle uova è pressoché identico nelle varie specie e poiché vi è una proporzionalità fra taglia materna e taglia del neonato, i cicli di accrescimento e successiva moltiplicazione cellulare si differenzerebbero nei vari animali esigendo ognuno un tempo proprio, costante da specie a specie, affinché da una cellula uovo identica nei vari casi si giunga a taglie diverse.

È da considerare che la durata della g. può variare notevolmente per l'azione di fattori diversi che intervengono nel determinismo del parto, fattori che a tutt'oggi rimangono sconosciuti ma nei quali probabilmente il ruolo fetale è uno dei più importanti.

Prendendo come riferimento l'epoca dell'ultima mestruazione si può calcolare il termine della g., e così l'epoca presunta del parto a termine, mediante la regola di

Nägele: alla data corrispondente al 1° giorno dell'ultima mestruazione si aggiungono 7 giorni, si sottraggono 3 mesi e si aggiunge un anno (o, più semplicemente, si aggiungono 9 mesi più 7 giorni). Nel caso, ad es., che il 1° giorno dell'ultima mestruazione sia stato il 4 giugno 1977, l'epoca presunta del parto sarà l'11 marzo 1978. Il calcolo, come si è ripetutamente detto, è approssimativo. Una maggiore approssimazione, secondo altri, si avrebbe aggiungendo al 1° giorno dell'ultima mestruazione anziché 7 giorni, 12-14 giorni come valutazione approssimativa della data dell'ovulazione.

Per il calcolo della presunta data del parto a termine molto comodo è l'uso del «regolo ostetrico», che permette anche di stabilire l'età gestazionale in un determinato momento.

Qualora sia nota la data del coito fecondante, si può assumere come data presunta del parto a termine il 266° giorno dopo quello del coito.

Il fenomeno del *termine della g.* è per gran parte ancora oscuro. Probabili fattori condizionanti possono essere il raggiungimento di un grado sufficiente di sviluppo-maturità del feto ed il raggiungimento di un «volume» del concepito che non superi le possibilità meccaniche di transito attraverso il cingolo pelvico. La specie umana non fa eccezione a questa regola, quando si consideri che il parto si verifica con il massimo dello sviluppo dei diametri cefalici fetali compatibili con il cingolo pelvico, malgrado che il feto sia ancora largamente «immaturo» sotto molti aspetti biologici elementari, almeno se comparato con l'autosufficienza di altri mammiferi (v. anche: PARTO).

Bibliografia

Per la bibliografia v. col. 728.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MONITORAGGIO ENDOCRINO DELLA GRAVIDA

Le funzioni endocrine in g. appaiono del tutto peculiari, sia per la produzione di nuovi ormoni, quali sono gran parte degli ormoni proteici placentari, sia per il comportamento di ormoni, che, pur presenti anche al di fuori della g., si trovano in questa condizione in rapporti quantitativamente diversi o presentano modalità biosintetiche particolari.

Gonadotropina corionica (HCG: Human Chorionic Gonadotropin)

Comportamento e significato funzionale

Nelle pagine precedenti si è già accennato al comportamento dell'HCG nei primi giorni di g. La sua concentrazione nel sangue mostra fin dall'inizio un'ascesa continua e rapida fino a raggiungere un picco ben evidente, a cavallo della IX e della XII settimana. Da questo periodo la concentrazione dell'ormone scende fino a valori piuttosto bassi, che permangono tali per tutto il tempo che va dalla XV alla XIX settimana. Dalla XX settimana ha inizio un nuovo aumento dei livelli di HCG, più lento e modesto del primo, che si protrae fino alla XL settimana. A parto avvenuto i livelli decrescono rapidamente.

Dosato nelle urine delle 24 h l'ormone si rende evidente già 9-16 giorni dopo il concepimento, aumentando poi progressivamente tra il 50° e il 70° giorno (20.000-100.000 U.I./l), per poi scendere successivamente a valori che rimangono più o meno costanti fino al termine di gestazione (4000-11.000 U.I./l).

Secondo una valutazione approssimata del ritmo di secrezione dell'HCG, la produzione media giornaliera di questo ormone è di ben 500.000-1.000.000 U.I. nel III mese di gesta-

zione e di 80.000-120.000 U.I. alla fine della g. Poiché di tali quantità soltanto ca. il 10% viene eliminato con le urine in forma biologicamente attiva, si calcola che il restante 90% venga metabolizzato nell'organismo della donna gravida o del feto.

Sul significato fisiologico dell'HCG sono state formulate varie ipotesi ma ancora non si è giunti a conclusioni definitive. Tra le funzioni ad esso attribuite sono le seguenti: un'azione trofica sul corpo luteo volta ad evitarne la regressione; un effetto stimolante la secrezione di progesterone ed estrogeni da parte del corpo luteo; un'azione di stimolo sui testicoli fetali a produrre testosterone, ipotizzata sulla base di una coincidenza fra il primo picco di HCG, a cavallo fra la IX e la XII settimana, e l'inizio del differenziamento delle cellule di Leydig nel tessuto interstiziale del testicolo fetale; una incerta azione trofica sui surreni del feto, con stimolo sia per il loro sviluppo sia per l'attività steroidogenetica; un'azione di stimolo endocrino sulla placenta e, infine, un probabile effetto immunosoppressivo che potrebbe spiegare quella caratteristica mancanza di reazione linfocitaria in prossimità del trofoblasto.

Validità clinica del dosaggio dell'HCG

Delle tecniche di dosaggio si è già detto altrove (v. *reazioni di gravidanza*). Fra le due metodiche oggi di scelta, quella immunologica e quella radioimmunologica, la prima, anche se più semplice, più economica e di più facile esecuzione, non permette, per i suoi limiti di sensibilità, una precisa determinazione quantitativa e può essere utilizzata soltanto per dosaggi urinari a parte il metodo di agglutinazione diretto (v. sopra). Probabilmente tecniche nuove, utilizzando reattivi più sensibili, potranno rendere questo tipo di valutazione più attendibile e preciso anche sul piano quantitativo.

I dosaggi radioimmunologici, d'altra parte, pur utilizzando preparazioni commerciali già pronte per l'uso (*kits*), abbisognano di attrezzatura particolare e di personale specializzato, e il costo delle singole determinazioni scende a valori piuttosto bassi solo quando le richieste siano particolarmente numerose. Il tempo di esecuzione di ciascun dosaggio dipende notevolmente dalla tecnica impiegata, potendo variare dai 6-7 giorni, richiesti per la metodica con il doppio anticorpo, a tempi di poche ore con varianti come il DASP e con l'impiego del PEG (v. RADIOIMMUNOLOGIA).

Un criterio di scelta sta nel fatto che mentre con il metodo immunologico è possibile di solito effettuare le determinazioni soltanto nelle urine, con la metodica radioimmunologica il dosaggio dell'HCG può essere fatto sia nel plasma che nelle urine. Generalmente il valore ricavato da una determinazione effettuata sulle urine delle 24 h rappresenta una stima più accurata della secrezione giornaliera dell'ormone; la determinazione effettuata su campioni plasmatici, pur riuscendo a volte più agevole, spesso richiede più dosaggi per poter ridurre al minimo gli effetti di oscillazioni spontanee dei valori, che potrebbero altrimenti falsare i risultati. Il dosaggio di HCG nel liquido amniotico, effettuabile nei casi sottoposti ad amniocentesi, è da considerare ancora in fase sperimentale per quanto riguarda le indicazioni che può fornire.

Sull'utilità della determinazione di HCG si è già detto altrove (v. *reazioni di gravidanza*) e precisamente come la possibilità di dosare i livelli di questo ormone, come tale o come β -HCG, sin dalla 9ª giornata dall'ovulazione, consenta di porre con certezza e con precocità mai prima raggiunte la diagnosi di g. Ma i dosaggi quantitativi di HCG si dimostrano di particolare utilità anche ad altro fine, soprattutto nel I trimestre di g., epoca in cui la patologia ostetrico-fetale è rappresentata prevalentemente dalle minacce d'aborto o da aborti incompleti (fig. 23); in entram-

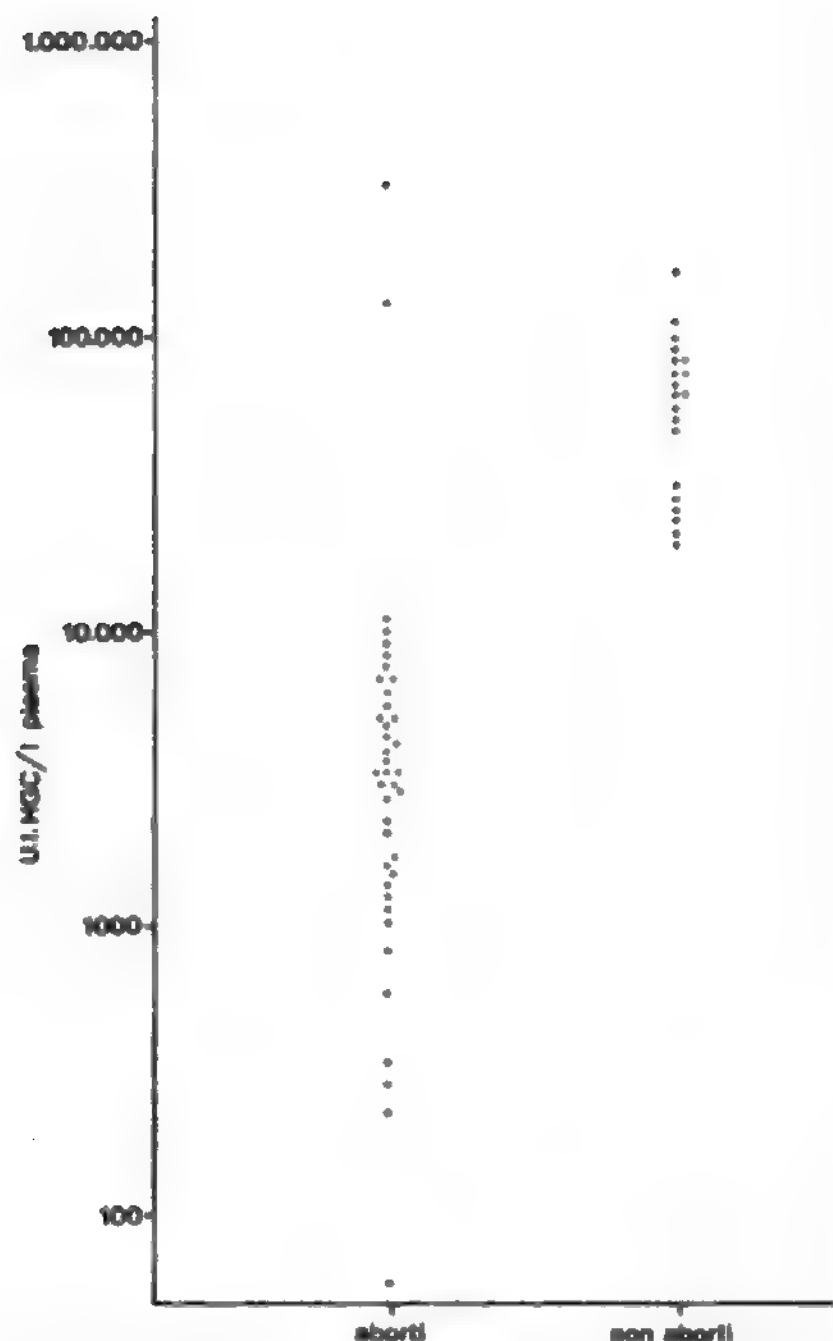


Fig. 23. Livelli plasmatici di HCG in casi di aborto interno e di minaccia di aborto, con esito favorevole (a destra) e sfavorevole (a sinistra). (Da Nygren et al., ridisegnata).

bi questi casi il dosaggio di HCG può consentire di seguire e valutare l'efficacia terapeutica del trattamento medico-chirurgico, permettendo di monitorizzare sia il mantenimento, sia la scomparsa o la cessazione della funzione gonadotropino-secrente da parte del tessuto placentare. Infine, nei casi di corioncarcinoma, il dosaggio di HCG nel liquido cerebrospinale può essere assunto come indice di probabile metastasi. Scarsa utilità sembrano, invece, rivestire i dosaggi dell'HCG nella valutazione clinica di sindromi più tardive, o comunque caratterizzate da iperplacentosi, quali il diabete, la tossiemia, l'isoimmunizzazione da fattore Rh.

In conclusione il dosaggio radioimmunologico della gonadotropina corionica presenta una validità peculiare nei primissimi giorni di g., e comunque nel I trimestre, mentre è assai meno utilizzabile nello studio della patologia ostetrico-fetale nel II e III trimestre di gestazione.

Somatomammotropina corionica (HCS: Human Chorionic Somatomammotropin)

Comportamento e significato funzionale

Originariamente chiamato ormone lattogeno placentare (HPL) o *Chorionic-Growth Hormone Prolactin*, è come l'HCG un ormone sintetizzato a livello del sinciziotrofoblasto.

Ha struttura polipeptidica, con p.m. oscillante fra 19.000 e 39.000, a seconda dei metodi impiegati. Ha una notevole somiglianza con l'ormone somatotropo ipofisario (HGH), sia per la costituzione chimica, sia per gli effetti biologici, sia per le proprietà immunologiche. Per quanto riguarda le funzioni attribuite a questo ormone nella specie umana, esso concorrerebbe, sia pure in minima parte, a promuovere la crescita del feto e contribuirebbe a determinare la resistenza all'insulina, che si osserva in g., e l'aumentata capacità di mobilizzare acidi grassi liberi (FFA) durante i periodi di digiuno, specie nell'ultimo trimestre di g. Una indubbia azione dell'HCS consiste nel favorire l'acquisizione e la ritenzione di azoto, esercitando pertanto un effetto anabolizzante. In relazione con l'effetto di questo ormone sulla mobilizzazione degli acidi grassi, si è prospettato che esso faccia deviare il dispendio energetico prevalentemente a carico del metaboli-

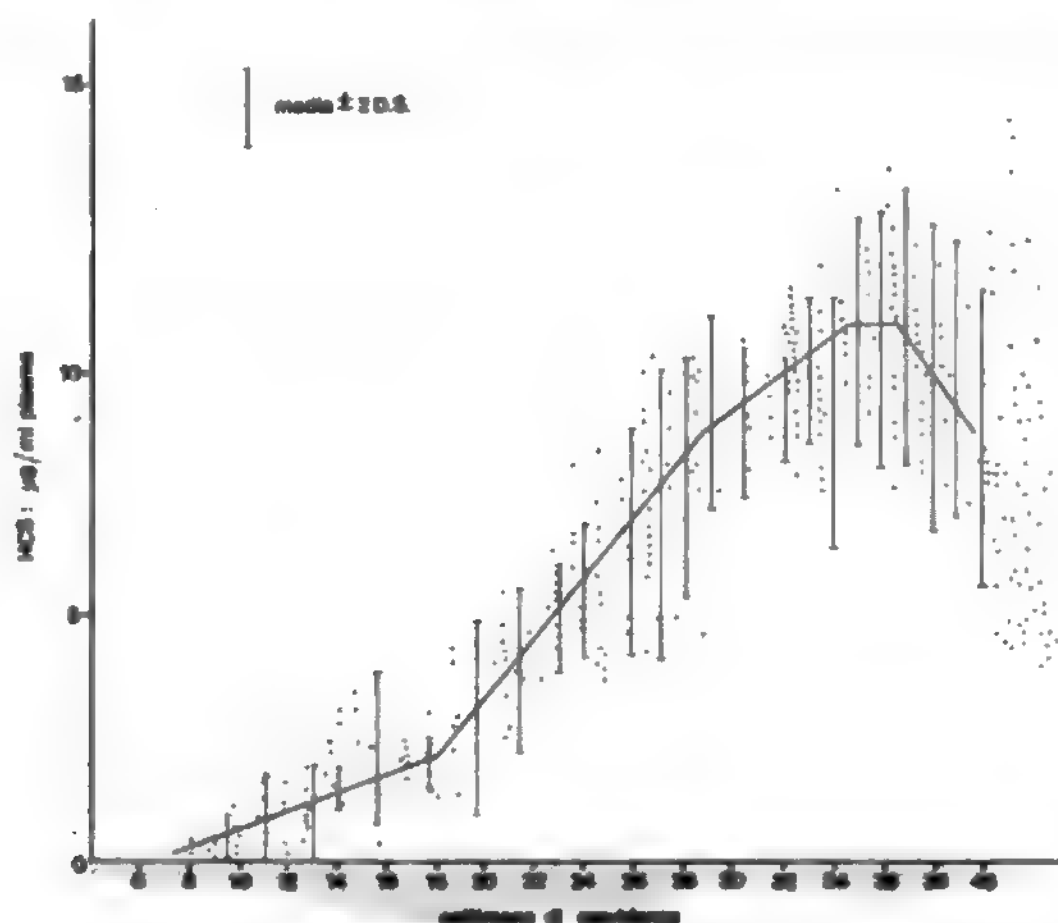


Fig. 24. Livelli plasmatici di HCS nel corso di g. normali. Si può notare come l'incremento di HCS sia particolarmente rapido dalla XX settimana ca. alla XXXIV settimana, per poi arrestarsi e decrescere verso il termine della g. (Da Cohen et al., ridisegnata).

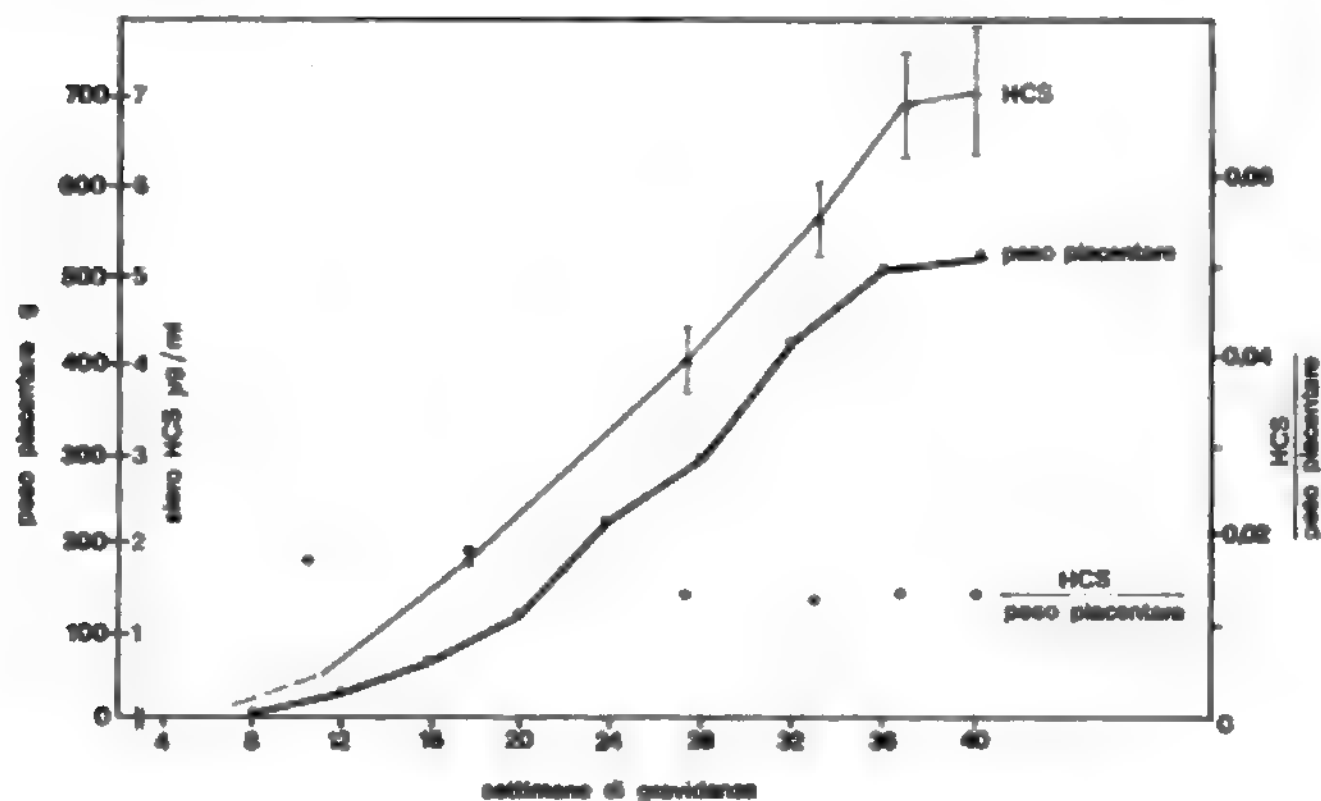


Fig. 25. Concentrazioni sieriche di HCS in g. normali in rapporto al peso placentare: la concentrazione di HCS per unità in peso della placenta rimane costante durante tutta la g. (Da Selenkow et al., ridisegnata).

sino dei grassi piuttosto che a spese di quello dei carboidrati. Questa ipotesi è in accordo con la diminuita utilizzazione periferica del glicoso in g., con il diminuito potere ipoglicemizzante dell'insulina, almeno presso il termine della gestazione e infine con la chetoacidosi facilmente riscontrabile con l'avanzare della g. Fra i ruoli non ancora ben definiti dell'HCS merita interesse l'ipotesi che esso possa avere una certa importanza nell'iniziare il travaglio di parto. Ugualmente di rilievo la possibilità che questo ormone sia uno stimolo assai efficace per il processo dell'eritropoiesi.

Va rilevato, infine, che mentre negli uccelli e nei mammiferi inferiori l'HCS ha un elevato effetto lattogenico, questo suo ruolo resta ancora da dimostrare nella specie umana.

Nella fig. 24 sono riportati i valori di HCS nel corso della g. normale. Questo ormone diventa dosabile, mediante metodica radioimmunologica, a partire dalla VII settimana di g., assai più tardi quindi di quanto non avvenga per l'HCG. I livelli di HCS aumentano progressivamente fino al termine della g. Caratteristico è il parallelismo fra aumento dei livelli sierici e sviluppo della massa placentare (fig. 25). È da rilevare l'estrema brevità della vita media dell'HCS: solo 12-30 min. Ciò fa sì che il 90% della quantità circolante al momento del parto sia scomparsa dopo solo 2 h.

Validità clinica del dosaggio di HCS

Per la notevole rapidità con cui l'HCS viene eliminato dal circolo ematico, la sua concentrazione nel sangue riflette assai da vicino l'attività secretoria della placenta, sicché il dosaggio di questo ormone appare come il monitoraggio più indicato dello stato « funzionale » dell'unità fetoplacentare. Ciò è particolarmente vero nel I trimestre di g.: in questo periodo, come dimostrato da vari AA., si ha in effetti una notevole concordanza fra bassi valori di HCS ed *infausto esito di casi con minaccia d'aborto*. In tal senso, quindi, il dosaggio dell'HCS si associa a quello dell'HCG per consentire una *diagnosi di aborto* già avvenuto oppure per permettere una prognosi di fronte ad una minaccia d'aborto più o meno grave. Nel II trimestre, invece, pur conservando il significato di indice dello stato di funzionalità placentare, il livello ematico di HCS, per la maggiore dissociazione fra patologia fetale e patologia placentare, può presentare con una certa frequenza valori ancora normali anche in presenza di feto morto in utero: è ciò che può verificarsi, ad es., a seguito di somministrazione endoamniotica di soluzioni ipertoniche, causa certa di morte fetale, nel qual caso i livelli di HCS possono rimanere inalterati per giorni,

o almeno fino al momento del parto. Si può affermare che, *se una bassa concentrazione di HCS può quasi sempre autorizzare una prognosi infausta, valori normali non escludono, soprattutto nel II e III trimestre, la presenza di una patologia fetale*.

Poiché la secrezione di HCS è funzione diretta della quantità di trofoblasto, sarebbe corretto, se fosse possibile, esprimere i livelli di questo ormone in rapporto al peso della placenta, peso che ovviamente non può valutarsi che al momento del parto. È importante tuttavia tener conto di ciò poiché sperimentalmente si è accertato che valori di concentrazione ematica di HCS apparentemente nella norma, rilevati in alcuni casi di eritroblastosi, diventano nettamente deficitari se espressi in rapporto al peso della placenta. *Se, quindi, bassi valori di concentrazione possono già evidenziare una sofferenza del feto, anche valori che appaiano nei limiti della norma possono in realtà essere deficitari*. Per le medesime considerazioni un aumento dei valori rispetto alla norma può essere dovuto ad un particolare sviluppo del tessuto placentare, come ad es. avviene nelle g. gemellari. Al riguardo è interessante notare che mentre il dosaggio dell'HCG può non consentire il differenziamento fra una g. gemellare e una degenerazione molare, il dosaggio dell'HCS, evidenziando valori generalmente bassi nelle g. molar, permette con buona approssimazione una diagnosi differenziale delle due condizioni.

Per la somiglianza che l'HCS presenta con l'ormone della crescita si è ipotizzato che il dosaggio di questa tropina corionica potesse consentire il riconoscimento di quelle g. caratterizzate da feti « piccoli per l'età » (*small for date*). In realtà l'indagine clinica, pur con alcune contraddizioni dovute al numero non sempre statisticamente valido dei casi osservati, non sembra confermare tale possibilità. Ciò risulta anche conferma del fatto che l'HCS non sembra svolgere un ruolo fondamentale nell'accrescimento fetale.

Di particolare interesse si è rivelato, invece, lo studio dell'HCS nella g. in donne diabetiche. A questo riguardo, è opportuno riferire la classificazione prognostica che il rilievo di questo ormone in gravide diabetiche può consentire: a) valori di HCS normali o lievemente elevati si associano in genere all'assenza di qualsiasi complicazione; b) valori di HCS generalmente molto elevati si riscontrano in gravide la cui patologia diabetica non è sotto controllo

medico (iperglicemia, chetoacidosi, polidramnio), valori che tuttavia hanno scarso significato come indici delle condizioni fetali; c) valori di HCS generalmente molto bassi, con prognosi infausta per il feto, si trovano quasi sempre associati nelle gravide diabetiche con ipertensione.

Si può concludere, quindi, che le determinazioni seriali di HCS possono fornire dati di buon valore prognostico nelle g. con insufficienza placentare, specie nel primo periodo della g. Nel II e III trimestre la presenza di valori bassi di concentrazione dell'HCS ematico è un indice di prognosi infausta. Valori normali, tuttavia, vuoi per una eventuale dissociazione fra patologia fetale e patologia placentare, vuoi per iperplacentosi, possono non essere espressione di sicuro benessere fetale. Valori elevati, infine, possono far sospettare g. gemellari o consentire una diagnosi differenziale fra queste e quelle molarie oppure rappresentare il primo campanello di allarme per un diabete non controllato.

La determinazione dell'HCS, come quella dell'HCG, fornisce quindi dati importanti di funzionalità placentare: entrambi i dosaggi sono di grande ausilio, se inquadrati in un'ampia indagine clinico-laboratoristica, ma qualora vengano impiegati come unico mezzo prognostico e diagnostico possono frequentemente dar luogo a valutazioni insufficienti se non addirittura erronee.

Sistema steroidogenetico: l'unità fetoplacentare

Il feto e la placenta considerati separatamente non sono sistemi steroidopoietici completi. Il loro funzionamento necessita di un'integrazione reciproca. Infatti, alcuni enzimi essenziali per la biogenesi steroidea mancano in un sistema e sono presenti nell'altro, e viceversa. Integrandosi a vicenda, in armonia con il concetto di unità fetoplacentare, questi due sistemi sono in grado di sintetizzare la maggior parte, se non tutti, gli steroidi attivi in g. L'organismo materno partecipa fornendo precursori all'unità fetoplacentare ed elaborando ormoni che influenzano le funzioni placentari e fetali, e a sua volta risente l'influenza degli ormoni della placenta, del feto e dell'unità fetoplacentare.

La g. è caratterizzata da un progressivo aumento di metaboliti steroidei urinari. Gli aumenti più importanti si registrano a carico del pregnandiolo (nella g. a termine la concentrazione del pregnandiolo urinario è ca. 100 volte più elevata che nella donna non gravida), dell'estrone e dell'estradiolo (aumentati di ca. 100 volte) e specialmente dell'estriolo (con aumenti di ca. 1000 volte). Queste variazioni sono oggi chiaramente spiegabili in base alle acquisizioni cliniche e sperimentali che hanno portato a definire l'attività dell'unità fetoplacentare: a partire da ca. il 60° giorno di gestazione, questa sostituisce in gran parte il corpo luteo gravidico nella sintesi della maggior parte, se non di tutti, gli steroidi attivi in g.

Gli organi steroidogenetici completi, quali il surrene, l'ovaio, il testicolo, sono in grado di sintetizzare il colesterolo a partire dall'acetato, attraverso vari prodotti intermedi. Per quanto riguarda la placenta, mentre i risultati di alcune indagini *in vitro* inducevano ad attribuire anche ad essa la capacità di trasformare l'acetato in colesterolo, osservazioni condotte mediante la tecnica della perfusione *in vivo* indicano che quantità trascurabili di acetato sono convertite in colesterolo a livello della placenta. D'altra parte, impiegando questa stessa tecnica sperimentale, si è dimostrato che il feto è in grado di convertire grandi quantità di acetato in colesterolo. Si deve concludere, quindi, che la placenta dipende, per le sue attività steroidopoietiche, da precursori circolanti di origine materna o fetale. Molti tessuti fetali sono in grado di trasformare il colesterolo in pregnenolone, ma la sintesi del progesterone dal pregnenolone avviene quasi esclusivamente nel tessuto placentare.

Il progesterone è secreto dalla placenta sia nel compartimento materno che in quello fetale, nel quale è sottoposto, a livello dei surreni, a una serie di reazioni di idrossilazione nelle posizioni 21, 11, 17 e 18. In questo modo il feto è in grado di produrre dal progesterone placentare tutti i corticosteroidi, biologicamente più importanti. L'organismo fetale possiede, inoltre, una grande varietà di sistemi enzimatici solforilanti, mentre la placenta ne è priva ed è ricca invece di sistemi desolforilanti. Nel feto, quindi, gli steroidi circolano prevalentemente come solfati, mentre nella placenta si trovano per lo più liberi. Il feto utilizza a livello surrenale il pregnenolone solfato (in piccola parte di origine placentare, per la maggior parte prodotto *ex novo*) per la sintesi di grandi quantità di deidroepiandrosterone solfato. Questo composto è il più importante precursore degli estrogeni placentari. La formazione di deidroepiandrosterone solfato da parte della placenta è estremamente limitata. La placenta converte con grande facilità il deidroepiandrosterone solfato, che riceve in piccola parte dalla madre (10%) ma specialmente dal feto (90%), previa idrolisi, in androstendione e testosterone e questi in estrone e 17 β -estradiolo (ma non in estriolo). Parte dell'androstendione sfugge al processo di aromatizzazione e passa nel feto, dove viene sottoposto a estesi processi riduttivi e in parte anche ad aromatizzazione (nel fegato), che è comunque quantitativamente trascurabile rispetto a quella placentare. Il feto non è in grado di idrolizzare il deidroepiandrosterone solfato e di convertirlo ad androstendione.

Dal punto di vista quantitativo il più importante estrogeno in g. è, come sopra si è accennato, l'estriolo. Più del 90% degli estrogeni contenuti nelle urine della donna gravida sono rappresentati da questo ormone. Mentre la placenta possiede una grande capacità aromatizzante, manca dell'enzima 16 α -idrossilante (indispensabile per la sintesi dell'estriolo), che è presente solo nel fegato materno e fetale.

L'estrone e l'estradiolo formati dalla placenta vengono secreti verso la madre e verso il feto, dove vengono 16 α -idrossilati e trasformati in estriolo. Molta parte del deidroepiandrosterone solfato prodotto dalla corteccia surrenale fetale prima di raggiungere la placenta viene, a livello epatico fetale, 16 α -idrossilato con formazione di 16 α -idrossideidroepiandrosterone solfato, che in sede placentare viene facilmente convertito, previa idrolisi, in 16 α -idrossiandrostendione e quindi aromatizzato. Si hanno, così, nell'unità fetoplacentare almeno due vie importanti di formazione dell'estriolo: quella « neutra » (16 α -idrossilazione del deidroepiandrosterone solfato e successiva aromatizzazione placentare) e quella « fenolica » (aromatizzazione placentare e quindi 16 α -idrossilazione).

In termini enzimatici, quindi, mentre nella placenta prevale l'attività di determinati enzimi, tra cui i più importanti sono la 3 β -olodeidrogenasi e la Δ^4 - Δ^5 -isomerasi, il sistema aromatizzante e le solfatasi, nel feto sono prevalenti altri enzimi quali la 17-20 desmolasi, le 11-, 15-, 16-, 17-, 18-, 21-idrossilasi e le solfochinasi.

Risulta, quindi, evidente che per la sintesi dell'estriolo è necessaria una grande specificità di organi e substrati, e l'intervento di attività enzimatiche presenti nei surreni fetali e materni (per la formazione del deidroepiandrosterone solfato), nel fegato fetale e materno (per la 16 α -idrossilazione del deidroepiandrosterone solfato e dell'estradiolo-17) e nella placenta (aromatizzazione del deidroepiandrosterone solfato e del 16 α -idrossideidroepiandrosterone solfato).

La grande maggioranza degli estrogeni presenti nella circolazione materna è, quindi, di origine fetoplacentare. Il metabolismo degli estrogeni nel compartimento materno non differisce da quello della donna non gravida, per cui l'estriolo verrà eliminato dopo una serie di reazioni di coniugazione. Va rilevato che l'estriolo solfato, nel compartimento materno, è solo una forma di trasporto. Infatti ben poco di questo coniugato si elimina come tale nelle urine. Le forme quantitativamente più importanti

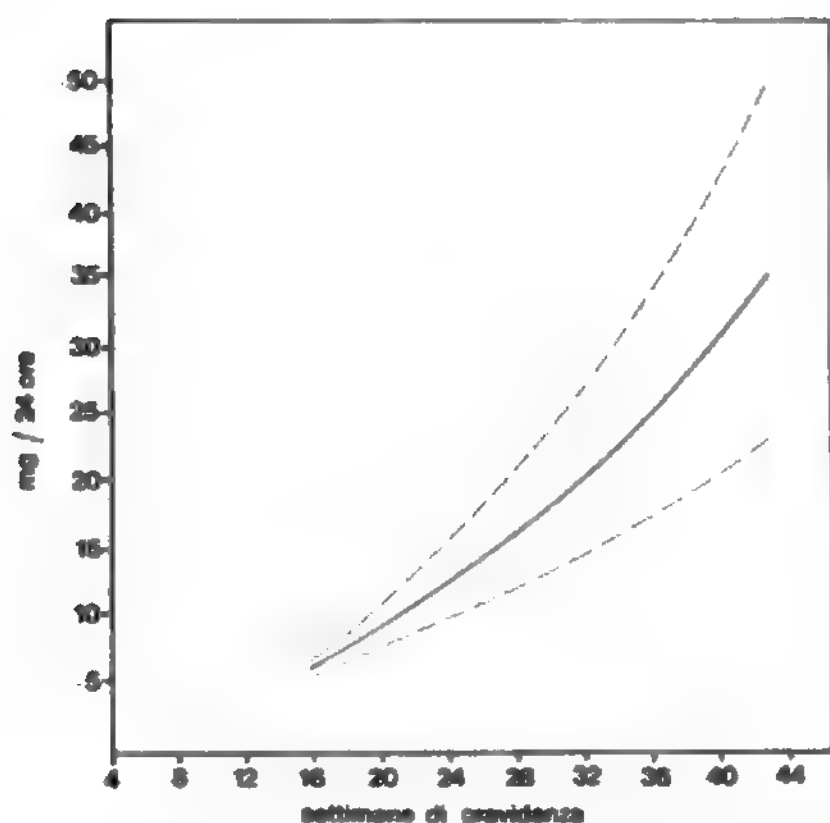


Fig. 26. Escrezione dell'estriolo urinario in g. normale. La curva intera indica i livelli medi, quelle tratteggiate indicano la deviazione standard.

di eliminazione dell'estriolo materno nelle urine sono il 3- e il 16-glicosiduronato.

Da quanto si è detto sopra risulta che la produzione e l'eliminazione dell'estriolo in g. è in gran parte in rapporto allo stato funzionale della placenta e del feto. Esiste, infatti, uno strettissimo rapporto tra il progredire della g. normale e l'incremento della produzione di estriolo. Il dosaggio di questo ormone in g. può quindi essere considerato come un notevole ausilio diagnostico e prognostico per la valutazione della g. a rischio (fig. 26). Fino ad oggi la determinazione è stata effettuata per lo più sulle urine delle 24 h (Bompiani e coll., 1970). L'avvento delle tecniche radioimmunologiche ha permesso ora la messa a punto di metodi di dosaggio plasmatico dell'estriolo, sia libero che coniugato. Rimane, tuttavia, da verificare se il dosaggio dell'estriolo plasmatico permetta di ottenere informazioni equivalenti o migliori di quelle fornite dal dosaggio urinario, considerato che, mentre il valore urinario ci dà un riassunto degli eventi metabolici delle 24 h, il valore plasmatico indica solo un punto dell'equilibrio delle varie attività metaboliche in un dato momento della giornata (Montemurro e coll., 1978).

Esistono inoltre dei test da carico, basati sulla possibilità di fornire una maggior quantità di substrato (deidroepiandrosterone solfato) al complesso enzimatico feto-placentare per saggiarne, appunto sotto carico, la capacità steroidogenetica espressa dalla produzione di estriolo: si tratta di un tentativo volto a valutare la cosiddetta « riserva funzionale » del sistema.

Il deidroepiandrosterone solfato viene somministrato per via endovenosa alla madre (Lauritzen, 1975; Strecker e coll., 1978) o introdotto nel liquido amniotico (Dell'Acqua, 1978). Si valuta poi l'incremento della produzione di estriolo in base alla sua quantità trovata nelle urine o nel plasma materno.

Bibliografia

Bompiani A., Dell'Acqua S. et al., *Atti 54° Congr. Soc. Ital. Ostet. Ginecol.*, 1970, Mattioli, Milano.

Dell'Acqua S., Lucisano A. et al., in *Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex*, Academic Press, London, in corso di stampa.

Dell'Acqua S., Parlati E. et al., *J. Perinat. Med.*, in corso di stampa.

Diczfalussy E., in Pecile A., Finzi C. eds., *The Foeto-Placental Unit*, 1969, Excerpta Medica, Amsterdam.

Diczfalussy E., in Coutinho M., Fuchs F. eds., *Physiology and Genetics of Reproduction*, part B, 1974, Plenum, New York.

Lauritzen C., in Sholler R. ed., *Exploration hormonale de la grossesse*, 1974, Sefé, Paris.

Montemurro A., Parlati E. et al., *G. Ital. Chim. Clin.*, in corso di stampa.

Oakey R. E., *Vitam. Horm.*, 1970, 28, 1.

Strecker J. R., Killus C. M. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 131, 239.

SERGIO DELL'ACQUA E GIOVAN BATTISTA SERRA

PRIMA VALUTAZIONE DI NORMALE EVOLUZIONE DELLA GRAVIDANZA

Questa diagnosi presenta caratteri diversi a seconda che si tratti di una g. ai primi mesi o di una g. in fase avanzata: nel primo caso ci si avvarrà di segni indiretti, nel secondo di segni direttamente indicativi delle condizioni del prodotto del concepimento.

Nei primi mesi di g. il regolare accrescimento dell'utero (dimensioni conformi all'epoca della g.), l'assenza di manifestazioni o fenomeni patologici, una normale secrezione urinaria di pregnandiolo e di gonadotropina corionica, sono dati a favore di un normale decorso della g., e faranno quindi presumere che il prodotto del concepimento sia in buone condizioni di salute. Al contrario, il rilievo di uno sviluppo uterino irregolare, con caratteri di saltuarietà, di dimensioni uterine minori di quanto comporterebbe la durata dell'amenorrea faranno sospettare un andamento non normale della gestazione e quindi condizioni di rischio del prodotto del concepimento. La morte di questo (v. FETO, *morte intrauterina del feto*) si potrà diagnosticare in base all'arresto constatato di accrescimento dell'utero, alla variata consistenza dell'organo (per parziale riassorbimento di liquido amniotico), alla scomparsa dei cosiddetti fenomeni simpatici. Inoltre, spesso, la morte è preceduta o accompagnata da segni di aborto minacciante, da qualche rialzo termico, da sintomi di malessere generale.

In fasi più avanzate della g. sono disponibili per valutare lo stato di salute fetale segni diretti, dipendenti dalle attività vitali del feto stesso e pertanto più indicativi, anche se la loro interpretazione non è sempre semplice. Il battito cardiaco fetale e i moti attivi del feto permettono deduzioni diagnostiche fondamentali. L'apprezzamento di queste due manifestazioni consente ovviamente di dedurre che il feto è vivo: che sia sano lo indicano la regolarità della frequenza, del ritmo e del timbro del battito cardiaco e la normalità dei moti attivi.

In epoca relativamente recente sono state introdotte nella valutazione della normale evoluzione della g. e nella diagnostica di vita e salute fetale l'elettrocardiografia, la fonocardiografia e l'ecografia, metodiche che sono svolte più avanti e in altre voci dell'Enciclopedia (per l'elettrocardiografia, v. FETO, *elettrocardiografia fetale*; per la fonocardiografia, v. sotto, col. 750; v. anche: FONOCARDIOGRAFIA; per l'ecografia, v. sotto, col. 761).

Estremamente utile, in caso di dubbio circa le buone condizioni di salute del feto, è il ricorso all'amnioscopia e all'amniocentesi, che permettono un accurato esame del liquido amniotico (v. sotto: *amniocentesi*, col. 770; *amnioscopia*, col. 778).

Per quanto possa apparire ovvio, va qui rilevato che la diagnosi di vita e di salute fetale non equivale a dia-

gnosi di vitalità e buona salute del neonato. Per questo è opportuno lo studio e l'identificazione delle *g. ad alto rischio*, di quelle cioè che possono comportare patologia neonatale e mortalità perinatale. Il concetto di «alto rischio» è in relazione con fattori ereditari, sociali e medici che possono aver agito sulla donna già prima della fecondazione o durante la *g.* I criteri della loro identificazione possono essere così schematizzati: caratteristiche della paziente (età, peso, stato socioeconomico), sua storia medica (durante le epoche di sviluppo e fuori *g.*, nel corso di precedenti *g.* o della *g.* in atto), sua storia ostetrica (patologia gravidica pregressa, esito di *g.* precedenti, perdite fetoneonatali, andamento ed eventuale patologia della *g.* in atto). Lo studio delle *g. ad alto rischio* e della prevenzione — ove possibile — della mortalità e morbosità fetoneonatale non sarà soltanto clinico, ma concernerà gli indici dell'ambiente fetale: enzimatici e ormonali (estriolo in modo particolare, pregnandiolo), del liquido amniotico. Tutti questi mezzi consentono di controllare l'unità fetoplacentare e di cogliere per tempo sintomi o segni di patologia o comunque di sofferenza fetale, da qualunque causa provocati, e di porvi rimedio o per lo meno di ridurre i danni neonatali vicini e anche lontani nel tempo: in questo senso si parla anche di *puericultura prenatale*.

Per la definizione di *g. ad alto rischio*, v. col. 880.

DIAGNOSI DI SOFFERENZA FETALE

Per *sofferenza fetale* s'intende una condizione patologica insorgente per cause varie che agiscono determinando uno stato di deficiente ossigenazione dei tessuti del prodotto del concepimento.

L'ipossia fetale può essere transitoria e di breve durata, e pertanto senza conseguenze per il feto, oppure protratta, con possibile evoluzione verso la morte del feto o verso l'insorgenza di lesioni gravi a carico di esso. Gli scambi gassosi respiratori attraverso la placenta sono condizionati da vari fattori, materni e fetali, tra cui in particolare: tensione dell'O₂ e della CO₂ nel sangue materno e fetale, velocità di circolo fetale, circolazione del sangue negli spazi intervillari placentari. Tutte le cause che possono in qualche modo agire su questi fattori sono in grado di determinare una sofferenza fetale.

Le cause della sofferenza fetale vengono distinte in: *a)* cause materne (affezioni metaboliche, endocrine, cardiovascolari, polmonari, ematologiche, malattie infettive, intossicazioni, avvelenamenti, traumi in corso di *g.*, emorragie genitali ed extragenitali); *b)* cause fetali (fattori ereditari, dismetabolici, enzimatici, infezioni, malformazioni congenite, turbe ematologiche); *c)* cause ovariali (invecchiamento placentare, infarti placentari, compressioni funicolari e placentari, anomalie funicolari).

La diagnosi di sofferenza fetale in corso di *g.* è tanto più ardua e difficile quanto meno avanzata è la *g.*; inoltre bisogna distinguere la sofferenza fetale durante la *g.* dalla sofferenza durante il travaglio di parto, sebbene quest'ultima possa essere la semplice conseguenza della prima. Inoltre i problemi di diagnosi e trattamento possono essere molto diversi nell'una e nell'altra di queste due forme (per la sofferenza fetale in corso di travaglio, v. PARTO).

Uno dei segni di sofferenza fetale in corso di *g.* è rappresentato dall'alterazione del battito cardiaco fetale (v. sotto: *monitoraggio biofisico fetale in gravidanza*; FONOCARDIOGRAFIA): la bradicardia ne rappresenta il carattere più importante e frequentemente si associa ad alterazioni del ritmo cardiaco e dei toni. Le alterazioni possono

essere ben documentate anche con l'ECG (v. sotto: *monitoraggio biofisico fetale in gravidanza*; v. anche: FETO, elettrocardiografia fetale).

Altro indice di sofferenza fetale è la comparsa di movimenti fetali attivi disordinati, di tipo spasmodico e convulsivo: tali movimenti, oltre ad essere avvertiti dalla madre, possono essere apprezzati con la palpazione e, in casi particolari, anche all'ispezione.

La presenza di liquido amniotico tinto di meconio (v.) è un segno importante nella diagnosi di sofferenza fetale. Per lo studio del liquido amniotico in *g.* si ricorre all'amnioscopia, ma dati ancora più precisi vengono forniti dalla amniocentesi, che permette il prelievo di piccole quantità di liquido e il suo esame (v. sotto: *amniocentesi*; *amnioscopia*).

Il dosaggio degli estrogeni nelle urine delle 24 h, soprattutto dell'estriolo, ha importanza per valutare la vitalità e lo stato di salute fetale. Un'estrogenuria al di sotto dei 12 mg nelle 24 h depone per uno stato di sofferenza fetale. Significativa è anche una caduta del tasso urinario di pregnandiolo e di gonadotropina corionica (v. sopra: *monitoraggio endocrino della gravida*).

Anche se una sofferenza fetale in corso di *g.* è talora di assai difficile rilievo diagnostico, essa va tuttavia accuratamente ricercata quando esistano condizioni materne predisponenti, sia per evitare il protrarsi di uno stato di ipossia che potrebbe condurre a gravi lesioni fetali, sia perché lo stato ipossico stesso tende ad aggravarsi durante il travaglio del parto, con gravi pericoli per la vita fetale (v. sotto: *monitoraggio biofisico fetale in gravidanza*; v. anche: PARTO). Per la morte intrauterina del feto, v. FETO (VI, 1535).

La terapia si avvale della eliminazione delle cause determinanti; in casi estremi si ricorre, quando ciò sia possibile, all'espletamento del parto.

Bibliografia

Per la bibliografia v. coll. 747, 760.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MONITORAGGIO BIOFISICO FETALE IN GRAVIDANZA

Tecniche di rilievo della frequenza cardiaca fetale

Il rilievo della frequenza cardiaca fetale (FCF) non solo consente di riconoscere la presenza di un feto vivo, permettendo una diagnosi di certezza di *g.* a partire dalla IX-XII settimana, ma è anche diventato di ausilio indispensabile per valutare, attraverso l'attività cardiaca, lo stato di salute del feto. Il rilievo della FCF è possibile mediante 3 modalità: attraverso i rumori prodotti dalla contrazione cardiaca, attraverso i movimenti cardiaci e attraverso lo studio dei potenziali elettrici emessi dal cuore fetale.

Lo studio dei rumori cardiaci è alla base del sistema di rilevazione più antico della FCF: l'*ascoltazione mediante stetoscopio*. È questa una metodica imprecisa, che dovrebbe essere effettuata solo quando non si disponga di sistemi più attendibili di rilievo e computo della FCF.

Sempre sul rilievo del rumore cardiaco fetale è basato il *metodo fonocardiografico* (Hammacher, 1966). I rumori vengono rilevati da un microfono posto sull'addome materno, filtrati e amplificati (v. FONOCARDIOGRAFIA, VI, 1827).

Il limite più grave della fonocardiografia fetale (tab. VII) è costituito dal fatto che le contrazioni uterine e i rumori ambientali provocano molto spesso interferenze incompatibili con un buon rilievo della FCF. Ne deriva

TAB. VII. CARATTERISTICHE DEL METODO DI RILIEVO DELLA FCF CON FONOCARDIOGRAFIA

Segnale qualitativamente attendibile.
Possibilità di interferenze (ambientali, materne, fetali) molto elevata.
Praticabilità molto elevata, ma limitata dalla bassa percentuale di interpretabilità (10-45% nel periodo dilatante; inferiore al 5% nel periodo espulsivo).

TAB. VIII. CARATTERISTICHE DEL METODO DI RILIEVO DELLA FCF CON ULTRASUONI

Attendibilità limitata nella valutazione della variabilità istantanea (fenomeno *jitter*).
Bassa incidenza di interferenze.
Elevato livello di continuità del segnale (oltre il 95% nel periodo dilatante; 85-95% nel periodo espulsivo).
Praticabilità molto elevata.

la scarsa affidabilità del metodo in condizioni diverse (travaglio, test ossitocico) nelle quali lo studio della frequenza durante la contrazione è d'importanza fondamentale.

La possibilità di utilizzare il movimento cardiaco come segnale per il rilievo della FCF è consentita dall'impiego di ultrasuoni, sfruttando l'effetto Doppler (tab. VIII). Questo consiste nel principio per cui un fascio di ultrasuoni, dotato di una propria frequenza, quando incontra una parete in movimento viene riflesso con una frequenza modificata in base alle caratteristiche del movimento della superficie riflettente. Inviando quindi un fascio ultrasonico sul cuore fetale e analizzando le variazioni di frequenza del fascio di ritorno, si ottiene un segnale caratterizzato da una sequenza di variazioni di frequenza, che corrispondono ai diversi movimenti valvolari che si susseguono nella rivoluzione cardiaca fetale. Sono oggi disponibili diversi tipi di sensori ultrasonici nei quali l'emissione e la ricezione avvengono tramite un unico quarzo o un numero maggiore di quarzi disposti in modo da realizzare fasce di ultrasuoni più o meno ampie (v. anche sotto: *ecografia in gravidanza*).

Esiste, infine, la possibilità di realizzare una vera *elettrocardiografia fetale*, sia attraverso elettrodi posti sull'addome materno (*elettrocardiografia fetale indiretta*), sia attraverso elettrodi applicati al corpo fetale (*elettrocardiografia fetale diretta*; v. FETO, VI, 1533). Quest'ultimo metodo, quando praticabile, è senz'altro da preferirsi.

Tocografia

L'attività cardiaca fetale è influenzata dalle contrazioni uterine che rappresentano un evento abbastanza frequente in corso di g. e costituiscono il meccanismo fisiologico con cui si attua il travaglio di parto. Il riconoscimento, la registrazione e lo studio della attività contrattile rappresenta uno degli strumenti più utili non solo per una prognosi di evoluzione del travaglio, ma anche per lo studio della capacità del feto di reagire a queste sollecitazioni. Per analizzare l'attività contrattile uterina si fa ricorso fondamentalmente a due metodiche di studio: la *tocografia esterna* e quella *interna* (fig. 27). Ciascuna delle due tecniche può essere realizzata con dispositivi diversi, e ciascuna presenta intrinseci pregi e svantaggi (Romanini, 1972).

La *tocografia esterna* è rivolta a misurare la quantità di contrazione attraverso il rilievo delle modificazioni di tensione e forma che l'addome materno assume per effetto della contrazione stessa.

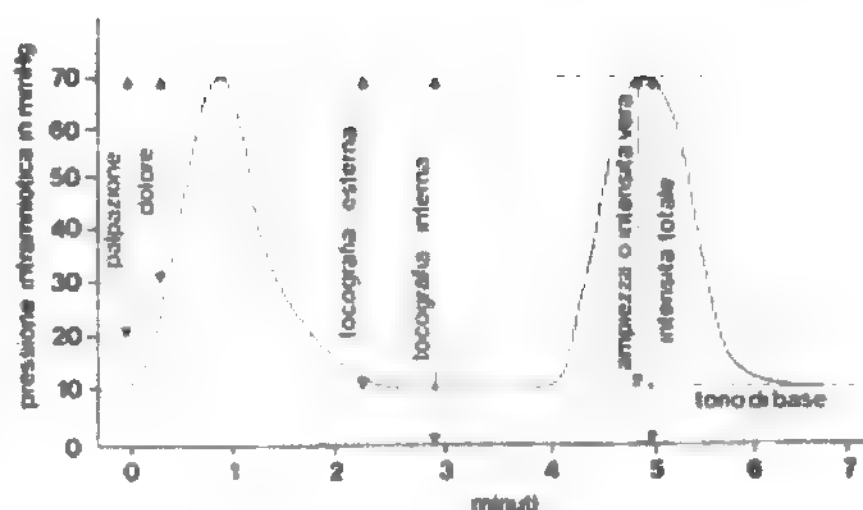


Fig. 27. Rappresentazione schematica dei parametri tocografici.

Essa si avvale di un trasduttore applicato alla parete addominale e fissato attraverso apposite cinghie, in modo che l'addome della paziente eserciti una pressione di base sull'elemento sensibile, generalmente costituito da un perno o da un piccolo pistone. Quando si verifica la contrazione, aumenta proporzionalmente la pressione sul pistone, e da questo viene trasmessa al trasduttore; il segnale così acquisito è trasformato in variazioni di una corrente portante e come tale registrato graficamente.

Più indaginoso, ma sicuramente molto più preciso, è il *metodo tocografico interno*.

Esso si fonda sulla legge di Pascal, per cui in un sistema chiuso riempito da un fluido il regime pressorio è uguale in ogni punto. Se quindi si inserisce, per via transcervicale, un sottile catetere nel sacco amniotico, e se il catetere è riempito di soluzione fisiologica e pesca nella borsa amniotica posteriore, esso viene a costituire un insieme «pascaliano» con la cavità endoamniotica.

Raccordando quindi l'estremità del catetere ad un trasduttore a membrana è possibile registrare le variazioni della pressione intrauterina che sono diretta espressione dell'attività contrattile. La *tocografia interna* fornisce quindi informazioni quantitativamente esatte, riferibili in mmHg; apparendo anche su un piano concettuale la tecnica da preferire. Tuttavia questa metodica appare utilizzabile soltanto nella parte terminale della g., in prossimità del travaglio di parto, ossia dopo avvenuta la rottura delle membrane, oppure ricorrendo all'applicazione del «micropallone extraovulare» alla Csapo (1970) inserito fra membrana e parete esterna.

La valutazione del *tocogramma* si fonda sullo studio dei seguenti parametri: 1) l'*intensità della contrazione*, che viene espressa come pressione intrauterina in mmHg nella *tocografia interna*, o in unità arbitrarie quando si usi la *tocografia esterna*. A sua volta, l'intensità può essere valutata con la *tocografia interna*, come intensità totale o come intensità reale: ove la seconda esprime soltanto la quantità di pressione che viene prodotta dalla contrazione uterina, mentre la prima considera anche la pressione presente a riposo. 2) Il *tono di base*, che è la pressione a riposo, cioè misurata durante l'intervallo fra le contrazioni, è espressione del grado di rilasciamento raggiunto dal miometrio. 3) La *frequenza delle contrazioni*: convenzionalmente s'intende con ciò il numero delle contrazioni che si verificano durante un periodo prestabilito di 10 min. 4) La *durata della contrazione* rappresentata dall'intervallo fra il flesso tocografico d'inizio della curva contrattile e quello di ritorno al valore del tono basale.

Cardiotocografia

La cardiotocografia permette di registrare contemporaneamente i segnali relativi all'attività cardiaca fetale e alle contrazioni uterine. Nel cardiotocogramma, dunque, un tracciato è relativo alla FCF, espressa in battiti/min (b.p.m.) e l'altro alla pressione intrauterina espressa in mmHg, se la registrazione avviene in tocografia interna, oppure in unità tocometriche arbitrarie, se il rilievo è condotto con la tocografia esterna.

È di grande importanza che il conteggio della FCF avvenga mediante la misurazione dei singoli intervalli fra complessi elettrocardiografici (o fra segnali fonocardiografici o ultrasonici) successivi. Soltanto con questa tecnica è possibile infatti disporre della «frequenza istantanea» o *beat to beat*, il cui rilievo è insostituibile per la valutazione della variabilità a breve termine del segnale. Il rilievo ottimale della FCF è quello elettrocardiografico diretto. Quando le membrane sono integre, a nostro avviso la registrazione della FCF deve essere condotta preferibilmente con tecnica fonocardiografica, riservando l'impiego degli ultrasuoni solo ai casi nei quali la fonocardiografia risulti inapplicabile. La registrazione dell'attività uterina va condotta invece con tocografia esterna, ponendo particolare cura nel posizionamento del trasduttore. In condizioni ottimali, infatti, il tocografo esterno può registrare piccole variazioni di tensione addominale dovute a movimenti fetali il cui rilievo è di notevole importanza.

Un gruppo di esperti di diversi paesi, riunitisi nel 1972 ad Amsterdam, ha stabilito una precisa classificazione e una nomenclatura rigorosa, valida ancor oggi, per le diverse variabili che possono intervenire a caratterizzare il tracciato cardiotocografico (tab. IX).

TAB. IX. DEFINIZIONI DEI PARAMETRI CARDIOTOCOGRAFICI SECONDO IL COMITATO INTERNAZIONALE DI AMSTERDAM (1972)

(A) FCF di base	
1) Frequenza cardiaca fetale di base normale compresa fra 120 e 150 b.p.m.	
bradicardia marcata: inferiore a 100 b.p.m.	
bradicardia lieve: compresa fra 100 e 119 b.p.m.	
tachicardia marcata: superiore a 180 b.p.m.	
tachicardia moderata: compresa fra 161 e 180 b.p.m.	
tachicardia lieve: compresa fra 151 e 160 b.p.m.	
2) Oscillazioni o fluttuazioni	
di ampiezza marcata: superiore a 25 b.p.m.	
di ampiezza aumentata: compresa fra 11 e 25 b.p.m.	
di ampiezza moderata: compresa fra 6 e 10 b.p.m.	
di ampiezza ridotta: compresa fra 3 e 5 b.p.m.	
di ampiezza minima: compresa fra 0 e 2 b.p.m.	
3) Variazioni <i>beat to beat</i>	
4) Variazioni sporadiche	
(B) Modificazioni della FCF correlate alla contrazione uterina	
1) Accelerazioni	
2) Decelerazioni	
- decelerazioni regolari o uniformi	
precoci	
tardive	
- decelerazioni irregolari o non uniformi	
variabili	
combinare	
indefinitibili	

Come FCF di base s'intende la frequenza media rilevabile al di fuori delle decelerazioni o delle accelerazioni, generalmente riferita ad un periodo di 10 min. Tale frequenza, in condizioni normali, si mantiene fra i 120 e i 150 b.p.m. Le alterazioni di tipo tachicardico (tachicardia lieve, moderata o marcata) hanno significato generalmente di risposta iniziale ad uno stimolo *ipossico* e vengono appunto interpretate come conseguenza di una stimolazione simpatica a carattere difensivo, con liberazione catecolaminica da parte fetale. Per accertare tale significato della tachicardia vanno escluse alcune condizioni come l'iperpiressia materna, o la somministrazione di farmaci (ad es. atropina) capaci di produrre tachicardia fetale anche in assenza di ipossia. Escluse tali condizioni, la tachicardia assume un significato di allarme, che è tanto più grave quanto maggiore è la sua durata e quanto più pronunciata la sua entità. Ulteriore aggravamento prognostico è costituito dalla sovrapposizione di decelerazioni, soprattutto se tardive (v. sotto), poiché in tal caso si deve ritenere che il reperto stia ad indicare uno stato di pericolo in atto.

Anche per valutare la bradicardia è necessario tenere in considerazione la sua entità e durata. Va osservato però che le bradicardie lievi, cioè con una frequenza uguale o superiore a 100 b.p.m., si possono riscontrare talvolta senza che ad esse corrisponda alcun riscontro patologico a carico del feto o del neonato (Hön; Keller e coll.). In alcuni di questi casi è stata invece segnalata la presenza di *cardiopatie congenite*, per cui è opportuno procedere, dopo la nascita, ad accurato esame neonatologico. Nella nostra esperienza tuttavia l'incidenza dell'associazione bradicardia lieve persistente-cardiopatie congenite è di frequenza trascurabile. La bradicardia al di sotto dei 100 b.p.m. ha invece sempre un significato prognostico grave e anche a questo proposito il significato è tanto più sfavorevole quanto maggiore è l'entità della bradicardia. Concordiamo con Thoulon e Granier (1977) nell'attribuire un significato *agonico* alle bradicardie in cui la FCF scenda a valori intorno a 60 b.p.m., o inferiori.

La valutazione dell'ampiezza delle oscillazioni è elemento di grande importanza per giudicare correttamente il cardiotocogramma. Come si è detto, essa può essere indagata o addirittura impossibile quando la registrazione sia praticata con tecnica ultrasonica, per l'effetto di mascheramento esercitato dal *jitter* (fig. 28); per contro è assai ben praticabile nelle registrazioni eseguite con tecnica elettrocardiografica diretta o addominale. Si ritiene che le oscillazioni esprimano la reattività del sistema autonomico fetale ai microstimoli che intervengono continuamente durante la vita intrauterina. Esse costituirebbero in altri termini l'espressione di un meccanismo di adattamento fra le due sezioni neurovegetative, e sarebbero quindi espressione della capacità di adeguamento sistemico fetale.

Un tracciato che presenti quindi oscillazioni di normale ampiezza (compresa tra 10 e 25 b.p.m.) e frequenza

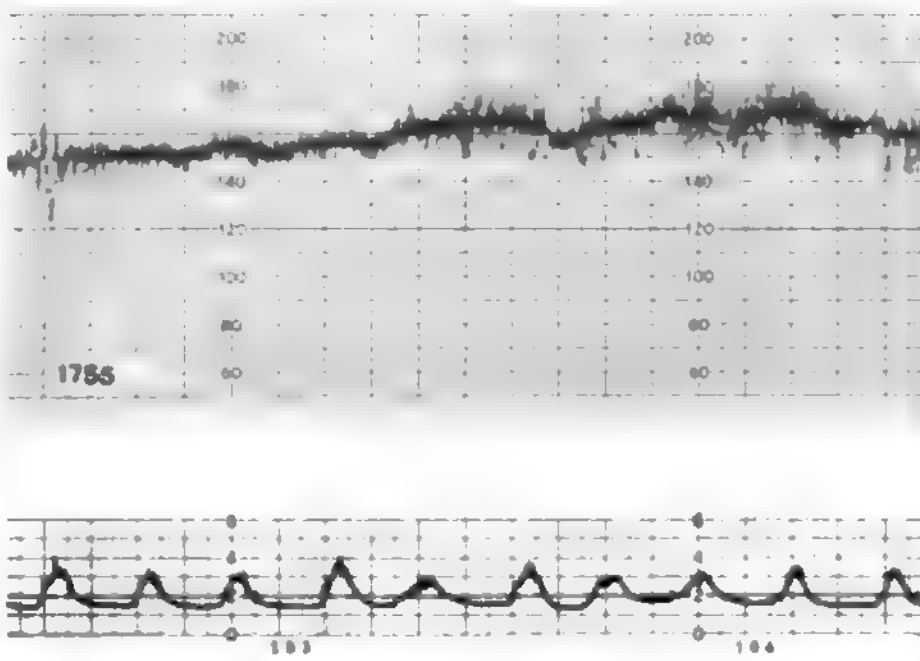


Fig. 28. Fenomeno *jitter* con il metodo degli ultrasuoni.

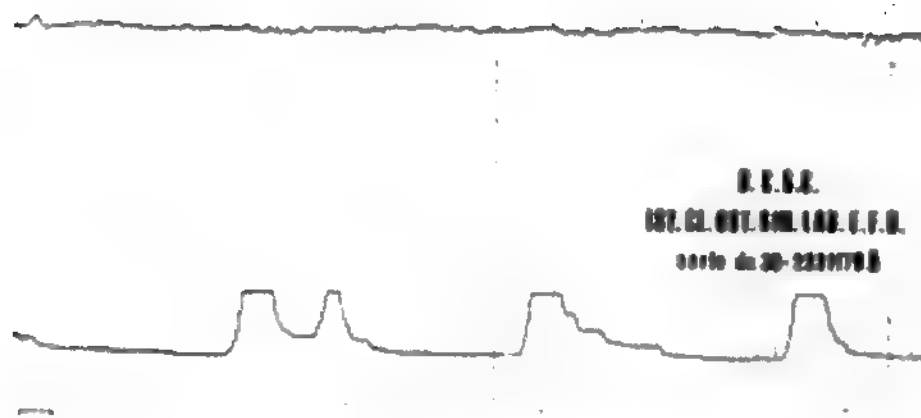


Fig. 29. Tracciato cardiocografico in g. a termine. Presenza nella FCF del ritmo «silente». Oscillazioni < 2 b.p.m.

(fra 3 e 10 cicli/min) è da considerarsi, sotto questo aspetto, normale e difficilmente può coesistere con situazioni di ipossia rilevante. La comparsa di oscillazioni di ampiezza marcata (cioè superiore a 25 b.p.m.) assume invece un significato di tipo «prepatologico»: sarebbe cioè espressione di una reattività fetale abnormemente esaltata, eccessiva, spesso seguita dalla comparsa di alterazioni francamente patologiche della FCF. Di valore prognostico sicuramente sfavorevole è la comparsa di una significativa riduzione di ampiezza delle oscillazioni (fig. 29), al di sotto dei 5 b.p.m., che esprime la perdita delle capacità adattative fetali.

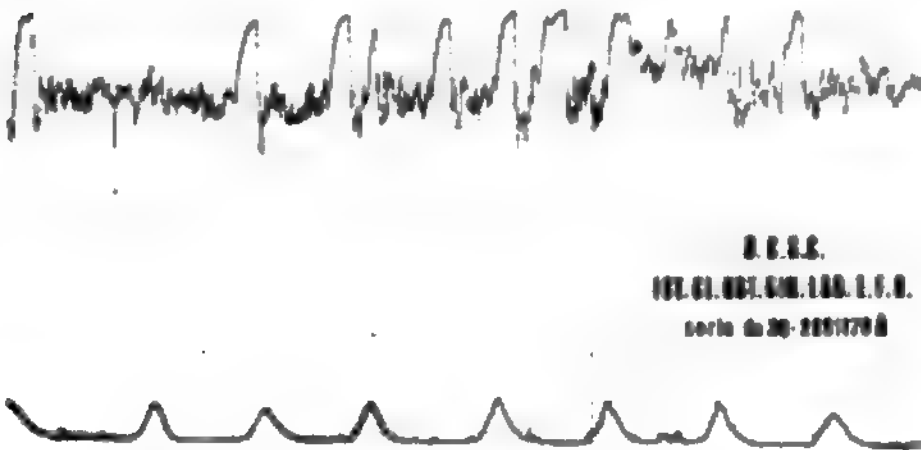


Fig. 30. Tracciato cardiocografico eseguito in travaglio di parto; contrazioni rilevate mediante tocoografia esterna; FCF rilevata mediante ECG diretto. Numerose accelerazioni nella FCF.

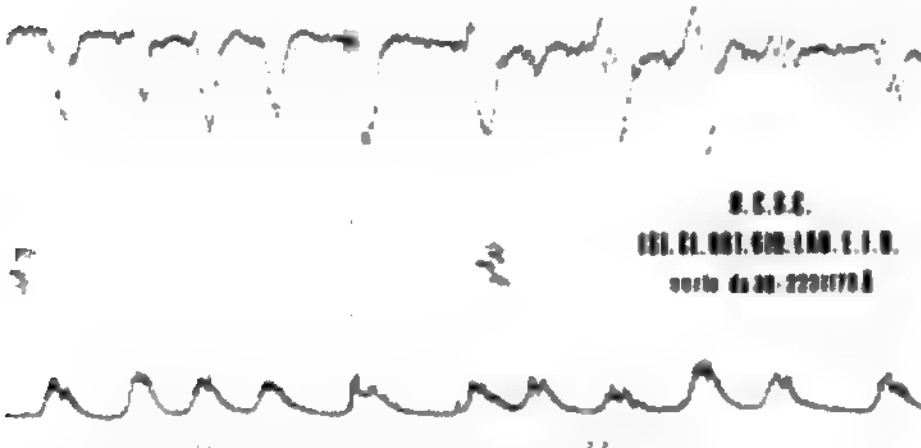


Fig. 31. Tracciato cardiocografico in travaglio di parto. Presenza di numerose e ripetitive decelerazioni «variabili».

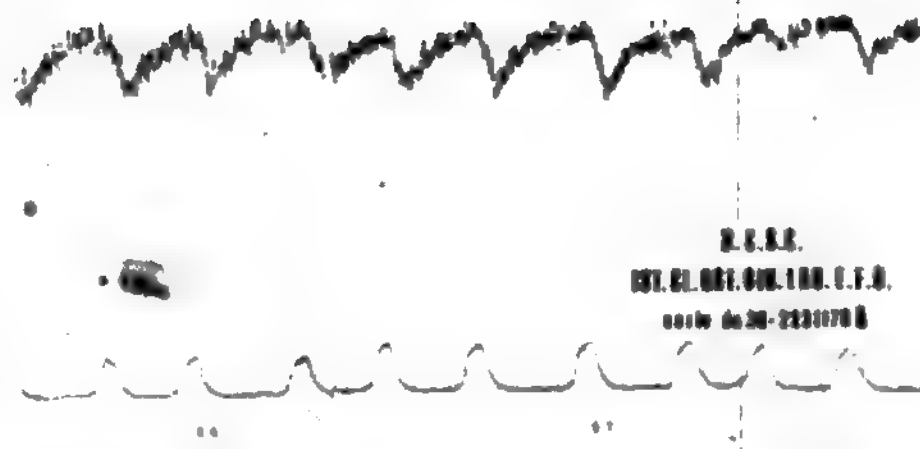


Fig. 32. Tracciato cardiografico eseguito in travaglio di parto. Contrazioni uterine rilevate mediante tocografia interna. La FCF presenta numerose e ripetitive decelerazioni « tardive ».

È da sottolineare come l'incidenza di ritmi ad oscillazioni di ampiezza ridotta, o minima, sia significativamente più elevata nelle g. a rischio elevato (isoimmunizzazione, ipertensione, gestosi, etc.). Va tuttavia ricordato anche che la comparsa di ritmi a bassa variabilità, cioè con oscillazioni di ampiezza ridotta, può essere provocata dalla somministrazione di farmaci, analgesici o antispastici, capaci di deprimere la reattività fetale.

Oltre alle cause di tipo farmacologico, esistono situazioni nelle quali il ritmo ad oscillazioni ridotte è da ricondurre ad uno stato di «sonno» fetale. Opportune stimolazioni (sonore, meccaniche, le stesse contrazioni uterine) possono interrompere bruscamente tale stato, ripristinando una normale variabilità del tracciato.

Le accelerazioni della FCF hanno costituito oggetto di studio soprattutto negli ultimi anni (Lee *et al.*, 1976; Read e Miller, 1977). Le accelerazioni da una parte sono cronologicamente correlate a contrazione uterina, dall'altra accompagnano d'abitudine i movimenti attivi del feto (MAF): questo reperto (comparsa di movimenti sincroni ad accelerazioni) rilevato in tracciati cardiocografici registrati al di fuori del travaglio, riveste un significato prognostico favorevole. Recentemente Chang Lee ha proposto un *test di valutazione dell'attività fetale* (FAD, *Fetal Activity-acceleration Determination*) fondato sull'osservazione di questi reperti che sarebbero espressione di un buon grado di « reattività » del feto e quindi, in ultima analisi, di una condizione di buona ossigenazione e vitalità.

Le *decelerazioni* della frequenza cardiaca fetale sono rallentamenti che si verificano in rapporto cronologico con la contrazione: per la classificazione delle decelerazioni si rinvia alla tab. IX (per gli aspetti grafici v. le figg. 31 e 32).

Test per la diagnosi di benessere fetale

Oltre alla semplice registrazione della FCF, esistono altri test capaci di approfondire il giudizio diagnostico sul benessere fetale. Fra questi i più noti sono il *test all'atropina*, il *test da sforzo* e quello della *stimolazione ossitocica* (*Syntocinon Stress Test*, o *Oxytocic Challenge Test*).

Il test all'atropina è fondato sull'osservazione che la somministrazione di piccole dosi di atropina alla madre inducono una risposta tachicardica fetale. Poiché tale risposta è dovuta al passaggio diaplacentare del farmaco, essa può essere assunta come indice del passaggio stesso, e le sue caratteristiche possono venir analizzate per studiare le modalità della permeabilità placentare (Zacutti e Brugnoli, 1971).

L'esecuzione del test è assai semplice: dopo un periodo di osservazione del tracciato cardiocografico di base, la cui durata può variare da 15 a 30 min, si procede alla somministrazione endovenosa alla madre di una dose di atropina di 0,02 mg/kg di peso corporeo, proseguendo la registrazione del tracciato per almeno 30 min.

Entro un tempo massimo di 14 min dalla somministrazione deve comparire una risposta tachicardica, consistente in un incremento di almeno 20 b.p.m.: tale reperto attesterebbe una buona condizione di permeabilità placentare al farmaco. Per contro una risposta ritardata oltre il limite dei 14 min sarebbe significativa di alterazioni della capacità di scambio diplacentare, e la mancata risposta, o la comparsa di un aumento di frequenza molto inferiore ai 20 b.p.m., starebbe ad indicare uno stato di insufficienza placentare, almeno per quanto concerne la capacità di scambio. Nello stesso senso deporrebbe la risposta « paradossale », consistente nella comparsa di bradicardia descritta da Zacutti.

In realtà l'effettiva validità del test ad identificare situazioni d'insufficienza placentare non sembra confermata, e quindi la sua significatività diagnostica sembra oggi minore di quanto atteso in base al presupposto teorico.

Anche l'*exercise test*, o prova da sforzo materno, non ha trovato il successo e la rispondenza clinico-diagnostica attesa.

Esso consiste nella registrazione di un tracciato cardiocografico basale seguita dall'esecuzione di un esercizio fisico di entità prestabilita da parte della madre (prova degli scalini, esercizio sulla cyclette o analoghi). Al termine viene ripresa la registrazione, che può porre in evidenza eventuali alterazioni della FCF reattive alle modificazioni sistemiche da sforzo della madre.

Di gran lunga più significativo e praticato è invece il test di stimolazione ossitocica (Romanini *et al.*, 1975; R. K. Freeman, 1975). Esso si fonda sulla ipotesi che anche contrazioni uterine di intensità controllata, prodotte con un'infusione ossitocica, possano provocare adattamenti cardiocircolatori evidenziabili come alterazioni della FCF in feti cronicamente ipossici. L'esecuzione del test, molto semplice, è schematizzata nella tab. X. Fondamentale per l'efficacia del test è il raggiungi-

TAB. X. ESECUZIONE DEL TEST DI STIMOLAZIONE OSSITOCICA

(da Romanini, 1973)

Registrazione continua della FCF e contrazione uterina (se è presente attività contrattile spontanea « ottimale » non si pratica infusione)	Periodo di osservazione basale (20-30 min)	Nessun trattamento
	(durata variabile)	Infusione controllata di ossitocina (2ml/min, aumentata di 2 mU. ogni 2 min) fino all'osservazione di contrattilità « ottimale »
	Periodo di stimolazione (30 min)	Infusione controllata di ossitocina a dose costante per il mantenimento del livello « ottimale » di contrattilità
	Periodo di osservazione finale	Infusione sospesa. Se necessario infusione di β -mimetici fino all'estinzione della contrattilità

mento di un soddisfacente livello di attività contrattile uterina. A questo scopo viene preso in considerazione il livello-soglia della percezione soggettiva della contrazione uterina come « molesta »: tale soglia equivale ad un'intensità reale di ca. 30 mmHg, che è appunto considerata la più opportuna per l'esecuzione del test di stimolazione ossitocica.

L'interpretazione del test suddetto è legata alla comparsa di reperti patologici nel tracciato, e in particolare si considera « positivo », cioè sintomatico di *ipossia fetale*, un tracciato che presenti uno dei seguenti reperti: decelerazioni tardive di qualsiasi gravità; decelerazioni variabili « gravi », cioè di durata superiore a 60 sec o con FCF minima inferiore ad 80 b.p.m.; oscillazioni di ampiezza ridotta o minima (esclusi i trattamenti farmacologici e il « sonno » fetale). Ovviamente, la coesistenza di più d'uno di tali reperti costituisce un criterio di considerevole aggravamento prognostico, così come la presenza di decelerazioni tardive o variabili gravi sovrapposte a tachicardia. La comparsa di decelerazioni variabili di entità lieve (durata inferiore a 60 sec, FCF minima superiore a 80 b.p.m.) è un segno d'allarme potenziale, ma non di pericolo in atto. In questi casi il test deve essere considerato ai limiti, e ricontrollato dopo 24 h.

I risultati ottenuti con l'applicazione del test, negli ultimi anni, sono ormai numerosi e attendibili. Sicuramente la positività del test si può ritenere fortemente probante per uno stato di sofferenza fetale e per un elevato rischio a breve termine. Ancora discutibile è il significato prognostico a lungo termine di un test negativo: non tutti gli AA. sono concordi nell'accettare il criterio per cui il test negativo può garantire il benessere fetale per un periodo di diversi giorni, fino ad una settimana; altri AA. affermano infatti che la negatività del reperto garantisce il benessere fetale solo a breve termine (24-48 h). Di fronte a reperti limite, o comunque sospetti, l'indirizzo prevalente è quello della ripetizione dell'indagine entro 24-72 h (Bruce *et al.*, 1978) o non oltre le 24 h (Romanini *et al.*, 1975).

Già dal 1969 Kubli e Hammacher avevano posto in evidenza la significatività diagnostica del semplice monitoraggio della FCF in g., protratto per almeno 30 min in assenza di alcuno stimolo. Tale procedura è stata successivamente ripresa e rivalutata negli ultimi anni da diversi AA. che hanno dimostrato come i risultati ottenibili dall'accurata analisi di un tracciato cardiocografico di base, definito come *non stress test*, sono pressoché sovrapponibili, se non addirittura migliori, rispetto a quelli emergenti dal test di stimolazione ossitocica (Rochard, 1976; Romanini, 1975; Fox *et al.*, 1976; Fahanani *et al.*, 1977). Accanto a vantaggi di ordine logistico e pratico (minore costo, maggiore semplicità esecutiva, minor dispendio di tempo), la metodica presenta il vantaggio della non invasività rispetto ad un test che per definizione apporta uno stress ad un feto potenzialmente sofferente. I recenti dati che enfatizzano il significato diagnostico e prognostico delle accelerazioni correlate ai movimenti fetali hanno ancor più accentratto l'interesse sull'osservazione del feto in assenza di stimolazioni, si da far ritenere che il monitoraggio della FCF sia ampiamente in grado di documentare il grado di « reattività » fetale, di dimostrare la validità del controllo neurovegetativo dell'azione cardiaca fetale, e di attestare, in definitiva, il grado di benessere del feto.

Conclusioni sulla registrazione e sull'analisi dei tracciati cardiocografici

La registrazione del tracciato cardiocografico deve avvenire secondo lo schema seguente: 1) la registrazione

della FCF viene praticata preferibilmente con tecnica fonocardiografica, riservando l'impiego di ultrasuoni solo ai casi nei quali la fonocardiografia risulti inapplicabile; la registrazione dell'attività uterina è condotta con tocografia esterna, ponendo particolare cura nel posizionamento del trasduttore. In condizioni ottimali, infatti, il tocografo esterno può registrare piccole variazioni di tensione addominale dovute ai movimenti fetali il cui rilievo è di notevole importanza; 2) la registrazione ha una durata standard di 30 min se è presente reattività fetale soddisfacente; ove non vi sia comparsa di FAD il rilievo è prolungato a 60 min; 3) è consigliabile il controllo manometrico della pressione arteriosa ogni 10 min (Nochimson *et al.*, 1978) onde escludere variazioni pressorie che possano interferire con l'indagine.

L'interpretazione del tracciato così ottenuto si fonda sulla valutazione del livello di base della FCF e della sua variabilità. Ma accanto a questi criteri, particolare peso viene dato, alla luce di quanto esposto, alla reattività del feto. Questa è considerata presente, e sufficiente, quando nella registrazione si riconoscano almeno quattro accelerazioni di ampiezza non inferiore a 15 b.p.m. e di durata non inferiore a 15 sec.

La mancanza di reattività, analogamente alla presenza di una marcata riduzione dell'ampiezza delle oscillazioni (protratta per il 60% del tracciato), sono da considerare elementi prognostici sfavorevoli, che attestano uno stato di ipossia del feto in utero.

Del tutto particolare, e non inquadrabile nell'ambito dei diversi schemi di analisi dei tracciati cardiotocografici, è un reperto poco frequente e di significato ancora discusso, che va sotto il nome di *ritmo sinusoidale*. Si tratta di un modello di frequenza ad andamento periodico, ripetitivo, che delinea sul tracciato oscillazioni aventi appunto morfologia caratteristica di senoide, con una periodicità variabile generalmente fra 0,5 e 2 cicli per min, e un'ampiezza molto diversa, da ca. 10 fino a 30 battiti per min (Modanlou *et al.*, 1977; Baskett e Kohn, 1974; Romanini *et al.*, 1979; Mueller-Heubach *et al.*, 1978). Pur non essendone una caratteristica esclusiva, si riscontra con frequenza largamente prevalente in presenza di isoimmunizzazione grave; assai più raramente è stato descritto in pazienti affette da altra patologia, ed eccezionalmente in assenza di patologia materna o fetale evidente.

Secondo alcuni AA. il ritmo sinusoidale è da correlare ad anemia fetale, secondo altri a trasfusione feto-materna, secondo altri infine ad ipossia del feto.

Dal punto di vista prognostico il suo significato è generalmente molto grave, poiché un'alta percentuale di feti che presentavano una FCF sinusoidale per periodi prolungati sono andati incontro ad *exitus* in utero o in periodo neonatale. Quindi, anche se permangono alcune incertezze interpretative, è comunque da sottolineare che il ritmo sinusoidale costituisce (dopo il ritmo ad oscillazioni ridotte o minime) il modello di frequenza cardiaca fetale più fortemente indicativo di grave compromissione del benessere fetale.

In conclusione, la cardiotocografia può fornire un complesso di informazioni molto utile, e talvolta risolutivo per la valutazione delle condizioni fetali in corso di g.

È tuttavia da enfatizzare, a nostro avviso, la necessità di una valutazione sempre completa e approfondita della situazione clinica e del quadro ostetrico della singola paziente, per poter realizzare la migliore interpretazione del tracciato. Intendiamo cioè affermare che il tracciato cardiotocografico può difficilmente venire interpretato in modo corretto senza una precisa conoscenza delle condizioni della paziente, della patologia in atto, della situazione

ostetrica obiettivamente presente, dei risultati disponibili dalle diverse indagini laboratoristiche.

Bibliografia

- Baskett T. F., Kohn K. S., *Obstet. Gynecol.*, 1974, 44, 379.
 Bruce S. L., Petrie R. H., Ueh S. Y., *Obstet. Gynecol.*, 1978, 51, 4, 415.
 Caldeyro-Barcia R. *et al.*, *Control of Human Fetal Heart Rate during Labor*, in Cassels D. E. ed., *The Heart and Circulation in the Newborn and Infant*, 1966, Grune & Stratton, New York, p. 7.
 Csapo A. I., *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1970, 4, 403; 5, 505.
 Fahanani G., Fenton A. N., *Obstet. Gynecol.*, 1977, 49, 2, 163.
 Freeman R. K., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 4, 121, 481.
 Gaglione R., Arduini D. *et al.*, *Una semplice possibilità di monitoraggio telemetrico della frequenza cardiaca fetale. Impiego del dispositivo HP 78100-78101*, in *Atti 58° Congr. Soc. Ital. Ostet. Ginecol.*, Catania, ott. 1977, Mattioli, Fidenza, p. 734.
 Hammacher K., *Früher Kennung Intrauteriner Gefahrenzustände durch Elektrophonokardiographie und Tokographie*, in Elert R., Huter K. A. eds., *Die Prophylaxe frühkindlicher Hirnschaden*, 1966, Thieme, Stuttgart, p. 116.
 Hammacher K., *The clinical Significance of Cardiotocography*, in Huntingford P. J., Huter K. A., Saling E. eds., *Perinatal medicine*, 1969, Thieme, Stuttgart, p. 80.
 Hon E. H., *An Atlas of Fetal Heart Rate Patterns*, 1968, Hart, New Haven.
 Hon E. H., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 86, 772.
 Keller B., Schick A. R. *et al.*, *Souffrance foetale. Aspects cliniques. Rap. 22° Congr. Nat. Anaesthesiol. Rianim.*, 1972, Arnette, Paris, p. 679.
 Kubli F., Kaeser L., Hinselmann M., *Diagnostic Management of Chronic Placental Insufficiency*, in Pecile A., Finzi C. eds., *The Foetoplacental Unit*, 1969, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 323.
 Lee C. Y., Di Loreto P. C., Logrand B., *Obstet. Gynecol.*, 1976, 48, 1, 19.
 McCrane M., Niebyl J. R., *Obstet. Gynecol.*, 1977, 49, 2, 241.
 Mendez-Bauer C. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 85, 1033.
 Modanlou H. D., Freeman R. K. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1977, 49, 2, 241.
 Mueller-Heubach E., Caritis S. N., Edelstone D. I., *Obstet. Gynecol.*, 1978, 52, 1, 43s.
 Nochimson D. J., Turbeville J. S. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1978, 51, 4, 419.
 Pardi G., Candiani B. G., *Frequenza cardiaca ed elettrocardiogramma fetali durante il travaglio in condizioni normali e patologiche*, in *Atti 54° Congr. Naz. Soc. Ital. Ostet. Ginecol.*, Milano, 1970, Mattioli, Fidenza, p. 463.
 Pardi G., Tucci E. *et al.*, *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1972, 8, 615.
 Pardi G., Benzi C., Colombo F., *Contrib. Gynec. Obstet.*, 1977, 3, 22.
 Petrie R. H., Teh S. Y. *et al.*, *Obstet. Gynecol.*, 1976, 48, 431.
 Read J. A., Miller F. C., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 5, 512.
 Rochard F., Schfrin B. S. *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 699.
 Romanini C., Bompiani A., *L'integrazione elettronica del tracciato tocografico: risultati preliminari*, in *Atti 54° Congr. Naz. Soc. Ital. Ostet. Ginecol.*, Milano, 1970, Mattioli, Fidenza, p. 508.
 Romanini C., Oliva G. C., Bompiani A., *Ann. Ostet. Ginecol. Med. Perinat.*, 1973, 94, 2, 87.
 Romanini C., Oliva G. C. *et al.*, *A New Method for Automatic Evaluation of Uterine Activity*, in Bossart H., Cruz J. *et al.* eds., *Perinatal Medicine*, 1972, Huber, Bern, p. 354.
 Romanini C., *La farmacologia del travaglio di parto*, in *Atti 58° Congr. Naz. Soc. Ital. Ostet. Ginecol.*, Catania, 1977, Mattioli, Fidenza, p. 93.
 Romanini C., *Analisi computerizzata del controllo biofisico del feto. Attualità sulla cardiotocografia ed ecografia in diagnostica ostetrica*, 1978, in corso di stampa.
 Romanini C. *et al.*, *Fetal Distress during Pregnancy. Its Evaluation by Means of the Fetal Oxytocin Stimulation Test*, in Stembera Z. K. ed., *Perinatal Medicine*, 1975, Thieme, Stuttgart, p. 121.
 Romanini C., *Il monitoraggio biofisico fetale durante la gravidanza*, in Bompiani A., Dell'Acqua S., Piscicelli V., Romanini C. *Profilassi ostetrica e psicologica nella preparazione al parto*, 1975, Universo, Roma.
 Thoulon J. M., Granier M., *Le monitoring obstétrical*, 1977, Masson, Paris.
 Zacutti A., Brugnoli C. A., *Minerva Ginecol.*, 1971, 23, 779.

CARLO ROMANINI, GIANCARLO OLIVA E LUIGI MANFREDI

ECOGRAFIA IN GRAVIDANZA

La diagnostica ecografica (v. anche: ECOGRAFIA) si è dimostrata un'indagine complementare ad altre metodiche in molti campi della medicina, mentre risulta insostituibile quando applicata in ostetricia soprattutto nelle prime settimane di g. Al contrario delle radiazioni ionizzanti, infatti, gli ultrasuoni non danno luogo ad effetti teratogeni e possono perciò essere usati in assoluta sicurezza.

Gli apparecchi ultrasonici attualmente in uso si differenziano essenzialmente in due tipi: quelli a scansione manuale e quelli a scansione automatica. Nei primi è l'operatore che, muovendo l'apposita sonda sulla superficie del paziente, compone di volta in volta le immagini ecografiche che vengono visualizzate su uno schermo a memoria, fino a costituire una rappresentazione *statica*. I secondi, detti anche apparecchi a tempo reale, sono invece costituiti da una multisonda che fornisce automaticamente una immagine *in movimento* della sezione corporea esaminata.

L'esame ecografico è facilmente eseguibile addirittura senza alcuna preparazione nel II-III trimestre, quando l'immagine da rilevare è particolarmente cospicua. Solo nel I trimestre, poiché l'utero è ancora contenuto nella piccola pelvi e spesso ricoperto da anse intestinali che ne impedirebbero una facile visualizzazione, si deve ricorrere all'artificio del riempimento della vescica onde creare una «finestra acustica» sull'organo da esaminare. La distensione della vescica, con una quantità di liquido pari a 300-500 ml, si ottiene facilmente con ingestione di acqua o, se necessario, mediante cateterismo uretrale.

Indagine ecografica nel I trimestre di gravidanza

L'esame ultrasonico eseguito nel I trimestre di g. fornisce precise informazioni sulle dimensioni e sulla morfologia dell'utero e della camera gestazionale. Le indicazioni cliniche per cui è opportuno richiedere un'indagine ecografica sono essenzialmente le seguenti:

- 1) Necessità di determinare con esattezza l'epoca di g. per:
 - a) un'età gestazionale sconosciuta, come in donne con mestruazioni irregolari o in amenorrea;
 - b) mancata corrispondenza tra i valori dell'HCG, o positivizzazione del test di g., e l'epoca teorica di g.;
 - c) l'instaurarsi di una malattia virale o infettiva, l'assunzione di farmaci teratogeni, e quindi per una più precisa valutazione di un eventuale danno fetale.
- 2) Sospetto di g. patologica quale:
 - a) g. non evolutiva, ossia aborto interno;
 - b) g. ectopica;
 - c) mola vescicolare.
- 3) Tumefazioni del piccolo bacino.
- 4) G. a rischio e/o con precedenti anamnestici di patologia ostetrica (aborto abituale).

Lo studio dello sviluppo dell'uovo umano con l'ultrasonografia è possibile a partire dalla V settimana di amenorrea (III di gestazione) cioè quando il corion è interamente circondato dai villi. In questa epoca il sacco gestazionale si localizza ecograficamente in prossimità del fondo uterino come un anello di spessore uniforme e comunque basso, con diametro di ca. 1 cm, il cui interno appare vuoto per l'indistinguibilità, in questa fase, di strutture embrionali. Controlli seriati effettuati settimanalmente permettono di documentare le modificazioni che subisce la camera ovulare in relazione all'embriogenesi. Già dalla VII settimana di amenorrea il piccolo sacco appare accresciuto in volume ed è possibile riconoscere sul bordo interno il nodo embrionale. All'VIII-IX

settimana (fig. 33) la camera ovulare viene a riempire pressoché per intero la cavità uterina, mentre finalmente gli echi al suo interno appaiono evidenti. Avendo a disposizione un apparecchio a tempo reale, è possibile osservare piccoli movimenti dell'embrione e ottenere la misura della lunghezza vertice-sacro. Alla X-XI settimana l'embrione si solleva all'interno del sacco mentre i villi del corion *laeve* vanno atrofizzandosi e si sviluppa il corion frondoso: ecograficamente la camera ovulare appare interrotta nel suo perimetro e presenta un addensamento di echi là dove si svilupperà la placenta. Il reperto ecografico della testa fetale non si ottiene prima della XII settimana (fig. 34).

La conoscenza dei quadri normali nel I trimestre, in rapporto a ciascuna settimana, è la base per giungere

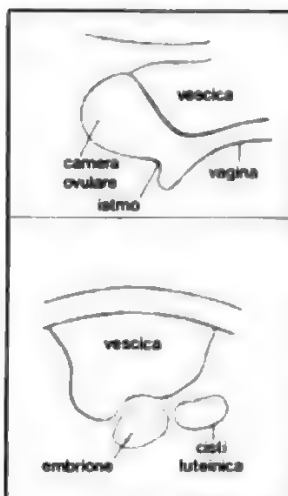
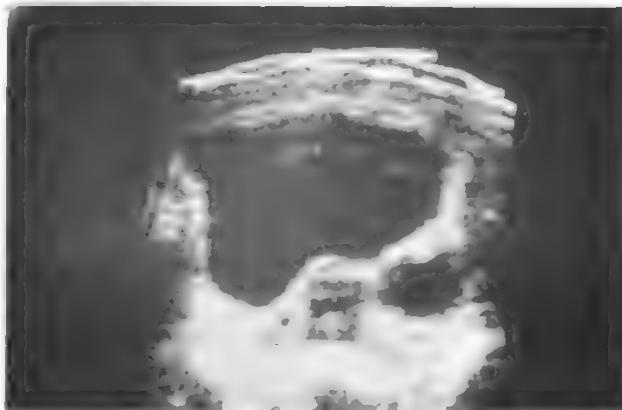
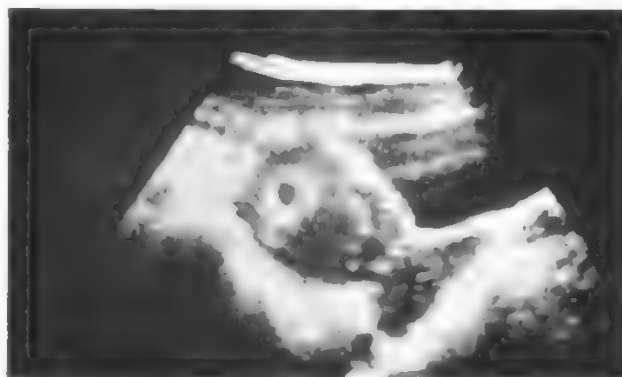


Fig. 33. G. alla fine della VII settimana. *In alto*: scansione longitudinale; sul fondo uterino è visibile l'immagine anulare della camera gestazionale. *In basso*: scansione trasversale; accanto all'immagine del fondo dell'utero, si osserva l'immagine transonica di una cisti luteinica.

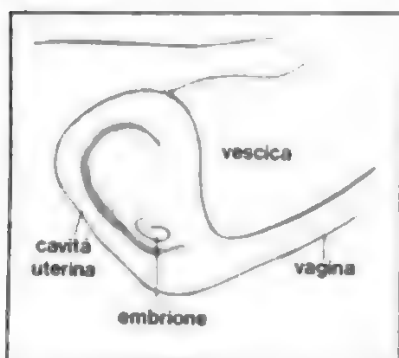
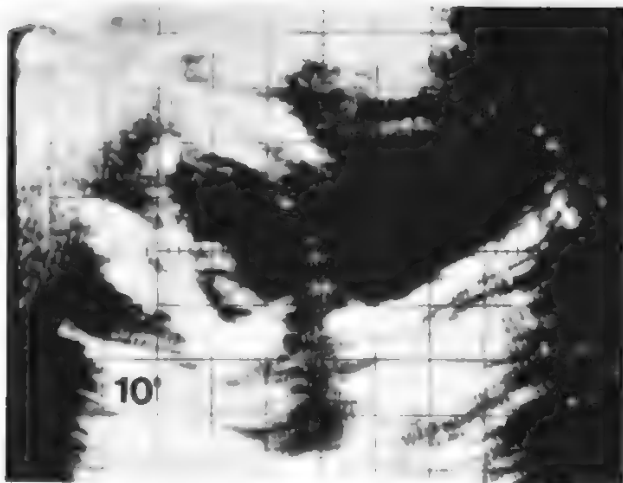


Fig. 34. G. alla X settimana di amenorrea. Scansione longitudinale: un ampio sacco gestazionale è contenuto nella cavità uterina. All'interno del sacco ben evidente l'embrione di cui si distingue l'estremità cefalica.

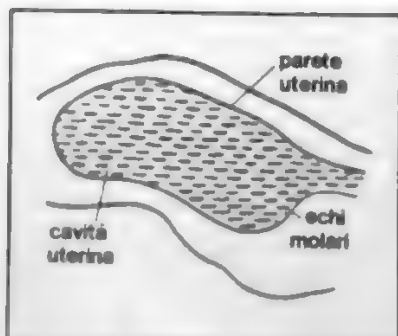


Fig. 35. Mola vescicolare: XIV settimana di amenorrea. Scansione longitudinale: utero abnormemente aumentato di volume il cui fondo oltrepassa la L.T.O. La cavità uterina appare occupata completamente da echi addensati in modo omogeneo.

alla diagnosi di alterazione del contenuto uterino. Difatti la g. non evolutiva può essere diagnosticata oggi in base a precisi criteri: a) aspetto ecografico della camera ovulare non corrispondente all'epoca di g. riferita; b) camera ovulare immodificata ad un controllo eseguito dopo 7 giorni, evidenziante un arresto nella crescita; c) sacco deformato o frammentato; d) presenza di echi intrauterini privi di normale morfologia; e) assenza di echi embrionali, come nelle g. con uovo anembrionico; f) assenza di movimenti embrionali osservabili con apparecchio a tempo reale.

Tra le patologie più importanti e talvolta più difficili dal punto di vista diagnostico vi sono la *mola vescicolare* e la *g. ectopica*. La diagnosi di g. molare (fig. 35) risulta generalmente agevole e immediata con l'ecografia: all'interno dell'utero, che di solito presenta un volume maggiore rispetto all'epoca riferita di amenorrea, si evidenzia un tappeto uniforme di piccoli echi con l'aspetto nevoso dei tessuti trofoblastici. Non è invece possibile rilevare immagini dovute alla placenta o alle strutture fetali. Non è infrequente il reperto accessorio di cisti ovariche da iperincrezione di HCG.

L'accertamento ecografico di g. ectopica (fig. 36) non è sempre immediato come quello della mola vescicolare. I reperti che, in presenza della sintomatologia clinica, portano a confermare il sospetto di g. extrauterina sono spesso mal definibili. Li dividiamo comunque in segni uterini e segni extrauterini. L'utero appare ingrandito di volume rispetto a quello non gravido, privo tuttavia al suo interno della caratteristica immagine anulare che è espressione della camera ovulare. Assai spesso in prossimità della parete si ritrovano echi sottili e privi di morfologia attribuibili generalmente alla reazione deciduale della mucosa. In sede parauterina, invece, è facile alcune volte osservare una tumefazione che può apparire vuota o presentare al suo interno echi sparsi di tipo trofoblastico. La diagnosi differenziale con la cisti ovarica (fig. 37) si pone in genere sulla base di una contemporanea presenza di utero ingrandito e piuttosto globoso e in base ai caratteri della tumefazione extrauterina. Questa, quando è espressione di una g. ectopica, non presenta mai contorni regolari e ben definiti, con una netta parete posteriore, come peculiarmente si riscontra nelle formazioni cistiche. Nel caso in cui, per evoluzione della g. extrauterina si abbia rottura della tuba, il reperto ecografico si completa con la visualizzazione, nel Douglas, di una raccolta ematica.

Altre tumefazioni che possono riscontrarsi nel piccolo bacino in fase iniziale di g., sono rappresentate da fibromi o cisti ovariche a volte passate inosservate. Generalmente i fibromi presentano un rilievo ecografico di estrema importanza perché è possibile differenziarne la sede (sottomucosa, sottosierosa interstiziale), le dimensioni, la struttura e i rapporti con la camera gestazionale, coadiuvando quindi il reperto palpatorio assai più dell'esame radiologico. Il riconoscimento delle caratteristiche del fibroma condiziona sicuramente la condotta terapeutica e suggerisce a volte l'indicazione per un eventuale intervento di miomectomia. Sicuramente in questi casi la complicità più temibile è costituita dai fenomeni di necrobiosi o « degenerazione rossa » che rendono estremamente urgente l'identificazione del processo, prima dell'insorgenza di eventuali fenomeni settici generalizzati. In questi casi, quando si realizzi uno stato di colliquazione, il quadro ecografico è caratterizzato da una formazione a contenuto disomogeneo, con alternanza di zone ecogene e transoniche che non si riscontrano nella formazione fibromiomas indenne, che invece presenta un assorbimento acustico uniforme.

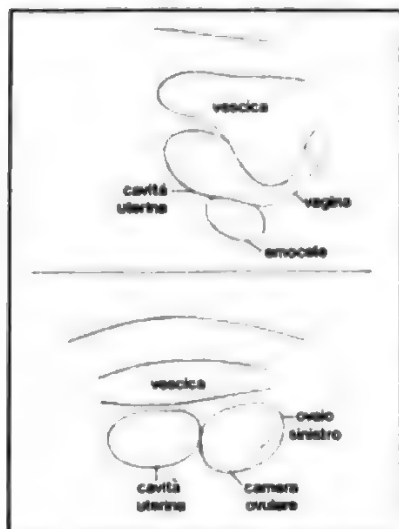
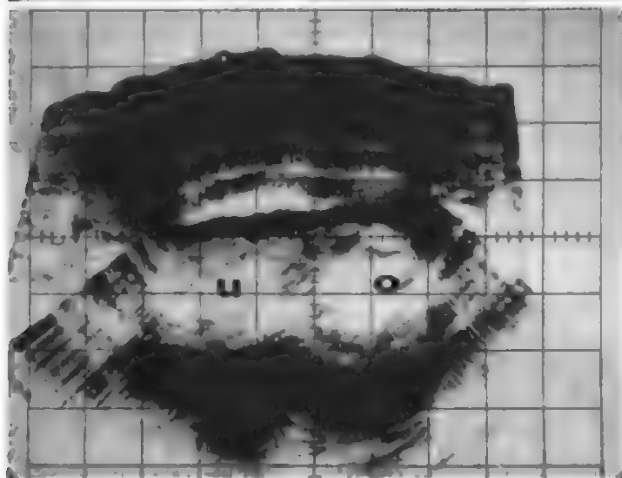
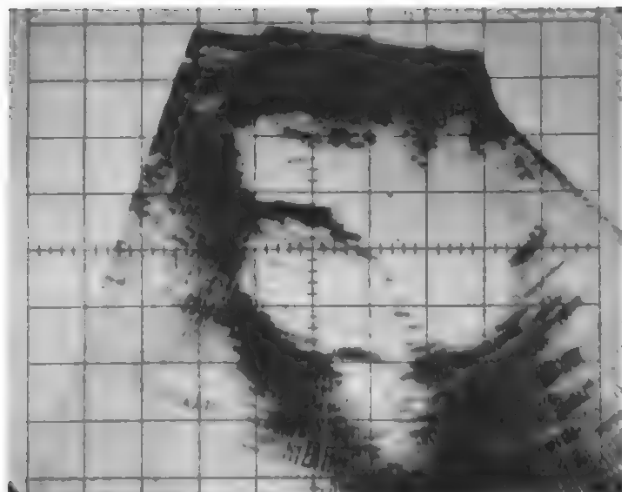


Fig. 36. G. ectopica. In alto: scansione longitudinale; l'utero è aumentato di volume e presenta una modica reazione deciduale mentre non sono visibili al suo interno immagini di camera ovulare. Posteriormente all'utero, nel cavo del Douglas, si osserva una immagine transonica riferibile ad emocele. In basso: scansione trasversale; accanto all'immagine dell'utero è presente una tumefazione con echi di tipo trofoblastico riferibili alla camera ovulare con impianto nell'ovaio sinistro.

Il reperto di *cisti ovariche* all'inizio di g. è sicuramente più frequente nel I trimestre, espressione di uno stimolo probabilmente abbondante nel momento ovulatorio, ed è generalmente destinato a scomparire, almeno nel 70% dei casi, man mano che la g. progredisce. Il loro rilievo costituisce la diagnosi più immediata che la metodica ultrasonica consenta a causa delle caratteristiche acustiche dei liquidi che sono generalmente contenuti nelle cisti

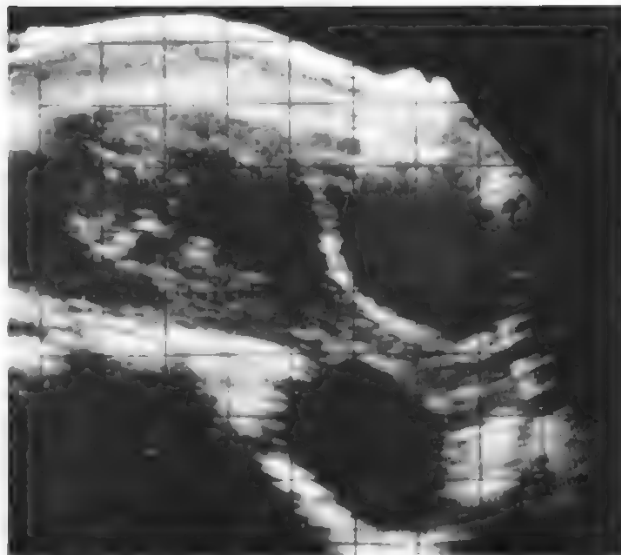
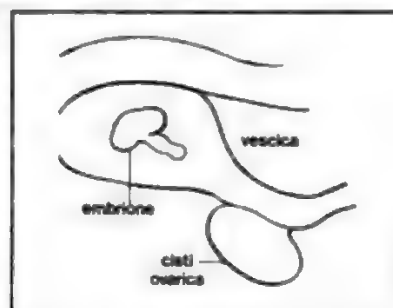


Fig. 37. Cisti ovarica in g.: XV settimana di amenorrea. Scansione longitudinale: all'interno della cavità uterina sono osservabili gli echi fetali. Inferiormente all'utero e posteriormente alla cervice si localizza una formazione transonica riferibile a cisti ovarica migrata nel Douglas.



ovariche: si osserva quindi una completa transonicità, la presenza di un forte eco di rinforzo posteriore e di margini netti e regolari che permettono non solo la visualizzazione di una chiara parete di separazione dalla cavità uterina, ma anche una chiara differenziazione, come già si è detto da tumefazioni per g. extrauterina.

Indagine ecografica nel II e III trimestre di gravidanza

A partire dalla XIII settimana di amenorrea sono sempre riconoscibili ecograficamente la testa, il tronco fetale e la placenta. Le indicazioni all'esame ecografico sono costituite:

- 1) dalla conoscenza della situazione e presentazione fetale, particolarmente importante in donne in cui vi siano dubbi dal punto di vista clinico e comunque precedenti di presentazioni anomale;
- 2) dalla valutazione della biometria fetale;
- 3) dal sospetto di g. multipla o di polidramnio;
- 4) dalla necessità di localizzazione placentare: sia per amniocentesi, che per diagnosi di placenta previa, o distacco intempestivo, o idrope placentare;
- 5) dallo studio dell'anatomia fetale per diagnosi di determinate malformazioni.

L'accertamento della situazione e presentazione del feto, di notevole valore pratico in epoca preparto, è di immediato rilievo all'esame ecografico che sostituisce completamente l'indagine radiologica fetopelvica generalmente richiesta prima del parto nei casi in cui la parte presentata non fosse ben riconoscibile.

La conoscenza delle dimensioni fetali in rapporto all'epoca di g. è di estrema importanza sin dal II trimestre, poiché permette di accertare precocemente i ritardi di crescita intrauterina (bambini piccoli per l'età) e di deter-

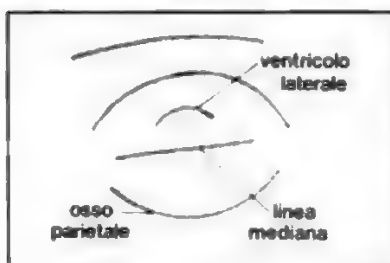


Fig. 38. Diametro biparietale. Scansione trasversale: all'interno dell'ovoide cefalico è ben evidente la linea interemisferica e l'eco del ventricolo laterale.

minare con esattezza l'età gestazionale. In tal senso la biometria fetale si avvale della valutazione di precisi parametri: cefalometria, addominometria, lunghezza vertice-sacro. La *cefalometria ultrasonica* viene eseguita misurando il diametro biparietale del feto (fig. 38) ossia quel segmento di retta compreso tra i due punti eminenti delle bozze parietali: la sua identificazione è fornita dall'immagine della scissura interemisferica, scissura che assume sull'ecogramma un aspetto rettilineo ed equidistante dagli echi relativi alle ossa parietali. La rappresentazione in «B-scan» si completa con la visualizzazione in «A-mode» (v. ECOGRAFIA) di un complesso a tre cuspidi di cui la prima e la terza sono di uguale e massima ampiezza. La distanza fra le due cuspidi viene misurata con un calibro elettronico e fornisce il valore del diametro biparietale. Il rilievo di questo parametro ha permesso, in un elevato numero di feti, l'elaborazione di una curva di accrescimento che sfrutta una relazione fra il diametro biparietale stesso e le settimane di amenorrea e costituisce il punto di riferimento per la valutazione dello sviluppo fetale. Dall'esame di questa curva si può vedere come fra la XVI e la XX settimana l'andamento presenti un incremento pari a ca. 3 o 4 mm per settimana con possibilità di notevoli variazioni, mentre risulta abbastanza regolare, pari a ca. 2 mm, dopo la XX settimana. La valutazione dell'età gestazionale si è rivelata abbastanza attendibile soprattutto quando la misurazione venga eseguita prima della XXX settimana, ossia prima dell'intervento di numerosi fattori di variabilità individuale e biologica. La correlazione tra peso fetale e diametro biparietale risulta al contrario poco soddisfacente per lo scarto considerevole tra peso teorico calcolato e peso riscontrato alla nascita con valori di approssimazione minima di ca. 300 g e massima di 600 g. Oltre ad utilizzare il diametro biparietale, la biometria fetale si completa con la misurazione del diametro trasverso del tronco e della lunghezza vertice-sacro, il primo misurato a livello della massima sezione addominale lungo un piano per-

pendicolare al corpo vertebrale, e il secondo più impreciso, ottenibile in una sezione in cui siano presenti sia la testa che il tronco.

La diagnosi di g. multipla (fig. 39) è possibile già nel I trimestre qualora si osservi la presenza di più sacchi gestazionali. In tale evenienza è necessario eseguire successivi controlli poiché non è infrequente vedere un'immagine a doppio sacco non più visualizzabile agli esami successivi. Il reperto di g. plurima è invece di certezza nel II e III trimestre quando sia costante il rilievo delle due o più teste fetali. La conferma infine è data dalla visualizzazione nella stessa scansione delle immagini riferibili a due estremità cefaliche o ad un tronco e ad una testa, chiaramente separati tra loro. Nei gemelli bicoriali si osserva talvolta anche l'immagine di una doppia placenta. Quando il volume dell'utero è superiore all'epoca di amenorrea, l'esame ecografico consente infine la diagnosi differenziale fra polidramnio e g. gemellare, a spiegazione della sovradistensione uterina.

L'esatta localizzazione della placenta mediante ecografia è possibile solo dopo la XII settimana. La placenta appare come una struttura semilunare immediatamente al di sotto della parete uterina, limitata nella faccia amniotica dalla lamina coriale costituita da un forte eco lineare e dalla decidua basale nella faccia materna (fig. 40). La sua struttura interna è caratterizzata da una quantità omogenea di echi dovuti alla riflessione multipla degli ultrasuoni da parte dei villi coriali. La lunghezza, la larghezza e lo spessore possono essere facilmente determinati: una placenta normale ha di solito uno spessore compreso fra i 3 e i 4 cm, laddove nei casi di isoimmunizzazione Rh o di diabete materno può superare anche i 5 cm.

La placentografia ultrasonica si è dimostrata la tecnica di elezione qualora si desideri eseguire un'amniocentesi precoce per la diagnosi di malformazioni congenite,

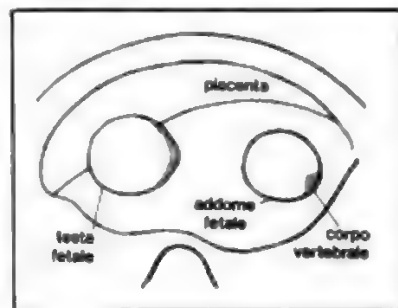
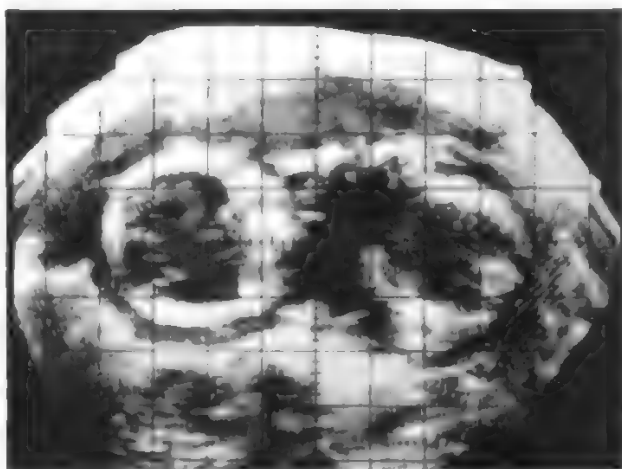


Fig. 39. G. gemellare. Scansione trasversale: nella stessa scansione trasversale, si osservano a destra la testa di un gemello, a sinistra il tronco dell'altro.

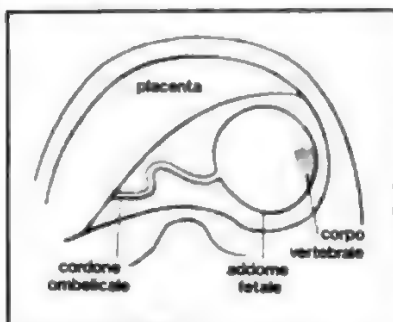


Fig. 40. Scansione trasversale: sezione trasversale dell'addome fetale; ben evidente il funicolo che dall'inserzione placentare raggiunge il feto. La placenta si osserva sulla parete anteriore destra dell'utero.

o un'amniocentesi tardiva per la valutazione della maturità fetale. L'accurata localizzazione della placenta e della posizione fetale riduce infatti notevolmente il rischio fetale e materno.

Le emorragie che si verificano nella 2^a metà della gestazione pongono assai spesso il sospetto di una previetà placentare: ecograficamente è possibile riconoscere una placenta previa dalla XXV settimana di amenorrea. Infatti alla XVI settimana la placenta copre per metà la cavità uterina, mentre andando avanti fino al termine, la copre per 1/3 o per 1/4. La relazione originale fra utero e placenta cambia nel corso della g. in rapporto appunto alla distensione del segmento inferiore. Da ciò assai spesso le placente diagnosticate basse nei primi mesi di g., ad un esame successivo durante l'ultimo mese appaiono localizzate più in alto. Se è presente un sanguinamento vaginale nel III trimestre e l'esame ecografico esclude la previetà placentare è possibile ipotizzare con diagnosi indiretta un distacco di placenta. Occasionalmente viene identificato un coagulo ematico retroplacentare che appare come uno spazio vuoto tra placenta e parete uterina.

L'introduzione della tecnica con «scala dei grigi» permette oggi uno studio più particolareggiato dell'anatomia e della fisiologia fetali. Infatti le scansioni trasverse eseguite a diversi livelli del tronco possono dimostrare, in aggiunta alle immagini del soma scheletrico, anche precisi dettagli riguardanti organi quali il cuore, i polmoni, lo stomaco, le anse intestinali, il fegato, i reni, la vescica e talvolta il sacco serotale. Si aprono così possibilità insperate alla diagnosi di grossolane alterazioni morfologiche, di malformazioni congenite degli organi interni o addirittura di caratteristiche fisiologiche legate

al sesso. Come è già dimostrato da alcuni AA. (Korsof e coll.) le malformazioni evidenziabili con l'ecografia sono:

- 1) alterazioni del tubo neurale: a) anencefalia, b) idrocefalia, c) spina bifida, d) mielomeningocele;
- 2) acondroplasia;
- 3) focomelia;
- 4) sirenomelia;
- 5) sindrome di Pott o agenesia renale e vescicale;
- 6) ascite fetale;
- 7) onfalocoele;
- 8) trasposizione dei grossi vasi.

Appare quindi possibile suddividere il contributo dell'esame ultrasonico in g. in almeno due tipi di interventi, uno diretto e uno indiretto. Il primo attiene alla percezione diretta di eventi patologici quali le alterazioni anatomiche materne che abbiano una ripercussione sul feto (ad es. tumefazione del piccolo bacino); ad una valutazione di patologia fetale sospettata sulla base di segni indiretti (alterazione del volume uterino, dei valori dell'estriolo e HPL, dell' α_1 -fetoproteina) o sulla base di dati anamnestici (insufficienza placentare primitiva; isoimmunizzazione maternofetale; metrorragie della 1^a e della 2^a metà di g.).

L'intervento indiretto, invece, è quello che si ottiene in tutte le condizioni in cui sia necessario eseguire l'amniocentesi o altre metodiche diagnostiche quali ad es. l'amniografia che pure si avvale, per l'introduzione dell'ago, dell'apporto ecografico.

Infine l'ecografia interviene indirettamente nel permettere di rilevare gli effetti, manifestantisi come ipotrofia fetale, laddove eventi sociali o patologici producano un ritardo nell'accrescimento intrauterino.

Bibliografia

- Ianniruberto A., Destro F., Ceccarello L. P., *Il sonar in ostetricia e ginecologia*, 1974, Verduci, Roma.
 Karp L. E. et al., *Obstet. Gynecol.*, 1977, **50**, 589.
 Kobayashi M., *Illustrated Manual of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 1977, IGAKU Shoin, Tokyo.
 Levi S., *Diagnostic par ultrasons en gynécologie-obstétrique*, 1972, Masson, Paris.
 Levine S. C. et al., *Clin. Genet.*, 1978, **14**, 133.
 Oliva L., *Manuale di ecotomografia*, 1977, Piccin, Padova.
 Taylor K. J. W., *Atlas of Gray Scale Ultrasonography*, 1978, Churchill-Livingstone, London.

STEFANIA SPECIA E ANNA MARIA DI BLASIO

AMNIOCENTESI

Uno dei presidi diagnostici più largamente diffusi nella ostetricia moderna è sicuramente rappresentato dall'esame del liquido amniotico. Con il termine amniocentesi si vuole indicare la metodica con cui si rende possibile il prelievo di liquido amniotico direttamente dal sacco ovulare.

Poiché il celoma extraembrionario è presente fino alla X settimana, e occupa insieme con il sacco ovulare la cavità uterina, è anatomicamente difficile poter eseguire questa metodica prima della XIV settimana. Inoltre anche l'organogenesi si completa intorno a tale epoca: condizione da tener presente, considerando che per esperienze condotte su animali si è potuto vedere come l'amniocentesi possa indurre, in queste fasi precocissime, possibili effetti teratogeni sul feto (Garzetti, 1976).

Malgrado l'amniocentesi compaia in letteratura verso la fine del secolo XIX, è soltanto nel 1919 che trova la sua prima applicazione clinica in un caso di polidramnio, estendendosi poi sempre più diffusamente dal 1930 in poi.

Solitamente si distingue, per le differenti indicazioni, un'amniocentesi precoce, quando la si effettui intorno alla XIV settimana, generalmente per un sospetto di patologia congenita, ed un'amniocentesi tardiva, effettuata in genere in epoche successive alla XXI settimana, generalmente per il sospetto di sofferenza fetale.

Tecnica

Lo strumentario necessario per poter eseguire l'amniocentesi è estremamente semplice. È sufficiente generalmente un ago da siringa oppure un ago-cannula munito di mandrino (lunghezza 10 cm, diametro 0,7 mm ca.), una siringa da 10 ml, provette in plastica o in vetro opportunamente abbrunate per riparare la bilirubina dall'azione degradante della luce. Più importanti sono le precauzioni di sterilità onde evitare la comparsa di amniotiti.

Ausilio fondamentale per l'esecuzione di un'amniocentesi è diventata la localizzazione placentare. Questa è possibile o mediante l'impiego di ultrasuoni (ecografia), o mediante scintigrafia placentare con uso di radioisotopi, oppure ancora mediante termografia o radiografia con raggi X molli. Fra tutte, l'ecografia presenta degli indiscussi vantaggi sia per l'innocuità della tecnica sia per la localizzazione oltre che della placenta anche delle parti fetali, della cavità amniotica e quindi del luogo ove è più opportuno eseguire l'amniocentesi. La scintigrafia placentare invece, eseguibile generalmente con Indio 131, dà un'immagine ben definita della placenta ma lascia all'abilità dell'esecutore il ritrovamento del punto addominale più indicato per la puntura. Inoltre l'impiego di radioisotopi non può essere utilizzato se non per amniocentesi tardive.

La via preferita per poter effettuare la puntura del liquido amniotico rimane quella addominale (fig. 41), malgrado altre vie, attraverso la vagina, con puntura nel fornice anteriore o posteriore, siano state sperimentate. Generalmente nell'esecuzione dell'amniocentesi si procede alla puntura con penetrazione della cute addominale e dell'utero nel luogo in cui si è certi di evitare la placenta e il feto. Dipende soprattutto dall'abilità dell'operatore riuscire a percepire manualmente il passaggio dell'ago attraverso i vari tessuti fin nel sacco amniotico. È importante che l'ago non subisca movimenti ondulatori soprattutto per evitare che, giunto a contatto del sacco amniotico, abbiano a prodursi estese lacerazioni o si leda la pla-

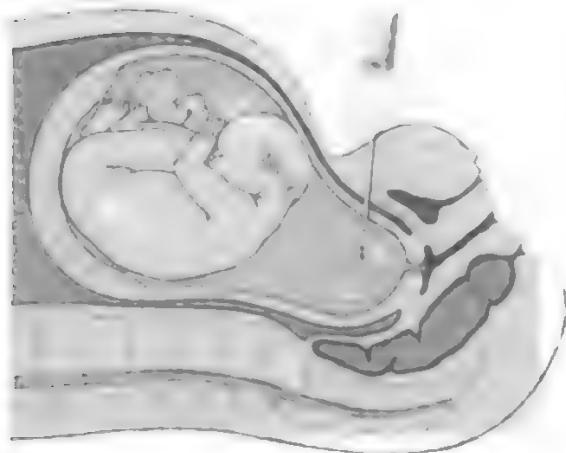


Fig. 41. Disegno schematico che illustra la tecnica di amniocentesi sovrapubica.

centa. Penetrati nella cavità amniotica è opportuno che il liquido amniotico venga prelevato lentamente. Normalmente, dalla XIII settimana fino alla XXIV ca. non si estraggono più di 15 ml, onde evitare che l'alta velocità di aspirazione possa produrre contrazioni uterine spesso irrefrenabili (Garzetti, 1976).

Dopo la XXIV settimana si può già localizzare palpatariamente la posizione fetale: diventa pertanto possibile eseguire l'amniocentesi tenendo fermo con la mano il feto. Il luogo di esecuzione può essere sia sovrapubico che dislocato in qualsiasi altra parte del quadrante addominale. Ove si proceda ad un'amniocentesi sovrapubica si deve agganciare con una mano la testa fetale spostandola verso l'alto e inserire l'ago sopra il pube nella sacca amniotica che si è venuta a formare tra la testa fetale e il polo inferiore delle membrane. Analogamente, con la stessa tecnica, si può eseguire amniocentesi in posizione retro-ombelicale del feto, oppure utilizzando qualsiasi spazio vicino o fra gli arti fetali, raccogliendo il liquido amniotico antistante l'addome fetale. Per ottenere questa manovrabilità del feto è opportuna una particolare distensione della parete uterina. Da ciò l'utilizzazione di farmaci che ne consentano un opportuno rilasciamento.

Eseguito il prelievo amniotico è opportuno estrarre lentamente l'ago onde evitare ancora una volta la possibilità di lacerazione del sacco amniotico. Ad amniocentesi compiuta è opportuno tenere sotto controllo il battito cardiaco fetale per almeno 30 min così come è opportuno valutare le condizioni materne, ad es. mediante prelievo di sangue materno, eseguito appunto 30 min ca. dopo l'amniocentesi per ricercarvi l'eventuale presenza di globuli rossi fetali entrati nel circolo materno (test di Kleihauer): ciò per essere certi che non si siano verificate eventuali emorragie fetomaterne dovute a inavvertita perforazione placentare. Analogamente è di una certa utilità, la possibilità di misurare variazioni dell' α_2 -feto-proteina nel siero materno prima e dopo l'amniocentesi, considerato che l'aumento di questa proteina presenta lo stesso significato della positività del test di Kleihauer.

Indicazioni

La disponibilità di quadri ecografici sempre più precisi e definiti, ha reso prima possibile e poi agevole l'esecuzione di amniocentesi in epoche sempre più precoci della g., aggiungendo quindi, alle indicazioni per la diagnosi di salute fetale, anche quelle di tipo eugenico, volte a favorire una precoce diagnosi prenatale di malattie da alterazioni cromosomiche o geniche, o di sindromi malformative legate a meccanismi più complessi. Fra le indicazioni più frequenti per l'amniocentesi troviamo: l'età materna superiore a 35-38 anni, il riscontro in uno dei genitori di alterazione cromosomica o di mosaicismi, la presenza nelle famiglie dei due coniugi di un soggetto affetto da malattie da aberrazione cromosomica, o da difetti di enzimi, o di altre strutture (ad es. emoglobina), l'eterozigotia certa di ambedue i genitori o di almeno uno di essi per fattori eterosomici e infine la presenza nella famiglia di casi con sindromi di sviluppo difettoso del tubo neurale (A. Serra, 1975; Albert e Gerbie, 1977; Henry et al., 1978). L'importanza di queste indicazioni per l'amniocentesi precoce appare più chiara dall'esame dei valori riportati in letteratura:

- 50% età;
- 30% progressiva malformazione o presenza di alterazioni cromosomiche;
- 15% errori del metabolismo;
- 5% difetti del canale neurale.

Per ognuna di queste indicazioni la coltura di cellule prelevate dal liquido amniotico produce, in 15-20 giorni, cloni cellulari in attiva moltiplicazione, sufficienti per la determinazione del cariotipo (tv.) o per la produzione di cellule sufficienti per la determinazione biochimica di deficit enzimatici. L'identificazione di difetti del canale neurale diventa invece assai facile mediante dosaggio

dell' α_1 -fetoproteina (v. sotto) nel liquido amniotico (Steward, 1975).

In questi ultimi tempi si sta perfezionando la tecnica per la diagnosi prenatale di emoglobinopatie (v.) mediante prelievo del sangue fetale (Kan, 1977), così come viene sempre più proposta l'esecuzione di amniocentesi anche per la diagnosi di malattie infettive come toxoplasma e rosolia: in quest'ultimo caso, il riscontro del virus nel liquido amniotico e/o la presenza di IgM specifiche hanno grande valore diagnostico.

Per le amniocentesi tardive le indicazioni sono diverse; più frequenti generalmente quelle inerenti alla diagnostica di eventuale sofferenza fetale, o alla precisazione dell'epoca gestazionale o ancora all'accrescimento fetale.

Tra le prime è notorio l'impiego dell'amniocentesi nella patologia dell'isoimmunizzazione maternofetale in cui il dosaggio della bilirubina amniotica consente una valutazione molto attendibile della reale emolisi fetale.

Per quanto riguarda la diagnosi di epoca gestazionale la colorazione delle cellule amniotiche con blu Nilo consente una diagnosi di settimana sicuramente valida ai fini clinici, soprattutto nelle epoche più tardive di g.

L'accrescimento fetale e la maturità polmonare del feto, condizioni cliniche sempre più importanti nelle g. a rischio, rappresentano naturalmente indicazioni assai frequenti per un'amniocentesi tardiva. Sono soprattutto le g. più rischiose quelle che richiedono un espletamento del parto prima del termine, quando tuttavia il feto abbia già raggiunto delle buone possibilità respiratorie. In tal senso, dal momento che i surfattanti degli alveoli polmonari del feto, veicolati dal liquido tracheale, si riversano nel cavo amniotico, è possibile, mediante il dosaggio delle lecitine e sfingomieline (v. sotto), percepire se sia avvenuta o meno la maturazione polmonare del feto. Infine il dosaggio della creatinina amniotica, giunta all'amnio dopo essere stata escreta attraverso le vie urinarie del feto, riflette un parametro assai valido di accrescimento somatico del feto.

Rischi e controindicazioni

I rischi derivanti dall'amniocentesi possono essere sia di tipo materno che di tipo fetale, inerenti sia alla morbidità che alla mortalità, differenti nell'incidenza e nelle conseguenze in rapporto all'epoca di g.

Precauzioni, volte a limitare il rischio generico da amniocentesi precoce, consistono nell'evitare l'esecuzione della metodica nei casi in cui si siano avuti aborti spontanei per incontinenza cervicale o comunque senza averne prima corretto il difetto chirurgicamente. O ancora nei casi in cui siano presenti fibromi o quando con l'ecografia si noti la presenza anteriore della placenta. Gran parte del rischio, come si può dedurre dalla letteratura, dipende soprattutto dall'impossibilità o difficoltà, in epoche precoci, a localizzare preventivamente o durante l'esame la posizione della placenta. Molti degli aborti erano infatti dovuti ad involontaria o inavvertita perforazione della placenta con conseguente emorragia e morte del feto. Secondo i dati di Emery (1973) l'amniocentesi eseguita senza l'ausilio scintigrafico implicava nel 22,2% dei casi la ripetizione dell'esame o comunque l'estrazione di sangue placentare, segno quindi di perforazione di qualche vaso della placenta. Quest'ultimo rischio, con le nuove tecniche ecografiche, oggi incide complessivamente per l'1% dei casi. Anche la possibilità di una emorragia fetomaterna in casi di incompatibilità maternofetale, capaci di determinare o aggravare una precedente isoimmunizzazione, trova oggi un valido presidio preventivo nella somministrazione di immunoglobuline

specifiche anti-D (200 µg) subito dopo l'esecuzione dell'amniocentesi.

La possibilità di traumatizzare il feto mediante puntura con l'ago viene anche essa scongiurata quando l'amniocentesi venga effettuata sotto opportuno controllo ecografico. Considerando questi rischi e la possibilità di ridurli, appare chiaro che il rischio totale di un'amniocentesi precoce è notevolmente ridimensionato: generalmente esso si aggira intorno all'1%. Tale cifra tuttavia appare notevolmente più confortante quando si consideri che generalmente la g. in cui viene eseguita un'amniocentesi precoce concerne donne con età superiore ai 38 anni, gravide già di per sé considerate a rischio. Ora tenendo conto che le g. in questa età incorrono in un rischio totale di ca. l'1,9%, ne deriva che l'incidenza di rischio dell'1% dell'amniocentesi è notevolmente inferiore al rischio generico che comunque si ha nella maggior parte di donne che si sottopongono ad amniocentesi precoce. Un motivo questo di particolare conforto che spinge a promuovere con maggiore capillarità la diffusione di questa tecnica, assai più di quanto non si faccia oggi nella diagnosi precoce di malattia congenita (Philip e Young, 1976).

Per quanto riguarda le amniocentesi tardive vediamo come le amniotiti, il rischio più frequente negli anni passati, rientrano ora nello 0,2% dei casi, e ciò soprattutto per l'ausilio fornito dall'impiego degli antibiotici. Malgrado ciò esistono ancora oggi dei casi in cui si possono formare degli ematomi miometriali o sottocutanei materni, che tuttavia possono essere considerati accidenti del tutto accessori, non inficianti o modificanti in senso patologico l'evoluzione della g. Anche la stessa rottura delle membrane, i parti prematuri, il distacco di placenta inavvertitamente lesa, la traumatizzazione del feto, possono essere enumerati come inconvenienti rari, spesso connessi alla tecnica ed all'abilità di esecuzione della amniocentesi.

Bibliografia

- Albert B., Gerbie M. D., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, **15**, 158.
 Emery A. E. A., *Antenatal Diagnosis of Genetic Diseases*, 1973, Churchill-Livingstone, Edinburgh.
 Fairweather D. V. L., Eskes T. K. A. eds., *Amniotic Fluid. Research and Clinical Application*, 1978, 2 ed., Excerpta Medica, Amsterdam.
 Galjaard H., *Cytogenet. Cell Genet.*, 1976, **16**, 453.
 Garzetti G. G. et al., *Aggiorn. Clin. Ostet. Ginecol.*, 1976, luglio.
 Ghik L., Kulovich M. V., *Clin. Perinatol.*, 1974, **1**, 125.
 Golbus M. S. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1979, **300**, 157.
 Henry G. P., Peakman D. C., Robinson A., *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1978, **9**, 569.
 Kan Y. et al., *Lancet*, 1977, **1**, 269.
 Milunsky A., Atkins C., in Hook E. B., Porter I. H. eds., *Population Cytogenetics: Studies in Humans*, 1977, Academic Press, New York.
 NICHD (National Registry for Amniocentesis Study Group), *J.A.M.A.*, 1976, **236**, 1471.
 Omenn G. S., *Science*, 1978, **200**, 952.
 Philip E., Young M. D., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, **15**, 495.
 Serra A., *Prog. Med.*, 1975, **18**.
 Steward C. et al., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, **82**, 257.
 Wiermeijer M. F., Sachs E. S., *J. Med. Genet.*, 1976, **13**, 182.

GIUSEPPE GIOIE GARZETTI E ANGELO SERRA

ALFA₁-FETOPROTEINA

Dopo l'albumina, l' α_1 -fetoproteina (AFP) è la proteina presente in maggior quantità nella circolazione fetale.

Si tratta di una α_1 -globulina, costituita da una singola catena polipeptidica, con un contenuto in carboidrati pari al 3,4% ca., con un p. m. di 64.000 ed un'emivita di 3-5 giorni. Questa globulina, sintetizzata dal fegato fetale e nel siero dell'adulto, è riscontrabile soltanto in corso di alcune condizioni patologiche (v. ONCOFETALI ANTIGENI).

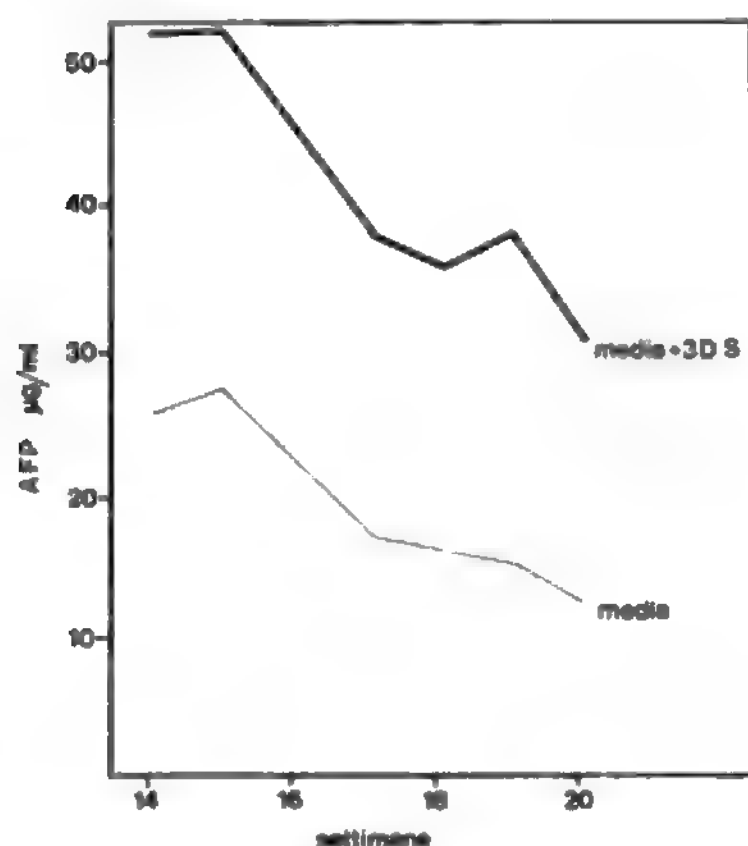


Fig. 42. Variazioni delle concentrazioni di AFP nel liquido amniotico secondo l'età di gestazione. (Da Johansson et al., modificata e ridisegnata).

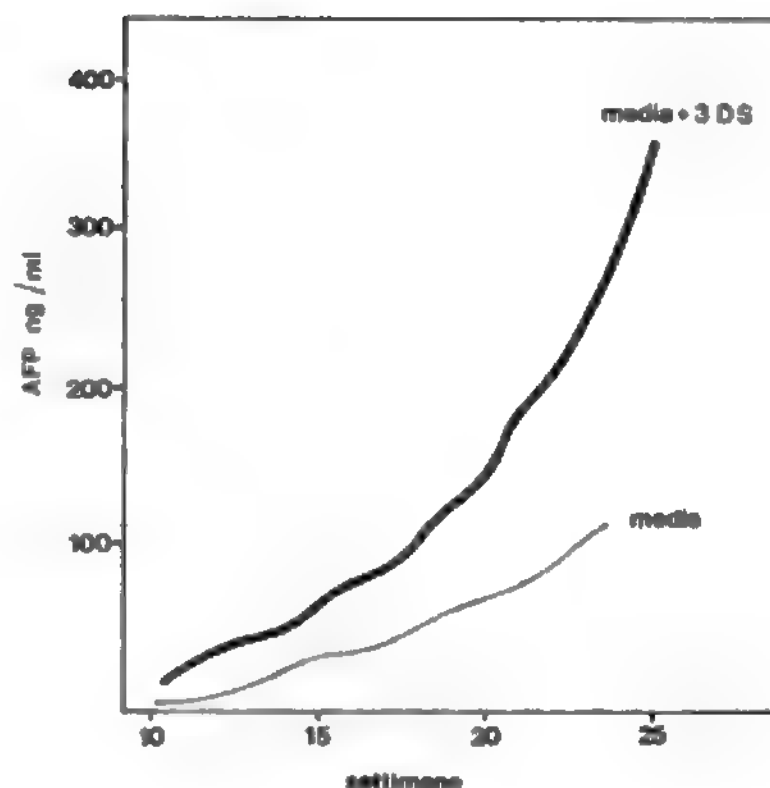


Fig. 43. Variazioni delle concentrazioni di AFP nel siero materno secondo l'età di gestazione. (Da Johansson et al., modificata e ridisegnata).

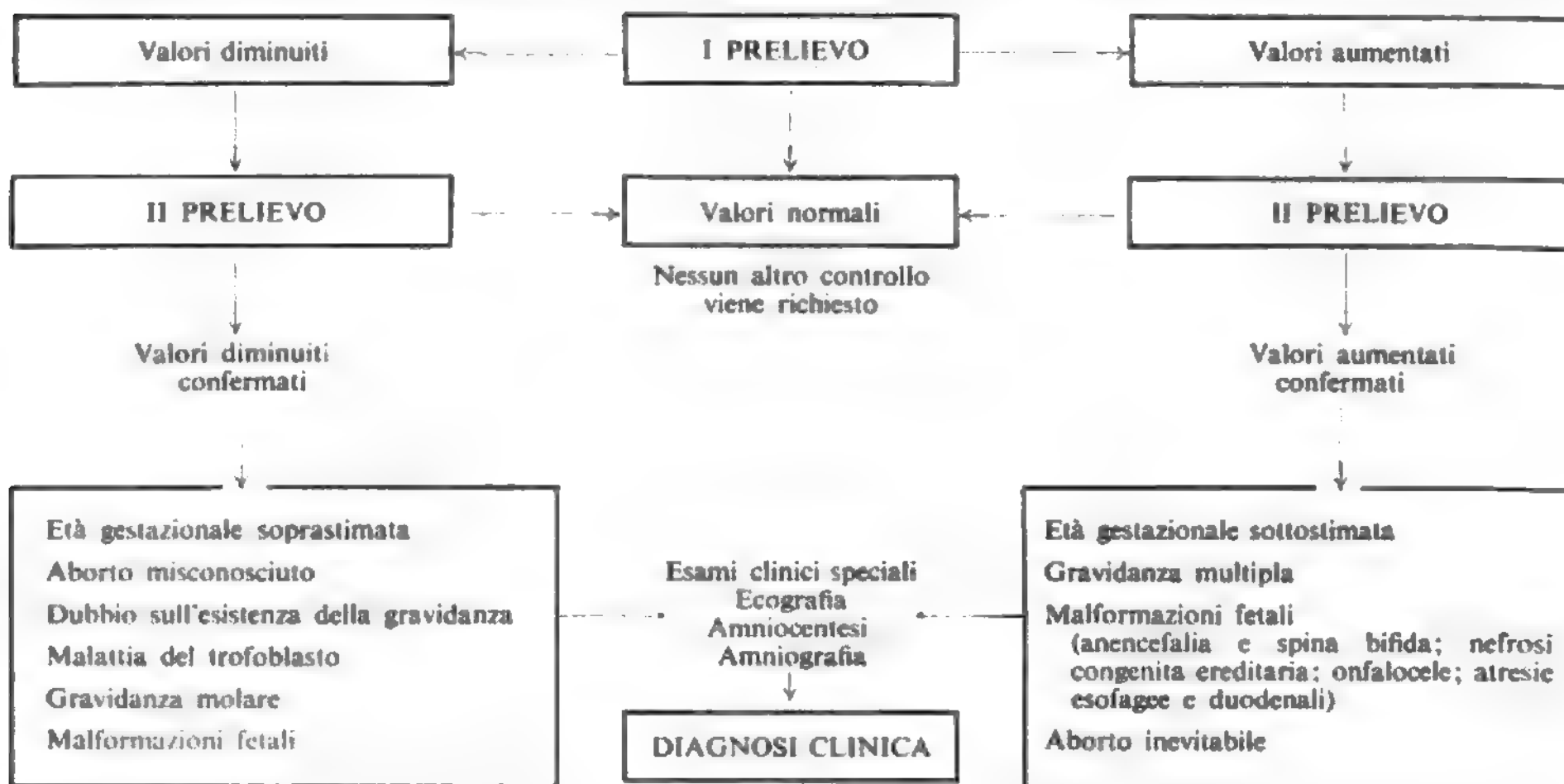
La concentrazione di AFP nel siero materno, durante la gestazione, dipende in parte dalla quantità totale di AFP prodotta dai sistemi epatici fetali, e in parte dall'area di diffusione fetomaterna disponibile per gli scambi. Dal fegato fetale l'AFP passa nel circolo materno direttamente, attraverso la placenta, o viene « riassorbita » dal liquido amniotico dove giunge con le urine fetali.

In corso di alcune gravi malformazioni fetali (anomalie del tubo neurale) si può avere un aumento della concentrazione

di AFP nel liquido amniotico e nel siero materno, mentre i valori nel siero fetale rimangono nella norma.

Il dosaggio dell'AFP ha assunto sempre maggior interesse clinico; esso viene oggi eseguito con metodiche radioimmunologiche dotate di grande sensibilità. Nel siero fetale è possibile dosare l'AFP dal 29° giorno dopo il concepimento fino alla XX settimana di gestazione, con un picco (2-4 mg/ml) tra la XII e la XV settimana. Nel liquido amniotico, invece, i valori massimi si registrano intorno alla XII-XIV settimana

TAB. XI. SPETTRO DELLE POSSIBILITÀ DIAGNOSTICHE DEL DOSAGGIO DELL'ALFA₁-FETOPROTEINA



(25-45 $\mu\text{g/ml}$) per scendere poi a 3-25 $\mu\text{g/ml}$ intorno alla XX settimana e 0,5 $\mu\text{g/ml}$ a termine (fig. 42).

Nel siero materno l'incremento inizia tra l'VIII e la XV settimana, ma un brusco e significativo aumento è evidente alla XXV con un picco alla XXVIII-XXXII settimana (100-600 ng/ml) (fig. 43). Segue quindi un graduale decremento fino al termine.

Il dosaggio dell'AFP nel liquido amniotico e nel siero materno trova applicazione clinica nel valutare eventuali gravidanze multiple, malformazioni fetali o errori di calcolo sull'età della gestazione; è infine parzialmente prognostico per l'evoluzione della stessa nei casi di pregresse perdite ematiche. Del tutto recentemente è stata descritta la possibilità di valutare, mediante il dosaggio dell'AFP nel siero materno, l'entità dello scambio ematico fetomadre in puerpere isoimmunizzate.

Il dosaggio dell'AFP sierica materna viene consigliato dopo la XV settimana.

Esso infatti assume maggior significatività nel periodo in cui si ha la massima produzione della proteina. Qualora risulti alterato in eccesso o in difetto (anche ad un controllo eseguito a distanza di alcuni giorni) si prospetterà uno spettro di possibilità diagnostiche che viene schematizzato nella tab. XI.

Bibliografia

- Brock D. J. H., in Littlefield J. W., Degrondey J. eds., *Birth Defects*, 1978, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 319.
 Ferguson-Smith M. A., Vince J. D. et al., *World Congress Hum. Genet.*, Mexico City, 1976, Abstract, 168, p. 70.
 Goldberg M. F., Oakley G. P., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133, 126.
 Jandial V. et al., *Br. Med. J.*, 1976, 2, 22.
 Johansson S. G. O., Kjessler B. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1977, Suppl. 69, 20.
 Kjessler B. et al., *Lancet*, 1975b, 11, 553.
 Kjessler B., Johansson S. G. O. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1977, Suppl. 69, 25.
 Seppala M., in Fairweather D. V. I., Eskes T. K. A. eds., *Amniotic Fluid. Research and Clinical Application*, 1978, 2 ed., Excerpta Medica, Amsterdam, p. 297.

GIOVANNI LALENTI E GIOVANNIBATTISTA SERRA

RAPPORTO LECITINA/SFINGOMIELINA

L'espansione del polmone fetale alla nascita è resa possibile solo quando la tensione superficiale a livello degli alveoli venga ridotta dalla presenza di sostanze tensioattive (*surfactant*). Ciò trova conferma nell'assenza appunto del *surfactant* nei neonati morti per sindrome respiratoria. Il *surfactant* è un complesso lipoproteico composto principalmente da lecitina-dipalmitoica, la cui sintesi sembra avvenire a livello alveolare da pneumociti di II ordine.

Nel polmone umano i sistemi enzimatici deputati alla produzione dei lipidi surfattanti sono 2: quello della fosfocolinagliceride-transferasi e quello della metil-transferasi. Il primo, ad azione sulla citidindifosfocolina, utilizza come donatore di colina un trigliceride dipalmitico; il secondo è capace di apportare alla fosfotidiletanolamina metili donati dalla S-adenosil-metionina sino alla sintesi di lecitina. Il sistema enzimatico della metil-transferasi agisce prevalentemente producendo lecitina palmitico-miristica. Il sistema fosfocolinagliceride-transferasico, produce prevalentemente lecitina dipalmitica. Dei due il primo sistema è attivo solo fino alla XXX settimana, epoca in cui inizia l'attività enzimatica del secondo sistema, assai più efficace su un piano maturativo.

Gluck e coll. hanno dimostrato che il tasso di lecitina nel liquido amniotico aumenta proporzionalmente con il progredire della g. Pertanto lo studio, mediante amniocentesi del liquido amniotico, può essere un indice indiretto

dell'attività enzimatica del polmone fetale. Va rilevato che a livello tracheobronchiale del feto esiste un flusso prevalente verso il liquido amniotico, sicché le lecitine e le sfingomieline secrete nell'alveolo vengono a ritrovarsi nel liquido amniotico. Sino alla XXVIII settimana la sfingomielina è quantitativamente preponderante rispetto alla lecitina. Tra la XXVIII e la XXX settimana il rapporto si modifica fino a raggiungere quello di 1/1 verso la XXXII settimana con una prevalenza poi della lecitina nelle settimane successive. Intorno alla XXXV-XXXVI settimana il rapporto lecitina/sfingomielina, nella casistica di Gluck e coll. appare uguale o maggiore a 2. Questo rapporto, confermato nei neonati, sembra essere ben correlato con il raggiungimento di uno stadio di maturità polmonare del feto, mentre valori inferiori ad 1,5 sarebbero indicativi di un'immaturità polmonare. Valori di lecitina/sfingomielina uguali o superiori a 2 sarebbero pertanto espressione di sicura maturità polmonare laddove valori più bassi indicherebbero stadi intermedi o, del tutto insufficienti, di maturazione polmonare.

La possibilità di studiare la maturità polmonare rappresenta sicuramente un valido supporto diagnostico soprattutto nelle g. complicate da patologia materna e/o fetale, ossia in quelle condizioni in cui la maturità polmonare avviene anticipatamente (rottura prematura delle membrane, ipertensione arteriosa cronica, gestosi, farmacodipendenza da oppiacei, alcuni casi di feti piccoli per l'età gestazionale) o ritardata (diabete, incompatibilità maternofetale). Inoltre sembra di un certo interesse la possibilità, affermata da alcuni AA., di poter influire farmacologicamente, mediante glicocorticoidi (idrocortisone, betametazone) e citicolina sulla maturità polmonare fetale, rendendo possibile, in quei casi in cui ciò sia necessario, espletare prematuramente il parto avendo anticipato la maturazione del polmone fetale.

Bibliografia

- Bellati U. et al., *Induzione di maturità polmonare nel feto prematuro*, in Atti 5° Congr. Naz. Soc. Ital. Ostet. Ginecol., Catania-Taormina, 22-25 ott., 1977.
 Clements J. A., *Pulmonary Surfactant Neonatal Respiratory Adaption*, 1966, Public Health Service Publ., Washington.
 Clements J. A., Platsker A. C. G. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286, 1077.
 Gluck L., Kulovich M. V., *Pediatr. Clin. North Am.*, 1973, 20, 367.
 Gluck L., Kulovich M. V. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 109, 440.
 Gordon Y. B., *Lancet*, 1978, 1, 677.

GIAN PAOLO PALLA E GIUSEPPE GIOELE GARZETTI

AMNIOSCOPIA

L'amnioscopia è una tecnica largamente diffusa, sia per la significatività dei risultati che essa consente, sia per la considerevole semplicità dell'esecuzione e per il basso costo che essa comporta.

Tecnica

La tecnica dell'amnioscopia consiste nella introduzione, attraverso il canale cervicale, di un apposito tubo amnioscopico che viene portato fino a contatto con le membrane amniotiche. Una sorgente luminosa posta all'interno del tubo consente quindi l'osservazione, per transilluminazione del liquido amniotico, e quindi la valutazione delle sue caratteristiche cromatiche.

Una volta inserito il tubo nel canale cervicale si procede all'osservazione controllando la posizione del tubo. Questo deve essere rivolto direttamente contro la parte presentata che deve costituire una parete di fondo, dietro alla falda di liquido in esame. Se l'amnioscopio non fosse correttamente posizionato, e posto troppo in basso, e non contro la parte

fetale, la falda esaminata risulterebbe troppo profonda ed il liquido potrebbe sembrare più scuro del reale, tanto da dare all'osservatore la sensazione di un liquido tinto. Inoltre è utile, durante l'osservazione, effettuare piccoli movimenti spingendo delicatamente l'amnioscopio in avanti e ritirandolo all'indietro. In tal modo, con un'escursione anche soltanto di pochi millimetri, si provoca uno spostamento degli eventuali fiocchi di vernice presenti nella falda di liquido. Ciò permette di evitare errori di interpretazione che i fiocchi stessi possono originare, apparendo scuri a causa della rifrazione luminosa mentre, spostandoli, è possibile identificare il caratteristico colore bianco che consente di confermare la valutazione del reperto.

Indicazioni

L'amnioscopia trova indicazione in tutte le g. ad alto rischio per il feto ed in particolare nel diabete mellito, nella gestosi, e nelle situazioni in cui comunque sia ipotizzabile una riduzione degli scambi diaplacentari. In questi casi l'amnioscopia può essere praticata già a partire dalla XXXIV settimana, ove esista una condizione cervicale favorevole, con ripetizione dell'esame periodicamente, ogni 4-5 giorni. Per quanto sia possibile che questo esame periodico, fatto così precocemente, possa indurre contrazioni uterine, vi sono mezzi terapeutici atti a limitare questo effetto indesiderato così da non renderlo particolarmente temibile. Altra indicazione è costituita dalla g. «sospetta oltre il termine»: l'amnioscopia consente di mantenere un controllo continuativo dello stato fetale senza ricorrere a ricoveri preventivi. Ancora è opportuno effettuare l'amnioscopia al momento dell'accettazione in sala parto sempre laddove tale indagine sia possibile. Tale accorgimento consente di disporre di una informazione retrospettiva su episodi di sofferenza fetale.

Da un esame critico della casistica riportata nella letteratura non emergono sostanziali controindicazioni all'esecuzione dell'amnioscopia con la sola eccezione del sospetto di previeta placentare.

I principali reperti ottenibili dall'amnioscopia possono così riassumersi.

1. *Reperto normale.* - Si rileva una falda di liquido limpido, d'aspetto talvolta biancastro per la presenza di vernice caseosa. Questa può essere agglomerata in grossi fiocchi oppure dispersa in forma quasi pulverulenta. La parte presentata non è necessariamente sempre visibile attraverso il liquido amniotico, potendo essere mascherata dalla presenza di molta vernice. Qualora attraverso il liquido amniotico, si tendano evidenti anche i capelli fetali, questo reperto permette una diagnosi di presentazione, di particolare utilità quando si abbia il dubbio sulla presentazione cefalica o meno.

2. *Reperti patologici.* - Riguardano la quantità del liquido amniotico e il colore. La diagnosi amnioscopica di polidramnio e soprattutto di oligoidramnio può però essere fallace: dipende infatti dallo spessore della falda anteriore che può non corrispondere alla reale quantità di liquido presente.

I reperti patologici tintoriali a carico del liquido amniotico possono invece essere di 3 tipi: nel primo, il liquido appare più o meno intensamente colorato in verde, come nella ipossia fetale. Anche i fiocchi di vernice tendono ad assumere, se presenti, colorazione verdognola.

Uno dei criteri più antichi infatti per giudicare dello stato di sofferenza fetale, oggi meglio precisato come *ipossia fetale*, è quello di riconoscere la presenza di meconio (v.) emesso dal feto nella cavità uterina. Una interpretazione patogenetica del fenomeno considera questa emissione di meconio come una reazione vasomotoria che il feto realizza quando si trovi di fronte ad una condizione di ipossia; in questi casi si ha iper-

tono simpatico che si traduce in vasodilatazione cerebrale associata ad una vasocostrizione splancnica, cutanea, muscolare e polmonare; rappresenta il tentativo estremo di ridistribuire tutto l'ossigeno disponibile a livello ematico a vantaggio dei parenchimi più direttamente vulnerabili. A tale vasocostrizione intestinale conseguirebbe un'accentuazione della peristalsi, responsabile dell'emissione del meconio, e quindi del viraggio tintoriale del liquido amniotico.

Un secondo tipo tintoriale, caratteristico dell'isoimmunizzazione Rh, è caratterizzato da sfumature giallastre del liquido amniotico carico di bilirubina.

Infine il terzo reperto patologico tintoriale può aversi nella morte fetale intrauterina dove il liquido può apparire rossastro, soprattutto se la morte risale a più di 48 h.

I rischi dell'amnioscopia sono costituiti dall'insorgenza di contrazioni uterine (v. sopra) e dalla possibilità di infezione. Quest'ultima può verificarsi soprattutto quando l'amnioscopia venga ripetuta frequentemente senza accurata sterilizzazione dello strumentario e senza una attenta disinfezione dei genitali materni.

Bibliografia

- Kuhli F., *Amniotic Fluid and the Early Detection of Foetal Hypoxia*, in Huntingford P. J., Hüter K. A., Saling E. eds., *Perinatal Medicine, Proc. 1° Eur. Congr.*, 1969, Academic Press, Berlin.
 Romanini C., *Il valore dell'amnioscopia nella valutazione dello stato fetale*, in Bompiani A. et al. eds., *Profilassi ostetrica e psicologica nella preparazione al parto*, 1975, Universo, Roma.
 Saling E., *Amnioscopia: premesse fisiopatologiche, tecnica, applicazione clinica*, in *Atti 1° Corso Naz. aggiornamento in medicina perinatale*, 1972, Minerva Medica, Torino, p. 103.

GIOVAMBATTISTA SERRA E CARLO ROMANINI

RADIODIAGNOSTICA IN GRAVIDANZA

Premessa

La radiodiagnostica in ostetricia, dati i particolari rischi che comporta, ha assunto un certo impulso soprattutto dopo l'affinamento tecnico che si è avverato intorno agli anni '30, con l'introduzione delle griglie mobili per la schermatura dei raggi diffusi e il miglioramento degli apparecchi e del materiale sensibile. Lo scopo della ricerca radiologica in ostetricia deve essere quello di portare un possibile contributo alla risoluzione di determinati quesiti, ai quali la clinica e altre indagini possano dare risposte incerte.

Rischio e possibili effetti nocivi embriofetali delle radiazioni ionizzanti nella radiodiagnostica ostetrica

Le radiazioni ionizzanti, che hanno fatto compiere tanti progressi alla medicina, possono però essere considerate come causa di un danno potenziale sugli esseri viventi. Tale danno radiobiologico, legato all'interazione dei raggi X con gli atomi che costituiscono la materia vivente, può essere suddiviso, a seconda del possibile effetto, in: *danno somatico* (che si può determinare nell'individuo che riceve l'insulto) e *danno genetico* (che si può manifestare nella discendenza attraverso mutazioni geniche e cromosomiche del patrimonio ereditario). Naturalmente in g. occorre considerare gli eventuali effetti lesivi sempre su più esseri viventi, ossia sulla madre e sull'embrione o feto.

Primo fattore da considerare è quello della dose realmente assorbita per un esame radiografico in g., da un lato dalle gonadi materne e fetali, dall'altro dall'irradiazione totale del prodotto del concepimento. Premettiamo che nella donna allo stato gravidico (e, allargando il concetto, allo stato fecondo) sono da abolire tutti gli esami radioscopici tradizionali per la notevole dose assorbita: in questo campo l'amplificatore elettronico di brillantezza ha portato una forte riduzione, a livelli da considerare praticamente privi di pericolo; però in radioscopia televisiva il tempo totale di esposizione non deve superare i tre minuti, se si vogliono conservare i vantaggi della riduzione di dose.

Per quanto riguarda gli esami radiografici, sono comparsi recentemente numerosi lavori di valutazione della dose assorbita dal prodotto del concepimento nel periodo terminale della g. Tali dati sono stati ottenuti con metodi di rilevamento e di misurazione diversi. Si possono desumere i seguenti valori medi nella g. a termine (Bewley e coll.; Moebius; Zanetti e coll.): in decubito ventrale, incidenza dorsoventrale, la dose assorbita dal feto è di 0,15 rad; è importante sottolineare, come faremo anche quando tratteremo della tecnica, che in decubito supino, incidenza ventrodorsale, la dose risulta maggiore; per la radiografia placentare 0,25 rad; per la radiopelvimetria dello stretto superiore 0,90 rad. Tali dosi relativamente basse erogate in radiodiagnostica ostetrica fanno escludere un danno somatico quale l'aborto (per provocarlo verso il ventesimo giorno occorrono ca. 2000 rad) o l'induzione di malformazioni, come la microcefalia, la spina bifida, la micromelia, il labbro leporino, lesioni del sistema nervoso (i cosiddetti *enfants des rayons*). Per tali eventi si parla sempre di dosi elevate, quali quelle erogate in radioterapia.

Per produrre sperimentalmente lesioni embrionari sugli animali (di piccola taglia) occorrono centinaia di rad. Il periodo più sensibile corrisponde ai primi stadi di sviluppo dell'embrione, alla fase dell'organogenesi.

Estrapolando sull'uomo, Russel considera che esiste un periodo critico che va dalla I alla VI settimana dopo la fecondazione. Tale periodo critico è tanto più pericoloso in quanto corrisponde al periodo in cui uno stato gravidico può ancora essere ignorato. Le esplosioni nucleari di Hiroshima e Nagasaki hanno dimostrato malformazioni in feti di donne gravide che si trovavano entro un perimetro di 1200 m dal centro dell'esplosione con dose di radiazione totale materna stimabile da 200 a 600 rad. Riguardo poi all'effetto oncogeno e leucemogeno delle radiazioni ionizzanti, possiamo dire che l'evenienza di un simile effetto implica una somministrazione di dosi notevoli (Vallebona). Nella letteratura radiologica e ostetrica ha avuto molto rilievo la comunicazione della Stewart, nel 1956, di un preteso aumento di incidenza di leucemie in bambini le cui madri avevano subito in gestazione esami radiologici; c'è da dire subito che in seguito l'A. si è in parte rieducata. La ricerca, non confermata da altri AA., è stata criticata perché partita con criterio retroattivo, rimontando cioè da soggetti leucemici, mentre sarebbe stato più utile procedere in senso contrario, studiando cioè il futuro di soggetti sicuramente irradiati in utero.

Court-Brown e coll., sempre in Inghilterra, hanno studiato 40.000 casi di irradiati in utero, trovando 9 casi di leucemia. In un gruppo campione di popolazione identico, non selezionato, la cifra d'incidenza di leucemia avrebbe dovuto essere di 10,5 (cifra quindi non differente dal punto di vista statistico). Thoms su 15.000 pelvimetrie non ha notato aumento di incidenza di leucemia e tumori. Tetti e Barbanti, su 142 nati dopo esposizione radiologica della madre in g., non hanno notato alcuna alterazione psicosomatica. Magnin su una serie di 5353 irradiati in utero, paragonati con un numero pari di controlli, conclude che limitare la radiodiagnostica agli ultimi mesi di g. con tecnica opportuna, porta ad un danno così minimo che non deve mai controindicare un esame giudicato necessario.

Riguardo poi ad un eventuale danno genetico le cose appaiono più complesse e hanno provocato degli allarmi, alcune volte sproporzionati, specie in ambienti non medici. Ricerche sperimentali, iniziate su moscerini *Drosophila* dal genetista Müller nel 1929, hanno dimostrato la possibilità da parte dei raggi X di provocare delle mutazioni nelle cellule della riproduzione, mutazioni paragonabili a quelle che si producono spontaneamente in tutte le specie viventi in milioni di anni e che sono state responsabili dell'evoluzione e della sopravvivenza, come dell'estinzione, di molte di queste. Tale azione mutagena, a carattere recessivo e che si trasmette secondo le leggi mendeliane, è stata studiata in numerose specie, animali e vegetali: il numero delle mutazioni indotte è proporzionale alla dose, seguendo una funzione lineare. Il concetto dell'esistenza di una soglia è controverso: modificazioni geneticamente significative in *Drosophila* si sono realizzate, ad es., con valori da 25 a 6000 rad, da 300 a 600 rad nei topi, ma solamente di 5 rad per alcune piante. Gli effetti di dosi relativamente basse, come quelle usate in radiodiagnostica, sono stati stimati teo-

ricamente dall'estrapolazione lineare degli effetti delle alte dosi, ma non sono stati dimostrati sperimentalmente nella serie animale.

Nella specie umana un analogo rischio genetico è del tutto verosimile; infatti non è nota alcuna diversità nel comportamento dei cromosomi delle varie specie. Però, allo stato attuale delle nostre conoscenze, approssimative, frammentarie, controverse, derivate dallo sviluppo teorico o induttivo di fenomeni elementari rilevati sperimentalmente a livello della radiobiologia molecolare, tale rischio non può essere documentato da osservazioni cliniche o statistiche dimostrative. È però necessario tener presente che non esiste, almeno in teoria, una dose soglia al di sotto della quale le radiazioni ionizzanti si possano considerare sicuramente innocue.

A conclusione di quanto abbiamo riportato, il rischio derivante dall'uso delle radiazioni ionizzanti deve essere senz'altro ammesso e calcolato; però non è stata stabilita una precisa relazione tra le dosi al di sotto dei 20 rad e gli effetti nocivi somatici e genetici sull'uomo. È sempre da considerare un « problema di dose » quello che deve distinguere il rischio nell'uso terapeutico da quello nell'uso diagnostico delle radiazioni stesse: generalmente più pericoloso il primo, meno pericoloso il secondo. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, pur tuttavia, sarà fondamentale raccomandazione mantenere le dosi assorbita in radiodiagnostica ai livelli più bassi possibili.

Per quanto riguarda più particolarmente la radiodiagnostica in ostetricia, è da escludere un danno somatico derivato dalle dosi che abbiamo sopra esaminato; se esiste deve essere attribuito solamente ad errori di metodica e tecnica. Per quanto invece riguarda il danno genetico dobbiamo procedere con più cautela e comportarci come se questo fosse comprovato anche con dosi molto basse. Infine è da tenere presente la particolare radiosensibilità dei tessuti fetali nei primi mesi di g.; ad una più grande attività riproduttiva (e quindi quanto più il tessuto è giovane) corrisponde una maggiore radiosensibilità. Negli ultimi mesi, invece, essa si può rapportare a quella del neonato.

Sarà pertanto necessario attenersi ad alcune particolari norme, raccomandate anche dal Comitato italiano per le protezioni radiologiche.

Prima del IV-V mese di g., evitare per quanto è possibile ogni esame radiologico; d'altra parte, prima di tale epoca, non vi sono molte indicazioni per un esame di g. non essendo in genere possibile una visualizzazione dello scheletro fetale. Dopo tale periodo l'esame dovrà essere programmato ed eseguito sempre in base ad una *precisa indicazione clinica e rifiutato in caso contrario*. Deve essere realizzato nelle condizioni tecniche quanto più precise e appropriate; si deve ridurre al massimo l'esposizione del feto, annullando anche esami ripetuti. Il rischio di un eventuale danno futuro può essere superato dalla considerazione che l'esecuzione dell'esame radiologico può avere importanza vitale per la madre e per il feto/i ed è legata alla soluzione di particolari situazioni che la g. o l'espletamento del parto possono presentare.

In questi ultimi anni si è assistito ad un progressivo estendersi delle tecniche di esame dell'utero gravido basate sull'impiego degli ultrasuoni (v. sopra: *ecografia in gravidanza*, col. 761); la motivazione principale di questo nuovo indirizzo sta nel fatto che gli ultrasuoni sembrano risultare del tutto innocui per il prodotto del concepimento.

Metodica e tecnica

L'esame dovrebbe essere generalmente completato in una sola seduta allo scopo di non sottoporre il feto ad un supplemento di radiazioni e, dato che la g. molte volte, per quanto concerne i reperti radiologici, è da considerare una condizione nella quale occorrerà dare un giudizio immediatamente.

Appropriati accorgimenti tecnici dovranno ridurre al minimo la dose somministrata: particolarmente utili a questo riguardo sono l'uso di filtri di Al con spessori di 1 o 2 mm applicati sulla finestra di uscita della cuffia; l'uso di collimatori ad apertura variabile che limitano il fascio radiante al campo strettamente indispensabile; la schermatura di quelle regioni che non sono comprese nel campo radiografico. Del tutto recentemente l'introduzione di nuovi tipi di schermi di rinforzo alle terre rare ha apportato una ulteriore considerevole riduzione della dose di esposizione ed aumento del valore diagnostico.

Riguardo poi alla metodica dobbiamo nettamente distinguere a seconda che si tratti di:

a) *Gravidanza relativamente iniziale* (dal IV al V mese): l'utero è ancora nella concavità sacrale. Sarà indicato far assumere alla donna una posizione supina ed usare una proiezione sagittale anteroposteriore, con raggio centrale qualche dito sopra la sinfisi pubica. Per meglio dissociare le fini parti scheletriche fetali dal massiccio sacrococcigeo materno è consigliabile un'incidenza obliqua di 25-30° in senso craniocaudale.

b) *Gravidanza inoltrata o a termine* (dal VI mese in poi): l'utero risale sempre più nella cavità addominale. È da preferirsi senz'altro la posizione prona della donna con proiezione posteroanterior; centrare circa alla IV lombare. I vantaggi, in confronto all'incidenza anteroposteriore, sono notevoli: il feto si avvicina di più alla pellicola (con minore effetto di ingrandimento e di deformazione) ed in parte si immobilizza; il liquido amniotico, l'intestino e le parti molli delle pareti addominali materne vengono compressi e spostati. Abbiamo già detto come la proiezione posteroanterior consenta anche una sensibile riduzione della dose radiante al feto, rispetto a quella anteroposteriore. Con tali norme, nella massima parte delle indicazioni sarà sufficiente l'assunzione di un solo radiogramma per porre un'esatta diagnosi e ciò con indubbio valore per la protezione del feto.

Passiamo ora ad illustrare le principali indicazioni della radiodiagnostica in ostetricia.

Diagnosi di gravidanza nei primi mesi di gestazione

Da quando le reazioni biologiche e immunologiche hanno fornito dei mezzi sicuri per la diagnosi precoce di g. (anche prima che sia possibile dimostrare radiologicamente parti scheletriche fetali) le indicazioni sono molto limitate; inoltre la particolare sensibilità all'irradiazione



Fig. 44. G. al IV mese di amenorrea: radiogramma del piccolo bacino in incidenza ventrodorsale, obliqua di 25° in senso craniocaudale. Con questa incidenza semiassiale, che dissocia le parti ossee materne, si delinea nella concavità sacrale l'immagine tenuemente opaca dell'utero gravido, con impronta a largo raggio sul contorno superiore della vescica (visibile all'esame diretto per il residuo urinario persistente dopo minzione prima dell'esame); nel contesto uterino sono apprezzabili fini parti scheletriche fetali (vertebre, costole, ossa della base cranica). (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

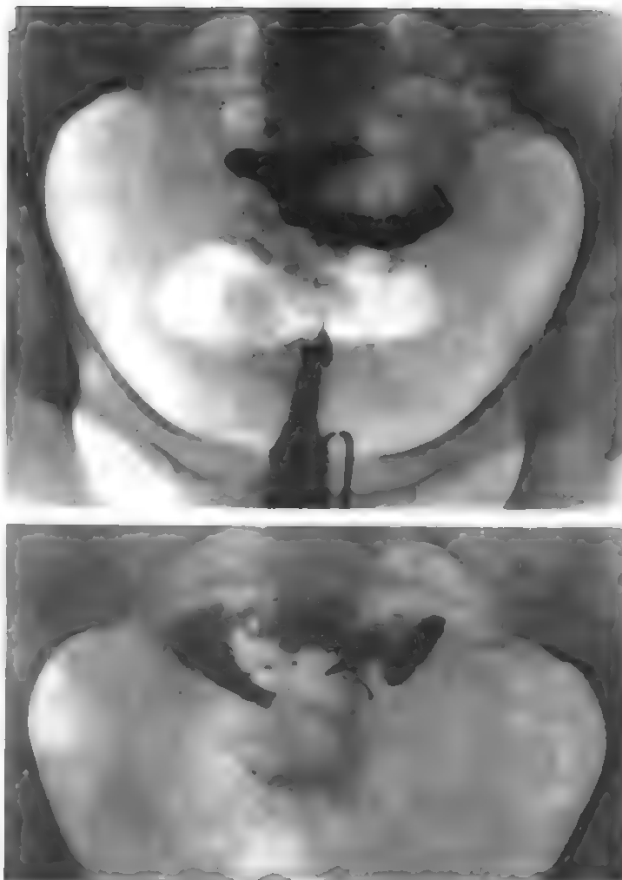


Fig. 45. Isterogrammi eseguiti in g. iniziali per errore di indicazione (mancato accertamento preliminare dello stato di g.). In alto: VI settimana; atonia del corpo a cui si contrappone un caratteristico ipertono della regione cervico-istmica; a sinistra, nella cavità uterina, immagine lacunare rotondeggiante a contorni netti, data dall'uovo annidato. Decorso successivo della g. normale. In basso: XI settimana; il difetto di riempimento appare più esteso, irregolare, frastagliato, a causa della superficie ondulata della decidua; anche dopo aver tolto l'isteroiniettore la cavità ingrandita e atonica permane opacizzata dal mezzo di contrasto, per lo spasmo della regione cervico-istmica; da notare l'iniezione della tuba di destra. Decorso successivo della g. normale. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

del prodotto di concepimento nei primi mesi deve indurci ad usare il metodo soltanto in casi eccezionali. Tali limitate indicazioni permangono per una diagnosi differenziale di mola vescicolare (in caso di dosaggi dubbi), miomi, tumori ovarici, g. extrauterina, morte intrauterina, quesiti legali.

Il feto diventa radiologicamente dimostrabile *in utero* quando la sua ossificazione sia tanto avanzata da poterne fare distinguere in modo sicuro segmenti scheletrici, nonostante la sovrapposizione e il relativo assorbimento delle parti materne e del liquido amniotico. È logico che la visibilità dello scheletro in un feto isolato, *in vitro*, sia molto più precoce.

L'apprezzamento del feto in utero è più dilazionato. Le prime immagini a comparire sul radiogramma sono quelle della colonna vertebrale, con aspetto a corona di rosario doppia per la duplicità parallela dei nuclei di ossificazione, le diafisi delle ossa lunghe con aspetto di fini bastoncelli, segmenti di ossa craniche di origine carti-

laginea (fig. 44). In pratica si può dire che l'apprezzamento del feto in utero è da ritenere probabile alla fine del IV mese; dopo il IV mese e mezzo (lunghezza 20 cm) deve essere considerato costante. Prima della fine del IV mese i reperti positivi si devono considerare eccezionali e dovuti ad un concorso di fattori favorevoli. In donne obese, in casi di polidramnio (come nelle g. multiple), una g. in normale evoluzione può essere radiologicamente esclusa solo al di là del V mese.

A complemento dell'esame diretto ricorderemo come il *metodo isterografico* può permettere la diagnosi di g. molto più precocemente, fin dalle prime fasi di sviluppo. Anche se il metodo, prima dell'introduzione dei test biologici e immunologici, veniva correntemente utilizzato, esso attualmente *deve essere abbandonato*. Lo stato gravidico rappresenta una netta controindicazione alla isterografia per il rischio di un danno meccanico, chimico e da parte delle radiazioni ionizzanti.

Il quadro, però, deve essere conosciuto per una tempestiva diagnosi e per l'immediata sospensione di un esame eventualmente iniziato per errore, per il mancato accertamento preliminare di uno stato gravidico. Si ha una totale atonia dell'utero a cui si contrappone uno stato ipertonico della regione cervico-istmica, che si presenta filiforme o addirittura apparentemente « saltata ». Tale fenomeno caratteristico della g. in atto può permettere una diagnosi differenziale da altre condizioni che determinano quadri intrauterini simili (polipi, fibromi sottomucosi, aborti interni). Il prodotto del concepimento si manifesterà nella cavità uterina come un difetto di riempimento vario a seconda dello stadio di accrescimento: lacunare, rotondeggiante, a tenaglia, a contorni frastagliati a causa della superficie ondulata della decidua (fig. 45).

Diagnosi di gravidanza nella seconda metà di gestazione

In tale periodo, data la costante visibilità radiologica dello scheletro fetale, l'esame trova numerose indicazioni. (Va peraltro rilevato che numerose e importanti informazioni sono oggi fornite dall'esame ecografico [v. sopra]). Saranno facilmente determinabili la *situazione*, la *presentazione*, la *posizione*, l'*atteggiamento*. A proposito di quest'ultimo aspetto, lo studio radiologico ha corretto la vecchia concezione che il feto si trovi fortemente curvo nella cavità uterina: il suo atteggiamento è molto più libero (fig. 46). È da ricordare infine l'evenienza non rara di un cambio di presentazione o di posizione, anche a termine di g. Una volta impegnata la parte presentata, tale possibilità praticamente scompare.

Altra indicazione può essere quella di stabilire lo *sviluppo del feto* quando i dati clinici e ecografici siano discordanti.

Classico è infatti il rilievo dei punti di ossificazione complementari del ginocchio (fig. 47, *in alto, a sinistra*): quello dell'epifisi femorale distale (nucleo di Béclard) e quello dell'epifisi tibiale prossimale (nucleo di Toldt). Il nucleo di Béclard sarebbe presente nella quasi totalità dei feti nati a termine (ca. il 95% dei casi); si può d'altra parte ammettere con Andreas che esso non ossifichi mai in feti al di sotto di 48 cm di lunghezza (3000 g di peso). Il nucleo di Toldt viene considerato rilevabile nell'ultimo mese di g. in ca. il 75% dei casi e, specie se di volume pari o superiore a quello di Béclard, può essere una prova di g. protratta. È da osservare che i reperti di tali nuclei, come di altri (carpo, epifisi prossimale dell'omero, apofisi coracoide), se sono possibili nel neonato, non sono sempre facilmente rilevabili in utero; la loro comparsa, poi, va soggetta ad ampie varia-



Fig. 46. G. a termine: radiogramma diretto dell'addome in incidenza dorsoventrale. Ben rilevabile il feto in situazione longitudinale, presentazione cefalica, vertice O.I.S.; tipico atteggiamento « libero » (colonna vertebrale lievemente incurvata; arti superiori e inferiori regolarmente flessi; testa allo stretto superiore in posizione intermedia tra estensione e flessione). Evidenti i nuclei epifisari distali femorali di Béclard e le fessure vascolari di Hahn dei corpi vertebrali fetale maturo). (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

zioni, anche nei limiti della norma, tralasciando le varianti legate al sesso e alla razza.

È stato anche attribuito valore alla determinazione, per il calcolo del volume fetale, della circonferenza della testa (*cefalometria*). Tali metodi però sono da considerare non del tutto sicuri e non scevri di possibilità di errori per la difficoltà di ottenere un costante parallelismo fra la testa fetale e il piano della pellicola radiografica. Altro metodo proposto è quello della *determinazione della lunghezza della colonna vertebrale fetale* (asse cefalopodale), con le opportune correzioni dell'ingrandimento e deformazioni radiografiche. Anche tale stima ci sembra in realtà piuttosto aleatoria.

Nella g. *protratta* la riduzione del liquido amniotico, spesso presente, porta ad un particolare atteggiamento del feto per cui gli arti appaiono ammassati in un polo e le pareti uterine non appaiono, come di norma, separate dai contorni fetali da uno spazio opaco dovuto al liquido amniotico (fig. 47, *in alto, a destra*).

Snow ha per primo osservato, in radiogrammi di feti a termine, una *linea di radiotrasparenza* che ne segue i contorni, linea dovuta al tessuto adiposo sottocutaneo. Tale linea, indicata dagli AA. anglosassoni come *fat line* e dagli AA. francesi come *ligne noire*, risulta particolarmente sviluppata in caso di macrosomia, specie sul dorso, sulle natiche e sui gomiti (fig. 47, *in basso, a sinistra*). Ma se tale stria complementare di radiotrasparenza può

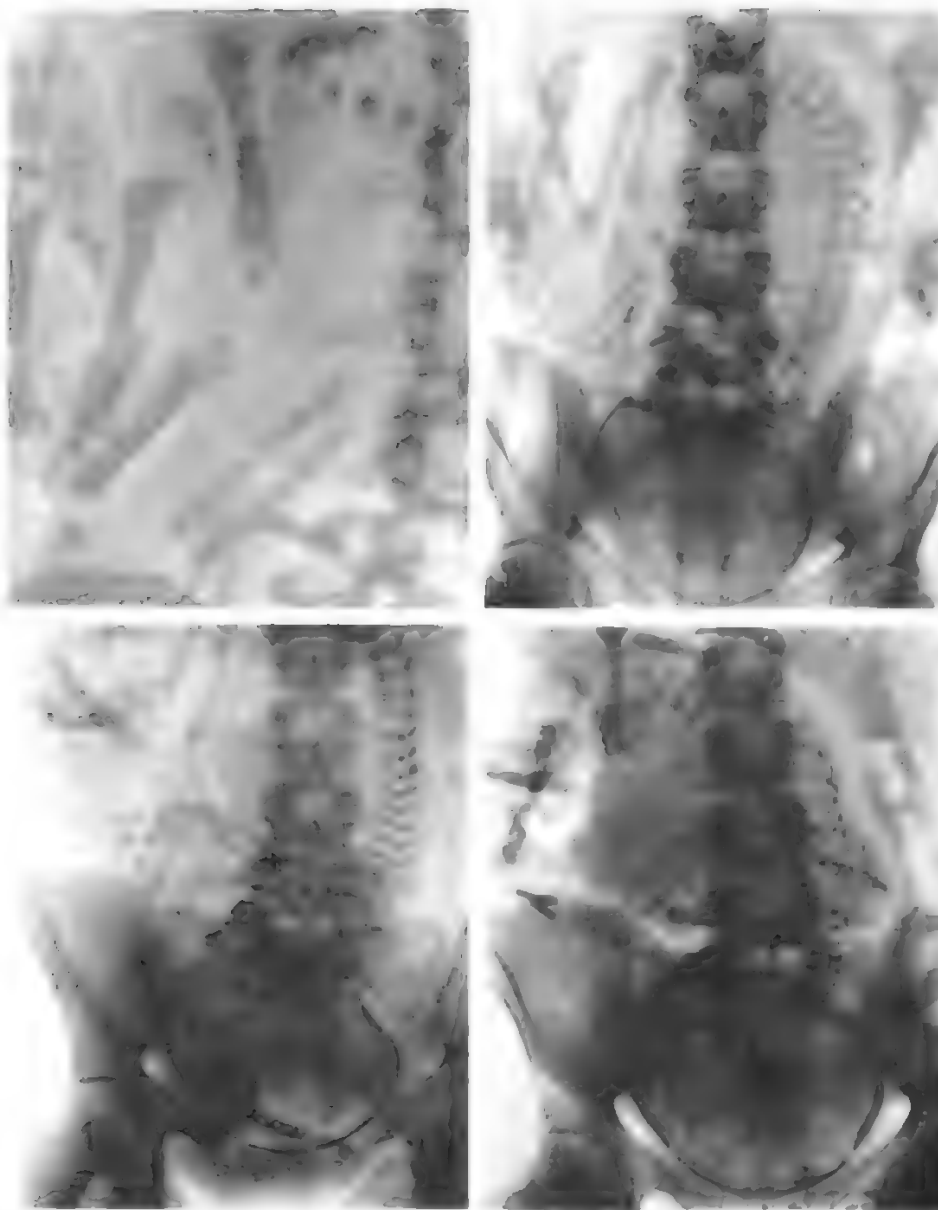


Fig. 47. *In alto, a sinistra*: particolare di radiogramma di g. oltre il termine, con feto ipermaturo, voluminoso, osservare i nuclei di ossificazione delle ginocchia (Béclard e Toldt) particolarmente opachi e sviluppati; nell'arto flessso si proiettano al di sopra della cresta iliaca materna i voluminosi nuclei astragalo e calcaneare. *In alto, a destra*: g. protratta con feto postmaturo; segni radiologici di oligoidramnio (atteggiamento ammassato «forzato» degli arti; sul contorno sinistro la colonna fetale appare particolarmente avvicinata alle anse intestinali materne); a carico della testa fetale iniziale accavallamento delle ossa della volta (falso Spalding), segno di sofferenza fetale. *In basso, a sinistra*: g. protratta con feto macrosomo (peso alla nascita g. 4350); oltre ai segni già descritti è bene apprezzabile la linea di maggiore trasparenza (di spessore superiore a 12 cm) lungo il dorso fetale: *fat line*. *In basso, a destra*: g. protratta con feto macrosomo (peso alla nascita g. 4550) in primipara attempata; la valutazione dell'aumento di sviluppo fetale è legata al rilievo di un complesso di dati come i nuclei di ossificazione delle ginocchia; l'aumento di spessore della *fat line*; l'ossificazione avanzata della calotta cranica; l'intensità uniforme degli archi e dei corpi vertebrali. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

essere indice di macrosomia fetale, difficilmente può essere presa in considerazione per la valutazione di un'eventuale postmaturità, come invece sostenuto da alcuni AA. che ne indicano un assottigliamento in tale evenienza.

In sostanza, per un giudizio radiologico e una concreta valutazione dello sviluppo del feto, non ci si dovrà rivolgere al rilievo di singoli particolari ma, piuttosto, al complesso di tutti i dati sopra esposti (fig. 47, *in basso, a destra*). Tale valutazione, anche se da considerare soggettiva e legata ad una lunga esperienza, può permettere una diagnosi in genere sufficiente ai fini pratici (Röbecchi).

Presentazioni anomale

La *presentazione cefalica in estensione primitiva* è stata per lungo tempo negata, ritenendosi che fosse sempre secondaria. Ma l'osservazione radiologica ha permesso di accertarne la reale esistenza, anche settimane prima del termine. In caso di necessità l'esame radiografico

potrà chiaramente porre una diagnosi differenziale tra le tre possibili varietà di estensione cefalica (bregma, fronte, faccia) con opportune indicazioni sul prognostico del successivo meccanismo del parto (fig. 48).

Anche precisa può essere la diagnosi radiologica di presentazione podalica con le sue varietà di atteggiamento degli arti inferiori: completa, incompleta, mista (fig. 49). È importante per l'accertamento anche di eventuali estensioni della testa che accompagnano talvolta la presentazione podalica e che possono essere causa di distocia.

Nella presentazione di spalla (situazione trasversa od obliqua) l'esame radiografico andrebbe eseguito quasi sistematicamente (Crainz) per una completezza e precocità di diagnosi che porterà ad una tempestiva condotta del parto; è noto come la mortalità fetale può raggiungere anche il 100% nei casi trascurati. L'indagine radiologica ha permesso poi di mettere in rilievo le *varianti di posizione del dorso*, specie le dorsosuperiori, prima ritenute eccezionali (fig. 50, *in alto*).



Fig. 48. G. a termine, presentazione di faccia mentoiliaca sinistra; deflessione cefalica completa; le orbite occupano il centro della presentazione, il mento sullo stesso piano serve da indice di posizione; colonna deflessa. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).



Fig. 49. G. presso il termine, presentazione podalica-natiche mista (un arto inferiore è esteso, l'altro flessa). La testa appare di profilo di norma leggermente flessa (la sua estensione può essere causa di distocia). (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

Dal punto di vista clinicoradiologico si distinguono tre classi fondamentali: dorsoanteriore o posteriore; dorso-superiore; dorsoinferiore, con tutte le varianti intermedie. Attraverso l'indagine di queste classi e relativi gruppi possiamo separare il concetto clinico di situazione trasversa od obliqua del feto da quello di presentazione di spalla, non essendo le due eventualità strettamente correlate.

Particolare cenno merita la varietà di atteggiamento del feto detta «a volo d'angelo» che comprende casi di dorsosuperiore, nei quali però la colonna vertebrale non si trova nel normale atteggiamento di flessione ventrale (fig. 50, in basso), bensì in un grado più o meno marcato di iperestensione; in queste varianti, raramente si può osservare una versione spontanea.

Da quanto sopra riportato si può concludere che la conoscenza, attraverso l'iconografia radiografica, di particolari quadri di situazione obliqua o trasversa, spesso di difficile obiettivazione all'esame clinico, potrà indurre in alcuni casi ad una maggiore oculata attesa, evitando interventi laparotomici talvolta intempestivi.

Gravidanza multipla

È una delle indicazioni tipiche e di indiscussa utilità della radiodiagnostica in g., dato che clinicamente la diagnosi è spesso incerta, specie in presenza del polidramnio che di regola l'accompagna e delle disposizioni fetali atipiche. Solo con il riscontro radiografico si può porre la diagnosi di certezza di g. con due o più feti, di grande importanza prognostica.

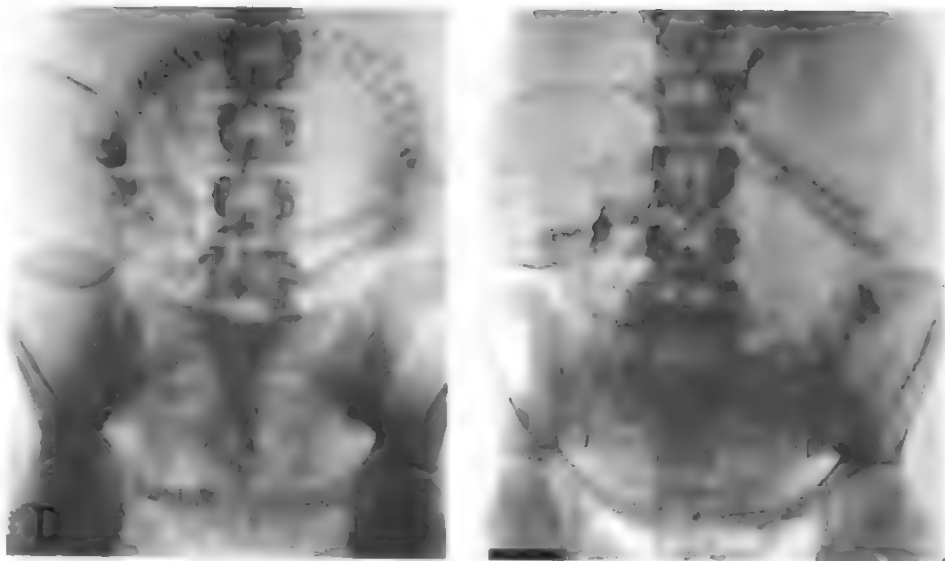
Nell'ultimo trimestre di regola la diagnosi non presenta difficoltà, avvalendosi di un'appropriata tecnica e, in caso di dubbio, anche di una proiezione laterale (figg. 51 e 52). L'interpretazione del radiogramma deve essere minuziosa per non commettere errori o in meno o in più: si dovrà prendere in attento esame la presenza di due o più teste con le rispettive colonne; sarà utile anche l'apprezzamento di altri particolari quali la disposizione, la situazione, la presentazione dei feti; tenere presente, in base a questi dati, un possibile uncinamento per poterlo prevenire. Particolari problemi possono crearsi per una diagnosi tempestiva di mostrosità doppie e della morte di un feto con conseguente schiacciamento e mumificazione dell'altro (feto papiraceo).

Gravidanza ectopica

I quadri saranno differenti a seconda dello stadio o sede di sviluppo. Nella g. *tubarica* è stata proposta l'indagine isterosalpingografica, ad eccezione delle forme acute dove tale ricerca è controindicata. Sono state descritte immagini patognomiche basate su difetti lacunari di riempimento, di varia forma. Tali segni, anche se patognomici, non sono costanti, e si può concludere che l'indagine celioscopica ha un valore più probativo nel campo della g. *tubarica*.

Differente sarà la situazione nei casi di g. *addominale avanzata* (primitiva o secondaria): tali forme anche se rare, sono temibili per l'alta mortalità materna e fetale e per le serie difficoltà di una diagnosi esclusivamente clinica; assume quindi grande importanza poterne rico-

Fig. 50. *In alto, a sinistra:* g. nel corso del IX mese; feto in situazione trasversa, varietà dorsosuperiore, procidenza dei piedi. La versione spontanea è piuttosto frequente nelle varietà dorsosuperiori, rara nelle dorsoinferiori. *In alto, a destra:* g. nel corso del IX mese; feto in situazione trasversa, varietà dorsoinferiore. *In basso:* g. nel corso del IX mese; variante di atteggiamento «a volo d'angelo»; la colonna vertebrale è iperestesa, col piano ventrale del feto rivolto verso il basso (molto rara la versione spontanea). (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).



noscere i quadri nel più breve tempo e con la massima sicurezza possibili per un intervento precoce.

L'indagine radiologica sarà indicata quando saranno già riconoscibili le parti scheletriche fetali; a complemento del radiogramma posteroanteriore a paziente prona è indicata una proiezione laterale. Il feto apparirà libero nell'addome; mancherà l'immagine di opacità delle

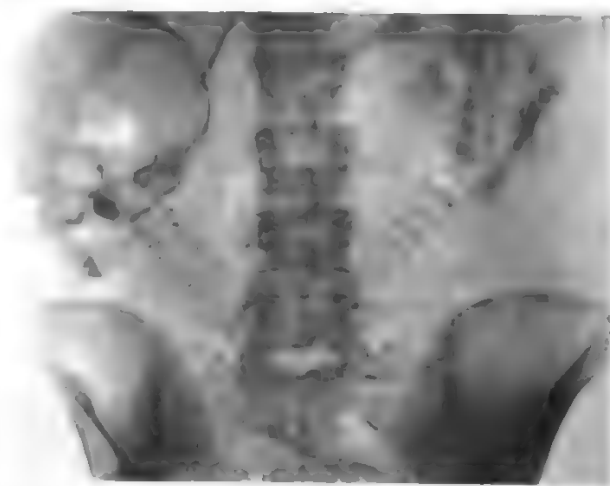


Fig. 51. G. gemellare all'inizio dell'VIII mese; ambedue i feti si trovano in situazione trasversa dorsosuperiore. Tenere presenti i possibili cambiamenti di disposizione nel corso della g. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

pareti uterine. Altro elemento può essere fornito dalla posizione insolitamente alta e asimmetrica del feto in confronto al bacino materno e un anormale atteggiamento degli arti (fig. 53, *a sinistra*). Nella maggioranza dei casi il feto assume una situazione trasversa o meglio obliqua in senso sagittale anteroposteriore, per cui in incidenza laterale l'estremo cefalico o podalico si proietta sulla o dietro la colonna vertebrale materna, al contrario del feto in utero che è situato sempre al davanti dei piani della colonna materna. Anche caratteristica è la distribuzione del gas intestinale materno: nella g. intrauterina le anse ripiene di aria «inghirlandano» l'ovoide fetale; nella g. addominale esse invece si distribuiscono nella parte media e inferiore dell'addome, al di sotto del feto. Infine una diagnosi positiva di g. ectopica può essere stabilita mediante l'esame isterografico che dimostrerà una cavità vuota, talvolta compressa dal feto (fig. 53, *a destra*).

Mola vescicolare

Nei casi di esami di laboratorio dubbi (il valore dei dosaggi non è assoluto) e quando il reperto clinico non risulti chiaro, l'indagine radiografica può essere indicata nella diagnosi differenziale di questo prodotto anormale

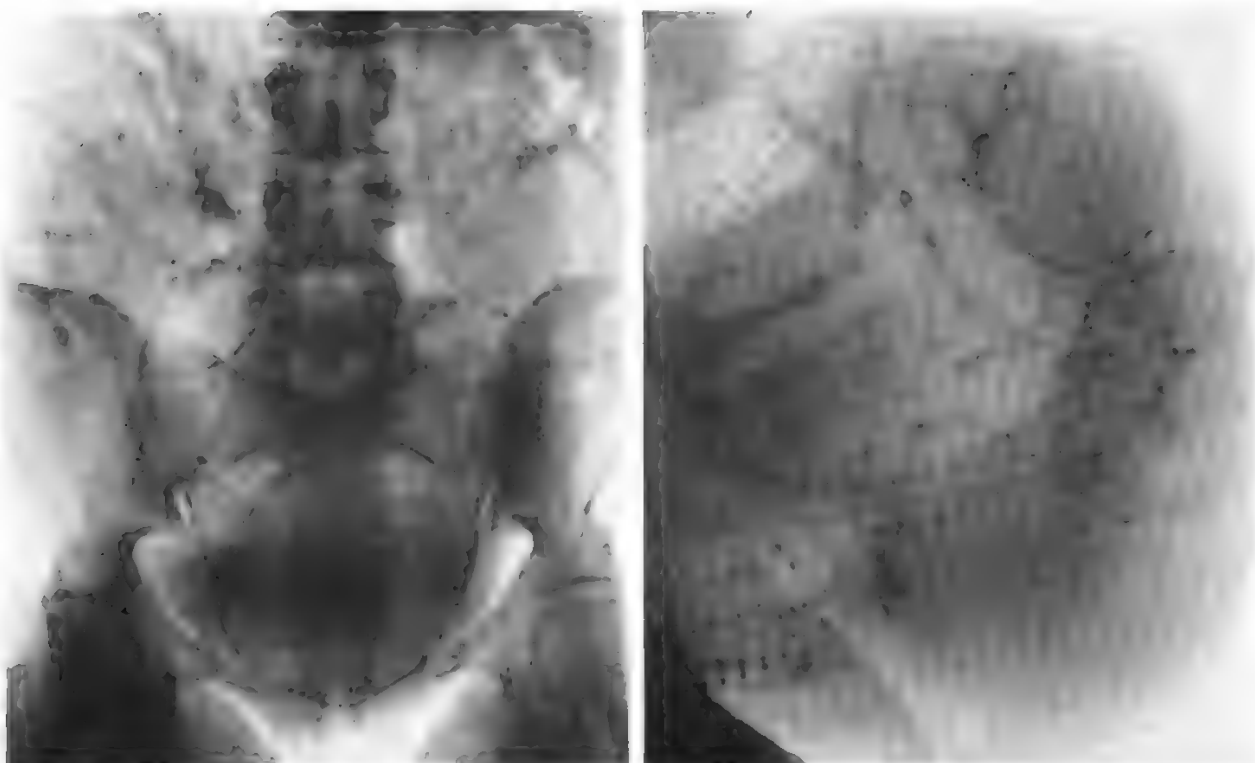


Fig. 52. *A sinistra*: g. quadrigemellare nel corso dell'VIII mese; due teste si proiettano una sopra l'altra medialmente; le altre due rispettivamente a destra e a sinistra della colonna materna. *A destra*: g. trigemellare nel corso dell'VIII mese (proiezione laterale); bene apprezzabili le tre teste con le rispettive colonne vertebrali. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

della gestazione. In caso di presenza di mola vescicolare il piccolo bacino appare occupato quasi totalmente da una opacità omogenea rotondeggiante estrinsecantesi «a sole nascente» verso la cavità addominale, a limite superiore convesso, nel cui contesto non si visualizzano opacità ossee fetali (fig. 54). Abbiamo già esposto gli adattamenti di proiezione per poter mettere in evidenza un'eventuale g. iniziale al limite della visibilità radiologica.

Particolarmente interessante sarà il quadro differenziale tra una mola vescicolare e una g. multipla iniziale, ambedue eventi in cui vi è discordanza tra epoca di amenorrea e sviluppo dell'utero (fig. 55).

Morte intrauterina del feto

Molte volte l'interpretazione dei soli sintomi clinici non è dimostrativa e la loro valutazione difficile. L'indagine radiologica correttamente recepita dietro un'in-

Fig. 53. *A sinistra*: g. addominale in primipara di 43 anni nel corso dell'VIII mese di amenorrea; radiogramma diretto in proiezione sagittale dorsoventrale. Il feto è collocato particolarmente in alto, in situazione trasversa e atteggiamento del tutto anomalo colla testa ripiegata. Non è apprezzabile l'opacità uterina; la colonna vertebrale materna con i muscoli psoas e il bacino appaiono particolarmente nitidi, liberi da sovrapposizioni. *A destra*: stesso caso; si è proceduto, con particolare cautela, all'esame isterografico che conferma trattarsi di g. ectopica, in quanto la cavità uterina appare, anche se di volume lievemente superiore alla norma (ipotonia gravidica), regolare, senza difetti di riempimento. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

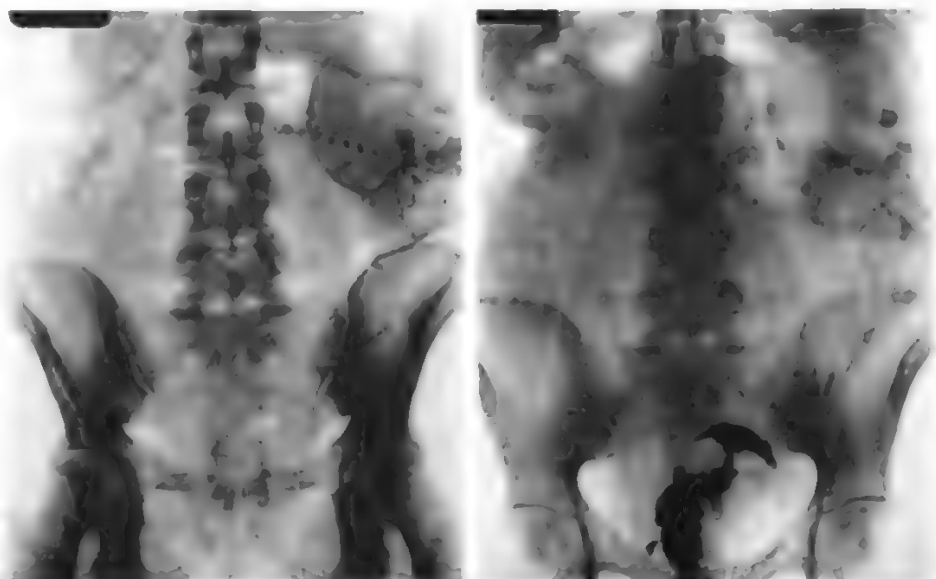


Fig. 54. *A sinistra*: esame radiografico diretto in paziente di 19 anni che entra in clinica con diagnosi di prima g. al IV mese di amenorrea con utero sviluppato come al VI mese; grossa formazione tenuemente radiopaca rotondeggiante, che dal piccolo bacino si estrinseca in alto verso la cavità addominale, fino all'altezza della $L_{IV} - L_V$ e nel cui contesto non sono apprezzabili parti scheletriche fetali. *A destra*: stesso caso; tomogramma che conferma la diagnosi di mola vescicolare. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

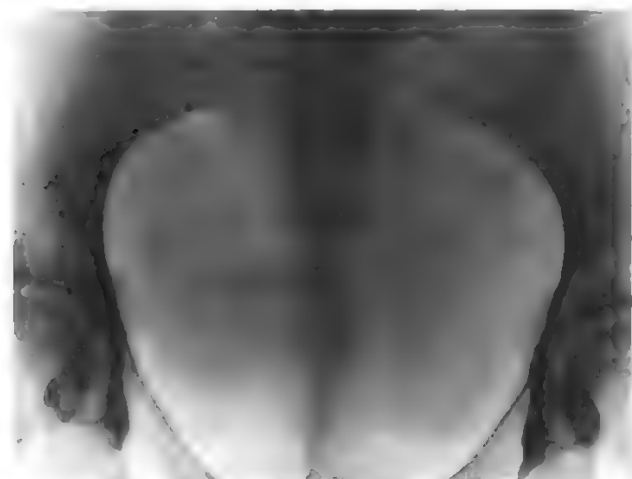
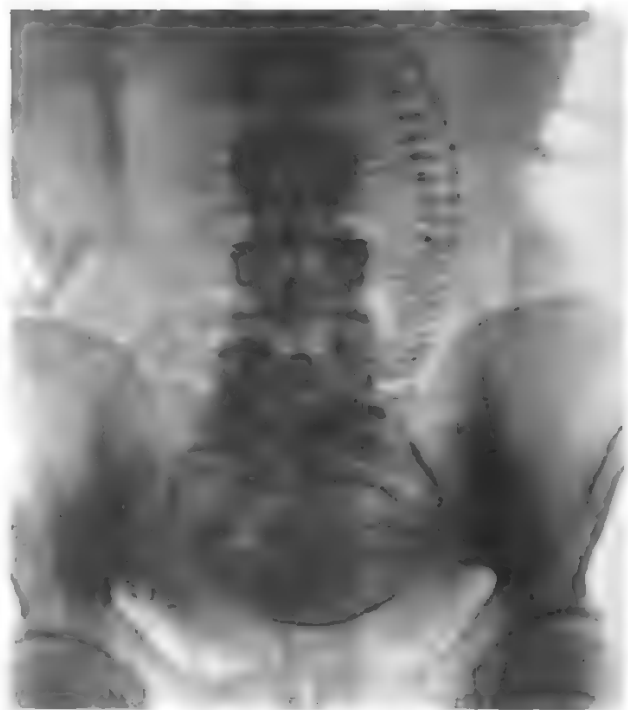


Fig. 55. Amenorrea di 4 mesi con utero sviluppato come per g. alla fine del V mese; dosaggi delle HCG nettamente superiori ai limiti ammessi per una g. normale; sospetto clinico di mola vescicolare. L'esame radiografico diretto in incidenza antero-posteriore semiasiale, invece, dimostra chiaramente parti scheletriche appartenenti a due feti a sviluppo come nel corso del IV mese, in normale evoluzione. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).



dicazione clinica di presunzione è in grado di risolvere con esattezza il quesito e condurre così ad una giusta scelta del comportamento ostetrico successivo.

Sono stati riferiti vari segni radiologici, basati sulle modificazioni patologiche che insorgono *postmortem* sia nei tessuti molli sia nello scheletro fetale. Più conosciuto rimane ancora quello descritto contemporaneamente e indipendentemente nel 1922 da Spalding e Horner. Con-

Fig. 56. *In alto*: g. nel corso del IX mese; morte intrauterina del feto. Riconoscibile l'embricatura delle ossa della volta cranica, a testa non ancora impegnata (segno di Spalding-Horner). *In basso*: g. a termine, feto vivo; particolare di radiogramma eseguito a travaglio iniziato e membrane rotte; i fenomeni plastici possono allora produrre un accavallamento delle ossa craniche, anche in feti vivi e vitali (falso Spalding). (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).



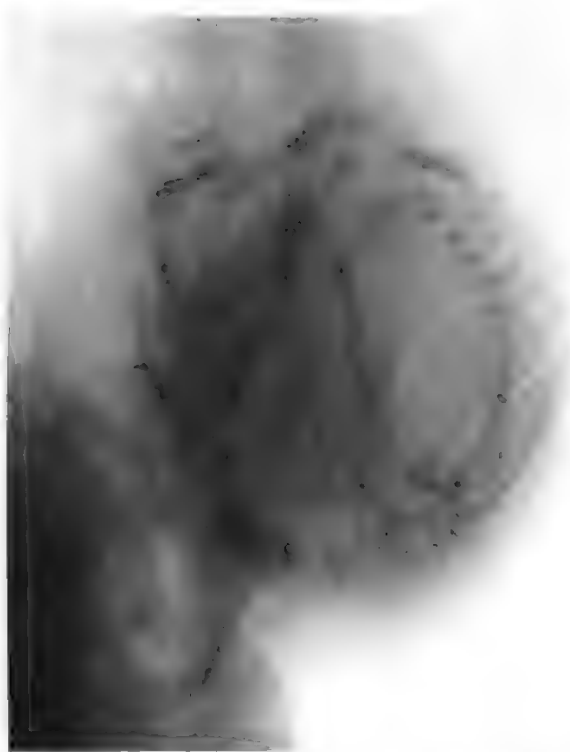


Fig. 57. G. al VII mese: morte intrauterina del feto, proiezione laterale: tipico atteggiamento « a palla » per raggomitolamento della colonna e degli arti. Proiettandosi la volta cranica sulle creste iliache materne, i suoi contorni sono male rilevabili. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

siste in un'embricatura o parziale accavallamento delle ossa della volta cranica (fig. 56, *in alto*), attribuita alla disidratazione del contenuto cranico, con conseguente sproporzione volumetrica tra cervello e ossa della volta; cause secondarie si possono considerare la retrazione delle pareti uterine e l'aumento della pressione endouterina. L'intervallo tra *exitus* e comparsa del segno è soggetto a considerevoli oscillazioni di tempo: si può praticamente assumere come necessaria ca. 1 settimana nella presentazione di vertice; nella presentazione podalica e nelle situazioni obliqua o trasversa occorre più tempo.

Il segno, perché abbia valore, deve essere rilevato sempre prima dell'inizio del travaglio, cioè a testa mobile. Infatti, a testa impegnata nella filiera pelvica, i fenomeni plastici che intervengono a carico della testa stessa possono produrre, specie in bacini ristretti, un'embricatura delle ossa della volta (falso Spalding; fig. 56, *in basso*). È poi dimostrato indubbiamente come il sintomo possa essere assente in feti sicuramente e da più tempo morti, specie in presentazioni non di vertice. Viceversa è stata notata la presenza di un certo grado di accavallamento a carico delle ossa craniche in feti successivamente nati vivi (scarso liquido amniotico, g. protratta, feti cranio-stenotici o addirittura feti normali) (fig. 47, *in alto, a destra*). Si sono pertanto ricercati altri segni radiologici di morte intrauterina, a carico di altre sezioni o di tutto lo scheletro fetale. Ne illustriamo alcuni dei più interessanti.

È stato descritto come *atteggiamento a palla* (Hartley) uno speciale aspetto del feto morto che appare raccolto su sé stesso per un incurvamento generale ad estremità avvicinate (fig. 57).

Tale segno può essere ritenuto di effettivo valore, così quando sia associato a quello di Spalding-Horner come quando sia a sé stante, in particolare in casi di g. relativamente precoce. Utile per la diagnosi può essere la comparsa di una netta angolatura della colonna vertebrale. Deuel ha reso noto un nuovo segno consistente in una stria di radiotrasparenza intorno alla testa fetale (*segno dell'aureola*): non è però frequente e data la sua patogenesi (scollamento della pelle del cranio) si può considerare molto tardivo.

Infine ricordiamo come un importante segno di morte intrauterina sia stato descritto da Roberts recentemente: e cioè la presenza di *gas nell'apparato circolatorio fetale* (cavità cardiache, aorta, vasi epatici, vasi iliaci, vasi del cordone ombelicale). Il sintomo è stato valorizzato in questi ultimi anni da numerosi AA. (fig. 58). Importante notare che spesso è il primo sintomo a comparire anche solamente dopo 24 h dall'*exitus* fetale; quando rilevato è del tutto patognomonico. Riguardo al meccanismo di produzione sono state avanzate diverse ipotesi: probabilmente, almeno in parte, esso è dovuto alla liberazione di ossigeno dall'emoglobina fetale. Il mancato rilievo è dovuto non tanto alla sua reale mancanza, bensì a speciali difficoltà interpretative: si può considerare valutabile approssimativamente nel 50% dei casi, con maggior frequenza in feti maturi (Holm). V. anche: *feto* (VI, 1535).

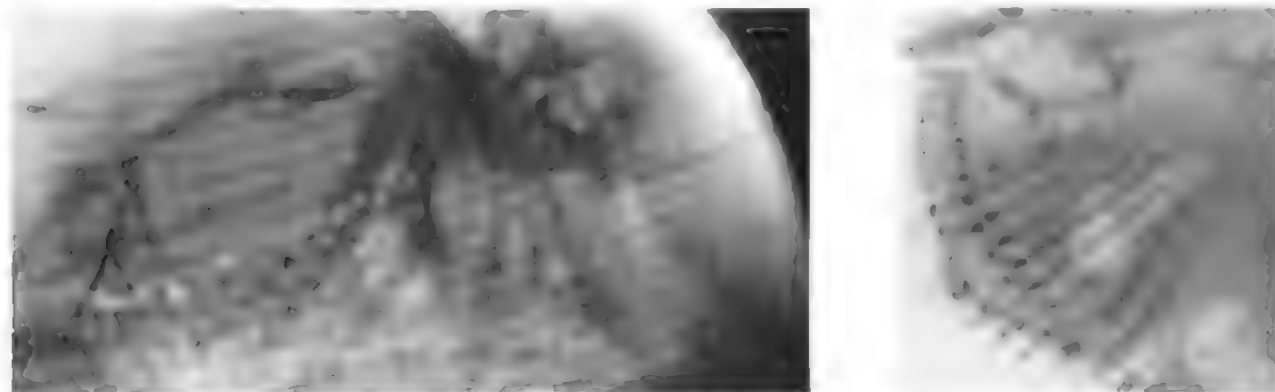


Fig. 58. A sinistra: particolare di radiogramma di g. al IX mese, feto morto: evidente l'immagine trasparente serpiginosa data dal cordone ombelicale ripieno di gas. A destra: particolare di radiogramma di g. a termine, feto morto: evidente al centro del torace fetale la grossa immagine « a bolla » data dalla raccolta gassosa intracardiaca. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

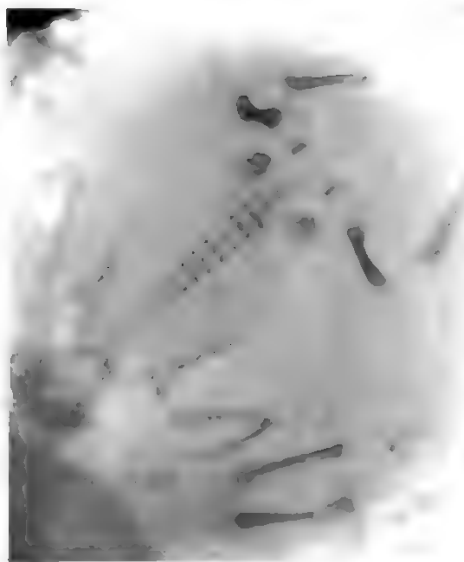
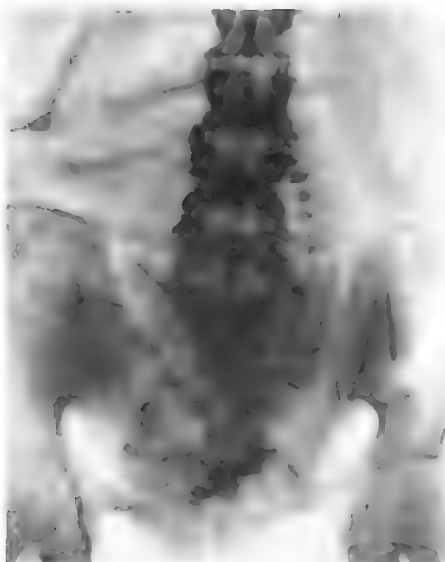


Fig. 59. *A sinistra*: g. al IX mese; feto anencefalo (acranio). Caratteristico aspetto «a testa di rana»: assenza della volta cranica; le ossa del massiccio facciale e della base si presentano come un ammasso irregolare fortemente radiopaco; si distinguono bene i mascellari superiore e inferiore. *A destra*: particolare di radiogramma di g. gemellare nel corso del VII mese, polidramnio; il feto disposto superiormente è anencefalo; caratteristico aspetto a *caput medusae*, la mandibola è normalmente sviluppata; si osserva inferiormente un arto del secondo feto. La g. si è evoluta regolarmente sino al termine con parto spontaneo dei due feti, di cui il normale vivo e vitale. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

Malformazioni fetali

È indubbia l'importanza pratica, clinica, sociale di una diagnosi prenatale di gravi malformazioni fetali. Molte volte l'anomalia non è nemmeno sospettata e i reperti radiologici scaturiscono di sorpresa. Prima di un taglio cesareo l'esame è spesso indicato, ad evitare l'errore di praticare l'intervento in caso di gravi malformazioni incompatibili con la vita.

L'anencefalia è un rilievo caratteristico, relativamente

frequente, dovuto all'assenza di ossificazione del cranio membranoso di origine connettivale; spesso si accompagna a *rachischisi* dorsocervicale con mielomeningocele. Il quadro radiologico è basato sull'aspetto «a testa di rana» del capo, dovuto all'assenza della volta cranica, mentre le ossa del massiccio facciale e della base si presentano come un ammasso irregolare, grossolanamente quadrangolare, fortemente radiopaco; al davanti si proiettano i mascellari (fig. 59, *a sinistra*). Particolare interesse

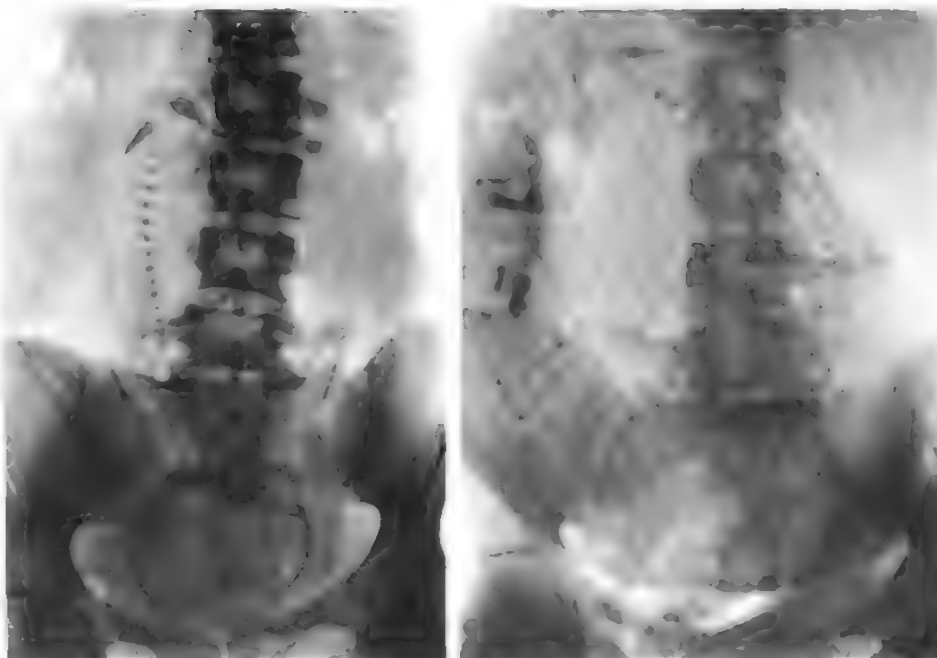


Fig. 60. G. all'inizio del IX mese; feto con idrocefalo: notevole aumento della volta cranica che deborda al di sopra delle creste ilache fino al margine superiore di Lm; non si ha un corrispondente aumento della faccia e del corpo. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).



Fig. 61. G. a termine; microcefalia craniostenotica del feto: sproporzione in minus dello sviluppo del cranio rispetto al resto dello scheletro. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

Fig. 62. *A sinistra*: g. all'inizio dell'VIII mese; incompatibilità Rh grave con idrope fetale. Atteggiamento caratteristico: colonna vertebrale raddrizzata, arti spostati dal tronco in flessione accentuata. *A destra*: g. all'inizio del IX mese; incompatibilità Rh grave con anasarca fetale: bene riconoscibile l'addome espanso idropico, con svasamento a campana del torace. Malgrado l'edema, permane visibile la stria di trasparenza che descrive il contorno del feto (*fat line*). (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).



offrono i quadri eccezionali di anencefalia in g. gemellare (fig. 59, *a destra*).

Un'altra malformazione facilmente diagnosticabile in utero è l'*idrocefalia*, riconoscibile dallo sviluppo esagerato della volta cranica, sproporzionato di fronte a quello normale, talvolta con riduzione dello scheletro della base e della faccia (fig. 60); si può anche rilevare una evidente sproporzione tra volume della testa e volume del tronco. La teca cranica appare assottigliata e di opacità ridotta. Occorre però porre attenzione a un apparente aumento volumetrico del cranio, dovuto all'ingrandimento e alla deformazione dell'immagine per un'eccessiva distanza dalla pellicola radiografica; ciò è evitabile con l'assunzione del radiogramma in proiezione postero-anteriore, come indicato a termine di g.

Nella *microcefalia* craniostenotica il cranio appare piccolo rispetto allo sviluppo del resto dello scheletro (fig. 61).

A fine g. è possibile porre diagnosi radiologica intrauterina di anomalie malformative sistemiche scheletriche, quali l'*acondroplasia*, l'*osteogenesi imperfetta*, l'*osteopetrosi*, la *focomelia*.

Per quanto riguarda le alterazioni a carico delle parti molli, la diagnosi di maggior interesse è quella di *idrope fetale*, nella gran parte dei casi espressione della malattia emolitica fetoneonatale.

Nelle forme più gravi (anasarca fetoplacentare) si avrà il caratteristico atteggiamento rannicchiato «a Budda» ed è rilevabile la protuberanza dell'addome idropico con svasamento a campana della gabbia toracica (fig. 62). Tali segni, riconoscibili all'esame diretto, rilevano stadi avanzati di idrope fetale, che per lo più non possono consentire un trattamento con probabilità di successo. Per una valutazione clinica in una fase più precoce si è dimostrata utile l'amniografia, come diremo in seguito.

Localizzazione radiologica della placenta

Dapprima tale ricerca era condotta principalmente nell'ultimo trimestre di g. per confermare o meno la presenza di una *placenta previa*. Recentemente le indicazioni

si sono allargate a tutti i metodi che si servono dell'amniocentesi per precisare i vari gradi di sofferenza fetale nelle forme di isoimmunizzazione materno-fetale per il fattore Rh e per l'esecuzione della trasfusione endouterina pre-natale. Va tuttavia segnalata la possibilità di eseguire



Fig. 63. Placentografia diretta in g. a termine, tecnica dei raggi molli in proiezione laterale. La placenta normalmente inserita anteriormente è bene riconoscibile come un ispessimento semilunare della parete uterina; notare anche la parete addominale materna, il contorno uterino, l'immagine trasparente del sottocutaneo fetale. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

la stessa indagine mediante ecografia, esente da quei rischi che limitano l'uso estensivo della radiologia, e mediante la scintigrafia placentare.

La conoscenza della sede placentare evita il rischio di lacerarla nel corso della puntura dell'utero attraverso la parete addominale.

La *placentografia diretta*, proposta da Snow e Powell, si basa sul metodo dei raggi molli; si può considerare di pratica utilità per la sua semplicità, per il vantaggio di non usare mezzi di contrasto, per la dose relativamente bassa assorbita dal feto. Si ottiene la riproduzione radiografica delle strutture molli dell'utero gravido (pareti uterine, spazio amniotico, placenta, parti molli del feto) in proiezione laterale, dato che la placenta è localizzata nella maggior parte dei casi (ca. l'85%) sulla parete uterina anteriore o posteriore. La placenta quando venga colpita tangenzialmente dal fascio apparirà come un ispessimento semilunare dell'opacità parietale uterina, disposto in senso cranio-caudale, con i due estremi superiore e inferiore appuntiti; lo spessore massimo dell'immagine si aggira sui 7 cm, la lunghezza sui 25 cm (fig. 63). Allo scopo di facilitare la visualizzazione della placenta sarà consigliabile, durante l'esame, far decubere la donna sul lato opposto a quello in cui si sia localizzato il dorso fetale, in quanto essa è molto più frequentemente inserita in corrispondenza delle piccole parti. In un'alta percentuale la diagnosi è in tal modo possibile. Più difficile è la dimostrazione dell'inserzione nella g. multipla.

Radiopelvimetria

Nel comune radiogramma sagittale del bacino (sia in proiezione ventrodorsale che dorsoventrale) — mancando il parallelismo tra i piani del bacino stesso e quello della pellicola radiografica — l'immagine dello stretto superiore subisce una deformazione, oltre all'ingrandimento dovuto alla divergenza delle radiazioni. Per una esatta misurazione dei diametri pelvici occorrono particolari metodiche che fanno parte della *radiopelvimetria*.

Dal punto di vista pratico lo studio dei diametri dello stretto superiore è nella maggioranza dei casi sufficiente per un orientamento terapeutico e prognostico in eventuali distocie del meccanismo del parto. Occorre però tener presente che questo esame non deve essere considerato di routine e sopravvalutato; esso può fornire, su determinate indicazioni cliniche una documentazione essenzialmente statica del canale del parto che, insieme a tutti gli altri dati e alla valutazione dei fenomeni dinamici, può portare ad un corretto orientamento della condotta del parto. Accertata l'indicazione dell'esame e del quesito diagnostico, sarà indispensabile ridurre al minimo la dose di radiazione alla madre e al feto.

Tra tutti i metodi radiopelvimetrici ne illustreremo i principali, sottolineando, anche, per ciascuno di essi il problema della radioprotezione.

Nella *proiezione laterale* (metodo di Guthmann) il soggetto viene disposto in perfetta posizione laterolaterale o disteso o in posizione eretta (preferita nelle tecniche più aggiornate). Con appositi accorgimenti si controlla che il piano mediosagittale del bacino sia perfettamente parallelo a quello della pellicola. Con tale proiezione, oltre che lo studio della *coniugata vera* (misurazione distanza promontorio-sinfisi pubica), è possibile anche quello degli stretti medio e inferiore. Per ricavare le misure reali da quelle apparenti nel radiogramma (a meno che questo non sia stato eseguito a grande distanza focale) si usa o un calcolo con apposite tabelle o, più praticamente, un regolo isometrico con scala centimetrica opaca. Quando esso viene radiografato alla stessa distanza dalla pellicola del piano da misurare, ne conseguirà un ingrandimento identico per ambedue le immagini e la possibilità di misurare direttamente sul radiogramma i vari diametri che interessano. Il regolo sarà posto fra le cosce o le natiche della paziente (fig. 64, a sinistra). Per quanto riguarda le dosi assorbiti dalle gonadi fetali è da notare che queste ultime — tranne che nella presentazione podalica — si trovano al di fuori del fascio primario e pertanto i valori di dose possono essere considerati trascurabili.

Nella *proiezione assiale* si avrà la completa visione dell'insieme della morfologia dell'ingresso pelvico e della posizione

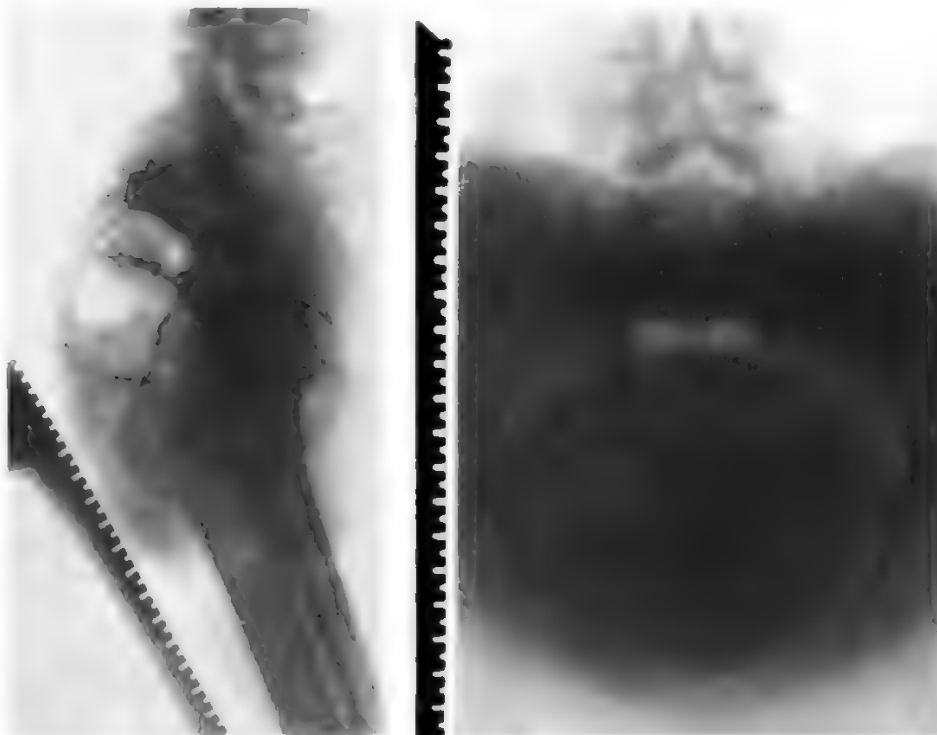


Fig. 64. *A sinistra*: radiopelvimetria in proiezione laterale (metodo di Guthmann) per la misura dei diametri pelvici sagittali; occorre un perfetto parallelismo tra la coniugata vera e il piano della pellicola. Il rilevamento delle misure reali viene eseguito con un regolo isometrico posto nella plica interglutea. *A destra*: radiopelvimetria in g. a termine, presentazione cefalica proiezione semiassiale (metodo di Chassar-Moir). È una modificazione della assiale di Thoms che si ottiene con una maggiore inclinazione del dorso materno, col grande vantaggio di tenere le gonadi fetali al di fuori del fascio primario (valore di dose praticamente nullo). Completa visione di tutti i diametri dello stretto superiore e della posizione della parte presentata. Lateralmente è visibile l'immagine del regolo isometrico (assunta in un secondo tempo sullo stesso piano su cui si trovava lo stretto superiore) per la misura dei diametri. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

della parte fetale presentata; è la sola inoltre che possa consentire la misurazione, oltre che della coniugata vera, anche dei diametri obliqui e del trasverso. Il parallelismo tra il piano dello stretto superiore e il piano della pellicola radiografica si ottiene disponendo la paziente sul tavolo radiografico in posizione semiseduta con l'uso di un'apposita sedia pelvimetrica a inclinazione variabile (metodo di Thoms). La correzione dei diametri viene eseguita isometricamente, cioè radiografando, con una nuova impressione, una griglia ■ un regolo isometrico, posti sullo stesso piano su cui si trovava lo stretto superiore del bacino. La metodica semplice, che presenta indubbi vantaggi dal punto di vista iconografico, veniva usata dalla maggioranza delle scuole; attualmente, però, viene considerata non più consigliabile in g., e limitata allo studio del bacino non gravido (quesiti medicolegali). Infatti, rilievi dosimetrici hanno dimostrato, dato che nella proiezione assiale le gonadi fetali si trovano fortemente ravvicinate alla sorgente radiogena, un assorbimento anche di 3-4 rad; in caso, invece, di presentazione podalica si ha una sostanziale riduzione di dose, oltre l'80%.

Pertanto, in g., quando si presuma che i dati rilevabili dalla sola proiezione laterale non siano sufficienti a risolvere il quesito clinico e che occorra una visione frontale del bacino (come ad es. nello studio dei bacini obliqui da lussazione dell'anca, da esiti di poliomielite, postraumatici), sarà consigliabile ricorrere a particolari accorgimenti. Un'utile modificazione della proiezione di Thoms è quella di Chassar-Moir (fig. 64, a destra): non è più una proiezione assiale ma semiassiale, ottenibile con la semplice modificazione della posizione materna. L'inclinazione del tronco è ridotta a ca. 25°. Altre modificazioni consigliano di accentuare la lordosi fisiologica lombare e di inclinare di 30° in direzione cranio-caudale il raggio centrale. In questa maniera, sempre nella presentazione cefalica, il fondo dell'utero contenente il podice è spostato all'indietro e cranialmente dal raggio principale; si evita così un'irradiazione diretta delle gonadi. In questa proiezione semiassiale (iconograficamente valida e paragonabile a quella di Thoms) le misurazioni dimostrano un valore di dose alle gonadi fetali praticamente nullo e di 0,40 rad alle gonadi materne (Clayton e coll.).

Altri metodi permettono di ottenere sempre una visione frontale del bacino ponendo il soggetto in posizione prona con proiezione posteroanteriori, con incidenza obliqua cranio-caudale (Magnin e Naudin). La correzione dei diametri apparenti viene sempre eseguita con il metodo isometrico, mediante uno schermo misuratore perforato. Si ha anche il vantaggio di una bassa dose di radiazioni alle gonadi che si trovano al di fuori del fascio incidente diretto.

Recentemente Mantero e coll. hanno consigliato, a complemento della proiezione laterale, un secondo radiogramma in proiezione sagittale, con inclinazione caudocraniale, con la gestante supina sul tavolo a cosce flesse e abdotte: gli AA. riferiscono che in tale proiezione la dose è ulteriormente ridotta per i motivi tecnici insiti nel metodo.

Caldwell e Moloy si sono serviti della tecnica stereoradiografica o parallattica per la loro classificazione morfologica della pelvi femminile (bacino ginecoide, bacino androide, bacino antropoide, bacino platipelloide). È una classificazione puramente morfologica, che riveste, dal punto di vista strettamente ostetrico, un'importanza relativa. Tali metodi richiedono indagini laboriose e presentano inoltre lo svantaggio dell'assunzione di un doppio radiogramma per ogni proiezione, con conseguente raddoppio della dose di esposizione.

L'ultimo metodo che prendiamo in considerazione è quello teleradiografico, basato sull'impiego di una distanza focale molto elevata (almeno 3 m), in maniera d'avere un fascio di raggi quanto più possibile paralleli. L'ingrandimento radiografico proiettivo viene ridotto all'ordine di 0,5 cm e, quindi, ritenuto praticamente trascurabile: si ottengono pertanto buone possibilità di valutazione con misurazione diretta sui radiogrammi. Una così alta distanza focale implica però notevoli difficoltà tecniche; in passato addirittura si erano impiegati apparecchi di röntgenterapia, con risultati non molto soddisfacenti. La tecnica è stata riproposta recentemente da Zanetti e coll. con apparecchio di diagnostica ad alta tensione. L'impiego di questi raggi particolarmente duri consente di

ridurre considerevolmente la dose di radiazione alle gonadi materne ed al feto.

Bibliografia

- Andreas H., *Arch. Gynecol.*, 1942, 173, 600.
 Bewley D. K. et al., *Br. J. Radiol.*, 1957, 30, 286.
 Caldwell W. E., Moloy H. C., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1933, 26, 479.
 Clayton C., Farmer F., Warrick C., *Br. J. Radiol.*, 1957, 30, 291.
 Court-Brown W. M. et al., *Br. Med. J.*, 1960, 2, 1539.
 Crainz F., in *Trattato Italiano di ginecologia*, II, 1966, Ist. Geografico De Agostini, Novara, p. 1.
 Debakian A., *J. Nucl. Med.*, 1968, 9, 471.
 De Camillis L., Rossignoli E., *Recentia Med.*, 1962, 1, 775.
 Deuel H., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1947, 77, 1003.
 Driscoll S. G., Hicks S. P. et al., *Arch. Pathol.*, 1963, 76, 113.
 Hartley J. B., *Proc. R. Soc. Med.*, 1949, 42, 301.
 Holm O. F., *Acta Radiol.*, 1957, 48, 257.
 Kallinger W., Granninger W., *Health Phys.*, 1979, 36, 1.
 Liley A. W., *Br. Med. J.*, 1963, 2, 1107.
 Magnin P., Naudin E. P., *Radiodiagnostic Obstetrical*, 1966, l'Expansion, Paris.
 Mantero E., Bagnoli L. et al., *Radiol. Med. (Torino)*, 1977, 63, 629.
 Moebius W., *Zentralbl. Gynäkol.*, 1957, 79, 196.
 Oliva L., *Radiologo*, 1978, 17, 27.
 Oliva L., Polvani G. M., *La protezione dei pazienti sottoposti a indagini o terapie radiologiche*, 1967, Minerva Medica, Torino.
 Roberts J. B., *Am. J. Roentgenol.*, 1944, 51, 631.
 Robecchi E., in *Trattato Italiano di ginecologia*, II, 1966, Ist. Geografico De Agostini, Novara, p. 359.
 Russel W. L., *Nucleonics*, 1965, 23, 53.
 Snow W., Powell C. B., *Am. J. Roentgenol.*, 1934, 31, 37.
 Spalding A. B., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1922, 34, 754.
 Stewart A., Webb J. et al., *Lancet*, 1956, 2, 447.
 Tetti A., Colla G., *Ann. Radiol.*, 1958, 31, 56.
 Thoms H., *Pelvimetry*, 1966, Hoeber, New York.
 Vallebona A., *Radiol. Med. (Torino)*, 1971, 57, 737.
 Zanetti E., Tosca L. et al., *Ann. Ostet. Ginecol.*, 1962, 84, 535.
 Zanetti E., Gandini S., Dambrosio F., *Relaz. XXV Congr. Naz. S.I.R.M.N.*, 1-4 giugno 1972, Montecatini.
 Zichella L., De Camillis L., *Clin. Ostet. Ginecol.*, 1961, 63, 572.

LUCIANO DE CAMILLIS

Amniografia

L'amniografia è la tecnica che permette la visualizzazione radiologica delle parti molli fetali rendendo possibile la valutazione delle caratteristiche morfologiche normali e patologiche.

È stata descritta per la prima volta nel 1930 per la localizzazione della placenta (Menees et al.). Successivamente nel 1957 è stata effettuata la visualizzazione dei contorni fetali mediante somministrazione intramniotica di olio iodato (Kraubig). Nel 1967 è stato usato per la prima volta il Lipiodol[®], olio iodato a bassa viscosità che ha reso trascurabili i rischi di parto prematuro che si erano verificati con i mezzi di contrasto utilizzati precedentemente (Lennon). Attualmente vengono utilizzati due tipi di mezzi di contrasto per la realizzazione dell'amniografia: un mezzo liposolubile e un mezzo idrosolubile, che definiscono due tipi di amniografia, rispettivamente ad immagini positive e ad immagini negative del feto. L'introduzione in amnio del mezzo di contrasto liposolubile determina una dispersione di questo in gocce nel liquido amniotico, gocce che si raccolgono per gravità in posizione declive. Successivamente il contrasto si distribuisce aderendo alla vernice caseosa a livello della cute fetale. L'introduzione del mezzo di contrasto idrosolubile è seguita dall'immediata dispersione di questo nel liquido amniotico. I radiogrammi eseguiti successivamente metteranno in evidenza nel caso di somministrazione di contrasto liposolubile la definizione del soma fetale come immagine radiografica positiva (fig. 65). Nel caso di somministrazione del mezzo di contrasto idrosolubile si evidenzierà la cavità amniotica come immagine positiva, mentre il feto (fig. 66), la placenta e il cordone ombelicale appariranno come immagini negative. Entrambi i mezzi di contrasto poi vengono deglutiti col liquido amniotico dal feto e evidenziano le anse dell'intestino fetale (fig. 67).



Fig. 65. Quadro amniografico dopo l'introduzione di un mezzo di contrasto liposolubile.

L'amniografia viene effettuata in due tempi e necessita dell'intervento dell'ostetrico e del radiologo. Preliminare è l'esecuzione dell'amniocentesi (v. sopra). Previa localizzazione placentare, si aspira una quantità di liquido amniotico uguale o superiore alla quantità di contrasto che è opportuno introdurre in amnio. Attraverso lo stesso ago si inietta lentamente il mezzo di contrasto con l'avvertenza di aspirare di tanto in tanto liquido amniotico per avere la certezza di non introdurre il mezzo di contrasto nei tessuti fetali o materni. La quantità del mezzo di contrasto da iniettare varia con l'età gestazionale e con il tipo usato. Si usano ca. 5-6 ml di mezzo di contrasto liposolubile nelle epoche precoci di gestazione, fino ad arrivare a ca. 10 ml nelle epoche tardive. Le quantità del mezzo di contrasto idrosolubile necessarie sono circa doppie rispetto alle precedenti. Il mezzo di contrasto così iniettato necessita di tempi diversi prima dell'esecuzione dell'amniografia. Le riprese radiologiche, infatti, vengono effettuate dopo poche ore (4-6) in caso di amniografia con mezzo di contrasto idrosolubile; breve è infatti il tempo necessario per la dispersione del mezzo di contrasto nel liquido amniotico. Per avere un'immagine chiara dopo aver iniettato il mezzo di contrasto liposolubile è necessario attendere ca. 48 h.

Rischi

I rischi legati all'amniografia sono materni e fetali.

1. *Rischi materni.* - a) Lesione della placenta; evento poco comune, ma da non escludere; b) amniotiti: oggi assai rare ma sempre pericolose. Spesso comportano l'insorgenza di contrazioni e ipertono uterini che, ove non risolti rapidamente con l'espletamento del parto, possono portare a shock settico materno. La somministrazione di antibiotici, che passano facilmente la barriera placentare, non è in grado il più delle volte di impedire il verificarsi di questo evento. L'unica prevenzione possibile



Fig. 66. G. all'inizio del IX mese: quadro amniografico normale dopo introduzione di 12 ml di mezzo di contrasto idrosolubile: il feto appare come un'immagine negativa circondata dal liquido amniotico opacizzato; placenta inserita in alto sul margine uterino di destra. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

è la perfetta asepsi con cui deve venir eseguita l'amniocentesi; c) reazioni allergiche: in letteratura non sono citati casi di ipersensibilità al mezzo di contrasto introdotto in amnio ma essendo un rischio potenziale in pazienti già sensibilizzate è opportuno eseguire prima dell'amniografia un test di sensibilizzazione al mezzo di contrasto usato; d) embolia: questo evento teoricamente possibile viene evitato con l'aspirazione, ad intervalli, di liquido amniotico durante l'introduzione del mezzo di contrasto per avere la certezza di essere in cavità amniotica.

2. *Rischi fetali.* - Per il feto esiste non solo la possibilità di danni da amniocentesi ma è stata prospettata la possibilità che la somministrazione del mezzo di contrasto agisca farmacologicamente. Alcuni AA. hanno ipotizzato danni al surfattante alveolare polmonare fetale, soprattutto da mezzo di contrasto liposolubile: teoricamente ciò potrebbe essere possibile (è un'ipotesi ancora in studio) qualora il mezzo di contrasto contenuto nel liquido amniotico venisse in contatto con l'alveolo polmonare e captato dai pneumociti (Marano e Curti). In questi ultimi anni sono stati citati danni reversibili funzionali a livello della tiroide fetale, dovuti allo iodio contenuto nel mezzo di contrasto. Esperienze eseguite sull'animale da laboratorio hanno dimostrato comunque che il danno funzionale non è sostenuto da una alterazione istologica (Garzetti).

Indicazioni

L'amniografia è indicata in quei casi in cui si debba studiare l'aspetto morfologico e la funzione fetale. La possibilità di utilizzare però mezzi innocui come l'ecografia

(v. sopra) per lo studio del soma fetale, ha in parte reso meno frequente l'indicazione dell'amniografia riservandola a quei casi in cui vi sia fondato sospetto di malformazione fetale, quali idrocefalia, anencefalia, edema, mielomelinocele e spina bifida, non diversamente diagnosticabile. Insostituibile è invece in quei casi di polidramnio in cui si sospetta un'atresia esofagea fetale o un'altra alterazione dell'apparato digestivo (Ravina *et al.*). Il mezzo di contrasto infatti, come detto, dopo un certo lasso di tempo viene deglutito dal feto e permette la visualizzazione radiologica del tratto enterico, ma solo in quei casi in cui esso sia anatomicamente e funzionalmente normale. Attualmente l'uso più comune dell'amniografia in clinica si verifica nella terapia dell'isoimmunizzazione Rh (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO; v. anche sotto, col. 895). L'amniografia consente di valutare l'eventuale edema o ascite fetale, ma soprattutto delinea il soma fetale rendendo agevolmente eseguibile la trasfusione intrauterina di sangue Rh-compatibile. Il diffondersi della diagnostica immunologica, che ha indotto a trattare casi sempre più precoci con un numero elevato di trasfusioni intrauterine, ha portato vari AA. a utilizzare mezzi di contrasto liposolubili che permettono una visualizzazione fetale migliore. Il mezzo di contrasto liposolubile, permanendo per lungo tempo adeso alla cute fetale, più di quello idrosolubile, permette di eseguire, con un'unica somministrazione endoamniotica di mezzo di contrasto, più interventi.

Sia il contrasto liposolubile che quello idrosolubile,



Fig. 67. Particolare di amniografia eseguita 24 h dopo l'introduzione del mezzo di contrasto: opacizzazione dell'intestino fetale, punto di repere per un'eventuale trasfusione in utero. (Arch. Reparto Radiologico, Ist. Cliniche ostetrico-ginecologiche, Univ. di Roma).

vengono usati solitamente in epoca gestazionale superiore alla XXIII settimana; questo per un duplice ordine di motivi: a) nella patologia da isoimmunizzazione Rh non viene di solito effettuata trasfusione intrauterina in epoca anteriore alla XXIII settimana per difficoltà tecniche; b) nella patologia malformativa, in epoca più precoce di questa, la visualizzazione fetale è molto più difficile e imprecisa. Inoltre il contrasto liposolubile in epoca anteriore alla XXIV settimana non aderisce alla cute fetale, ma rimane raccolto in grosse masse radiopache che disturbano la visualizzazione anche dello scheletro fetale.

Da quanto fino ad ora esposto si può ritenere che l'amniografia rappresenta oggi una tecnica indispensabile per la moderna diagnostica nella patologia morfologica e funzionale fetale. Tuttavia poiché è causa di possibili danni iatrogeni, essa deve essere usata solo in casi indispensabili.

Bibliografia

- Duval C., Lemoine J. P., *Nouv. Presse Med.*, 1976, **23**, 1485.
 Kraubig H., *Nuklearmedizin*, 1957, **86**, 351.
 Lennan G., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1967, **74**, 227.
 Marano P., Curti P. C., *Minerva Pediatr.*, 1975, **27**, 741.
 Martin J., Bell M. D., *Pediatrics*, 1977, **60**, 738.
 Menees T. D. *et al.*, *Am. J. Roentgenol.*, 1930, **24**, 363.
 Omenn G. S., *Birth Defects*, 1977, **13**, 217.
 Ravina J. H. *et al.*, *Nouv. Presse Med.*, 1976, **12**, 787.
 Rodesch M. O., Camus M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, **15**, 723.

GIUSEPPE GIOELE GARZETTI

FETOSCOPIA

La fetoscopia è una recente metodica che permette la visualizzazione diretta del feto, della placenta e del cordone ombelicale, mediante l'uso di fibre ottiche che, contenute in un ago-cannula, vengono introdotte nel sacco amniotico attraverso la parete addominale e l'utero.

Le prime esperienze risalgono al 1954 ed erano attuate mediante grossolani strumenti introdotti in utero attraverso il canale cervicale. Dobbiamo arrivare al 1970 per vedere realizzata per la prima volta l'esecuzione di fetoscopia per via addominale in anestesia generale. Nel 1975 s'inizia l'era attuale con l'uso di fetoscopi a fibre ottiche che possono essere introdotti attraverso la via addominale in anestesia locale.

Tecnica

È indispensabile eseguire preliminarmente una localizzazione placentare mediante ecografia. La parete addominale viene incisa previa anestesia locale per 5 mm. Si introduce l'ago-cannula, che ha un diametro di 2 mm e una lunghezza di 15 cm, e si attende la fuoriuscita di liquido amniotico per avere la certezza di essere in amnio, quindi si introduce nell'ago-cannula il meccanismo di illuminazione costituito da fibre ottiche. Si ottiene in questo modo una visualizzazione del campo con un ingrandimento di 15 volte. La diretta osservazione del feto e degli annessi dà la possibilità di eseguire anche prelievi di sangue e tessuto fetale.

Indicazioni e controindicazioni

In epoca precoce di gestazione, epoca in cui la fetoscopia è stata proposta per la diagnostica di malformazioni fetali, le indicazioni sono assai limitate per la disponibilità di altri strumenti più idonei e sicuri quali il dosaggio, nel liquido amniotico, dell' α_1 -fetoproteina (diagnosi di malattie legate al tubo neurale), l'amniocentesi precoce, l'amniografia, l'ecografia. Ciò soprattutto considerando quanto ancora sia elevata la percentuale di aborti spontanei che ad essa fanno seguito (14%). La maggior parte delle sperimentazioni riportate dai vari AA. è stata eseguita intorno alla XVIII settimana di gestazione in pazienti

che avevano chiesto l'aborto terapeutico o selettivo. Pochi sono i casi citati in letteratura in cui la fetoscopia sia stata eseguita a scopo diagnostico con prosecuzione della g. (cfr. però Firshein *et al.*, 1979, nella diagnosi prenatale della emofilia; Emery *et al.*, 1979, nella diagnosi prenatale della distrofia muscolare tipo Duchenne).

Si è tentato di migliorarne la tecnica, con l'introduzione di fetoscopi meno traumatizzanti e più maneggevoli, al fine di rendere possibile l'uso clinico della fetoscopia. I risultati sono stati però in larga parte deludenti, tanto è vero che attualmente la fetoscopia, per i gravi rischi che comporta, trova molto raramente impiego clinico.

Bibliografia

- Benzie R. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 121, 460.
 Benzie R. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 126, 287.
 Emery A. E. H. *et al.*, *Lancet*, 1979, 1, 847.
 Firshein *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 937.
 Hobbins J. C., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 440.
 Mahoney M. J., *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 949.
 Patrick J., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1976, 19, 909.
 Rauskolb R., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1977, 102, 1341.
 Valenzi C., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 115, 851.

GIUSEPPE GIOELE GARZETTI

SCINTIGRAFIA PLACENTARE

La scintigrafia placentare costituisce una tecnica di visualizzazione della placenta (v.) entrata ormai da tempo nel corrente impiego diagnostico, e caratterizzata particolarmente dall'elevata capacità di risoluzione dell'immagine.

Mentre inizialmente veniva praticata con impiego di radioiodio, in seguito l'avvento dei radionuclidi a breve emivita quali il Tecnezio 99 o l'Indio 113, ne ha reso sempre più sicura la realizzazione routinaria, a partire dalla XXVIII-XXIX settimana di g. Rispetto ad altre metodiche di visualizzazione o di localizzazione placentare, la scintigrafia presenta la caratteristica già ricordata del maggior potere di risoluzione, che si traduce nell'assai migliore definizione dei margini placentari e quindi nella maggiore utilità soprattutto quando si tratti di praticare amniocentesi o trasfusione intrauterina.

Inconvenienti possono determinarsi quando la captazione epatica del radionuclide o le zone di ricca vascolarizzazione uterina vengono a confondersi con l'immagine placentare. Anche in questi casi, tuttavia, l'esame consegue generalmente il proprio obiettivo, perché nel primo caso è possibile comunque escludere l'inserzione anteriore della placenta, nel secondo l'impiego di scansioni anteroposteriori e laterali permette l'esatta identificazione della sede placentare. La semplicità di esecuzione ottenibile con le tecnologie attuali, la sicurezza dell'indagine e l'elevata affidabilità dell'informazione fornita rendono la scintigrafia placentare un presidio diagnostico di fondamentale utilità in presenza di tutti quei quadri clinici nei quali l'esatta conoscenza della sede d'inserzione della placenta è fondamentale per dirimere dubbi diagnostici e impostare correttamente l'intervento terapeutico.

CARLO ROMANINI

DIAGNOSI PRENATALE DI SESSO

L'identificazione della cromatina sessuale (v.) da parte di Barr e Bertram, nel 1949, ha aperto una via decisiva per la diagnosi prenatale di sesso. Si tratta di una piccola masserella di condensazione cromatinica satellite del nucleo, riscontrabile nelle cellule che provengono dal sesso femminile, e che corrisponde ad uno solo dei due cromosomi X. Essa è di ca. 1 μ , ed è ad intimo contatto con la membrana nucleare. È colorabile intensamente con vari coloranti, è Feulgen-positiva.

Verso la fine del 1955, un metodo di diagnosi precoce di sesso, basato sulla presenza o assenza di cromatina sessuale nei nuclei di cellule del liquido amniotico, fu descritto contemporaneamente da diversi ricercatori.

Il metodo richiede amniocentesi (v. AMNIO; v. anche sopra: *amniocentesi*), ciò che è possibile già dalla fine del I trimestre di g. Man mano che la g. procede, il liquido amniotico contiene sempre più cellule e l'esame citologico diviene sempre più agevole. Molti ricercatori hanno successivamente confermato l'attendibilità della diagnosi prenatale di sesso ottenuta con questo metodo, il quale, tra l'altro, permette di prevedere alcune affezioni ereditarie legate al sesso (come ad es. l'emofilia, una forma di distrofia muscolare progressiva [la malattia di Duchenne], la sindrome di Hunter). È possibile anche allestire colture delle cellule del liquido amniotico per lo studio del cariotipo (v.).

V. anche: PRENATALE DIAGNOSI; SESSO E SESSUALITÀ; GENETICA UMANA (VI, 2426).

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE IN GRAVIDANZA

SOMMARIO

ENDOCRINOPATIE col. 813

Ipotipi (col. 813): *Sindromi da iper- e ipofunzione ipofisaria in gravidanza.* - *Adenomi ipofisari in gravidanza.* - *Diabete insipido in gravidanza.* - *Tiroide* (col. 816). - *Paratiroidi* (col. 817). - *Ghiandole surrenali* (col. 817). - *Pancreas. Diabete e gravidanza* (col. 818).

MALATTIE INFETTIVE col. 823

Premessa (col. 823). - *Influenza* (col. 824). - *Morbillo* (col. 824). - *Varicella* (col. 825). - *Valolo* (col. 825). - *Colibacillosi* (col. 825). - *Difterite* (col. 825). - *Pertosse* (col. 825). - *Scarlattina* (col. 825). - *Erisipela* (col. 826). - *Setticemie strepto- e stafilococciche* (col. 826). - *Reumatismo articolare acuto* (col. 826). - *Brucellosi* (col. 826). - *Malaria* (col. 826).

MALATTIE VENEREE col. 826

Vulvovaginiti batteriche e parassitarie (col. 827). - *Blenorragia* (col. 827). - *Sifilide* (col. 828). - *Altre malattie veneree* (col. 829).

CARDIOPATIE col. 830

Dati epidemiologici (col. 830). - *Fisiopatologia e sintomatologia* (col. 830). - *Cardiopatie valvolari acquisite. Valvulopatie reumatiche* (col. 833). - *Cardiopatie congenite* (col. 834). - *Miocardiopatia gravidica* (col. 835). - *Altre cardiopatie* (col. 835). - *Prognosi materna* (col. 836). - *Prognosi fetale* (col. 837). - *Trattamento della cardiopatia gravida* (col. 838). - *Trattamento chirurgico* (col. 840).

IPERTENSIONE ARTERIOSA col. 842

PATOLOGIA VENOSA col. 846

Varici (col. 846). - *Flebite e malattia tromboembolica* (col. 847).

MALATTIE DEL SANGUE E DEGLI ORGANI EMOPOIETICI col. 848

Anemie (col. 848). - *Disturbi della coagulazione e delle piastrine* (col. 850).

MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO col. 852

Polmoniti e broncopolmoniti (col. 852). - *Asma bronchiale* (col. 852). - *Bronchite cronica e enfisema* (col. 853). - *Tubercolosi polmonare* (col. 853).

MALATTIE DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE col. 854

Malattie dello stomaco e dell'intestino tenue e crasso (col. 854). - *Malattie del fegato e delle vie biliari. Icteri* (col. 855).

MALATTIE DEL RENE E DELLE VIE URINARIE col. 857

Glomerulonefrite e sindrome nefrosica (col. 857). - *The renale* (col. 858). - *Cancro del rene* (col. 858). - *Litiasi renale* (col. 858). - *Rene policistico* (col. 858). - *Rene unico* (col. 859). - *Rene mobile* (col. 859). - *Ectopia renale* (col. 859). - *Idronefrosi* (col. 859). - *Emodialisi e trapianti renali* (col. 860). - *Batteriarie asintomatiche* (col. 860). - *Piело-uretero-clistite e pielonefrite* (col. 860).

- Insufficienza renale acuta in gravidanza (col. 861). - Malattie della vescica (col. 862).

MALATTIE DELL'APPARATO GENITALE E DELLA MAMMELLA col. 862

Cisti ovarica (col. 862). - Annessiti (col. 863). - Patologia del corpo dell'utero (col. 863). - Patologia del collo dell'utero (col. 867). - Patologia mammaria (col. 867). - Traumi (col. 867).

NEOPLASIE MALIGNI E GRAVIDANZA col. 868

Premessa (col. 868). - Cancro della mammella (col. 868). - Cancro del collo dell'utero (col. 869). - Cancro dell'ovulo (col. 871). - Cancro dell'endometrio (col. 871). - Cancro della vulva (col. 871). - Cancro della vagina (col. 872). - Leucemia acuta e gravidanza (col. 872). - Leucemia mieloide e linfatica cronica (col. 873). - Linfoma maligno di Hodgkin (col. 873). - Linfomi non-Hodgkin (col. 873). - Cancro della tiroide (col. 873). - Cancro dello stomaco (col. 874). - Cancro del colon (col. 874).

MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO col. 874

Affezioni cerebrali (col. 874). - Epilessia (col. 875). - Corea (col. 876). - Cefalee (col. 876). - Affezioni midollari (col. 876). - Nevriti (col. 877). - Miopatie (col. 877).

ALTRE MALATTIE IN GRAVIDANZA col. 877

Malattie oculari (col. 877). - Affezioni odontostomatologiche (col. 877). - Affezioni dermatologiche (col. 878). - Malattie osteoarticolari (col. 878). - Avitaminosi (col. 879).

ENDOCRINOPATIE

Ipofisi

Sindromi da iper- e ipofunzione ipofisaria in gravidanza

Nel corso della g. si può talora avere un quadro di sfumata iperfunzione somatotropica, tireotropica, o più raramente corticotropica. Con una certa frequenza si osservano sintomi acromegalici rappresentati dalle caratteristiche alterazioni della fisionomia, generalmente molto sfumate, con ingrossamento delle estremità e poliuria. Tutti questi sintomi tendono a scomparire con la fine della g., ma spesso si manifestano di nuovo nelle g. successive. In alcuni casi però la sindrome presentasi nel corso della gestazione non recede e si sviluppa successivamente in una chiara acromegalia.

Di notevole interesse appare la comparsa di un quadro di ipopituitarismo che va sotto il nome di sindrome di Sheehan.

Sindrome di Sheehan. - Questa condizione, descritta nel 1914 da Simmonds e nel 1944 da Sheehan, si riferisce alla necrosi ipofisaria osservata dopo il parto. Le correlazioni cliniche più di frequente associate con una necrosi ipofisaria sono le gravi emorragie del *postpartum*, il diabete mellito, la comparsa di shock e anossia non ostetrica, le infezioni, la sindrome da cellule falciformi.

Numerose le cause e i meccanismi patogenetici proposti per spiegare le necrosi ipofisarie: necrosi ischemica da ipotensione e shock emorragico, embolia, coagulazione intravasale (trombosi dei vasi sinusoidali dell'ipofisi), o ancora una reazione endoteliale generalizzata, manifestantesi con un deposito massivo di fibrina (tipo reazione generalizzata di Schwartzman) e vasospasmo. Questa sindrome si è fatta sempre più rara in rapporto all'aumentata disponibilità di sangue da trasfondere dopo le gravi emorragie *postpartum*.

La sintomatologia clinica della sindrome di Sheehan compare quando vi sia una perdita non inferiore al 97% dell'adenipofisi; allora si evidenzia una riduzione notevole di tutte le funzioni endocrine ipofisarie, senza che tuttavia si produca una carenza completa della funzione ipofisaria. I sintomi più importanti ai fini diagnostici nel *postpartum* sono: a) mancanza di lattazione; b) segni di deficit gonadotropinico; c) mancata ricrescita dei peli pubici dopo depilazione e perdita dei peli ascellari (mancanza degli androgeni surrenalici); d) ipotiroidismo ipotireotropico. Sono anche presenti astenia e letargia, mentre di rado si nota la cachessia o il diabete insipido.

L'iponatremia è generalmente dovuta ad una alterata escrezione dell'acqua più che a deficienza dei mineralcorticoidi. La diagnosi di laboratorio si avvale del dosaggio di LH, della tireotropina sierica, del cortisolo plasmatico e urinario e della tiroxina sierica. A livello radiologico il TAC (tomografia assiale computerizzata) può evidenziare la lesione.

Il trattamento della sindrome di Sheehan si realizza con dosi di mantenimento di tiroxina, corticosteroidi ed estrogeni. Generalmente molte delle pazienti ipopituitariche vengono mantenute con prednisone (una compressa da 5 mg al mattino e una da 2,5 mg prima di cena). I mineralcorticoidi, come il fluorocortisone, raramente appaiono necessari. Qualora la paziente desideri una nuova g. se ne può stimolare l'ovulazione con gonadotropine esogene (Pergonal[®] + Profasi[®]); si ricordi peraltro come non sia possibile, in alcuni casi di sindrome di Sheehan, avere ovulazioni spontanee.

V. anche: ACROMEGALIA; IPERPITUITARISMO E IPOPITUITARISMO.

RED.

Adenomi ipofisari in gravidanza

Questa associazione è relativamente frequente, malgrado gli adenomi e microadenomi, soprattutto prolattinosecudenti, siano generalmente associati con una ridotta capacità ovulatoria. In genere la malattia si verifica o perché nella fase iniziale della sua crescita il microadenoma può non interferire in modo determinante con il ciclo riproduttivo, o, più frequentemente, perché la disponibilità di farmaci induttori di ovulazione consente, malgrado il microadenoma, l'instaurarsi di una g.

In tutti questi casi, analogamente a quanto succede nel contesto della ghiandola normale, si realizza nel corso della g. una ulteriore e più rapida crescita degli elementi tessutali, crescita e sviluppo sostenuti soprattutto dagli estrogeni placentari che raggiungono livelli elevatissimi. Malgrado l'ipofisi anteriore non sembri indispensabile né per il prosieguo della g. né per l'espletamento del parto, lo sviluppo e la crescita dell'adenoma possono dar luogo a complicazioni diverse, spesso temibili, e precisamente:

a) sindrome campimetrica da compressione del chiasma ottico (deficit negli emicampi visivi temporali) più o meno associata a:

b) sindrome di ipertensione endocranica a volte marcata (cefalea, nausea e/o vomito, papilla da stasi) per effetto di sconfinamento della massa adenomatosa nello spazio endocranico;

c) sindrome di ipopituitarismo.

Pertanto appare strettamente necessario durante la g. tener presenti questi sintomi per poter arrivare ad una diagnosi che fosse passata inosservata in precedenza, oppure per poter meglio controllare l'evoluzione clinica di un quadro già conosciuto prima dell'inizio della g. stessa.

Il trattamento ideale degli adenomi ipofisari, specie di quelli ad esclusiva espansione intrasellare, è quello mirante a rimuovere completamente il tessuto adenomatoso, risparmiando la ghiandola normale. L'impiego di tecniche microchirurgiche e l'utilizzazione della via d'accesso transfenoidale, con la possibilità di differenziare intraoperatoriamente il tessuto normale da quello adenomatoso, ha sicuramente reso più agevole il raggiungimento di questo obiettivo. Tuttavia in g., sia per le trasformazioni cui va incontro l'ipofisi fisiologicamente, sia per l'effetto dell'iperplasia cellulare e per l'ipervascolarizzazione, l'atto terapeutico, che altrimenti è abbastanza agevole, risulta più complesso.

Può essere buona norma seguire diverse modalità di trattamento in base alla gravità e al periodo in cui eventuali sin-

dromi da microadenoma abbiano a verificarsi nel corso di g.:

a) in fase avanzata di g., in presenza di sintomi lievi, può essere opportuno anticipare il parto avendo come punto di riferimento la maturità del feto. Si elimina in tal modo il principale fattore di stimolo, confidando poi in una possibile regressione spontanea dei disturbi neurologici, o per lo meno realizzando migliori condizioni generali per affrontare il problema con mezzi sia chirurgici che medici;

b) in una fase media o iniziale di gestazione, sempre con sintomatologia sfumata, può essere opportuno realizzare una terapia medica (con bromocriptina, lisergide, metergolina) in attesa di regressione farmacologica dello sviluppo adenomatoso, e in assenza, fino ad oggi, di effetti fetotossici;

c) nei casi in cui la sindrome clinica si mostri rapidamente evolutiva, e in epoca di non vitalità fetale, qualora la terapia medica si dimostri inefficace, si può e si deve ricorrere a terapia microchirurgica per via transfenoidale.

Questa notevole disponibilità di mezzi terapeutici fa sì che la g. oggi non possa essere considerata una controindicazione assoluta in pazienti con microadenoma ipofisario. Tuttavia va considerato che la g. può avere un ruolo determinante nell'evoluzione dell'adenoma provocando la comparsa delle sindromi neurologiche sopradescritte e richiedendo talvolta un trattamento di emergenza che può assumere caratteri drammatici, specie quando la paziente vada incontro a cecità. Infine va tenuto presente che, ove compaiano segni di crescita di un adenoma durante la g., anche se poi vi sia remissione della sintomatologia nel *postpartum*, questi sono da considerare una controindicazione assoluta a nuove g. a meno che non si attui un trattamento medico o chirurgico.

Bibliografia

- Falconer M. A., Stafford-Bell M. A., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1975, 38, 919.
 Jewelewicz R., Zimmerman E. A., Carmel P. W., *Fertil. Steril.*, 1977, 1, 35.
 Linquette M., Fossati P. et al., *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.*, 1970, 11, 223.
 Weinstein A., Yarkoni S. et al., *Pituitary Microadenomas and Pregnancy*, in *Int. Sympos. on Pituitary Microadenomas*, Milano, 1978, Abstracts, p. 60.

GIULIO MAIRA

Diabete insipido in gravidanza

Di notevole interesse, anche se di scarso rilievo epidemiologico, è la comparsa o la presenza di diabete insipido nel corso della g. Rimandando alle voci DIABETE INSIPIDO e IDRICO-MINERALE RICAMBIO per quanto concerne la fisiopatologia e l'etiologia della malattia, basterà ricordare in questa sede che il diabete insipido preesistente è aggravato dalla g., che rende la paziente più resistente alla terapia. La secrezione di adiuretina da parte della neuroipofisi fetale non sembra influenzare il diabete insipido materno. Per contro, la g. non appare particolarmente influenzata dalla malattia, che non sembra aver effetto sul travaglio né sull'allattamento. Nelle pazienti affette da diabete insipido sono stati però riportati, con una certa frequenza, il polidramnio e delle distocie dinamiche al momento del parto. È anche maggiore il rischio di complicanze pielonefritiche.

Quando la malattia si manifesta contemporaneamente alla g. (diabete insipido gravidico) la sintomatologia è di intensità generalmente minore e recede dopo il parto, pur potendo recidivare in g. successive. La terapia si varrà dei consueti preparati di vasopressina intramuscolo o di estratto postipofisario per via nasale. Nell'impiego di questi preparati, sarà opportuno usare la precauzione di mantenersi, nel corso del III trimestre, alle dosi più basse possibili, eventualmente somministrando anche progesterinici, al fine di ridurre l'effetto ossitocico.

Nelle pazienti sensibili, sarà indicato l'uso dei diuretici tiazidici (v. DIABETE INSIPIDO).

Tiroide

A carico della tiroide, nel corso della g., possono osservarsi fenomeni di *iper-* e *ipofunzione*, e comparsa di tireopatie normofunzionanti, quali il gozzo non-tossico o il cancro tiroideo.

I fenomeni di iperattività funzionale cui la ghiandola va incontro nel corso della g., il cui meccanismo è stato discusso in precedenza, possono peggiorare un ipertiroidismo preesistente, o addirittura essere la causa scatenante della comparsa della malattia in g. L'incidenza non è altissima e si aggira tra lo 0,2 e lo 0,4% delle g. La quasi totalità della gravide con *ipertiroidismo* sono affette da morbo di Basedow (v. BASEDOW, MORBO DI; IPERTIROIDISMI E IPOTIROIDISMI) e molto raramente da adenomi tossici. L'ipertiroidismo grave e non curato ha una prognosi grave per la g., data l'alta incidenza di gestosi e di aborto; le forme lievi sono invece ben tollerate. Talora, anzi, si osserva anche un certo miglioramento clinico, probabilmente dovuto alla diminuzione della tiroxina libera e attiva a favore della frazione legata alla globulina vettrice TBG. In altri casi invece si può osservare un peggioramento.

Rimandando alle voci specifiche per la semeiotica e la patogenesi, ci limiteremo in questa sede a trattare brevemente i problemi relativi alla terapia dell'ipertiroidismo in g. L'uso di farmaci antitiroidei dovrà tener conto di un dato fisiologico molto importante e cioè che, mentre il TSH e la tiroxina materna passano con difficoltà la placenta, i farmaci antitiroidei passano liberamente la barriera placentare. Il pericolo maggiore sarà quindi quello di un effetto sul feto, con comparsa di gozzo, che generalmente è transitorio, ma che può raggiungere dimensioni tali da causare ostruzione respiratoria alla nascita. In casi più gravi, quando il TSH fetale non riesce, con l'iperstimolazione tiroidea, a compensare l'ipoproduzione di tiroxina, si avrà un ipotiroidismo fetale con tutti i gravi disturbi del sistema nervoso e del normale sviluppo, caratteristici di questa sindrome.

È quindi importantissimo ridurre il dosaggio di questi farmaci al minimo efficace; ogni segno di ipotiroidismo materno (aumento di volume del gozzo, etc.) dovrà portare alla riduzione ulteriore del dosaggio. Se si riesce a mantenere la madre in una condizione di eutiroidismo, l'unico danno a carico del feto sarà un lieve gozzo che scomparirà entro 3 settimane dalla nascita. Per quanto concerne i dosaggi e le schedule terapeutiche, v. ANTI-TIROIDEI FARMACI.

La terapia chirurgica dell'ipertiroidismo in corso di g. tende ad essere abbandonata non solo per i rischi dell'intervento ma anche per quelli relativi alla comparsa di un ipotiroidismo o ipoparatiroidismo.

La terapia con ¹³¹I è controindicata nel corso della g.

Anche l'effetto dell'*ipotiroidismo* sulla g. è marcato. Nei casi gravi e di media gravità le g. sono raramente portate a termine; l'aborto generalmente avviene nelle prime settimane e la sintomatologia materna peggiora progressivamente con l'aumento delle richieste di tiroxina. Nelle ipotiroidiche già in cura tiroxinica, l'aumento della proteina vettrice e quindi della tiroxina legata, forma inattiva dell'ormone, richiederà un opportuno aumento della dose di tiroxina somministrata; la tiroxinemia andrà controllata spesso, ed eventualmente si dovrà aumentare la dose giornaliera di tiroxina di ca. 1/3.

Generalmente nelle gravide portatrici di *gozzo semplice* si osserva un notevole aumento delle dimensioni della

ghiandola; uno dei momenti patogenetici principali è la carenza relativa di iodio dovuta all'aumento della clearance renale e allo spostamento del rapporto tiroxina libera/legata verso quella legata e all'aumento conseguente nell'incresione di TSH. Generalmente non vi sono problemi medici di rilievo, a meno che non si tratti di un gozzo retrosternale in grado di dare segni di compressione. Può essere indicata la somministrazione di iodio nel corso della gestazione.

Per quanto concerne il carcinoma tiroideo, non sembrano esserci effetti significativi della g. sul suo decorso.

Paratiroidi

L'iperparatiroidismo e ipoparatiroidismo, già rari nella popolazione generale, sono rarissimi in g. L'ipoparatiroidismo è aggravato dalla g.: infatti la mancanza di paratormone rende più difficili i processi di riassorbimento osseo materno necessari al tamponamento delle maggiori richieste calciofosforiche dovute alla mineralizzazione dello scheletro fetale. Ne consegue un aggravamento dell'ipocalcemia. Nei casi lievi si avrà la comparsa, per la prima volta, della sintomatologia tetanica; nei casi in cui l'ipoparatiroidismo era già clinicamente apparente le crisi tetaniche peggioreranno. Rimandando alla voce IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO per quanto riguarda la semeiotica delle crisi in corso di g. si pone una diagnosi differenziale con le convulsioni epilettiche e con una sintomatologia eclamptica. La diagnosi differenziale, oltre che dei reperti clinici (segni di Chvostek, Trousseau, etc.), si varrà della determinazione della calcemia e della fosforemia.

La terapia non si differenzia da quella dell'ipoparatiroidismo nei soggetti non gravidi, e sarà basata sulla somministrazione di Vit. D o di AT10⁸. Una particolare cura andrà riposta nell'evitare l'iperdosaggio.

L'iperparatiroidismo è evenienza eccezionale in g. Il problema clinico che si porrà sarà quello di evitare nelle gravide la comparsa di calcolosi e di pielonefriti, e di curare tempestivamente l'ipoparatiroidismo neonatale, conseguenza dell'ipercalcemia materna.

Ghiandole surrenali

Di una certa rilevanza clinica ed epidemiologica sono le malattie delle ghiandole surrenali in corso di g.

Sia l'ipersurrenalismo che l'iposurrenalismo possono manifestarsi in corso di g. o ad essa preesistere; in questo caso possono andare incontro a notevoli modificazioni del loro decorso.

Nel caso dell'iposurrenalismo cronico preesistente alla g. la prognosi della malattia, gravissima prima dell'introduzione in terapia degli steroidi, è attualmente molto meno preoccupante. Uno dei periodi di maggior rischio nell'iposurrenalica gravida è costituito dal I trimestre, in cui può esservi un'ulteriore perdita di sodio provocata dall'iperemesi (particolarmente frequente in questi casi). Tale iposodiemia è il momento patogenetico principale dell'ipovolemia e dell'ipotensione.

Dopo il I trimestre si osserva spesso un sensibile miglioramento delle condizioni della gravida, legato sia alla funzione steroidogenetica della placenta che all'effetto degli estrogeni e del progesterone sulla ritenzione sodica.

Altri momenti critici sono costituiti dal travaglio e dal primo puerperio, due situazioni in cui c'è una notevole richiesta di glicocorticoidi e una notevole natruria.

L'iposurrenalismo acuto può fare la sua comparsa in g. come prima manifestazione di un iposurrenalismo subclinico o, più raramente, come effetto di un'emorragia o

trombosi surrenalica. Generalmente compare nell'ultimo trimestre della g. e si associa spesso con le gestosi del III trimestre. Si tratta di una forma a prognosi molto grave, spesso fatale, il cui quadro clinico è dominato dallo shock.

La terapia dell'iposurrenalismo acuto e cronico in g. non si differenzia molto dalla terapia di queste malattie in soggetti non gravidi. Gli steroidi mineralattivi e glicocorticoidi possono essere somministrati con relativa sicurezza, controllando con cura i fenomeni di ritenzione idrica.

L'ipersurrenalismo in g. è molto raro, per l'amenorrea e la sterilità che si presentano molto precocemente nel quadro clinico della sindrome. Nei casi finora descritti la g. è stata relativamente ben sopportata. Una delle possibili complicanze dell'ipertensione è l'emorragia placentare e morte intrauterina del feto. Nei soggetti adrenalectomizzati per ipersurrenalismo la g. è un problema medico non indifferente; nei casi con adrenalectomia bilaterale la terapia cortisonica sostitutiva andrà attentamente riprogrammata procedendo a uno stretto controllo clinico e laboratoristico per tutto il corso della g. L'uso di preparati mineralattivi, quali il DOCA o il fludrocortisone, andrà fatto con cautela, valutando scrupolosamente la possibilità di fenomeni di ritenzione idrica, di ipertensione o di edemi.

Feocromocitoma. - La sindrome che si determina in g. ha per caratteristica l'ipertensione grave e talora mortale (in ca. la metà dei casi) per la madre e per il feto. La diagnosi differenziale con le gestosi non è agevole, anche per una maggiore variabilità della sintomatologia del feocromocitoma in g., ma potrà essere accertata per mezzo del dosaggio delle catecolamine e dell'ac. vanilmandelico nelle urine. La terapia chirurgica richiederà un'accurata preparazione della paziente e un'attentissima cura postoperatoria, ma dà buoni risultati.

Bibliografia

- Barnes C. G., *Medical Disorders in Obstetric Practice*, 4 ed., 1974, Blackwell, Oxford.
Beischer N. A., Mackay E. U., *Obstetrics and the Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Pim, Roma.
Dils P. V., Green Y. N., Roddick J. W., *Core Studies in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
Merger R., Lévy J., Melchior J., *Ostetricia*, 1972, UTET, Torino.
Moracci E., *Ostetricia e ginecologia*, 1969, Idelson, Napoli.
Pesceto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.
Taylor E. S., *Beck's Obstetrical Practice*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

Pancreas. Diabete e gravidanza

Il problema del diabete in g. presenta tuttora diversi aspetti non del tutto chiariti. Se da un lato sono abbastanza noti i danni da diabete in questa condizione, dall'altro restano oggetto di discussione gli effetti diabetogeni della g. e i criteri per la diagnosi precoce e la terapia della malattia diabetica nella gestante. Gran parte delle prove diagnostiche disponibili rivelano in g., come già si è detto in precedenza (v. sopra: *metabolismo glicidico*), un atteggiamento metabolico che può apparire simildiabético quando venga valutato prendendo come riferimento quello di donne normali non gravide: minore utilizzazione dei carboidrati, ridotta efficacia periferica dell'insulina, maggiore utilizzazione degli acidi grassi (fig. 68). Si tratta, tuttavia, di modificazioni metaboliche che possono essere vantaggiose per il feto. Solo la loro accentuazione diventa

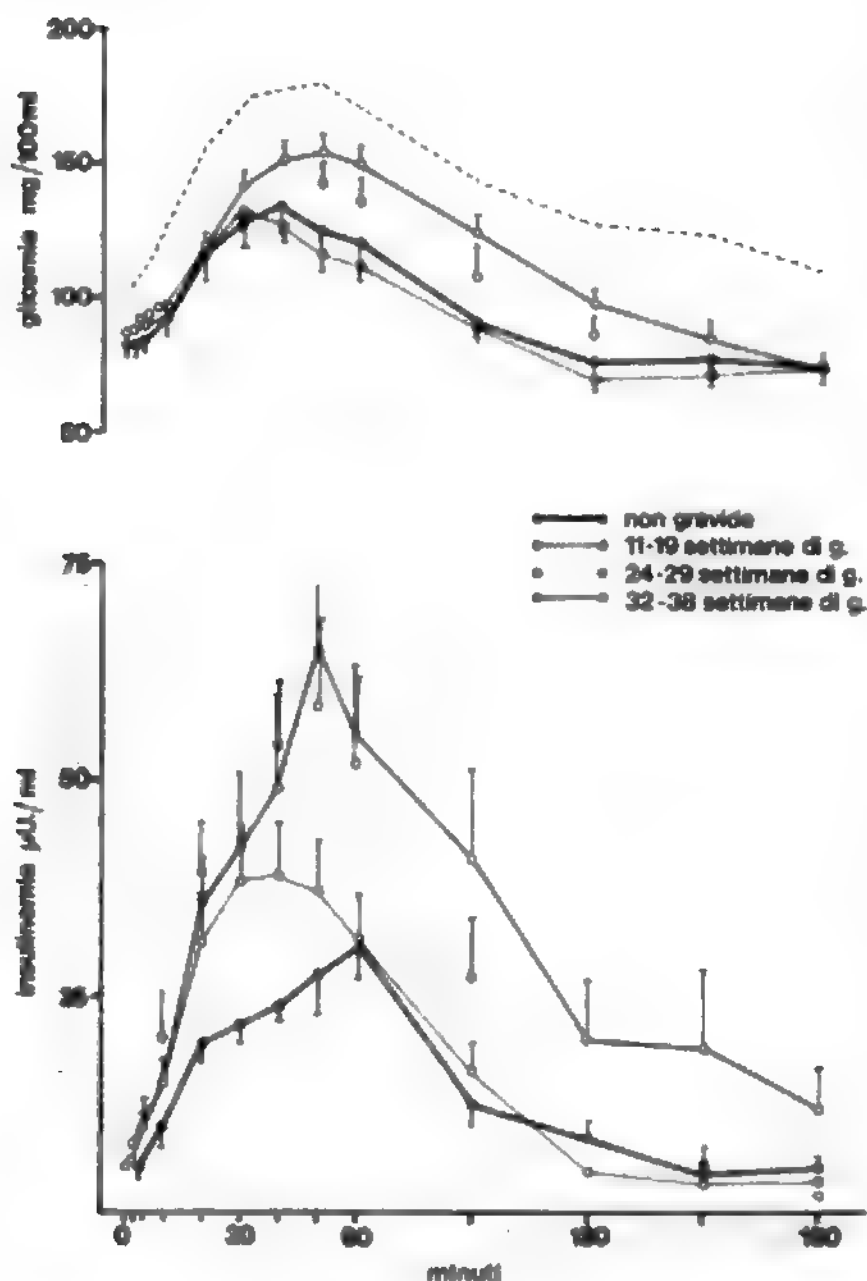


Fig. 68. Glicemia e insulinemia in un gruppo di 9 donne normali, dopo carico orale di glicoso, nel primo periodo di g. (11-19 settimane: curve in grigio), nel periodo intermedio di g. (24-29 settimane: curve in blu chiaro) e nell'ultimo periodo di g. (32-38 settimane: curve in blu scuro). La curva nera indica i valori in donne normali non gravide; la linea tratteggiata posta in alto indica la curva glicemica media + 2DS, dopo prova da carico orale di glicoso, in una popolazione di 46 donne normali non gravide. (Da Köhl, modificata e ridisegnata).

patologica: come se la g. non fosse di per sé diabetogena, ma rappresentasse uno stress metabolico tale da evidenziare tra le donne gravide normali quelle suscettibili al diabete. Non sempre, purtroppo, si è in grado di cogliere tempestivamente questa suscettibilità, né di chiarirne le basi patogenetiche e di correggerne i danni.

Da ciò la necessità di una valutazione globale (anamnestica, clinica, chimicoclinica e metabolica) al fine di rivelare una eventuale disposizione al diabete e, nel caso dell'esistenza di una condizione diabetica, di inquadrare la gestante in una delle varie classi di questa malattia. Utile a questo riguardo è la seguente classificazione di White.

Classe A. Vengono collocati in questa classe i soggetti in cui si osservi solo una anomalia della curva da carico del glicoso (« diabete chimico »).

Classe B. Inizio di diabete clinico dopo l'età di 20 anni, durata meno di 10 anni, nessuna evidenza di malattia vascolare.

Classe C. Inizio tra 10 e 20 anni, durata da 10 a 19 anni, nessuna evidenza di malattia vascolare.

Classe D. Inizio prima dei 10 anni o durata superiore ai 20 anni, diagnosi radiologica di vasculopatie nelle gambe, modificazioni della retina all'esame del fondo dell'occhio.

Classe E. Inizio prima dei 10 anni, « durata superiore ai 20 anni, calcificazione delle arterie pelviche all'esame radiografico.

Classe F. Nefropatia diabetica.

Classe R. Retinite maligna proliferante.

Si usa generalmente il termine di « prediabetico » per un soggetto che in base all'anamnesi familiare appaia geneticamente predisposto alla malattia, ma non dimostri in atto alcuna anomalia nel metabolismo dei carboidrati. Il termine di « diabete gravidico » si riferisce invece a un diabete che si manifesti soltanto durante la g., con un ritorno a condizioni apparentemente normali subito dopo la fine della gestazione.

Più del 50% del numero totale delle pazienti con alterazioni diabetiche ricoverate in un reparto di ostetricia rientra nella classe A. Questo ha importanza poiché 5 anni più tardi ca. il 25-30%, e 10 anni più tardi ca. il 50-60% di queste donne svilupperanno un franco diabete clinico. Generalmente l'1% di tutte le gravide rientra in questa patologia.

Il metodo di scelta per effettuare uno screening che permetta di valutare questa condizione patologica è generalmente la curva da carico orale di glicoso (fig. 69; tab. XII), preferibile alla curva da carico endovenoso per una maggiore riproducibilità.

Nella gravida diabetica le complicazioni primitivamente legate alla g. sono rappresentate da chetoacidosi, tossemia, idramnio e infezioni del tratto urinario. Generalmente queste complicazioni sono quelle più di frequente responsabili di rischi per la madre e per il feto. L'incidenza di gestosi in pazienti diabetiche pare oscillare intorno al 25%, quantunque su questo valore non tutti gli AA. siano concordi. L'idramnio generalmente si manifesta con una frequenza del 20%, assai spesso associata a gestosi. L'incidenza di pielonefriti è dell'ordine del 15%. Infine la chetoacidosi, che può risultare sia da un cattivo controllo delle condizioni metaboliche, che da stress infettivi che spesso si sovrappongono, presenta una incidenza di ca. il 10% di tutte le pazienti gravide, con variazioni tra il 5 e il 15%. È importante considerare

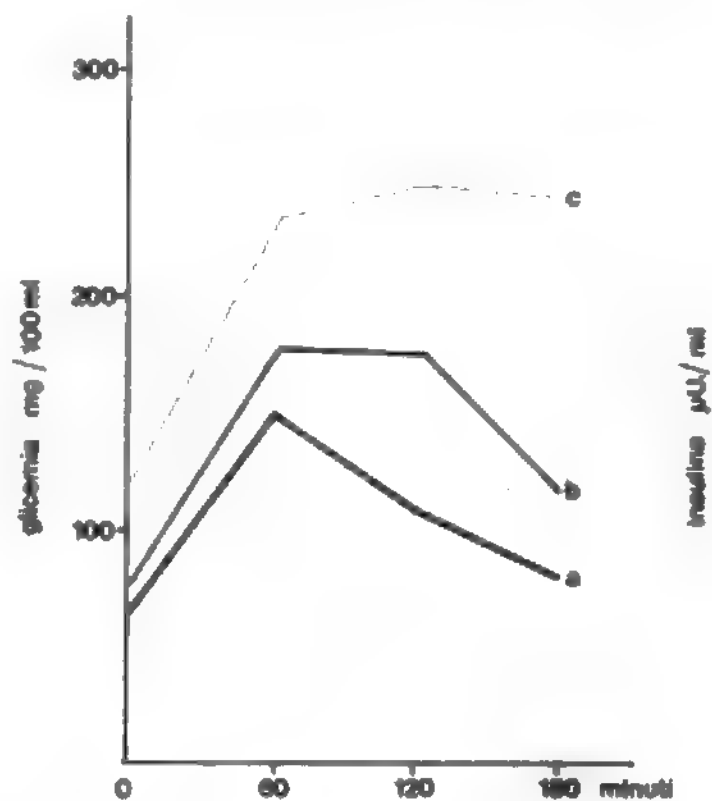


Fig. 69. Valori di glicemia, dopo carico per via orale di 100 g di glicoso, nella g. normale (a), nella g. complicata da diabete subclinico (b) e nel diabete manifesto non trattato (c). (Da E. R. Carrington, modificata e ridisegnata).

TAB. XII. PROVA DA CARICO ORALE CON GLICOSO

Carico orale: 100 g di glicoso, dopo almeno 8 h di digiuno.
Metodo: specifico per il glicoso « vero » (glicosossidasi, etc.).
Campione: sangue venoso.

Glicemia (mg/100 ml)	Diabete	Sospetto
Base	110	100-109
60 min	170	110-169
120 min	120	110-119
180 min	110	100-109

che la mortalità associata con la comparsa di chetoacidosi è di ca. il 30%.

Accanto a queste complicazioni che sono primitivamente ostetriche ve ne sono altre che rappresentano un aggravamento di una patologia vascolare di tipo diabetico già esistente prima della g. In genere si osserva una progressione della nefropatia diabetica così come un lieve peggioramento della retinopatia non proliferativa. In alcuni casi di malattia con retinopatia maligna si osserva, soprattutto nei primi mesi di g., una proliferazione della retinopatia ed emorragia con comparsa di cecità, ove la g. non venga interrotta.

La maggior parte delle *complicazioni fetali* in una g. diabetica sono rappresentate da aumentata incidenza della morte in utero o di morte neonatale (tab. XIII). Generalmente la morbidità fetale si esprime come macrosomia, tendenza all'ipoglicemia, aumentata incidenza di anomalie congenite, più frequente comparsa della sindrome da membrane ialine, una più frequente incidenza della iperbilirubinemia e ipocalcemia.

La *macrosomia fetale* si ritiene dovuta ad un'eccessiva increzione di insulina fetale, stimolata da un passaggio eccessivo di glicoso dal plasma materno iperglicemico al feto. L'incidenza di macrosomia è di ca. il 20% nella classe A, 40% nella classe B e 60% nella classe C della classificazione di White. Paradossalmente la sua comparsa è inferiore al 10% nei diabeti appartenenti alle classi D-R, probabilmente come risultato di affezioni vascolari anche a livello placentare tali da interferire con il passaggio di glicoso.

L'*ipoglicemia neonatale* è una complicazione abbastanza frequente nel figlio di madre diabetica. Si definisce ipoglicemia neonatale una concentrazione di glicoso inferiore a 30 mg/100 ml in prima giornata nel neonato maturo, inferiore a 40 mg/100 ml in seconda giornata e nelle successive, e inferiore a 20 mg/100 ml nel prematuro. Anche questo disturbo è conseguenza dell'iperinsulinemia fetale in risposta all'iperglicemia materna; dato che l'insulina non oltrepassa la barriera placentare. Questo iperinsulinismo precoce provoca, da una parte la macrosomia e, dall'altra, l'ipoglicemia neonatale. Questa evenienza, associata all'alta frequenza in questi casi di problemi respiratori gravi, legati anche alla relativa prematurità, rende questi neonati estremamente delicati.

La frequenza delle *anomalie congenite* (tab. XIV) è chiaramente aumentata nei neonati di madri diabetiche, ed è oscillante su valori del 3-5% di tutti i bambini nati da madri diabetiche. È interessante notare che, per quanto non si conosca l'origine di queste anomalie, è stato visto come un controllo metabolico molto accurato, che determina delle condizioni di euglicemia della madre, pro-

duca una marcata riduzione dell'incidenza di queste anomalie.

La *malattia da membrane ialine* è generalmente correlata con la maturità del bambino diabetico e si manifesta in ca. il 20-30% di tutti i bambini nati da madre diabetica. Analogamente l'*iperbilirubinemia* in bambini nati da madre diabetica è espressione di un'immaturità epatica. L'ipocalcemia che si manifesta nel 25% di bambini diabetici viene generalmente attribuita a uno stato di ipercalcemia materna, tale da produrre una depressione della funzionalità delle paratiroidi fetali.

È importante considerare che i sintomi manifesti di una complicazione primitivamente ostetrica delle condizioni diabetiche, quale la chetoacidosi, la gestosi, l'idramnio e le pielonefriti, producono un notevole aumento delle morti perinatali, tanto che Pedersen ha definito ognuno di questi sintomi come segni gravidici di cattiva prognosi mostrando come pazienti con questi sintomi abbiano una mortalità perinatale del 41,5% contro un'incidenza del 7,9% nelle pazienti in cui questi segni erano assenti.

La *terapia* del diabete in g., seppur oggetto ancora di numerose controversie, mostra i suoi vantaggi quando si paragonino le condizioni attuali con quelle dell'era preinsulinica che presentavano tra il 25 e il 40% di mortalità materna e oltre il 60% di mortalità perinatale. Dopo l'avvento dell'insulina l'incidenza della mortalità perinatale è scesa al di sotto del 30% (tab. XIII) per ridursi al disotto del 15% con l'introduzione del parto pretermine, un principio basato sulla semplice osservazione che la maggior parte delle morti perinatali occorrono dopo la XXXVII settimana di g. È proprio su queste due strategie terapeutiche, la prima di ordine metabolico, la seconda basata sulla valutazione del momento migliore per far nascere il bambino, che si basa la condotta terapeutica del diabete in g.

I problemi terapeutici della diabetica in g. sono fondamentalmente quelli di prevenire la chetosi, mantenendo una glicemia ottimale e più stabile possibile, e di ridurre la glicosuria al minimo. La terapia si varrà principalmente della dieta e della somministrazione di insulina. Gli antidiabetici orali sono invece controindicati sia perché determinano una aumentata richiesta di insulina sia per la possibilità di danni fetali.

La dieta dovrà essere studiata in maniera da permettere un aumento di peso di ca. 10 kg; dovrà avere un contenuto calorico di ca. 40 kcal/kg di peso ideale, di cui il 40-45% dovrà essere di origine glicidica, utilizzando preferibilmente carboidrati di alto peso molecolare. Il totale dovrà essere suddiviso in diversi pasti giornalieri. I principi della terapia insulinica in g. non sono differenti da quelli che si seguono nella normale terapia del diabete. Generalmente si dovrà aumentare sensibilmente la dose

TAB. XIII. MORTALITÀ PERINATALE SU 1800 BAMBINI DI MADRE DIABETICA

(da Pedersen)

Anni	Bambini morti %
1926-1945	37,0
1946-1955	22,1
1956-1965	18,5
1966-1969	12,9
1970-1972	7,4
1973-1975	4,6

TAB. XIV. DISTRIBUZIONE DELLA MORTALITÀ PERINATALE E DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE SECONDO LA CLASSE DI WHITE

(da Chartier, 1962-1971)

Classe di White	Mortalità perinatale	Malformazioni congenite
B	10,53%	5,3%
C	15,85%	4,9%
D	16,33%	13,2%
F	36,36%	17,1%

di insulina somministrata, e spesso si dovrà cambiare la schedula di somministrazione, a vantaggio dei preparati ad azione pronta.

Si è visto che il raggiungimento di una condizione di euglicemia per somministrazione di insulina, oppure con accorgimenti dietetici, oltre a una riduzione della mortalità perinatale diminuisce l'incidenza dell'ittero neonatale dall'8 allo 0%, della sindrome da membrane ialine dal 24 al 17%, e, cosa ancora più interessante, provoca una riduzione della incidenza delle malformazioni congenite dal 13 al 3,8%.

Un grosso problema nella terapia della gestante diabetica è quello di stabilire il tempo ottimale per il parto. Un criterio generale è quello di portare la g. almeno fino alla XXXV settimana e quindi di controllare attentamente, fino alla XXXVIII settimana, gli indici di maturazione e vitalità fetale (estrioluria, amniocentesi con determinazione del rapporto lecitina/sfingomielina, etc.; ecografia, escrezione di HCS) per provocare il parto nel momento ottimale, prima che si abbiano a manifestare le complicazioni più estreme del diabete; se il parto per via naturale non appare facile, conviene procedere immediatamente al taglio cesareo. Si tenga presente che una maturità fetale spesso può essere stimolata con terapie di supporto, fra le quali la somministrazione di aminoacidi attivi sui surfattanti polmonari, il riposo assoluto, una dieta particolarmente valida per la madre.

Bibliografia

- Carrington E. H., *High Risk Pregnancy with Emphasis upon Maternal and Fetal Well-being*, in *Clinical Obstetrics and Gynecology*, XVI.1, 1973, Harper & Row, Hagerston.
 Chartier M., in *Medicina perinatale*, 1976, Piccin, Padova.
 Coustan D. R., Lewis S. B., *Obstet. Gynecol.*, 1978, 51, 306.
 Disler W. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 130, 424.
 Krupp M. A., Sweet N. J. et al., in *Physician's Handbook*, 1964, 13 ed., Lange, Los Altos.
 Köhl C., Holst J. J., *Diabetes*, 1976, 25, 16.
 Pedersen J., in *The Pregnant Diabetic and Her Newborn*, 1977, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Weingold A. B., *Diabetes in Pregnancy*, in Caplan R. M., Sweney W. J. eds., *Advances in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 163.
 White P., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 130, 228.

LUCIANO PAPARATTI E GIOVAN BATTISTA SERRA

MALATTIE INFETTIVE

Premessa

Le malattie infettive in g. pongono essenzialmente tre problemi: influenza della g. sulla malattia infettiva, influenza della malattia infettiva sulla g., influenza della malattia infettiva sul feto.

In linea generale la g. aggrava la malattia infettiva, e ciò specialmente nel III trimestre, nel parto e nel puerperio. Le infezioni generali tendono a prendere un andamento tossico, le forme inizialmente localizzate a gene-

ralizzarsi. La spiegazione di questi fatti non è agevole: si è parlato di anergia della gravida, e più recentemente di anomalie neurormonali = blocco del sistema reticolo-endoteliale.

La g., d'altra parte, risente dannosamente delle infezioni generali: l'aborto e il parto prematuro non sono rari, e così, in taluni casi, la morte intrauterina del feto. L'interruzione di g. è sempre espressione della gravità della malattia, e quindi di prognosi severa; solo in certe forme in cui l'elemento tossico è prevalente su quello infettivo l'interruzione di g. può essere una condizione del miglioramento della prognosi.

L'azione delle malattie infettive sul feto presuppone il passaggio per via placentare di batteri, parassiti, virus, tossine batteriche, etc., e pone il problema del passaggio attraverso la placenta degli anticorpi. Quasi tutti i germi passano attraverso la placenta: in effetti, durante i primi mesi dello sviluppo dell'uovo, questo sembra abbastanza protetto; ma dal V mese in poi la scomparsa dello strato di Langhans e l'assottigliamento dello strato plasmoidale rendono agevole il passaggio dei germi. Questo passaggio può, d'altra parte, essere favorito da lesioni patologiche della placenta, in particolare da rotture vascolari che consentano una comunicazione tra la circolazione materna e quella fetale. Il passaggio è provato per streptococco, stafilococco, pneumococco, colibacillo, etc., e ancora per i plasmodi della malaria e per il toxoplasma. Passano anche i virus, le tossine batteriche, le antitossine e gli anticorpi appartenenti alla classe delle IgG i quali conferiscono al neonato un'immunità passiva che è, per altro, transitoria e di breve durata. L'immunizzazione terapeutica passiva della madre si trasmette quindi al feto; come anche alcune immunizzazioni attive (poliomielite, difterite, tetano, etc.). Il feto può morire in utero nelle infezioni più gravi; o può nascere vivo ma affetto dalla stessa malattia materna, o ancora apparentemente sano ma non sempre capace di sopravvivere. Nelle forme leggere il neonato può apparire solo distrofico.

Quanto alle embriofetopatie conseguenti alle malattie infettive in g., si rinvia alla col. 898.

La terapia delle malattie infettive generali in g. si giova oggi di tutti i presidi terapeutici attuabili fuori g. Non altrettanto si può dire per la profilassi immunitaria attiva; infatti mentre le vaccinazioni antitetanica, antitifica e anticolerica non pongono problemi in qualunque epoca di gestazione né per la madre né per il feto, la profilassi con vaccini antivirali quali l'antipolio vivo, l'antivaioleso e l'anti-febbre gialla va sicuramente evitata nel I trimestre per gli inconvenienti segnalati, sia pure non concordemente, dai diversi AA.

Dopo queste premesse, accenneremo ad alcune delle malattie infettive generali più comuni, riferendoci per altro soprattutto alle conseguenze materne.

Influenza

La gravida non è più suscettibile all'infezione del resto della popolazione; se l'infezione però si presenta in forma particolarmente severa, con grave compromissione dello stato generale, potrà essere causa di aborto. D'altra parte, Freeman e Berno (1959) hanno dimostrato come, nel corso della pandemia influenzale da virus tipo Asia, il 50% dei casi letali tra le donne di età compresa tra i 15 e i 45 anni era costituito da donne in g. L'influenza in g. può esser causa di incremento della mortalità perinatale soprattutto perché spesso responsabile di parto prematuro.

Morbillo

Il decorso dell'infezione morbillosa può essere in g. aggravato da più frequenti complicanze broncopneumoniche; anche se

la malattia di per sé si presenta negli adulti in genere, in modo più grave. La mortalità perinatale, in corso di infezione della madre, è elevata (50%). Il feto può nascere con l'esantema caratteristico del morbillo, che può anche manifestarsi a 2 o 3 giorni dalla nascita. Possibili l'aborto e il parto prematuro.

Varicella

È in genere benigna per la madre e non provoca, se non raramente, l'interruzione della g. Essa può comunque trasmettersi al feto, così che il bambino nasce con il caratteristico esantema. Se il neonato presenta l'esantema entro 10 giorni dalla nascita, si ritiene che l'infezione sia stata contratta in utero.

Valolo

Fortunatamente la malattia è stata quasi completamente eradicata; i nuovi casi segnalati non raggiungono infatti neppure la decina. La malattia, già di per sé molto grave, risente sfavorevolmente dello stato di gestazione: il feto può contagiarsi e nascere con le pustole caratteristiche.

Altre malattie virali, capaci di indurre malformazioni nel neonato, quali rosolia, infezioni da virus citomegalico, etc., verranno diffusamente trattate a col. 903.

Colibacillosi

È conseguenza della stipsi. In alcuni soggetti il colibacillo, saprofita abituale dell'intestino, esaltato nella sua virulenza, attraversa la mucosa e si immette in circolo attraverso la via linfatica. Si determina così una bacillemia; ma l'infezione si localizza ben presto: all'apparato urinario (e potrà determinare pielouretero-cistite e pielonefrite), alle vie biliari (colecistopatia), all'appendice (appendicite), e anche alla sfera genitale (con aborto, parto prematuro, morte del feto in utero). Non rare le lesioni vascolari (con predisposizione alle flebiti), le nervose (meningiti), le pleuriche (pleuriti).

La colibacillosi (v.) assume così un aspetto molto vario: allo stato di bacillemia la diagnosi è difficile (particolarmente la diagnosi differenziale con la febbre tifoidea, la tbc, etc.), mentre allo stato d'infezione localizzata i sintomi potranno permettere più facilmente l'identificazione della malattia.

Dal punto di vista generale si ha febbre, talvolta elevata, brivido, cefalea, vomito. Comuni i segni intestinali (stipsi alternata a diarrea con feci di cattivo odore, anoressia, lingua patinosa, sensibilità del colon alla palpazione), e frequenti quelli urinari (urine torbide, opalescenti, di cattivo odore). Le singole localizzazioni elettive si manifesteranno con i sintomi propri dell'apparato interessato.

Indipendentemente dalla localizzazione genitale, la colibacillosi può provocare aborto o parto prematuro, o morte intrauterina del feto, o nascita di un neonato debole, che può morire poco più tardi per infezione colibacillare. Più di frequente, il neonato presenterà una forma lieve di colibacillosi, con emorragie, ittero, notevole caduta iniziale del peso, con lenta ripresa.

In puerperio una forma latente di colibacillosi può riaccuizzarsi, con manifestazioni renali, colecistiche, vascolari e talora setticemiche.

La diagnosi si basa sull'emocultura, sull'urinocultura e sull'esame batteriologico dei diversi secreti od escreti secondo le localizzazioni.

Sulfamidici e antibiotici (tra questi soprattutto il cloramfenicolo) avranno quasi sempre ragione dell'infezione.

Difterite

Rarissima, è però grave per la madre per le più facili complicazioni e le paralisi. L'interruzione della g. si ha in 13 ca. dei casi; ma la malattia non si trasmette al feto. Può dare localizzazioni vulvovaginali.

La sieroterapia associata agli antibiotici, precoce e in dosi sufficienti, conserva tutto il suo valore.

Pertosse

Acquista particolare gravità solo se si complica, specie con pneumopatie acute.

Scarlattina

Non assume aspetti particolari (a meno che non si tratti della forma di scarlattina puerperale a partenza dalla sfera genitale

— scarlattina senza angina —, essa pure, per altro, dovuta allo stesso streptococco emolitico). L'interruzione di g. è frequente.

Erisipela

Non presenta più la gravità di altri tempi, e non influenza pertanto in modo particolare l'andamento della gestazione. Nei casi gravi, a forma di setticemia streptococcica, anche il feto può essere contagiato e morire in utero.

Setticemie strepto- e stafilococciche

Sono in genere abbastanza gravi da sole perché si possa imputare alla gestazione un ulteriore aggravamento. Il feto, in moltissimi casi, soccombe in utero.

Reumatismo articolare acuto

Non esistono statistiche recenti circa la sua influenza sulla g. e sul feto; sappiamo, invece, che la gestazione può risvegliare processi apparentemente spenti che assumono, per effetto della g., andamento evolutivo, e che sembrano particolarmente resistenti al trattamento.

Brucellosi

La malattia è aggravata dalla gestazione; la quale, d'altra parte, spesso s'interrompe per aborto (talora precocissimo) o parto prematuro.

Malaria

La g., e più ancora il travaglio di parto, possono risvegliare forme latenti. Gli accessi febbrili, caratteristici della malattia, possono essere causa di aborto, di morte intrauterina del feto, di parto prematuro.

Il danno eritrocitario causato dal parassita può portare a quadri di anemia megaloblastica nella madre per carenza secondaria di ac. folico. Il plasmodio può inoltre essere causa di patologia a carico della placenta con lesioni che ostacolano la crescita del feto e creano condizioni di anossia che ne compromettono la sopravvivenza. La mortalità perinatale è infatti elevata.

La malattia del neonato è evenienza rara; meno rara è l'infezione nelle prime settimane di vita tra i neonati da madri suscettibili perché di recente immigrate in aree di endemia. La gestante malata va sollecitamente trattata con gli stessi farmaci, agli stessi dosaggi, di una malata non in g. Anche la profilassi per una gestante che si rechi in aree di endemia, provenendo da aree non infette, va condotta secondo gli schemi comuni (ad es. 300 mg di cloroquina una volta alla settimana). È opportuno instaurare un'adeguata profilassi farmacologica anche per le donne normalmente residenti nelle aree di endemia allorché esse inizino la gestazione, dal momento che la g. può essere causa di un rapido declino delle difese naturalmente acquisite contro la malattia.

Per la tubercolosi polmonare in g. si rinvia alla col. 853.

Per quanto concerne la sifilide, la blenorragia e le altre malattie veneree, si rinvia al capitolo seguente.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE VENEREE

È piuttosto frequente che l'ostetrico consigli alla gravida una limitazione o anche la completa astensione da ogni attività sessuale, per paura che questa possa essere causa di aborto o comunque di stimoli contrattili dannosi per una normale evoluzione della gestazione.

Vale la pena di ricordare come tale atteggiamento del medico sia erroneo e rappresenti una delle più frequenti motivazioni a rapporti extraconiugali del partner, spesso causa di contagi venerei.

Generalmente le malattie veneree nelle donne decorrono con una sintomatologia modesta che in g. assume caratteristiche di ancor maggiore lievità. Per la diagnosi dunque assumono particolare importanza la perizia del

medico e i disturbi eventualmente denunciati dal partner maschile.

Vulvovaginiti batteriche e parassitarie

Le vaginiti batteriche aspecifiche (generalmente sostenute da stafilococchi, coli, difteroidi, emofili) raramente si presentano come forme « isolate », ma più frequentemente sono associate ad infezioni da *Candida albicans* e/o da *Trichomonas vaginalis*.

Sintomo caratteristico, sia delle forme batteriche semplici che delle forme associate, è la leucorrea che raggiunge generalmente una particolare intensità e assume caratteristiche peculiari, come ad es. l'odore fetido della vaginite da *Trichomonas vaginalis*.

La vulvovaginite da *Candida* in g. è molto frequente. È però da tenere presente che non sempre la candidosi è dovuta a trasmissione per via sessuale. Si manifesta con bruciore intenso ai genitali esterni e in vagina, perdite bianche e dense, mucosa vaginale arrossata con picchiettature e placche biancastre.

Fattori predisponenti all'esplosione della sintomatologia clinica (infatti sono numerose le donne portatrici di *Candida* senza segni clinici) sono il diabete mellito, le disfunzioni tiroidee, l'azione di antibiotici e di chemioterapici somministrati per altre indicazioni.

Il trattamento s'impone per evitare il contagio del nascituro: infatti ca. il 50% dei neonati di donne affette da *Candida*, sono a loro volta affetti da candidosi. La terapia si basa sull'impiego del clotrimazolo (Canesten[®]), sotto forma di candele vaginali, una per 6 notti, o sotto forma di crema applicata alla superficie vulvare per 14 notti. Il clotrimazolo ha anche azione antitrichomoniasica: può quindi essere utilmente impiegato nelle donne affette contemporaneamente da candidosi e da trichomoniasi. Alternativamente si può impiegare la nistatina (Mycostatin[®]), sotto forma di 2 candele al dì, mattina e sera, per 10 giorni.

La vulvovaginite da *Trichomonas* dà bruciori e intenso prurito ai genitali e si accompagna a perdite giallo-verdastre, schiumose e di cattivo odore. Il trattamento sarà effettuato, solo localmente durante la g., con metronidazolo (v.) o con altri farmaci antitrichomoniasici ad impiego topico.

Blenorragia

L'infezione gonococcica (v. GONORREA) è divenuta in questi ultimi tempi molto rara, in virtù delle più efficaci terapie attuabili.

Le forme antiche e soprattutto quelle genitali alte comportavano sterilità, ma le moderne terapie hanno globalmente migliorato la prognosi. Le localizzazioni basse possono ancora riscontrarsi in corso di gestazione. Se in tempi non recenti erano attribuiti alla blenorragia aborti e parti prematuri, aderenze placentari abnormi, anomalie della dilatazione del collo, rottura prematura di membrane, oggi non vediamo quasi più complicazioni gravidiche per effetto dell'infezione, sempre per la validità delle terapie. Il parto e il *postpartum* possono tuttavia essere responsabili d'infezioni ascendenti che, da localizzate, possono divenire generalizzate.

Anche l'influenza della g. sulla malattia è modesta: perdite vaginali possono fare la loro apparizione o divenire più abbondanti.

Quanto al neonato, è rara la vulvovaginite gonococcica: ancora temibile l'oftalmoblenorrea che, non curata, evolve verso l'oftalmia purulenta e la cecità.

La diagnosi (clinica e batteriologica) e il trattamento dell'infezione blenorragica in g. non sono differenti da

quelli extra g. (v. GONORREA). Importanti sono il *dépi-stage* delle pazienti già affette da blenorragie per il rischio di riacutizzazioni in g., e il trattamento tempestivo (per il quale si rinvia a GONORREA) sia delle non gravide che delle gravide, come profilassi se non altro delle complicazioni puerperali e di quelle del neonato.

Sifilide

Il capitolo, in altri tempi uno dei più importanti della ginecologia ostetrica, è oggi ridimensionato, sia perché la frequenza della malattia è ridotta (anche se del tutto recentemente si è assistito in tutti i paesi ad una sua recrudescenza), sia per l'efficacia profilattica e terapeutica degli antibiotici, sia infine perché una più chiara visione del problema ha scagionato la sifilide da molta patologia gravidica e fetale un tempo attribuitale. Attualmente le forme di sifilide ricche di manifestazioni cliniche sono divenute relativamente rare nei paesi a più alto tenore di vita; la maggior parte delle forme sono oggi di espressione soprattutto sierologica. Le reazioni sierologiche, infatti, la cui validità era spesso messa in dubbio nel corso di g., conservano tutta la loro importanza (anche se, come è noto, false positività possono aversi per la reazione di Wassermann nelle collagenopatie, nella mononucleosi infettiva, nella malaria, nelle leucemie, etc.). Il test di Nelson permette di evitare errori, come anche la ricerca di anticorpi specifici con l'immunofluorescenza indiretta su un substrato costituito da una sospensione di *treponemi*.

L'influenza della g. sulla sifilide è diversa a seconda che si tratti di forme latenti, che non subiscono aggravamenti, o di forme con manifestazioni in atto, che risultano aggravate. Ciò vale per la lesione primaria, spesso di dimensioni notevoli, di lunga durata e a tendenza erosiva, che si accompagna ad edema delle zone circostanti e a spiccata adenopatia satellite. Anche le manifestazioni del periodo secondario sono particolarmente floride e si accompagnano a sintomi generali (febbre, cefalea, dolori osteocopi). Raramente si riscontrano in g. le manifestazioni terziarie: ma si potranno talora rilevare lesioni sclerogommose della vulva e della *portio* che, per i loro reliquati cicatriziali, potranno disturbare il normale andamento del travaglio.

L'influenza della sifilide sulla g. si esplica determinando aborti e parti prematuri. Tuttavia, per quanto concerne l'aborto, essa non è certo la maggior responsabile (sarebbero dovuti alla lue solo il 5% del totale degli aborti). L'aborto da sifilide, inoltre, è tardivo (V mese), preceduto da una fase più o meno lunga di ritenzione e non accompagnato da importanti fatti emorragici. Anche il parto prematuro riconosce più sovente un'etiologia diversa dalla sifilide: quello da lue è quasi sempre preceduto dalla morte fetale in utero.

Il parto a termine non è disturbato se non esistono lesioni genitali; il secondamento può essere complicato da aderenze anormali della placenta, da ritenzione di cotiledoni e membrane.

Il *T. pallidum* può passare dalla madre al feto (sifilide prenatale) e il bambino può nascere con la malattia (sifilide congenita). Il *treponema* passa al feto tardivamente, perché nei primi mesi lo spessore del trofoblasto ne impedisce il transito. Dopo la XVI settimana l'agente può attraversare la placenta. La placenta luetica è ipertrofica (il rapporto peso della placenta/peso fetale, normalmente 1/6-1/7, passa a 1/4), bianco-grigiastro, friabile, con cotiledoni di aspetto encefaloide; microscopicamente si notano alterazioni sia a carico dei villi (ipertrofici e accollati tra loro con riduzione degli spazi inter-

villosi) sia dei vasi (endoarterite vegetante, arterite obliterante, endo- e periflebite, capillarite). Le membrane sono ispessite ■ con infiltrazioni leucocitarie; frequente l'idramnio. Il cordone ombelicale spesso presenta alterazioni vasali (arterite e flebite), del rivestimento amniotico, della gelatina di Warthon. La decidua presenta anch'essa edema e infiltrazione leucocitaria. Tutte queste lesioni, d'altra parte, non hanno niente di specifico, e il treponema è raramente messo in evidenza.

I danni embrionari sono eccezionali, così come quelli del feto nelle prime epoche di gestazione. In effetti esistono rare osservazioni che testimoniano del contagio fetale prima del III mese: in tali casi si riscontrano alterazioni del trofoblasto che possono aver consentito il transito del treponema. Nella seconda metà della gestazione la sifilide costituisce una causa d'interruzione della g., parto prematuro e morte intrauterina del feto, talora con macerazione. Nei soggetti trattati l'incidenza di questi fatti è bassa.

La *lue congenita precoce* che si manifesta a pochi giorni dalla nascita è divenuta sempre più rara per effetto del *dépistage* sistematico ■ delle cure efficaci e tempestive. I neonati presentano alla nascita lesioni bollose (penfigo), più spesso localizzate alle piante dei piedi e alle palme delle mani; fissurazioni e ulcerazioni della mucosa nasale; placche mucose alle labbra, ai genitali, all'ano; epatosplenomegalia; anemia; lesioni osteoarticolari. Le lesioni viscerali localizzate sono pure frequenti, e di prognosi cattiva.

La *lue congenita tardiva* è più frequente della precedente, si manifesta con segni clinici vari: lesioni oculari (cheratite parenchimatosa) e auricolari, alterazioni osteoarticolari sotto forma di osteoperiostite, naso a sella, osso frontale molto sviluppato, tibia a lama di sciabola.

Man mano che l'infezione luetica materna si allontana nel tempo, crescono le possibilità che il neonato mostri lesioni sempre meno pronunciate e anche che sia apparentemente sano. In quest'ultimo caso si pone il problema diagnostico di sapere se questo stato è reale o apparente, dal che discende l'opportunità o meno del trattamento (nei casi dubbi di solito ci si astiene da una terapia sistematica).

La sierologia (con reazioni eventualmente ripetute ogni 15 giorni per escludere false positività o false negatività) e l'osservazione clinica del neonato (sia per quanto riguarda l'evoluzione dell'accrescimento ponderale, sia per quel che concerne eventuali lesioni ossee controllabili radiologicamente, ■ a tipo di periostite) guideranno alla diagnosi.

Il trattamento della lue materna deve essere effettuato, quando possibile, prima dell'inizio della gestazione, con schema classico, e cioè 20 milioni di U. di penicillina in totale (v. SIFILIDE).

La sifilide congenita precoce sarà trattata pure con penicillinoterapia a dosi giornaliere crescenti fino a 200.000 U. quotidiane per 8 giorni. La tardiva avrà trattamento uguale a quello degli adulti.

L'allattamento materno non è mai controindicato, anche se si tratti di madre luetica e neonato apparentemente sano, o viceversa.

Altre malattie veneree

Le *verruche genitali*, o *condilomi acuminati* (v.), tendono ad avere nella gravida un accrescimento più rapido, forse a causa dell'iperemia della regione anogenitale. È possibile, ma molto raro, il riscontro di verruche « giganti » di dimensioni tali da richiedere il taglio cesareo

per l'espletamento del parto. Il trattamento è quello usuale.

Per il *granuloma inguinale*, per la *linfogranulomatosi inguinale subacuta* e per l'*ulcera molle* in g. si rimanda alle rispettive voci (v. rispettivamente: GRANULOMA INGUINALE [VII, 659]; LINFOGRANULOMATOSI INGUINALE SUBACUTA; ULCERA VENEREA).

Per l'*herpes simplex* a localizzazione genitale si rinvia alle voci HERPES SIMPLEX (VII, 1001) e HERPESVIRUS (VII, 1007).

Bibliografia

Per la bibliografia, v. col. 818.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

CARDIOPATIE

Dati epidemiologici

Attualmente il decorso dell'1-4% di tutte le g. è complicato dalla presenza di una malattia cardiaca. Le cardiopatie di più frequente riscontro sono, nell'ordine, le valvulopatie reumatiche, le malformazioni congenite, le coronaropatie ed i disturbi del ritmo. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento della frequenza, in g., delle cardiopatie congenite, essenzialmente dovuto ai progressi della cardiocirurgia, che consente ad un numero sempre maggiore di donne affette da vizi congeniti di giungere all'età feconda.

La mortalità materna per cardiopatia è oggi di ca. lo 0,5%, distribuita per 2/3 nel *postpartum* e nel puerperio, e per 1/3 nel corso della g.

Fisiopatologia e sintomatologia

La g. implica per il cuore, normale o patologico, un sovraccarico apprezzabile (v. sopra: *apparato circolatorio e gravidanza*). In condizioni normali questo aggravio è rapidamente compensato dalla riserva cardiaca, che rappresenta un fattore di sicurezza. Fino a tanto che le maggiori richieste di lavoro non superano le possibilità della riserva cardiaca, la gestante rimane in condizioni di equilibrio e quindi al riparo dallo scompenso.

L'aumento della frequenza e della portata cardiaca, della gittata sistolica e del lavoro del ventricolo sinistro sono le abituali modificazioni emodinamiche causate dalla g., insieme all'aumento del consumo di ossigeno (dal III mese in poi ■ fino ad un totale del 20% in più del normale, il 75% del quale è utilizzato dall'utero ■ dal suo contenuto), all'aumento della massa sanguigna circolante (soprattutto per la componente plasmatica: per ritenzione di liquidi) e all'innalzamento della pressione venosa agli arti inferiori. Questi *carichi inevitabili* esercitano un'influenza dannosa sul cuore di una gestante affetta da vizio cardiaco, congenito o acquisito, o con miocardio ai limiti del compenso.

I carichi inevitabili della g. sono controbilanciati dalle riserve naturali del cuore. Quando queste non sono sufficienti, possono essere integrate da misure dirette a ripristinare l'equilibrio: riposo, degenza a letto, assistenza prenatale, parto adeguato, trattamento medico, trattamento chirurgico, interruzione della gestazione. Lo stato di compenso, tuttavia, può essere compromesso se, a causa di un'assistenza ostetrica inadeguata, si sovrappongono *carichi evitabili* come: anemia, shock, traumi, infezioni, obesità, sforzi, tossicosi.

Alcune turbe cardiorespiratorie funzionali si possono manifestare nel corso di qualunque g. in soggetti dal cuore sano. Esse non comportano preoccupazioni prognostiche, né per la vita della madre né per quella del nascituro. Il « respiro corto » dovuto all'iperventilazione polmonare, piccole algie precordiali e palpitazioni legate alla tachicardia o ad aritmie

di breve durata ma senza significato allarmante, l'insorgenza di un soffio sistolico sul focolaio della polmonare per aumento della portata cardiaca, lo spostamento in alto del cuore per sollevamento del diaframma con comparsa sull'ECCG di una deviazione assiale sinistra da posizione (comparsa di onda Q e onda T negativa in DIII), gli edemi agli arti inferiori per compressione nel territorio della vena cava inferiore possono fare parte integrante del decorso di una g. normale.

L'insufficienza cardiaca della gestante cardiopatica può manifestarsi sotto forma di *edema polmonare acuto* o, più raramente, di *scompenso congestizio*.

Alcuni episodi di edema polmonare possono insorgere e ripetersi anche sotto un corretto trattamento medico in donne relativamente giovani, con ritmo normale e cuore poco ingrandito, affette da stenosi mitralica non serrata, con resistenza vascolare polmonare lievemente aumentata, che consentiva una vita normale prima della g. Talora questi episodi di edema polmonare acuto sono imprevedibili e si rivelano fatali.

La tosse, la dispnea, l'espettorazione mucosa e spesso le emottisi, la cianosi, la presenza di rantoli crepitanti e subcrepitanti a pioggia alle basi polmonari, l'epatomegalia, il turgore delle giugulari, l'oliguria nonché gli edemi prevalenti agli arti inferiori contrassegnano il quadro dello scompenso cardiaco congestizio ingravescente che può insorgere o peggiorare anche dopo il parto. Per una più ampia trattazione del quadro clinico dello scompenso cardiaco, v. CUORE, *insufficienza o scompenso cardiaco*, IV, 1826; 1837; 1851; 1854 e segg.

Le riserve cardiache naturali dipendono largamente dal tipo e dalla durata della lesione cardiaca in atto e possono essere approssimativamente valutate dal grado di tolleranza della paziente all'attività fisica. L'importanza della capacità funzionale del cuore è sottolineata dalla classificazione delle cardiopatie stabilita nel 1964 dalla New York Heart Association (N.Y.H.A.; v. CUORE, IV, 1702; 1850) in I, II, III e IV classe.

Classe I: malati con cardiopatia che non è causa di alcuna limitazione dell'attività fisica. L'ordinaria attività fisica non provoca eccessiva fatica, né palpitazione, né dispnea, né dolore anginoso.

Classe II: malati con cardiopatia che è causa di lieve limitazione dell'attività fisica. Questi pazienti stanno bene a riposo; l'ordinaria attività fisica comporta fatica, palpitazione, dispnea, o dolore anginoso.

Classe III: malati con cardiopatia che è causa di notevole limitazione dell'attività fisica. Questi pazienti stanno bene a riposo; un'attività fisica anche inferiore a quella ordinaria provoca fatica, palpitazione, dispnea, o dolore anginoso.

Classe IV: malati con cardiopatia che è causa di incapacità di compiere qualsiasi attività senza insorgenza di disturbi. Sintomi di insufficienza cardiaca o coronarica possono essere presenti anche a riposo e si accentuano quando viene compiuta qualsiasi attività fisica.

Va tuttavia rilevato che questo tipo di classificazione, basata su criteri essenzialmente funzionali, non sempre riflette adeguatamente, sul piano clinico-prognostico, la reale gravità delle condizioni cardiocircolatorie. Se da un lato essa giustamente sottolinea la severa prognosi materna e fetale associata alle classi III e IV, dall'altro può indurre a sottovalutare la pericolosità delle cardiopatie appartenenti alla I e alla II classe, generalmente ben tollerate al di fuori della g. e tuttavia responsabili del maggior numero di morti materne. Questo fenomeno, a prima vista paradossale, è verosimilmente conseguenza del fatto che alle pazienti delle prime due classi, per la gravità apparentemente minore dei loro disturbi, viene in genere fornita un'assistenza medica ed ostetrica meno

scrupolosa di quella riservata alle cardiopatiche considerate «ad alto rischio». Per quanto riguarda l'età della paziente e la durata delle lesioni, se la gravida cardiopatica ha superato i 35 anni e se le lesioni del cuore datano da più di venti anni, la riserva cardiaca naturale è sicuramente diminuita.

Il periodo più critico per una cardiopatica gravida si verifica quando l'incremento della gittata cardiaca è massimo e cioè dalla XX settimana in poi e subito dopo il parto. L'aumento della gittata nell'immediato puerperio è pericoloso per due meccanismi, i quali contribuiscono ad un aumento della massa circolante e del ritorno venoso al cuore. In tutti e due i casi aumenta l'immissione di sangue nella circolazione venosa generale: da parte dell'utero che, ormai vuoto ed esangue, devia il sangue, che lo congestionava, nel circolo venoso, e da parte della brusca soppressione della stasi venosa agli arti inferiori e nel territorio della cava inferiore, che aumenta il ritorno al cuore. A questi due fattori se ne può aggiungere un terzo rappresentato dalla ritenzione di liquidi, soprattutto di sodio e acqua, nello spazio extracellulare; esso riguarda molte gravide normali, anche se non tutte. Quando questa ritenzione di liquidi si verifica nelle gestanti cardiopatiche, insorge un ulteriore aumento della massa circolante che sollecita sfavorevolmente la funzione cardiaca.

Il parto (v.) indubbiamente rappresenta un grave sforzo per il cuore di una cardiopatica e la fase espulsiva, molto più del travaglio, sembra costituire il fattore fisico causale più importante dell'insufficienza congestizia. Ma certamente non il solo. Infatti le morti per cause cardiache incidono molto di più nell'immediato puerperio (v.) che non nel periodo del travaglio o nella fase espulsiva del parto. Nemmeno il taglio cesareo, che pur elimina gli sforzi del travaglio e sopprime la fase espulsiva, comporta una riduzione dell'incidenza dell'insufficienza cardiaca congestizia nell'immediato puerperio.

Diverse *complicanze* della g. esplicano un effetto deleterio sulle malattie di cuore.

L'*anemia* più comune è quella da carenza di ferro e deve essere prontamente diagnosticata e trattata energeticamente fin dal suo apparire. La terapia più razionale è quella medica (v. ANEMIE), da preferire alle emotrasfusioni. Ogni trattamento infusionale, nelle cardiopatiche gravide, richiede cautele particolari per cui, quando si rende indispensabile, è necessario impiegare globuli rossi sedimentati (pappa di eritrociti) mantenendo la paziente in posizione seduta anziché in decubito supino.

L'*emorragia* provoca tachicardia e anemia acuta che possono indurre situazioni critiche.

Lo *shock* è pericoloso specialmente nelle cardiopazienti portatrici di *shunts* (cortocircuiti) congeniti (difetti settali, persistenza del dotto arterioso): c'è infatti in questi casi il pericolo che il collasso circolatorio secondario a shock o emorragia determini un'inversione del flusso a livello della comunicazione anomala.

Le *infezioni respiratorie* contribuiscono all'insorgenza dell'insufficienza cardiaca: le malate che ne vengono colpite debbono essere tenute a letto fino a quando la fase acuta della malattia sia superata. Anche le *infezioni urinarie* esigono diagnosi e terapia appropriate.

L'*endocardite batterica subacuta* e la *febbre reumatica* con cardite sono infezioni molto gravi, quando insorgono in corso di gravidanza, e richiedono diagnosi precoce e terapia tempestiva. Gli antibiotici pertanto saranno utilizzati sempre nell'imminenza del parto ma spesso vi sono buoni motivi per iniziare il trattamento anche molto più precocemente (15-20 giorni prima).

Quanto all'*obesità* è opportuno che l'aumento ponderale non superi in g. il 15% del peso corporeo della paziente prima del concepimento. Una dieta iposodica e ipocalorica è l'elemento fondamentale del trattamento, ma si deve controllare anche la quantità del cibo assunto.

L'*attività fisica* della gestante cardiopatica va tenuta sotto stretto controllo, evitando gli sforzi violenti, il lavoro faticoso e la tensione emotiva. Ogni sintomo allarmante dal punto di vista cardiologico impone la riduzione dell'attività fisica fino alla scomparsa dei disturbi: altrimenti la paziente deve essere costretta a letto. L'insufficienza cardiaca congestizia richiede rigorosamente il ricovero ospedaliero in quanto un trattamento medico razionale e ben condotto consente la sopravvivenza del 99% di queste gestanti. La paura della morte e del dolore legati al parto nonché l'ansietà producono tachicardia e aumento della gittata cardiaca: in questi casi la preparazione psicologica della gestante al parto si rivela di grande aiuto.

La *gestosi del III trimestre* (v. GESTOSI), complicazione sempre molto grave, aumenta considerevolmente il rischio nella donna cardiopatica per lo spasmo arteriole, che aumenta le resistenze periferiche (aumento del carico cardiaco e della pressione arteriosa diastolica) e per l'ulteriore ritenzione di sodio e liquidi che determina. Le pazienti con gestosi per di più rispondono poco male alla terapia diuretica, circostanza fortemente negativa sotto il profilo cardiologico.

In *fase preeclamptica* è imprescindibile un trattamento medico immediato e tempestivo. Se però non si ottiene una pronta risposta terapeutica si deve provocare il parto, ricorrendo eventualmente al taglio cesareo prima che la riserva cardiaca vada incontro ad esaurimento.

Cardiopatie valvolari acquisite. Valvulopatie reumatiche

La localizzazione della lesione reumatica, sia aortica sia mitralica sia in entrambe le valvole, non riveste grande importanza. Neppure il tipo di lesione è molto importante, ad eccezione della stenosi mitralica di grado elevato. In questo vizio la fase diastolica è troppo breve per permettere un riempimento ventricolare adeguato, la gittata cardiaca diminuisce e compare stasi polmonare, che può portare all'insorgenza dell'edema polmonare. Stante la situazione emodinamica, la tachicardia è particolarmente temibile in queste malate.

Circa l'85% delle cardiopatie valvolari che si osservano in corso di g. sono di origine reumatica: stenosi mitralica, insufficienza mitralica, doppio vizio mitralico, stenosi aortica, insufficienza aortica e associazioni mitro-aortiche. In tutte queste cardiopatie, ma soprattutto nei vizi della mitrale, il 98% delle donne riesce a condurre a termine la g. e il parto senza serie conseguenze, includendo nel novero i casi più gravi.

Fra tutte le valvulopatie in questione la stenosi mitralica serrata è di gran lunga la più frequente. Il suo peggioramento, per accentuazione della stasi polmonare e per la minaccia o l'insorgenza di edema, può richiedere una sollecita commissurotomia, da eseguire preferibilmente tra la XVIII e la XXIV settimana di gestazione (v. sotto: *cardiochirurgia in gravidanza*).

Non sono molto rari i casi di donne affette da stenosi mitralica che hanno superato due o tre g. senza problemi. Ma quando la valvulopatia è più grave e quando la risposta ad un rigido trattamento medico non è soddisfacente, è indicato il trattamento chirurgico.

L'insufficienza cardiaca, indicazione fondamentale della valvulotomia, può insorgere in qualunque momento della g., ma è particolarmente propensa a manifestarsi

nel IV-V mese, quando il forte incremento della circolazione placentare richiede un proporzionale aumento della gittata cardiaca.

La commissurotomia profilattica deve essere presa in considerazione nei casi di g. iniziale, con una stenosi mitralica molto serrata e ben documentata, per la quale è prevista, a più o meno breve termine, l'insorgenza dello scompenso con il progredire della gestazione. Quando l'insufficienza cardiaca non appare fino al III trimestre, essa è in genere sensibile al trattamento medico e la valvulotomia non è per lo più necessaria.

Cardiopatie congenite

I vizi congeniti di cuore della madre sono spesso causa di una sofferenza per il prodotto del concepimento che in termini grossolanamente statistici può essere espressa come segue: 75% di nati vivi, 16% di aborti, 9% di mortalità perinatale. La g. nelle cardiopatie congenite comporta un leggero aggravamento della situazione cardiaca nel 26% ca. dei casi e un netto aggravamento fino allo scompenso nel 9-10% ca.

Nelle *cardiopatie con shunt sinistro-destro* (difetti del setto interatriale e interventricolare, persistenza del dotto arterioso) la g. tende ad aumentare l'entità del cortocircuito e delle sue conseguenze (iperafflusso e ipertensione polmonare, vasculopatia polmonare ostruttiva). I difetti settali a livello atriale sono complessivamente meglio tollerati in g. di quelli a livello ventricolare. Se il quadro clinico depone per un aggravamento della cardiopatia con forte aumento del volume del cuore e della vascolarizzazione polmonare, è ragionevole consigliare la correzione del vizio a cuore aperto prima che un ulteriore peggioramento possa addirittura consigliare l'interruzione della g. Se invece il difetto settale è abbastanza ben tollerato e il volume cardiaco è poco modificato, si deve autorizzare la prosecuzione della g., raccomandando il riposo, la terapia medica e uno stretto regime iposodico nel corso degli ultimi mesi.

La persistenza del dotto arterioso di Botallo in corso di g. incide emodinamicamente in modo preoccupante se lo *shunt* è cospicuo. Al momento del parto può insorgere scompenso cardiaco e in caso di collasso circolatorio periferico (emorragia *intrapartum*) l'inversione del cortocircuito può minacciare seriamente la vita. Nel corso dei primi 4-5 mesi di g., se le indagini emodinamiche (cateterismo cardiaco, con le cautele di protezione del feto dalle radiazioni) dimostrano uno *shunt* importante con ipertensione e iperafflusso polmonare, è opportuno prospettare l'eventualità dell'intervento per evitare che con il progredire della g. intervengano episodi di scompenso cardiaco grave. Oltre che a scopo profilattico, l'operazione d'interruzione del dotto deve essere prospettata in tutti i casi di endoarterite batterica subacuta duttale in corso di puerperio.

È opportuno sconsigliare categoricamente la g. alle donne affette da *cardiopatie congenite cianotizzanti*: la cianosi materna provoca infatti una condizione di sofferenza fetale, e l'incidenza di aborti e morti perinatali raggiunge in questi casi il 36% ca. Naturalmente, quanto più grave è la riduzione della saturazione di O₂ del sangue materno, tanto più probabile e precoce è la morte del feto. Ciò non di meno un certo numero di pazienti di questo tipo può portare a termine felicemente una o due g.

Fra le malformazioni congenite che comportano notevoli rischi, la *coartazione aortica* è la più imprevedibile e di conseguenza una delle più difficili da trattare. Un certo numero di donne muoiono durante gli ultimi mesi

di g. o al momento del parto per rottura dell'aorta o per accidenti cerebrali, causati per lo più dall'ipertensione arteriosa del distretto brachiocefalico e dall'arteriosclerosi secondaria. Una g. iniziale non controindica affatto l'intervento di resezione aortica, che anzi può permettere l'ulteriore normale svolgimento della gestazione. Dopo l'operazione si cercherà di limitare quanto più possibile gli sforzi della fase espulsiva del parto e dopo di esso si attuerà un'intensa profilassi antibiotica dell'endocardite batterica.

Nei casi che giungono nell'imminenza del parto con forte ipertensione arteriosa, arteriosclerosi cerebrale importante e compromissione del *fundus oculi*, può essere indicato procedere al taglio cesareo onde evitare gli sforzi della fase espulsiva. È chiaro che, se la coartazione non è molto serrata, la situazione è compatibile con un decorso gravidico normale.

Circa il 50% degli *aneurismi dissecanti dell'aorta*, nelle donne al di sotto dei 40 anni d'età, si verificano nelle gestanti. Le gravide con sindrome di Marfan o altre cardiopatie congenite, come la stessa coartazione o la valvola aortica bicuspidale, presentano una percentuale molto alta di aneurismi dissecanti del tratto aortico ascendente o della porzione presucclavica. In questi casi l'intervento chirurgico d'urgenza è d'obbligo anche se la situazione appare disperata.

Miocardiopatia gravidica

È una sindrome, di recente identificazione, che si manifesta nel III trimestre di g. o durante il periodo puerperale, soprattutto nelle regioni tropicali e in donne multipare di razza negra.

L'etiopatogenesi dell'affezione, non ancora sicuramente accertata, è probabilmente di tipo multifattoriale. La g. potrebbe costituire un semplice fattore favorente o svolgere un ruolo causale diretto attraverso modificazioni del metabolismo miocardico e influenze negative sulla contrattilità cardiaca.

La sintomatologia, che può simulare un attacco ischemico cardiaco, consiste spesso in manifestazioni di scompenso cardiocircolatorio con frequenti episodi embolici polmonari e sistemici. Sono inoltre presenti cardiomegalia, aritmie, alterazioni elettrocardiografiche.

Il trattamento medico permette un buon controllo delle manifestazioni cliniche nella maggior parte dei casi, ma la prognosi a lungo termine è spesso severa, soprattutto per la possibile recidiva dello scompenso cardiaco e dei fenomeni tromboembolici, anche a distanza di mesi o anni dal primo episodio. Si deve inoltre tenere presente che una donna che sia stata affetta da miocardiopatia gravidica ha, secondo alcune statistiche, soltanto il 60% di probabilità di condurre regolarmente a termine un'ulteriore g.

Altre cardiopatie

La *cardite reumatica acuta* in g. può presentare una sintomatologia attutita, mascherata e subdola, che non soltanto non ne riduce la gravità ma anzi l'accentua. Il rischio della g. aumenta sensibilmente pur non rappresentando l'affezione, di per sé, indicazione all'interruzione. Infatti il trattamento medico ben condotto migliora notevolmente la prognosi sia per la madre che per il feto. La mortalità fetale, nelle forme di cardite grave, misconosciute o non trattate, e appartenenti alle classi III e IV della N.Y.H.A., può raggiungere anche il 31%.

L'*endocardite batterica subacuta* merita considerazioni analoghe, ben sapendosi però che alla sua gravità può essere opposta l'efficacia fondamentale del trattamento antibiotico.

Il *cuore polmonare cronico* nelle donne in età seconda è per lo più secondario a grave cifoscoliosi o, nelle più attempate e forti fumatrici, a una broncopatia cronica ostruttiva. In queste situazioni è decisivo esplorare la

funzionalità respiratoria oltre a quella cardiaca. Se non sono presenti né dispnea né altri disturbi per sforzi moderati, la g. può decorrere normalmente fino all'espletamento del parto, purché si intervenga con un trattamento tempestivo di fronte ad ogni infezione respiratoria.

L'*angina pectoris* e l'*infarto miocardico*, non infrequentissimi nell'ambito della fascia superiore di età fertile della donna, pongono problemi diversi a seconda che preesistano in una paziente che desideri avere un figlio o che insorgano invece durante la g. Nella prima evenienza si deve sconsigliare nel modo più assoluto la paziente ad affrontare una g. che comporta fortissimi rischi. Nella seconda evenienza, invece, quando cioè l'*angina pectoris* o l'infarto insorgono durante la g., bisogna distinguere i casi non gravi di angina o di infarto che, adeguatamente trattati, fanno sperare di poter condurre a termine la g., da quelli che, per la loro gravità, costituiscono un'indicazione precisa all'interruzione della g. stessa.

I *disturbi del ritmo* riducono sempre gravemente la riserva cardiaca: la fibrillazione atriale, il blocco atrio-ventricolare e la tachicardia parossistica sopraventricolare rivestono carattere di particolare pericolosità in g.

Nelle *tachicardie sopraventricolari* lo shock elettrico esterno (cardioversione elettrica) è attualmente il mezzo più rapido e più sicuro per ripristinare il ritmo normale, specialmente se la somministrazione endovenosa di procainamide non risulta efficace.

La *fibrillazione atriale*, che può preludere a manifestazioni emboliche polmonari, cerebrali o delle arterie periferiche (per le quali possono entrare in conto indicazioni chirurgiche; v. ARTERIE), riveste maggiore o minore gravità in rapporto alla cardiopatia di base. In corso di g., però, se la frequenza cardiaca è tale da non provocare disturbi, è preferibile non interferire sulla fibrillazione né con la chinidinizzazione né mediante la cardioversione (v.) elettrica (indispensabile comunque il trattamento anticoagulante preventivo).

La gravità del *blocco atrioventricolare* è legata all'entità dell'affezione fondamentale; il *blocco AV congenito* non aumenta per lo più in modo apprezzabile il rischio della g. Quando comunque la bradicardia si rivela minacciosa è obbligatorio provvedere d'urgenza con la disposizione di un segnapassi (*pacemaker*) endoventricolare transvenoso temporaneo prima di procedere all'impianto fisso dello stimolatore.

Quando si abbia un *arresto cardiaco*, quale che ne sia la causa (asistolia, fibrillazione ventricolare, infarto, etc.), si può intervenire con relativa speranza di successo soprattutto se esso si manifesta nella sala operatoria o nella sala parto, dove è possibile mettere in opera adeguati provvedimenti di rianimazione. Per la trattazione dell'argomento si rinvia alle voci CARDIOCHIRURGIA (III, 780); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 2031); PRE- E POSTOPERATORIO TRATTAMENTO; RIANIMAZIONE.

L'*ipertensione arteriosa essenziale* (v. anche sotto: col. 842) non controindica la g. La maggior parte delle ipertese giovani arrivano per lo più ad espletare il parto senza particolari disturbi e lo scompenso del cuore sinistro si rivela decisamente raro.

Prognosi materna

La prognosi materna, negli ultimi anni, ha subito un graduale miglioramento, come dimostrato dalla riduzione della mortalità, sia per effetto dell'introduzione della chirurgia cardiaca correttiva o palliativa, sia per la diminuita gravità della malattia reumatica, sia infine per la possibilità di attuare la profilassi antibiotica e anticoag-

lante. La prognosi materna dipende dalla natura e dalla gravità della cardiopatia, dallo stato del miocardio e dallo stato di evoluzione emodinamica della malattia. A questo proposito, aggravano la prognosi l'età avanzata, la coesistenza di disturbi del ritmo (specialmente la fibrillazione atriale), la cardiomegalia, il dato anamnestico di precedenti episodi di scompenso e i segni di scompenso incipiente o in atto.

Un'accurata assistenza prenatale oggi permette, di solito, una normale evoluzione della g. in caso di cardiopatia reumatica e in caso di cardiopatie congenite non cianogene. In questi casi, l'indicazione puramente medica all'aborto terapeutico non si pone quasi mai, sia perché è rischioso eseguire l'aborto in caso di scompenso cardiaco in atto, sia perché la paziente, giunta in osservazione precoce, può essere in genere adeguatamente trattata con mezzi medici e chirurgici, rendendosi così possibile la prosecuzione della g. La prognosi materna rimane invece grave in alcune situazioni cardiovascolari non corrette chirurgicamente e in quelle non correggibili, come la sindrome di Eisenmenger e l'ipertensione polmonare primaria, in cui la g. è ad alto rischio e deve, pertanto, essere sconsigliata.

Le cause di morte più frequenti, dovute alla cardiopatia in g., sono l'edema polmonare acuto (talora associato a fibrillazione atriale), lo scompenso cardiaco destro e la malattia tromboembolica. Le diverse cause incidono variamente, secondo la malattia di base. Più raramente, la causa di morte può essere legata a una cardite grave, per riacutizzazione in g. della malattia reumatica, alle complicanze tromboemboliche di un'endocardite batterica, o ad attacchi sincopali.

Nelle pazienti cardiopatiche che abbiano superato una g. l'aspettativa media di vita e l'età di insorgenza delle complicazioni tipiche della malattia cardiaca non sembrano differire in modo significativo da quelle che si riscontrano nelle nullipare affette dallo stesso tipo di cardiopatia. Tuttavia è possibile che nei singoli casi si verifichi un aggravamento delle condizioni cliniche.

Prognosi fetale

Come la prognosi materna, così la prognosi fetale nella g. complicata da cardiopatia ha subito un graduale miglioramento negli ultimi anni, per effetto delle misure preventive e assistenziali già accennate e per il miglioramento generale nel monitoraggio biochimico e biotico del feto anche durante il travaglio di parto. L'esito per il feto dipende dal tipo e dalla gravità della cardiopatia e dall'efficacia della condotta terapeutica. Attualmente l'abortività e la mortalità perinatale per le cardiopatie reumatiche croniche e per le cardiopatie congenite non cianogene o di grado lieve già corrette chirurgicamente sono di poco superiori a quelle della popolazione sana, sempre che siano messe in atto precocemente e per lungo tempo le adeguate misure assistenziali. Persiste una maggiore tendenza in queste g. al parto pretermine e al ritardato accrescimento intrauterino, conseguenza dell'eventuale riduzione cronica, da causa materna, del flusso utero-placentare.

Il feto, naturalmente, risente delle complicanze della malattia materna (fibrillazione atriale, edema polmonare acuto, scompenso destro), che si verificano in g. Le perdite fetali sono soprattutto dovute alla riduzione acuta del flusso utero-placentare che si verifica in tali condizioni e dipendono dall'età gestazionale e dalla possibilità di intervento ostetrico tempestivo.

La prognosi fetale è ancora molto grave per le g. complicate da cardiopatie congenite cianogene non corrette

chirurgicamente o non correggibili (come la sindrome di Eisenmenger), nelle quali l'incidenza di abortività e di mortalità perinatale raggiunge il 36%. Quanto più grave è la riduzione della saturazione di ossigeno del sangue materno, tanto più precocemente si ha la perdita fetale. Vi sarebbe, inoltre, una maggiore incidenza di malformazioni cardiache nei nati da madri affette da cardiopatie congenite.

Trattamento della cardiopatica gravida

Il successo del trattamento della cardiopatica gravida dipende dalla cooperazione e dall'abilità dell'ostetrico, dell'internista e del cardiologo. Attuando tale condotta la mortalità materna per malattie di cuore in g. risulta sensibilmente ridotta.

1. *Assistenza prenatale.* - La paziente deve essere attentamente studiata alla prima visita prenatale per fissare le condizioni basali quale termine di paragone per le variazioni che possono occorrere successivamente nel corso della g.

Sono necessarie visite periodiche da effettuare ad intervalli regolari, con una frequenza che sarà suggerita di volta in volta dalla gravità della cardiopatia, così da permettere di cogliere i primi segni di un alterato equilibrio cardiocircolatorio. Le pazienti appartenenti alla I e II classe della N.Y.H.A. possono essere seguite ambulatorialmente. Le malate della classe III richiedono spesso il ricovero dopo la XX settimana, quando il carico cardiaco raggiunge l'acme. Per le cardiopatiche della IV classe la degenza in ospedale è d'obbligo. Trascurare queste norme espone ad una elevatissima mortalità materna altrimenti evitabile.

Data l'importanza che il dolore e l'ansia possono avere nello scatenare una situazione di scompenso, è bene preparare la paziente al travaglio ed al parto con un'adeguata psicoprofilassi.

2. *Trattamento medico.* - Il trattamento dello scompenso cardiaco è di spettanza del medico e del cardiologo e per esso non sono noti farmaci o metodi terapeutici diversi da quelli tradizionali (v. CUORE, *terapia dell'insufficienza o scompenso cardiaco*, IV, 1871).

Va tuttavia considerato il rischio costituito, per il feto, dal passaggio di farmaci somministrati alla madre. La digitale non è controindicata in g. poiché, pur superando la placenta, non sembra produrre effetti embriotossici o malformativi. Sono tuttavia segnalati casi di intossicazione digitalica alla nascita.

3. *Trattamento ostetrico.* - Un aspetto rilevante nel trattamento della gravida cardiopatica è certamente la scelta del momento e delle modalità del parto. In generale, non esistono vantaggi dal punto di vista della cardiopatia per l'induzione di un parto pretermine. Riguardo alla modalità del parto, l'opinione più diffusa è che, quando sia possibile l'attesa del travaglio spontaneo e le condizioni ostetriche lo permettano, sia sempre preferibile consentire un parto per via vaginale, avendo cura di ridurre la durata del travaglio dilatante con uso accurato di ossitocici e di accorciare il periodo espulsivo con l'uso della ventosa o del forcipe.

Un'anestesia ben condotta è parte integrante per un parto favorevole, in quanto si è visto che l'anestesia generale e soprattutto la lombare peridurale limitano l'aumento della portata cardiaca, tipico del travaglio di parto. È inoltre importante che il travaglio di parto s'inizi in assenza di scompenso cardiaco e che tutto l'apparato di assistenza intensiva sia efficiente per far fronte alle possibili complicazioni del travaglio e del *postpartum* della gravida cardiopatica.

Nel corso del travaglio, polso e respiro debbono essere controllati e registrati ogni 15 min (o anche meno). Una tachicardia persistente oltre le 100 pulsazioni o una frequenza del respiro superiore a 25 atti al min rappresentano sintomi di allarme. Una frequenza cardiaca di 120 e respiratoria di 30 richiedono una digitalizzazione endovenosa rapida e l'inalazione di ossigeno al 100%. I fenomeni di ritenzione idrica e la presenza di edemi richiedono la somministrazione di diuretici per prevenire un'improvvisa mobilitazione di liquidi subito dopo il parto.

Il taglio cesareo, secondo la maggior parte degli AA., è raramente necessario a causa della cardiopatia e comunque non deve mai essere eseguito in presenza di scompenso. Infatti, i rischi legati al trauma chirurgico, alla posizione di Trendelenburg e al decorso postoperatorio (tromboembolia), in presenza di una cardiopatia, superano grandemente quelli del parto vaginale. L'indicazione al taglio cesareo in una cardiopatia deve essere primariamente dettata da ragioni ostetriche, e quando sia necessario, è preferibile eseguirlo in anestesia lombare peridurale. In casi particolari, ad es. in pazienti ristabilite da uno scompenso cardiaco, la scelta di un parto pretermine con il taglio cesareo, dettata da motivi medici e ostetrici, può essere tuttavia preferibile. Il taglio cesareo è consigliato, inoltre, elettivamente nelle g. con coartazione aortica, per prevenire le complicazioni.

4. *Interruzione della gravidanza.* - Le cardiopatie impongono solo raramente di ricorrere all'aborto terapeutico (v. ABORTO) e anche in questi casi si tratta d'indicazioni quanto meno discutibili. La necessità di ricorrere all'interruzione è inoltre diminuita per l'arricchirsi delle possibilità della terapia sia medica che chirurgica (v. sotto). Per questo il provvedimento dovrebbe essere preso in considerazione quando si sia di fronte ad una grave e persistente menomazione non controllabile dal trattamento medico né da quello chirurgico, se indicato.

L'ammalata in scompenso all'inizio della g. non ha riserve cardiache sufficienti per sopportare i carichi inevitabili della progrediente gestazione. In questi casi si procede all'interruzione della g. dopo aver messo in atto tutte le misure terapeutiche per conseguire nel minor tempo possibile il miglioramento delle condizioni cardio-circolatorie. Se l'aborto è indispensabile deve essere praticato entro i primi 3 mesi poiché, a partire dal IV, il rischio aumenta considerevolmente.

Bibliografia

- Baker C., Brock R. C., *Br. Med. J.*, 1952, 1, 1043.
 Burwell C. S., Ramsey L. H., *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1953, 66, 303.
 Cooley D. A., Chapman D. W., *J.A.M.A.*, 1952, 150, 1113.
 Ginz B., *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.*, 1970, 77, 610.
 Harken D. E., Taylor W. J., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1961, 4, 697.
 Harston A. P. B., *J. Obstet. Gynecol. Br. Empire*, 1954, 61, 382.
 Harthorne J. W. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1967, 67, 1032.
 Hirsh S., Cade J. F., Gallus A. S., *Am. Heart J.*, 1972, 83, 301.
 Kerr M. G., *Br. Med. Bull.*, 1968, 24, 19.
 Logan A., Turner R., *Lancet*, 1952, 1, 1286.
 Mandel W., Evans E. W., Walsford R. L., *N. Engl. J. Med.*, 1954, 251, 1059.
 Mendelson C. L., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1955, 69, 1233.
 Mendelson C. L., *Cardiac Disease in Pregnancy*, 1960, Davis, Philadelphia, pp. 156, 159.
 Metcalf J., Ueland K., *The Heart and Pregnancy*, in Hurst J. W., Logue R. B. eds., *The Heart*, 1970, 2 ed., McGraw-Hill, New York, p. 1393.
 Ohm C. B., Turner H. B., *J.A.M.A.*, 1952, 149, 932.
 Szekely P., Snaith L., *Malattie di cuore in gravidanza*, 1978, Ed. Medico Scientifiche, Torino.
 Taylor W. G., Black H. et al., *J.A.M.A.*, 1958, 166, 1013.
 Ueland K., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 92, 148.
 Ueland K., Novy M. J. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 104, 856.

LORENZO SARTI, DANIELA MANGO E PAOLO SCIRPA

Trattamento chirurgico

Allo stato attuale il ruolo della chirurgia cardiaca nel trattamento delle malate di pertinenza ostetrica è abbastanza ben stabilito. È oramai ben documentato che un trattamento chirurgico sul cuore, sia con metodi chiusi che in circolazione extracorporea, è possibile in g. con buone prospettive di successo.

Le decisioni per un intervento cardiaco spettano al chirurgo, al cardiologo e all'ostetrico di comune accordo, tenendo sempre presente che la mortalità materna è molto bassa con il trattamento medico opportuno. L'intervento, qualunque esso sia, va proposto ed eseguito se le condizioni della paziente richiedono un provvedimento d'urgenza e nei casi in cui si preveda chiaramente che il rischio dell'intervento cardiaco è inferiore al trattamento medico conservativo, se efficace, e se in linea di massima l'operazione può essere eseguita prima della XX settimana di gestazione, tranne casi disperati.

Ancora oggi la commissurotomia mitralica digitale o digitostrumentale rimane l'intervento di elezione nel trattamento chirurgico della stenosi mitralica in g. Circa le sue indicazioni occorre tener presente che stenosi anatomicamente moderate e con sintomatologia soggettiva lieve (classe funzionale I o II della N.Y.H.A.) possono trasformarsi, in g., in stenosi funzionalmente gravi, a causa dei cambiamenti emodinamici indotti dalla gestazione.

L'intervento viene eseguito a cuore chiuso, preferibilmente attraverso una toracotomia anterolaterale sinistra, che permette di mantenere la paziente sul tavolo chirurgico in decubito semisupino, il che facilita la ventilazione polmonare intraoperatoria. L'effrazione delle commissure mitraliche viene attuata attraverso l'appendice auricolare sinistra, digitalmente o con l'introduzione di un dilatatore mitralico.

Idealmente l'intervento dovrebbe essere eseguito entro il IV mese o comunque prima del compimento del V mese, ma a seconda della gravità del caso può essere indispensabile in qualunque momento della gestazione. Anche un'operazione eseguita in condizioni drammatiche può essere coronata da successo in una donna gravemente compromessa.

Operando in condizioni ideali, all'inizio del II trimestre, il decorso gravidico materno e l'accrescimento del nascituro non vengono affatto disturbati dall'intervento.

In linea di massima la mortalità per commissurotomia a cuore chiuso in una gestante non è superiore a quella delle non gravide e si aggira intorno all'1,8%. La valvulotomia non si dimostra dannosa nemmeno per il bambino. In alcune statistiche si è rilevata, dopo commissurotomia, una mortalità fetale del 5,6% contro il 10,2% di mortalità fetale nelle g. complicate da qualunque forma di cardiopatia.

Al di fuori della g., la maggior parte dei chirurghi, per ottenere una migliore correzione della stenosi mitralica, esegue la commissurotomia a cuore aperto, in circolazione extracorporea. Durante la gestazione, tuttavia, questo tipo di intervento generalmente non viene effettuato poiché aumenta in modo non trascurabile il rischio materno e, soprattutto, quello fetale. Del resto, se è vero che la terapia chirurgica della stenosi mitralica in g. si propone di ottenere una buona correzione emodinamica della valvulopatia, è anche vero che l'obiettivo primario da raggiungere è la correzione di quel grado critico di stenosi che causa ripetuti episodi di edema polmonare e può determinare la morte materna per insufficienza cardiorespiratoria. A tal fine può essere sufficiente aumentare anche di poco il diametro dell'orifizio mitralico, risultato questo che si può quasi sempre ottenere anche con la semplice commissurotomia a cuore chiuso.

Altre cardiopatie possono essere trattate chirurgicamente in g., in caso di necessità, senza ricorrere alla circolazione extracorporea e tra queste ricordiamo la stenosi valvolare polmonare, il dotto di Botallo pervio e la coartazione istmica dell'aorta.

In particolare per la coartazione istmica dell'aorta sono descritti in letteratura numerosi casi operati con successo in g. Si calcola che meno del 10% delle pazienti gravide con coartazione istmica dell'aorta non corretta chirurgicamente conducano a termine la gestazione senza complicazioni e che oltre il 50% abbiano complicanze cardiache, renali e cerebrali. Viceversa oltre l'85% delle pazienti operate hanno poi una g. regolare. Questi dati molto significativi servono di per sé stessi a porre l'indicazione chirurgica anche in g., qualora la malattia non sia stata diagnosticata e operata in precedenza. Oggi comunque si tende ad operare la coartazione istmica dell'aorta in età sempre più giovane per cui, per fortuna, non sono numerose le pazienti che arrivano in età seconda ancora con la malformazione non corretta.

Per tutte le altre valvulopatie e per la maggior parte delle cardiopatie congenite cianotizzanti, il trattamento chirurgico del vizio può essere praticato soltanto a cuore aperto. La valutazione sull'opportunità di ricorrere, in queste cardiopatie, alla correzione a cuore aperto del vizio va fatta con estrema cautela (cateterismo cardiaco) e soppesando i rischi piuttosto elevati sia per la madre che per il nascituro.

Nei casi di stenosi polmonare con *shunt* destro-sinistro (trilogia di Fallot) l'indicazione è senz'altro agevole e l'operazione spesso coronata da successo.

Per la tetralogia di Fallot, che la g. può peggiorare in modo significativo, l'operazione di correzione totale a cuore aperto deve essere vagliata attentamente (anatomia favorevole alla correzione) in rapporto alla situazione clinica ed emodinamica e raffrontata anche con l'opportunità di un intervento palliativo di anastomosi succlavio-polmonare di Blalock-Taussig per attenuare la cianosi. La stessa cautela concerne altre cardiopatie cianotizzanti più complesse, come la trasposizione dei grossi vasi e il ventricolo destro a doppia uscita con stenosi polmonare, che, sia pur di rado, possono consentire una buona tolleranza fino all'età del concepimento e dell'iniziale gestazione.

Le operazioni a cuore aperto con il supporto indispensabile dell'apparecchio pompa-ossigenatore (macchina cuore-polmone) sono attualmente possibili in g. con una bassa mortalità materna. È comunque importante che vengano rispettate, durante il *by-pass* cardiopolmonare, alcune particolari condizioni: tempo di perfusione extracorporea il più breve possibile; tecnica extracorporea in ipotermia moderata; mantenimento di un flusso sempre elevato, allo scopo di ottenere il massimo di perfusione placentare; monitoraggio continuo del battito cardiaco fetale (una riduzione del flusso uterino si riflette immediatamente in una variazione del battito cardiaco fetale). L'eparina, che per il suo alto p. m. (20.000) non passa il filtro placentare, viene utilizzata per rendere il sangue incoagulabile nel corso dell'intervento. Anche se i meccanismi emostatici del sangue del feto non vengono in tal modo modificati, il rischio per il feto con queste tecniche a cuore aperto è superiore a quello dei procedimenti a cuore chiuso, ma pur sempre decisamente accettabile. Le operazioni di sostituzione valvolare sia mitralica che aortica, con protesi artificiali o con materiale biologico, comportano un rischio più alto sia per la madre che per il bambino, per il pericolo di manifestazioni tromboemboliche.

Una grossa complicazione terapeutica è rappresentata dalla necessità del trattamento anticoagulante, indispensabile finora in seguito all'impianto di *protesi valvolari artificiali*. Per questo si consiglia di impiantare una protesi valvolare cardiaca

biologica (porcina), che presenta il vantaggio di richiedere la terapia anticoagulante solo per un limitato periodo post-operatorio (3 mesi).

I farmaci dicumarolici e il warfarin, che vengono utilizzati abitualmente, passano la barriera placentare a causa del loro basso p. m. e possono danneggiare il feto, sia provocando fenomeni emorragici sia causando malformazioni. D'altra parte l'eparina, che non giunge al feto, è difficile da utilizzare con assoluta sicurezza per la madre in un trattamento di lunga durata. Per il pericolo di complicazioni emorragiche essa deve essere somministrata soltanto in ambiente ospedaliero, sotto stretta sorveglianza medica e di laboratorio. Nel contempo una troppo lunga degenza ospedaliera non è proponibile e bisogna decidere se smettere la terapia anticoagulante del tutto o continuare con i dicumarolici o il warfarin, controllando il trattamento ambulatorialmente. Mantenendo il tasso di protrombina a valori 2 volte-2 volte e mezza al di sotto della norma (intorno al 40-30%), eseguendo almeno due controlli settimanali, dopo avere stabilito la dose ottimale, i dicumarolici o il warfarin possono essere utilizzati con ragionevole sicurezza sia per la madre che per il feto. In tal modo si possono trattare efficacemente le complicazioni tromboemboliche in corso di g. con nascita successiva di bambini sani e anche di gemelli. Il dicumarolo (o il warfarin) deve essere sospeso ca. 1 settimana prima del parto. Per proteggere la madre da questo momento e fino al travaglio si passa al trattamento con eparina. Il trattamento con dicumarolo o con warfarin viene ripreso iniziando dal primo giorno successivo al parto.

Alcuni AA. consigliano di impiegare il fenindione, in luogo del warfarin, nelle donne portatrici di protesi valvolari.

Bibliografia

- Barash P. G., Hobbins J. C. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1975, 69, 781.
 Baruffi E., Costantino A. et al., *Minerva Ginecol.*, 1979, in corso di stampa.
 Baruffi E., Giordano F. et al., *Chir. Torac.*, 1978, 31, 6.
 Cooley D. A., Chapman D. W., *J.A.M.A.*, 1952, 150, 1113.
 Hirsh S., Cade J. F., Gallus A. S., *Am. Heart J.*, 1972, 83, 301.
 Jenkins B. S., Braimbridge M. V., *Thorax*, 1971, 26, 206.
 Mannix E. P. jr., Mahajan D. W., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1967, 53, 592.
 Miller M., *Intens. Care Med.*, 1978, 1, 41.
 Salomon J. et al., *Vasc. Surg.*, 1975, 4, 257.
 Ueland K., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 92, 148.
 Werch A., *South. Med. J.*, 1977, 8, 1024.
 Zitnik R. S., Brandelburgh R. O. et al., *Circulation*, 1969, 39, suppl. 1, 257.

LORENZO SARTI E ENRICO BARUFFI

IPERTENSIONE ARTERIOSA

Sebbene la g. non comporti, per sé stessa, un incremento della pressione arteriosa (v. sopra: *apparato circolatorio e gravidanza*), durante la gestazione, e specialmente nel III trimestre, il riscontro di uno stato di ipertensione è un evento relativamente frequente (6% dei casi). L'ipertensione arteriosa in g. rappresenta tutt'oggi una delle maggiori cause di mortalità (5,8%) e morbosità fetali, e provoca un aumento del rischio materno, cosicché si rendono necessari, nell'ambito di una moderna assistenza perinatale, una diagnosi precoce e un adeguato trattamento.

In alcuni casi l'ipertensione (essenziale, e secondaria a malattie renali, endocrine o vascolari) è preesistente alla g. e indipendente da questa. Altre volte un'ipertensione arteriosa essenziale o legata ad alcune nefropatie croniche si manifesta per la prima volta durante la g., potendo assumere un decorso transitorio o permanere indefinitamente. A parte va considerata la forma « gestosica » dell'ipertensione, causata da una specifica patologia gravidica e trattata separatamente (v. GESTOSI).

Durante la g. normale si assiste a una lieve diminuzione della pressione arteriosa sistolica e a una riduzione appena

più marcata della diastolica, con conseguente modesto aumento della differenziale. Tali variazioni risultano dalle ridotte resistenze periferiche vascolari, dalla diminuita viscosità del sangue e dall'inserimento in circolo del distretto uteroplacentare. Questa diminuzione pressoria compare precocemente, ma è soprattutto evidente nel II trimestre di gestazione. Nel III trimestre, invece, si può osservare una risalita dei valori pressori ai livelli pregravidici.

È quindi evidente che, a causa delle modificazioni gravidiche, il livello di «normalità» della pressione arteriosa viene ad abbassarsi, si da far considerare a rischio pazienti gravide con valori pressori di 140/90 o 135/85 mmHg, del tutto non preoccupanti fuori della g.

In g. uno stato di ipertensione può limitare la crescita e la vitalità del *feto*, probabilmente riducendo il flusso uteroplacentare. Ciò può avvenire fondamentalmente con due meccanismi: a) direttamente, a causa dei danni provocati dall'ipertensione a livello del letto vascolare della decidua (alterazioni strutturali delle arterie spirali, con riduzione del lume o occlusione e conseguenti lesioni infartuali); b) indirettamente, mediante riduzione o mancata espansione del volume plasmatico, talora associata a emoconcentrazione. La riduzione della superficie placentare e del flusso ematico negli spazi intervillari causano un insufficiente scambio, tra la madre e il feto, di sostanze nutritive e, nei casi più gravi, anche di ossigeno e di anidride carbonica.

Nelle ipertensioni di lunga durata la prolungata riduzione degli scambi metabolici può giungere a causare un vero e proprio stato di *sofferenza fetale cronica*.

Quando poi, in queste condizioni già precarie, si verifici una riduzione acuta degli scambi maternofetali, ad es. per ulteriore diminuzione del flusso ematico intervillare, come durante la contrazione uterina, o per improvvisa diminuzione della superficie placentare funzionante, come nel distacco intempestivo di placenta, è facile arrivare a una *sofferenza fetale acuta* con morte intrauterina del feto (v. FETO). Il distacco intempestivo di placenta è conseguenza della rottura, ad opera dell'insulto ipertensivo, delle arterie spirali, con stravasamento ematico nell'ambito della decidua, slaminamento di questa, e formazione di un ematoma retroplacentare. Il distacco di placenta normalmente inserita può verificarsi anche in assenza di danno cronico placentare, come accade a seguito di uno stato ipertensivo acuto, che può spesso provocare la morte *in utero* di un feto normalmente sviluppato.

Si comprende come soltanto la diagnosi precoce e il trattamento adeguato dello stato ipertensivo materno possano limitare l'instaurarsi di alterazioni irreversibili nel letto vascolare uteroplacentare, prevenendo sia gli incidenti acuti (distacco di placenta), sia la *sofferenza fetale cronica* (iposviluppo fetale).

D'altro canto un controllo costante delle condizioni del feto *in utero*, specie nel corso del III trimestre di gestazione, consente di cogliere tempestivamente un eventuale peggioramento delle funzioni fetali, suggerendo, prima di una morte intrauterina, l'interruzione della g., specie quando sia già stata raggiunta la maturità polmonare.

Naturalmente la prognosi fetale dipende dall'entità e dalla durata dell'ipertensione materna e dall'eventuale presenza di fattori aggravanti. Così, ad es., nei casi di ipertensione lieve (pressione arteriosa uguale o superiore a 140/90, ma inferiore a 160/100 mmHg) la prognosi fetale è discreta, mentre essa è notevolmente più grave ove i valori pressori siano uguali o superiori a 160/100 mmHg. Inoltre, nei casi di ipertensione insorta precocemente durante la g. o ad essa preesistente, una riduzione dei valori pressori nel II trimestre rappresenta un

elemento prognostico favorevole (la mortalità fetale scende infatti dal 16 al 4-5%), mentre al contrario la comparsa di proteinuria, indice di uno stato gestosico, aumenta il rischio fetale di ca. 3 volte.

Il *rischio materno* in g. non è elevato per il gruppo di casi con ipertensione lieve, almeno quando sia assicurata una buona assistenza ostetrica, mentre aumenta nel gruppo con ipertensione grave e diviene ancora maggiore quando si sfoci nella gestosi: esso rimane comunque inferiore a quello fetale.

Le più temibili complicazioni, quando compaia una gestosi, sono l'insorgenza dell'eclampsia (v. GESTOSI, *eclampsia*), oggi divenuta peraltro eccezionale, e l'*edema polmonare acuto*, specialmente frequente nel *postpartum*. È inoltre aumentato il rischio di *shock ostetrico*, che può essere scatenato da un'emorragia *prepartum* o *postpartum* e che viene facilitato dallo stato di ipovolemia, relativa o assoluta, in cui si trovano spesso le gravide ipertese.

L'ipertensione arteriosa in g. sembra inoltre favorire uno stato di *coagulazione intravascolare disseminata*, probabilmente secondaria ai danni placentari, che comporta una maggiore tendenza alle emorragie (soprattutto ostetriche, cerebrali e retiniche).

La prognosi materna a distanza non sembra essere aggravata in modo permanente dalla g., a meno che non intervenga una gestosi.

La *diagnosi* di ipertensione arteriosa in g., che deve essere il più possibile precoce, è ovviamente basata sul confronto dei valori pressori con quelli pregravidici. Ricordiamo che motivi anamnestici di sospetto sono costituiti da episodi ipertensivi nelle precedenti g., aborti tardivi, morti intrauterine, e iposviluppo fetale da cause sconosciute. È importante sottolineare che l'abbassamento pressorio tipico del II trimestre si osserva anche in una significativa percentuale di pazienti ipertese, mascherando temporaneamente una condizione non normale. Infine, è necessario tenere presente che nel III trimestre di g. è possibile ottenere un «falso» valore pressorio: a causa della compressione dell'utero gravido sulla vena cava inferiore, infatti, la pressione arteriosa diminuisce transitoriamente durante il decubito supino, mascherando una condizione di ipertensione arteriosa.

Il *trattamento* dell'ipertensione in g. si basa su una serie di misure generali (riposo, sedazione, dieta), eventualmente associata all'uso di farmaci antipertensivi. Un adeguato controllo dei valori pressori della gravida è di notevole importanza ai fini della prognosi materna e fetale.

Il *riposo*, consigliabile anche nei casi di ipertensione lieve, è indispensabile nelle forme gravi. È probabile che il suo benefico effetto consista nel migliorare il flusso renale e uteroplacentare. I migliori risultati che si ottengono con il riposo in ambiente ospedaliero, rispetto al riposo domiciliare, sono fondamentalmente legati alla possibilità di monitorizzare in modo continuo le condizioni fetali e materne e di intervenire prontamente quando sia necessario. Nei casi di ipertensione lieve, la necessità del *ricovero prenatale* andrà valutata caso per caso, tenendo presenti le condizioni ostetriche associate, le condizioni socioeconomiche della paziente, la possibilità di un efficace controllo ambulatoriale della malattia. La comparsa di proteinuria o dei segni di rallentato accrescimento fetale rappresentano ovviamente motivi di ricovero immediato.

Una *blanda terapia sedativa* e una *dieta equilibrata* costituiscono misure comunemente adottate e provviste di efficacia profilattica nei confronti della gestosi. L'opportunità di un'alimentazione *iposodica* e dell'*impiego di*

saluretici, invece, è attualmente oggetto di controversia, poiché in alcuni casi sono stati osservati, dopo un effetto iniziale favorevole, un nuovo incremento dei valori pressori e la comparsa di una proteinuria.

Il trattamento medico con farmaci antipertensivi viene in genere adottato quando non sia possibile ottenere con altri mezzi un soddisfacente controllo dell'ipertensione (valori $\geq 160/100$ mmHg). Purtroppo, una volta che sia insorta una gestosi, con comparsa di proteinuria, la terapia ipotensiva ha scarso effetto; d'altro canto, in questi casi, può essere pericoloso ridurre eccessivamente la pressione arteriosa diminuendo così il flusso renale e quello uteroplacentare.

Dei molti farmaci antipertensivi usati in g., quelli che vengono impiegati più frequentemente sono: l' α -metildopa, la clonidina, la reserpina, la diidralazina. La scelta del farmaco deve tenere conto, sia dell'efficacia ipotensiva in g., sia dei possibili effetti teratogeni, embrio- e fetotossici. L' α -metildopa, non sembra avere, in g., nessun effetto dannoso, pur passando la barriera placentare; l'uso di questo farmaco, farebbe diminuire apprezzabilmente la mortalità perinatale, consentendo un prolungamento della g. e un aumento di peso della placenta. Per motivi analoghi è raccomandato l'uso in g. della clonidina, che esercita un blocco α -adrenergico e un certo effetto vasodilatante periferico. La reserpina è forse l'antipertensivo più usato in g.; il suo meccanismo d'azione comprende un effetto di deplezione periferica delle catecolamine e una azione sedativa centrale. Tuttavia, da parte di molti AA., è stato segnalato un effetto fetotossico, che si manifesta nel 10% dei casi trattati, consistente in una sindrome postnatale caratterizzata da lacrimazione, difficoltà respiratorie e bradicardia. La diidralazina è particolarmente indicata nei casi di ipertensione diastolica, per il suo effetto vasodilatatore diretto che causa una diminuzione apprezzabile delle resistenze periferiche; il suo uso in g. permette di migliorare la prognosi fetale.

Partendo dal presupposto che uno dei meccanismi patogenetici delle lesioni vascolari nella placenta sia rappresentato dalla deposizione di fibrina e piastrine, nel quadro di una coagulazione intravascolare disseminata, è stato proposto, specialmente nelle forme con gestosi, il trattamento eparinico profilattico a basso dosaggio con preparati deposito da somministrarsi sotto cute.

L'espletamento del parto è l'unica alternativa nei casi più gravi, risolutiva quando l'ipertensione sia stata indotta dalla gestazione. La scelta del momento del parto dipende dalla valutazione combinata dei rischi della prematurità, dei rischi del feto in utero, dei rischi materni. Nei casi di ipertensione lieve, o ben controllabile con terapia medica, in assenza di proteinuria, di alterata clearance della creatinina, e di segni di ritardato accrescimento intrauterino, la prosecuzione della g. può anche giungere fin oltre la XXXVI settimana. In altri casi l'interruzione prima della XXXVI settimana si rende inevitabile, come quando si verifichi un progressivo aggravamento delle condizioni materne (ipertensione grave continua o parossistica, proteinuria, rapido aumento di peso, diminuzione della clearance della creatinina), ovvero quando vi sia rischio grave di morte intrauterina del feto (segni di arresto dell'accrescimento, bassi valori dell'estriolo e dell'HCS, alterazioni patologiche della frequenza cardiaca fetale).

La scelta della modalità del parto dipende dalla gravità della malattia, dalle condizioni del feto, dalla parità, età materna ed eventuale associazione di una distocia. Se le condizioni ostetriche sono favorevoli per un parto vaginale, in assenza di sofferenza fetale, si può tentare l'induzione del travaglio. Durante il travaglio di parto il controllo delle condizioni materne (pressione arteriosa, diuresi) e di quelle fetali (cardiotocografia), è fondamentale.

Il parto cesareo trova la sua più frequente indicazione nelle cattive condizioni fetali.

L'indicazione all'aborto terapeutico raramente si pone a causa dell'ipertensione, soprattutto considerando che il decorso della gestazione, nell'ipertesa, non è sempre prevedibile, e che anche pazienti con forme ipertensive gravi possono avere una g. priva di complicazioni. Fanno eccezione i rari casi di ipertensione essenziale maligna.

Bibliografia

- Barnes C. G., *Medical Disorders in Obstetric Practice*, 1970, 3 ed., Blackwell, Oxford, p. 50.
 Onnis A., Grella P., *I farmaci in gravidanza, analisi farmacologica, tossicologica e clinica*, 1977, Piccin, Padova, p. 300.
 Robertson W. B., Brosens I., Dixon G., *Maternal Uterine Vascular Lesions in the Hypertensive Complications of Pregnancy*, in Lindheimer M. D., Katz A. I., Zuspan F. P. eds., *Hypertension in Pregnancy*, 1976, Wiley, New York, p. 115.
 Siorrk F. H., *Am. J. Heart*, 1972, 83, 825.
 Sffmonoff E. C., Kaufman B. M., Connaughton J. F., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 127, 4.
 Szekely P., Snaith L., *Malattie di cuore in gravidanza*, 1978, Ed. Medico Scientifiche, Torino, p. 219.
 Vedra B., *Hypertension and Proteinuria as Sequels of Saluretic Therapy*, in Rippert Ch., Rippman E. T. eds., *EPH Gestosis*, Proc. 2° Int. Symp., 5° Meeting, Organisation Gestosis, Aarau, 1972, Huber, p. 529.
 Wilber J. A., *J. Reprod. Med.*, 1972, 8, 53.

DANIELA MANCIO E PAOLO SCIRPA

PATOLOGIA VENOSA

La patologia venosa è rappresentata dalle varici e dalle flebiti gravidiche.

Varici

Gli studi di questi ultimi tempi, relativamente alla frequente insorgenza delle varici in g., hanno posto in evidenza che ogni gravida è da considerare come una « varicosa potenziale »; che fattori predisponenti svolgono un ruolo importante, tanto che le varici possono fare la loro apparizione già alla prima g., e che tuttavia il ripetersi delle gestazioni incide in maniera determinante sul presentarsi dell'alterazione varicosa; che infine i fattori specificamente gravidici sono determinanti e per lo più precoci.

Si può accettare oggi una teoria etiopatogenetica eclettica che tiene conto di tutte le condizioni sopra riferite. Secondo questa teoria, la neutralizzazione durante la g. dell'ormone postipofisario (che regola il tono delle fibrocellule muscolari lisce) da parte del progesterone secreto in grande quantità, e la situazione neurovegetativa e umorale, condizionano un'ipotonía del sistema venoso, particolarmente accentuata nella metà inferiore del corpo. Quivi, l'instaurarsi della circolazione uteroplacentare determinerà variazioni della dinamica vascolare, e — nonostante che la capacità del sistema venoso sia notevolmente accresciuta — si stabilirà un rallentamento del circolo, che viene ad incidere sfavorevolmente sui vasi in ipotonía. Ne risulta un aumento della pressione venosa, accentuata specie nei distretti più distali. L'ectasia venosa fa così la sua comparsa e si accentua con il progredire della g. a mano a mano che aumenta la difficoltà della circolazione di ritorno.

Allorché le valvole divengono incontinenti, la varice è praticamente costituita per effetto del notevole sfiancamento dei vasi, cui seguono le alterazioni trofiche vascolari caratteristiche, fino alla sclerosi. In un primo stadio, quindi, l'ectasia venosa può regredire del tutto dopo il parto; ma tale regressione sarà sempre minore — e riguarderà eventualmente solo il calibro dei vasi —

man mano che le alterazioni delle pareti venose si andranno costituendo.

Si spiega, pertanto, come soggetti predisposti presentino la sindrome varicosa già alla prima g.; si giustifica la comparsa delle ectasie vasali quando sono in atto le modifiche endocrino-umoral e neurovegetative e prima che un eventuale fattore meccanico intervenga nell'aggravare la stasi venosa; si comprende perché la interruzione di g. — anche senza l'espulsione del prodotto del concepimento — determini una regressione della sintomatologia e delle varici stesse.

Le sedi più frequentemente interessate dal fenomeno varicoso sono, nell'ordine: le regioni malleolari, la gamba nel suo insieme, la coscia, la vulva, la vagina, la regione uretrale, il retto, la vescica, i legamenti larghi.

La sintomatologia è molto varia, ma fondamentalmente non differisce da quella tipica della sindrome varicosa, anche per quanto concerne una certa dissociazione tra entità della lesione obiettivamente rilevabile e sintomi accusati dalla paziente. Tuttavia nella maggioranza dei casi la sintomatologia è in rapporto all'estensione dell'alterazione venosa, alla più o meno accentuata insufficienza funzionale che ne deriva, alla localizzazione dei pacchetti varicosi. Così la pesantezza delle gambe, per varici agli arti inferiori e, ancora, l'edema, la dolenzia, i crampi; i disturbi urinari con pollachiuria, stranguria, tenesmo vescicale, per varici vescicali; i disturbi della defecazione con tenesmo e vivace dolore, per varici emorroidarie; il prurito con senso di peso ai genitali esterni e dolorabilità perineale, per varici vulvovaginali.

Le complicazioni della sindrome varicosa in g. non sono frequenti. Rara è l'ulcera, anche se alterazioni distrofiche cutanee si osservano piuttosto spesso nelle varicosi di vecchia data. Meno rara è l'emorragia per rottura di varici (specie di quelle vulvovaginali) che dà luogo ad ematoma vulvovaginale o a perdita ematica a volte imponente, con pericolo di vita per la paziente. I processi flebitici sono più frequenti in puerperio (v.).

La diagnosi della malattia varicosa non offre in genere difficoltà: i metodi clinici sono gli stessi di quelli impiegati fuori g. Le varici della safena devono essere eventualmente distinte da un'adenite o un'ernia crurale, ma la diagnosi differenziale è abitualmente agevole. E agevole è pure la diagnosi delle complicazioni.

La prognosi è in rapporto con l'estensione e la gravità della sindrome. La profilassi è attuabile solo in parte, dato l'intervento di fattori patogenetici strettamente gravidici: essa avrà valore soprattutto nell'evitare la comparsa di grosse varici, nel ridurre al minimo le conseguenze del disturbo del circolo, nel prevenire le complicazioni.

La terapia della sindrome in atto si basa essenzialmente sul riposo con gambe elevate, sull'uso di bende e calze elastiche, sui bagni a temperatura del corpo, sulla mobilitazione precoce della puerpera. I vari medicinali di volta in volta consigliati sono tutti di scarsa efficacia (v. VARICI).

Flebite e malattia tromboembolica

Affezione prevalentemente puerperale, la tromboflebite interessa i tronchi venosi profondi degli arti inferiori e del piccolo bacino. La sua frequenza è variabile: sembra più rara nei paesi caldi e nelle regioni temperate; d'altra parte le difficoltà diagnostiche delle forme inapparenti e di quelle abortive (perché subito trattate) rendono meno agevole la stima della sua incidenza. Questa si calcola in genere intorno al 5-9%.

Dal punto di vista etiologico le cause più dirette sa-

rebbero le lesioni traumatiche del parto, spontanee o conseguenti a interventi, l'emorragia e l'anestesia con conseguente anossia, tutti i fattori di stasi, i deficit cardiaci. Il ruolo dell'infezione è per alcuni determinante, per altri occasionale; così come l'alterazione parietale è per alcuni primitiva, per altri secondaria.

L'affezione va pertanto considerata come una complicazione del puerperio e quindi si rinvia alla voce PUERPERIO per una più esauriente trattazione. Per quanto concerne le eventuali embolie polmonari e il loro trattamento, v.: CUORE, cuore polmonare acuto (IV, 1902 e segg.); EMBOLIA (V, 1161).

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE DEL SANGUE E DEGLI ORGANI EMOPOIETICI

Anemie

È noto che una qualsiasi forma di anemia può insorgere in g., e che la g. è compatibile con qualsiasi forma di anemia, purché non molto grave. Spesso la g. svela forme di anemia non gravi, secondarie ad altre condizioni morbose (malattie infettive, etc.) causandone un peggioramento ma anche dando luogo eventualmente a caratteri ematologici e forme cliniche particolari. Saranno pur sempre anemie a patogenesi extragravidica, il cui trattamento non si differenzierà da quello solito e specifico per ciascuna forma.

Ma l'interesse nel campo delle emopatie in g. è risvegliato da quelle forme di anemia strettamente dipendenti dalla g. e per le quali, quindi, la g. stessa sembra essere fattore patogenetico. Queste sono essenzialmente l'anemia ipocromica microcitica e l'anemia ipercromica macrocitica. A lato di queste se ne annoverano altre meno frequenti, tra le quali le forme proteinoprive, quelle emolitiche e quelle aplastiche; e ancora possono essere qui incluse quelle conseguenti ad emorragie da cause gravidiche.

L'anemia ipocromica microcitica risulta da una distrofia emopoietica a livello del midollo osseo, la turba emopoietica essendo dovuta a un insufficiente apporto o a difettosa utilizzazione del ferro con impossibilità da parte del globulo rosso di formare normalmente la sua emoglobina.

Il ferro, elemento essenziale dell'organismo, è costituente principale dell'emoglobina, della mioglobina, di diversi complessi enzimatici cellulari (citocromo C, catalasi, etc.). Dei 3-4 g totali posseduti dalla donna adulta, il 60-70% è nell'emoglobina, il 20-30% nei depositi, il 5-10% nella mioglobina, nei citocromi, nelle catalasi e nella transferrina. Il ferro è continuamente assorbito (nella misura del 5-10% di quello introdotto con gli alimenti) sotto forma di ione ferroso, trasportato nel plasma (dalla transferrina) e quindi nei depositi (fegato, milza, midollo osseo) sotto forma di ferritina ed emosiderina, dai quali si libera per essere utilizzato nella sintesi dell'emoglobina (che restituisce il ferro ai depositi nell'emolisi degli eritrociti invecchiati) e nel metabolismo cellulare, ed è in parte trasferito al feto.

L'aumentato fabbisogno gravidico, legato all'aumento della massa eritrocitaria e all'assorbimento di ferro da parte del feto, della placenta e del cordone ombelicale, nonché la frequente insufficienza delle riserve spiegano perché la carenza di ferro si riscontri spesso nella gestante. Tuttavia non sempre carenza di ferro vuol dire anemia: nella carenza non anemica (valore dell'emoglobina normale, ferro sierico talora inferiore a 70 gamma, deplezione dei depositi) la paziente avverte facile affati-

camento, stanchezza, dispnea; nell'anemia (diminuzione del volume corpuscolare medio, diminuzione dell'emoglobina corpuscolare media, diminuzione della concentrazione media in emoglobina) la paziente presenta astenia, dimagrimento, inappetenza, palpitazioni; è pallida, con mucose secche, lingua liscia. Gli esami di laboratorio mettono in evidenza, accanto alle alterazioni globulari segnalate, la diminuzione complessiva del numero degli eritrociti. Il midollo fornisce dati che testimoniano per un'intensa reazione iperplastica.

Il trattamento marziale guarisce la malattia: esso va effettuato preferibilmente per bocca, con dosi generose e con preparati di solfato ferroso, gluconato di ferro (fino a 1 g *pro die*, e anche più nelle forme gravi), non escludendo dalla terapia i soggetti che si trovano in carenza di ferro ma senza anemia.

Ai medicamenti si suole associare un regime alimentare ricco di proteine (che favorisce la sintesi della globina), di ferro (carne, uova, spinaci, etc.), e di vitamine (specie Vit. C).

L'anemia ipercromica macrocitica è dovuta a deficit di fattori necessari all'ematopoiesi: i fattori antiperniciosi, in modo particolare l'ac. folico. Le cause di questa deficienza risiedono o nell'insufficiente apporto alimentare o in un disturbo dell'assorbimento o dell'utilizzazione, o anche in un aumento del fabbisogno, come accade in g.

L'ac. folico introdotto con l'alimentazione è metabolizzato ad ac. folinico e sotto tale forma attiva serve da coenzima nella sintesi delle nucleoproteine. La carenza di ac. folico si ripercuote dannosamente su tutti i tessuti a rapido sviluppo, e naturalmente sul sistema emopoietico. Ma le riserve organiche di ac. folico sono notevoli, per cui la carenza si manifesta dopo molti mesi. Pertanto solo nelle forme carenziali spiccate si manifesta l'anemia megaloblastica, che è quindi rara, mentre più frequenti sarebbero altre patologie gravidiche dipendenti dalla carenza stessa (anomalie dello sviluppo embrionario, aborti, malformazioni fetali, distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, parto prematuro). La messa in evidenza di questa carenza senza anemia è possibile attraverso la determinazione urinaria dell'ac. formiminoglutammico, prodotto intermedio del metabolismo dell'istidina, che è bloccato dalla assenza di ac. folico (FIGLU test positivo). L'anemia megaloblastica rappresenta l'effetto ultimo della carenza.

Essa ha molti punti di contatto con l'anemia perniciosa sia dal punto di vista clinico che ematologico (pallore giallastro, glossite, astenia, edemi, subittero; macrocitosi con ipercromia periferica; midollo megaloblastico), ma se ne distingue per la possibilità di guarigione spontanea dopo il parto e per la sensibilità al trattamento con ac. folico, che porta alla risoluzione sistematica dell'affezione (dosi di mg 20 *pro die*, associando estratti epatici).

A lato di queste due forme trova posto un'altra anemia, non rara in soggetti poveri, abitualmente multipare, a regime alimentare non equilibrato: se n'è riconosciuta la patogenesi in una complessa carenza alimentare principalmente di vitamine e di proteine: soprattutto di queste ultime (anemie proteinoprive). Dal punto di vista ematologico la caduta dell'emoglobina precede quella dei globuli rossi per cui l'anemia assume un quadro ipocromico microcitico che tende però a divenire normocromico normocitico e anche ipercromico macrocitico. Queste variazioni sembrano dovute al fatto che alla primitiva carenza di fattori cromogeni si aggiunge successivamente la carenza o la cattiva utilizzazione di fat-

tori citogeni. Vitamine e proteine, associate ad ac. folico (eventualmente anche a ferro) rappresentano il trattamento elettivo di queste forme.

Un'altra forma di anemia gravidica, più rara, non reagisce né alle proteine, né al ferro, né all'ac. folico ma solo alla piridossina.

Quanto alle anemie emolitiche gravidiche, pur essere rare, per alcuni si tratta di una vera forma di Lederer-Brill; per altri di una forma simile ma non identica a questa, dovendosi sospettare l'influenza diretta dello stato gravidico sull'emolisi, forse dovuta al contatto dei globuli rossi con cellule coriali circolanti. In effetti, talora, dopo il parto, si ha la guarigione. La terapia è comunque rappresentata dalle trasfusioni (facendo attenzione alla possibile esistenza di agglutinine fredde), e dall'impiego di ACTH o corticosteroidi in caso di positività del test di Coombs.

Per le anemie gravidiche associate ad emoglobinopatie segnaliamo la particolare importanza della diagnosi precoce e del precoce trattamento che può evitare le gravi complicanze per madre e feto.

Infine ricorderemo le anemie aplastiche della g., per altro rarissime, e per le quali bisogna sicuramente escludere l'intervento di fattori tossici esogeni. Il meccanismo patogenetico è incerto; l'aplasia è invece evidente alla puntura sternale. Il parto prematuro è frequente come anche le infezioni puerperali. Il trattamento si basa su trasfusioni, antibiotici, ACTH.

Le anemie postemorragiche, richiedono una trattazione particolare. Esse sono acute e gravi per emorragia da placenta previa, distacco di placenta, patologia del secondamento e del *postpartum*; ovvero subacute per minacce di aborto ripetuto, certe emorragie da placenta previa, etc. Queste ultime devono essere strettamente sorvegliate soprattutto in quanto, in queste pazienti già anemizzate, un'emorragia un-poco più abbondante può far precipitare la situazione inaspritamente e insospettitamente. Le trasfusioni di sangue costituiscono la base del trattamento, il quale comprenderà anche tutti gli altri medicamenti appropriati.

Disturbi della coagulazione e delle piastrine

Sono rappresentati soprattutto dall'afibrinogenemia e dalla trombocitopenia.

L'*afibrinogenemia*, con incoagulabilità del sangue per abbassamento del tasso del fibrinogeno plasmatico, si riscontra in alcune condizioni ostetriche particolari quali il distacco intempestivo di placenta con apoplezia uterina, la ritenzione di feto morto in utero, l'embolia amniotica; più raramente nella placenta previa, dopo taglio cesareo, dopo emorragie gravi del secondamento, dopo certi aborti.

Il meccanismo è complesso e comprende un processo di defibrinazione e/o uno di iperfibrinolisi. Nel primo caso l'abbassamento del tasso di fibrinogeno circolante è dovuto ad un'iperproduzione di tromboplastina (di cui son ricche la placenta, la decidua materna e il liquido amniotico) che provoca una *coagulazione intravascolare disseminata* e quindi il depauperamento in fibrinogeno del sangue.

Nel secondo si verifica un'attivazione del sistema fibrinolitico che oltrepassa i limiti fisiologici: si ha cioè uno stato di *iperfibrinolisi*. La plasmina o fibrinolisinina (che deriva normalmente da un precursore, il plasminogeno, ed è controllata e neutralizzata da altri fattori della coagulazione come l'accelerina, la proconvertina, la protrombina) è attivata da una lisokinasi o fibrinolisinokinasi a partenza prevalentemente dai tessuti uterini, forse specialmente

dal miometrio: ciò provoca la distruzione enzimatica della fibrina e ne impedisce anche la formazione.

Le emorragie che derivano da questo stato di cose sono gravissime e portano rapidamente al collasso emorragico e allo shock, che di per sé è capace di determinare la liberazione di lisokinasi e quindi di attivare ulteriormente la trasformazione del plasminogeno in plasmina, aggravando la sindrome.

Non infrequenti i danni da necrosi ischemica (ad es. necrosi corticale dei reni con anuria, specie dopo apoplezia uteroplacentare; sindrome di Sheehan o necrosi ipofisaria *postpartum*, v. sopra: col. 813).

La prognosi nelle forme acute è molto grave, soprattutto quando il processo di coagulazione intravascolare finisce per attivare il sistema fibrinolitico: si ha allora, come detto sopra, la sovrapposizione dei due meccanismi patogenetici che aggravano i disturbi dell'ematuria.

Nel porre la *diagnosi* di afibrinogenemia, occorre differenziare accuratamente le forme da coagulazione intravascolare disseminata dalle forme di iperfibrinolisi, in quanto la terapia è profondamente diversa.

Nella *coagulazione intravascolare disseminata* si hanno alterazioni variabili dei test della coagulazione, ma soprattutto diminuzione precoce dei fattori V e VIII e quindi del fibrinogeno, della protrombina e delle piastrine.

Tipico è l'aumentato *turnover* del fibrinogeno con aumentata eliminazione urinaria dei suoi prodotti di degradazione. Aumentata è pure l'eliminazione urinaria dei prodotti di degradazione della fibrina (*Fibrin Degradation Products*, FDP).

L'allungamento dei test globali di coagulabilità, la fibrinogenopenia, e l'aumentata attività fibrinolitica (a volte dimostrabile anche sotto forma di lisi spontanea e rapida del coagulo di sangue intero), costituiscono i segni abituali dell'*iperfibrinolisi*.

Nella *coagulazione intravascolare disseminata* la *terapia* è basata sulla somministrazione di anticoagulanti di tipo eparinico (malgrado le emorragie), a dosi di 20.000 U. e oltre al giorno, di sangue fresco e/o di frazioni plasmatiche (sempre sotto la protezione di eparina) e, solo in caso di marcato aumento della fibrinolisi senza reazione da consumo dei fattori della coagulazione, di antifibrinolitici, pure contemporaneamente all'eparina.

Nelle *iperfibrinolisi* la *terapia* è basata sulla somministrazione di antifibrinolitici naturali (inibitore parotideo e pancreatico) e sintetici (ac. ε-amino-caproico; ac. tranexamico; PAMBA) (v. ANTIFIBRINOLITICI FARMACI), a condizione che non sia presente una sindrome emorragica da coagulazione intravascolare disseminata, in cui è indispensabile l'impiego associato di eparina. La correzione della ipo- e afibrinogenemia può essere effettuata con sangue fresco e/o con plasma o frazioni plasmatiche, pur tenendo conto del fatto che il fibrinogeno in esse contenuto può andare incontro a lisi accelerata in seguito all'esaltata attività fibrinolitica nel sangue circolante.

Si dovranno inoltre attuare, per entrambe le forme, provvedimenti di ordine locale e generale, soprattutto per correggere lo stato di shock.

Esistono poi delle *ipoprotrombinemie* di origine terapeutica nel corso di trattamenti anticoagulanti per malattia tromboembolica, sia con derivati del dicumarolo, sia con eparina.

La terapia sarà trasfusionale, con associazione di Vit. K nel primo caso e di solfato di protamina nel secondo.

Esistono ancora anomalie congenite della coagulazione con allungamento del tempo di sanguinamento, senza allungamento del tempo di coagulazione e senza

anomalie delle piastrine, quale la malattia di Willebrand: è questa un'affezione ereditaria e familiare, che si giova sia dell'ac. ε-amino-caproico (nonostante l'assenza di fibrinolisi) che della corticoterapia ad alte dosi; ma soprattutto di fattori antiemofilici — fattore VIII — al cui deficit è dovuta la forma morbosa che si caratterizza clinicamente per emorragie tardive del puerperio e menorragie consecutive.

Accenniamo appena, per concludere, alle sindromi emorragiche da fragilità vasale, di importanza molto limitata, facilmente controllabili e prevenibili (Vit. P e C), ma che tuttavia sono state ritenute responsabili in taluni casi di aborti, di distacco intempestivo di placenta, di morte del feto *intrapartum*.

Le *trombocitopenie* possono essere dovute a diversi meccanismi patogenetici e tra questi particolare importanza rivestono quelli che comportano l'intervento di immunoreazioni patologiche. In questo caso esistono sempre nell'anamnesi precedenti manifestazioni della malattia (porpora trombocitopenica autoimmune) nella madre. Le emorragie del *postpartum* si presentano in modo particolarmente grave e il neonato è affetto da trombocitopenia, peraltro transitoria, dovuta al passaggio transplacentare di anticorpi antiplastrine responsabili della malattia materna. La terapia è basata soprattutto sull'impiego di corticosteroidi, trasfusioni di piastrine e somministrazione di Vit. K utili anche al neonato. La splenectomia è discussa, specie per gli effetti sul feto.

V. anche: COAGULOPATIE DA CONSUMO (IV, 269); DEFIBRINAZIONE, SINDROME DA (IV, 2026); EMORRAGICHE MALATTIE (V, 1504; 1505; 1506; 1508); TROMBOCITOPENIE.

Per le leucemie e i linfomi, v. sotto a col. 872 e segg.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Polmoniti e broncopolmoniti

La *polmonite lobare*, per la sua sensibilità agli antibiotici, ha perduto molto della sua gravità. Le *forme broncopneumoniche* rispondono di solito ugualmente bene al trattamento antibiotico. Le *forme virali*, più resistenti alla terapia, sono da considerare più pericolose.

In tutti i casi, in g. si osserva un'accentuazione dei disturbi respiratori e circolatori caratteristici di tali affezioni.

Quanto all'influenza della malattia sul feto, le forme più temibili sono quelle che intervengono tra la XXIV e la XXXVI settimana di gestazione, in quanto possono determinare parti prematuri con neonati che non sono in grado di sopravvivere. Nelle prime 24 settimane l'insorgenza di polmoniti o broncopolmoniti può essere causa di aborto nel 10% ca. dei casi (Oxorn).

L'insorgenza della malattia in concomitanza del parto può, in alcuni casi, rappresentare un certo rischio per la vita della madre. Nel corso del travaglio (che non sarà mai provocato) si somministrerà generosamente ossigenoterapia e si abbrevierà il più possibile il periodo espulsivo.

Asma bronchiale

È possibile che la g. sia occasione al manifestarsi di forme asmatiche. Tale evenienza è stata da alcuni messa in rapporto con il modificato equilibrio neurovegetativo ed endocrino, pur senza che si possa dire quanto spetti, nell'etiopatogenesi dell'asma gravidico, a fenomeni riflessi o a manifestazioni di tipo allergico.

Le forme asmatiche che preesistono alla g. a volte vanno incontro a peggioramenti durante la gestazione,

a volte migliorano notevolmente e le crisi cessano del tutto, a volte non mostrano variazioni nel decorso. La ragione di questi differenti comportamenti non è nota.

La prognosi, sia materna che fetale, è in genere buona, tranne che per quelle forme che sfociano in uno stato di male asmatico o si complicano con grave insufficienza ventilatoria.

Diagnosi e terapia non differiscono da quelle della malattia fuori g., con le dovute limitazioni legate all'impiego di farmaci durante il periodo di gestazione (v. sotto: col. 913).

In particolare, l'impiego di cortisonici deve essere limitato alle sole forme di grave stato asmatico, nelle quali l'insufficienza ventilatoria potrebbe comportare rischi anche maggiori di quelli derivati dall'uso di tali sostanze.

In travaglio di parto è opportuno l'impiego di ossigenoterapia; sarà bene anche abbreviare il periodo espulsivo.

Bronchite cronica e enfisema

La g. abitualmente produce un aggravamento della dispnea presente in corso di bronchite cronica e/o enfisema, soprattutto durante il III trimestre di gestazione.

Tali condizioni morbose non comportano tuttavia rischi eccessivi né per il normale decorso della gestazione, né per la salute del feto, e pertanto anche situazioni di marcata disfunzionalità ventilatoria (ad es. VEMS di 1-1,2 l) non costituiscono indicazioni all'aborto terapeutico.

Saranno tuttavia consigliabili norme igieniche che limitino i pericoli di riacutizzazioni infettive bronchiali e l'uso, durante il parto, di ossigenoterapia.

Tubercolosi polmonare

Il problema dei rapporti tra tubercolosi polmonare e g. è oggi profondamente modificato e non si pone più in clinica sotto l'aspetto angoscioso con cui si prospettava per il passato.

In particolare, attualmente non si pone più l'indicazione all'interruzione di g. né in caso di tbc polmonare insorta durante il periodo di gestazione, né in caso di forme di tbc pregressa, anche se causa di interventi di toracoplastica, lobectomia o pneumectomia. La mortalità materna è infatti praticamente caduta a zero in relazione ai recenti progressi terapeutici in campo fisiologico. Va tuttavia tenuto presente che la severa anemia normocronica, che spesso si verifica, deve essere trattata tempestivamente con trasfusioni, data la sua resistenza ad altre forme di terapia.

L'influenza della tbc sulla g., inoltre, è scarsa: solo raramente si verificano aborti o parti prematuri. Quanto al feto, questo è normale nell'85% dei casi. Solo nelle forme di tbc più gravi e con alterazione notevole dello stato generale materno, il neonato può essere sotto peso e presentare disturbi della crescita. Le forme di tbc congenita, dovute abitualmente a localizzazione placentare dell'infezione, sono estremamente rare. Il rischio maggiore per il neonato è il contagio ai primi giorni di vita; è pertanto norma indispensabile sottoporlo a vaccinazione e allontanarlo dalla madre fino a guarigione avvenuta.

Il trattamento della tbc in g. non differisce da quello al di fuori del periodo di gestazione.

Con riferimento alla profilassi, sarà buona norma sconsigliare l'inizio di una gestazione prima di due anni dalla guarigione di forme tubercolari polmonari o pleuriche e sottoporre a tempestivi accertamenti radiografici, pur con le dovute cautele legate ai possibili danni delle ra-

diazioni sul feto, le donne con precedenti tubercolari o ad «elevato rischio».

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

Malattie dello stomaco e dell'intestino tenue e crasso

Nausea e vomito si riscontrano in un gran numero di gestanti durante i primi mesi di g., senza che si possa dire con precisione quale ne sia la patogenesi e come la presenza dell'uovo fecondato agisca. In assenza di affezioni organiche emetizzanti, e al di fuori del vomito grave o incoercibile che rappresenta un vero e proprio stato gestosico, è probabile che intervengano più fattori (disormonali, nervosi, da stimolazione a partenza dalla sfera genitale, psicosomatici). La terapia (non sempre indispensabile) si basa sull'impiego della Vit. B₆, degli antistaminici, dei tranquillanti.

La *pirosi* è molto meno frequente e, di solito, più tardiva. A parte la possibile esistenza di un'ernia diaframmatica, essa riconosce per lo più come causa una diminuzione del tono della giunzione gastroesofagea, conseguente alla riduzione del tono e della motilità della muscolatura liscia, secondaria allo squilibrio neuroendocrino gravidico. Il trattamento è sintomatico; la prostigmina può, peraltro, correggere l'insufficienza funzionale del cardias.

La *costipazione*, quando sia propriamente gravidica, può costituire un problema grave per molte donne, e deriva da riduzione della peristalsi intestinale, spesso associata a compressione del colon da parte dell'utero gravido; concorre anche una ridotta attività fisica. Dal punto di vista terapeutico è sufficiente un regime alimentare appropriato eventualmente associato a blandi lassativi.

Più importanti, in questo capitolo, alcune affezioni indipendenti dalla g. ma che possono complicarla, con reciproche interferenze.

Accenneremo all'*ulcera gastrica*, che non pare abbia alcuna influenza sull'andamento della gestazione; la quale, d'altra parte, non sembra aggravare la sintomatologia (anzi spesso la migliora), né predisporre alle complicazioni; al *cancro dello stomaco*, raro, ma la cui evoluzione è notevolmente accelerata dalla g.; alle *colopatie* varie (acute e croniche) che decorrono in g. così come fuori g.; al *cancro del colon e del retto*, rari, che pongono difficili problemi diagnostici e delicati problemi terapeutici in vista della loro più rapida evoluzione nel corso della g.; alle *parassitosi intestinali*, che non incidono generalmente sul decorso della g. e che possono essere trattate con gli abituali antelmintici (con qualche riserva per l'estratto di felce maschio); alle *emorroidi*, frequenti anche in g. peraltro normali, che possono andare incontro a complicazioni (emorragie, procidenze muco-emorroidarie, tromboflebiti di emorroidi eventualmente prolapsate e irriducibili o strozzate) prima o durante il travaglio e talora nei primi giorni di puerperio, e per le quali il trattamento sarà medico in assenza di complicazioni (igiene alimentare, terapia della stipsi, pulizia), medico ed eventualmente chirurgico per le complicazioni (riduzione delle procidenze o trattamenti palliativi, evacuazione dei trombi).

Per quanto riguarda la *colite ulcerosa*, alcune osservazioni fanno ritenere che la forma che insorge durante una g. tende ad avere un decorso più grave; meno sicura è l'influenza che questo stato esercita su una co-

lite preesistente: su ciò non esiste accordo tra i diversi AA.

Ricordiamo infine le *ragadi anali*, per le quali il trattamento sarà solo medico; le *ernie* antecedenti alla g. e che abitualmente scompaiono nel corso della gestazione, mentre i *laparoceli* abitualmente si accentuano.

Un richiamo a parte meritano l'appendicite e le occlusioni intestinali.

L'*appendicite*, non più frequente in g. rispetto ad altre epoche della vita, è particolarmente grave negli ultimi mesi di gestazione in quanto tende a manifestarsi in modo clinicamente atipico. Ciò comporta spesso ritardi diagnostici e quindi un'elevata mortalità per complicanze peritoneali. In corso di g. si è rilevato infatti un progressivo spostamento dell'appendice verso l'alto e all'esterno rispetto alla sua sede normale. La sintomatologia può allora essere caratterizzata da dolori di tipo colico spesso paraombelicali, vomito, febbre poco elevata, incostante chiusura dell'alvo, contratture della parete uterina. Se compare irritazione peritoneale, il dolore tende a localizzarsi più in alto e a simulare una colecistite o una pielonefrite. La diagnosi differenziale è agevole nei primi mesi e va posta nei confronti del vomito gravidico, dell'aborto uterino e tubarico, e della salpingite. Nell'ultimo periodo la differenziazione, più difficile, va fatta oltre che nei confronti della pielonefrite e della colecistite anche con il distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, con il semplice travaglio di parto. L'evoluzione è rapida e la prognosi grave nei mesi alti di g. per i motivi su riferiti. Il feto, anche in questi casi gravi, non sembra, al contrario di quanto si credeva, subire danni rilevanti, sempre se si interviene con tempestività.

L'intervento chirurgico e gli antibiotici rappresentano la terapia di necessità. Facile nei primi mesi di gestazione, l'operazione è più difficile nei mesi avanzati quando sorgerà anche il problema, da risolvere caso per caso, se interrompere contemporaneamente la gestazione, o se sia il caso di praticare un'isterectomia (specie in presenza di peritonite).

Quanto all'*occlusione intestinale*, essa può verificarsi nel corso di una g. addominale (occlusione per lo più incompleta, recidivante) o negli accidenti da g. tubarica (sindrome pseudocclusiva da inondazione peritoneale, ileo paralitico di certi ematoceli). Ma possono osservarsi occlusioni anche nel corso di g. uterine o in puerperio: si tratta o di forme meccaniche (da briglie, volvolo, compressione diretta dell'intestino da parte dell'utero gravido, retroverso o miomatoso, etc.) o di forme paralitiche (per appendicit, peritoniti, pielonefriti, flebiti pelviche, torsione di cisti ovariche, e ancora rottura dell'utero, etc.). La diagnosi è più facile nel primo caso che nel secondo; ed è particolarmente difficile in travaglio di parto. La prognosi materna migliora con la precocità della terapia; quella fetale è ancora spesso infausta. Il trattamento è sempre chirurgico nell'ileo meccanico (vi si associa spesso il cesareo quando — come più spesso accade — la sindrome si verifichi verso il termine), è più complesso nella forma paralitica, essendo in genere solo medico (aspirazione duodenale continua e riequilibrio umorale) o medico e chirurgico a seconda della causa determinante. In ogni caso dubbio, la laparotomia esplorativa trova indicazione, e potrà diventare operativa a lesione identificata.

Malattie del fegato e delle vie biliari. Itteri

Gli itteri che possono manifestarsi in g. possono essere così classificati: *itteri in g.*, *itteri apparentemente per la g.*, *itteri della g.*

Gli itteri, che possono occasionalmente complicare la g., sono in rapporto per lo più a un'epatite da virus epidemico. La g. non sembra predisporre in modo particolare alla malattia, che può decorrere in forma lieve o in forma grave, specie nell'ultimo trimestre, con tutto il corteo sintomatologico caratteristico. La prognosi della forma grave è per lo più infausta per la sua frequente evoluzione verso l'atrofia giallo-acuta, o verso la cirrosi atrofica; importante fattore prognostico è lo stato di nutrizione della paziente. Con una certa frequenza si osserva interruzione della g. abortivamente o con parto prematuro poiché il virus può passare la placenta e provocare epatite fetale. Anche la mortalità perinatale è elevata sia per la frequente prematurità del neonato, sia per malformazioni fetali, sia ancora per la comparsa di una sindrome neurologica consecutiva all'interessamento dei nuclei della base, per l'ittero.

Infine va rilevato che anche le emorragie del *post-partum* sono frequenti e gravi.

Il trattamento è soprattutto preventivo in periodo di epidemia (isolamento, igiene alimentare, γ -globuline peraltro discusse) e dietetico-vitaminico (vitamine B e K, fattori lipotropi).

Degli altri itteri occasionalmente osservati in corso di g. ricorderemo l'ittero emolitico, il litiasico, il cirrotico, etc.

In questo gruppo vanno inclusi anche gli itteri che complicano gli aborti crininosi; l'ittero emolitico tossinfettivo da *Clostridium perfringens*; l'ittero da epatonefrite, e ancora quelli che compaiono per l'uso di alcuni medicinali: clorpromazina, tetraciline, etc.

Tra gli itteri per la g. ricorderemo quelli che complicano una pielonefrite da colibacillo, e quelli che compaiono talora nel vomito incoercibile e nelle gestosi del III trimestre.

L'ittero gravidico o *sindrome di epatosi ostetrica* è un'affezione non frequente, sicuramente non virale, che si manifesta nella tarda g. Essa è dovuta ad una colostasi intraepatica attribuita ad alterazioni fisicochimiche della bile conseguenti al modificato metabolismo steroideo presente in g., oppure ad un'alterata escrezione biliare da parte dell'epatocita per competizione tra ormoni steroidei (progesterone) e bilirubina. Queste stesse donne infatti possono manifestare un ittero al di fuori della g. a seguito di somministrazione di contraccettivi estroprogestinici. È possibile infine che sussista una predisposizione genetica in quanto la condizione sembra più frequente in alcuni paesi (Cile, Scandinavia).

Non c'è alterazione della cellula epatica. L'evoluzione è imprevedibile: il più delle volte molto favorevole, a volte grave con possibile esito (eccezionalmente) in atrofia giallo-acuta. Non è rara la recidiva ad ogni g., nelle forme benigne: ittero recidivante, ittero colostatico recidivante, epatite benigna, ittero idiopatico della g. e altre denominazioni ne segnalano le caratteristiche. Il quadro clinico è quello dell'ittero da stasi con iperbilirubinemia diretta, urine scure, feci chiare, prurito.

Il trattamento è sintomatico (per ulteriori dettagli circa gli itteri in g., v. ITTERO).

La *patologia biliare* in g. trova le sue cause nell'ipercolesterinemia gravidica; negli squilibri neurovegetativi con discinesia colecistica (atonica) e dello sfintere di Oddi (spasmo); nelle infezioni da colibacillo.

Da ciò la frequenza in g. delle colecistopatie, della litiasi, dei semplici fatti discinetici biliari.

La sintomatologia è quella caratteristica per ciascuna affezione: dolore epigastrico e all'ipocondrio destro (punto di Murphy), con febbre, subittero nella coleci-

stite; colica epatica tipica, non frequente per l'atonia muscolare, eventualmente ittero, nella litiasi; sintomi diversi, in parte simili a quelli litiasici, in parte a quelli infettivi, nelle forme discinetiche.

La diagnosi nelle forme acute e subacute impone una differenziazione con la patologia dolorosa dell'addome destro (pielonefrite, appendicite, tumefazioni pelviche, etc.).

La prognosi è in genere buona; ma la g. può interrompersi prematuramente.

Il trattamento è medico (regime alimentare, antibiotici, antispastici); quello chirurgico sarà riservato alle sole forme gravi come perforazione della colecisti, colecistite suppurata, e altri più rari accidenti o complicazioni (ad es., denutrizione per crisi ripetute).

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE DEL RENE E DELLE VIE URINARIE

Le malattie renali, sia preesistenti che emergenti in g., non soltanto influiscono sull'esito della g. stessa, ma possono rappresentare un grave pericolo per la vita della donna. La condotta medico-ostetrica nei confronti di una paziente nefropatica deve quindi tendere ad una individuazione precoce del tipo di patologia renale presente ed alla valutazione del rischio maternofetale.

La patologia renale, in rapporto alla gestazione, può essere differenziata in condizioni morbose preesistenti la g. (glomerulonefrite, tbc renale, rene policistico, etc.) e nefropatie secondarie alla g. stessa (pielonefrite in corso di g., batteriuria asintomatica, etc.).

Tratteremo brevemente le principali forme appartenenti ai due gruppi, rinviando, per quanto riguarda la tossiemia della g. alla voce GESTOSI; per la glomerulonefrosi gravidica alla voce NEFROPATIE MEDICHE.

Glomerulonefrite e sindrome nefrosica

Una glomerulonefrite acuta guarita prima dell'inizio della g. non provoca in genere alcuna complicanza durante la gestazione, specie se l'intervallo tra malattia e concepimento è lungo. Sembra quindi ragionevole dilazionare una g. di almeno un anno dall'avvenuta guarigione della nefrite (Sims, 1971). La coincidenza tra glomerulonefrite in fase acuta ed una g. è una evenienza molto rara; Wilson ne ha segnalato tre casi tutti associati a morte fetale precoce.

Per quanto riguarda la glomerulonefrite cronica si può affermare che, se il quadro clinico della nefropatia è rappresentato sostanzialmente dalla sola proteinuria, la g. non esercita effetti decisamente sfavorevoli sulla madre e sul feto. Invece se è presente ipertensione, è possibile la comparsa della gestosi del III trimestre o di eclampsia con complicanze fetali frequenti ed ulteriore aggravamento del danno renale. Infine se è presente iperazotemia è estremamente probabile la morte fetale ed un serio aggravamento della nefropatia di base, per cui in questi casi risulta assolutamente controindicata la g.

Il trattamento, oltre a quello comune della malattia di base, deve tendere a prevenire la superinfezione del rene già leso, favorita dalla condizione gravidica.

Anche nel caso della sindrome nefrosica, il decorso della malattia renale e quello della g. sono sostanzialmente influenzati dalla coesistenza di ipertensione e/o iperazotemia. Va segnalato a questo proposito che in ogni g. è presente di per sé una tendenza all'edema, alla proteinuria ed alla ipercolesterolemia.

Una rara forma di nefrosi è quella cosiddetta gravidica caratterizzata da edema e proteinuria che recidivano ad

ogni g., per rimettere senza sequele dopo espletamento del parto. È stato ipotizzato, ma non dimostrato, che la sindrome possa rappresentare la reazione ad un qualche antigene associato al prodotto del concepimento. L'argomento è trattato più dettagliatamente nel contesto della discussione della sindrome nefrosica sotto la voce: NEFROPATIE MEDICHE.

Tbc renale

L'influenza della g. sulla tbc renale si esplica con un aggravamento e una più rapida evoluzione della forma morbosa in fase attiva; si accentuano i sintomi generali (febbre, dimagrimento) e quelli locali (dolore alla minzione, pollachiuria, poliuria, piuria); la sindrome, che può far pensare ad una pielonefrite gravidica, si chiarisce mediante analisi dell'urina, identificazione del bacillo di Koch anche con esame colturale, esame cistoscopico (che permette di rilevare granulazioni, ulcerazioni, placche ecchimotiche), cateterismo ureterale (per l'esatto riconoscimento del rene ammalato). La diagnosi pone il problema terapeutico: se un solo rene è affetto, si consiglia di iniziare la terapia medica il più precocemente possibile; se sono colpiti ambedue i reni, la terapia medica avrà lo scopo di far giungere la g. ad un'epoca in cui il feto sia vitale. Il taglio cesareo, per evitare all'ammalata il travaglio e il parto, sarà il trattamento ostetrico di elezione. Solo se l'evoluzione della malattia sembra troppo rapida prima del III trimestre di gestazione, si potrà discutere l'interruzione prematura della g. Nelle forme inattive già trattate si può praticare un ciclo di chemioterapia profilattica specie nei casi guariti di recente.

Cancro del rene

Affezione rara, è notevolmente aggravata dalla gestazione. La diagnosi comporterà la nefrectomia d'urgenza, anche se la mortalità operatoria è, in tali casi, ancora elevata.

Litiasi renale

La g. favorisce la formazione di calcoli renali per la frequenza con cui provoca stasi e infezione delle vie urinarie. Tuttavia la formazione dei calcoli richiede del tempo, tanto che questi, in genere, si rendono responsabili di disturbi dopo la g. e comunque dopo gestazioni ripetute. La diagnosi, quasi sempre, si pone in seguito a una colica (peraltro anche in questo caso non frequente per l'atonia della muscolatura liscia), talvolta dopo espulsione spontanea del calcolo o dopo un'ematuria. Conseguenze pericolose sono l'ostruzione dell'uretere da parte del calcolo e l'infezione del bacinetto renale. Il trattamento sarà medico finché non insorga ostruzione ureterale e anuria: in tal caso si dovrà ricorrere all'intervento chirurgico. Nel I trimestre sono possibili anche manipolazioni cistoscopiche, facilitate dalla dilatazione delle vie urinarie.

Rene policistico

Affezione estremamente rara in g. poiché la malattia nell'adulto tende ad estrinsecarsi oltre i 40 anni; è per lo più scoperta per caso nel corso di indagini per un'affezione renale non definita. L'utero gravido può rendere difficoltoso l'apprezzamento delle tumefazioni renali.

La g. di per sé può determinare un aumento notevole della massa renale, e render più frequenti le complicanze pielonefritiche. Fatta la diagnosi, durante la gestazione, sarà necessario un esame della funzionalità renale: se questa è sufficiente e non esistono fatti infettivi, con-

verrà lasciare evolvere la g. fino al termine, altrimenti può esser necessario interromperla prematuramente. L'uso del forcipe e/o del *vacuum extractor* è controindicato per i pericoli di lacerazione del parenchima renale.

Rene unico

In presenza di una normale funzionalità ed in virtù dell'ipertrofia compensatoria a cui va incontro l'unico rene presente, la g., il parto ed il puerperio decorrono in genere senza complicanze. In questi casi è più frequente l'osservazione di pielonefriti e di calcoli, mentre di contro non si è osservata una maggiore incidenza di gestosi. La g. in questi soggetti andrà attentamente seguita onde prevenire le complicanze infettive, così frequenti in gestazione a carico delle vie urinarie; inoltre la funzionalità dell'unico rene andrà accuratamente investigata nelle varie fasi della gestazione onde cogliere al primo sorgere ogni più piccolo sintomo che possa svelare un eventuale danno emergente a carico del rene e porvi eventualmente appropriato riparo.

Rene mobile

Questa affezione non dà disturbi durante la g.; anzi, i sintomi preesistenti possono diminuire di intensità, il rene essendo risospinto nella sua loggia dall'aumento di volume dell'utero. Solo in particolari casi, in seguito a sforzi, la gestante potrà andar soggetta a crisi di tipo colico. Il trattamento del rene mobile non viene in genere in discussione se non dopo il parto, a meno che il rene ptotico non rappresenti un ostacolo per l'espletamento di un parto normale.

Ectopia renale

Affezione congenita, si associa frequentemente a idronefrosi. Il rene può essere iliaco o anche pelvico, e con ciò rappresentare una grave causa di distocia. La diagnosi è difficile (massa parauterina apprezzabile con l'esplorazione combinata), la terapia sarà chirurgica nella grande maggioranza dei casi; il taglio cesareo s'imporrà se il rene ectopico è di ostacolo al normale svolgersi del parto, e sarà seguito dalla nefrectomia se gli esami della funzione renale non consiglieranno diversamente.

Idronefrosi

Si tratta di affezione congenita o acquisita, in quest'ultimo caso legata ad alterazione dell'uretere o del bacinetto o del rene (calcolosi, ptosi, etc.). Si rende manifesta con una certa frequenza in g. Occorre tener presente, d'altra parte, che le modificazioni ureterali gravidiche (della tonicità, della motilità e del calibro), agendo su predisposizioni congenite, possono provocare l'apparizione di una vera idronefrosi gravidica. Dal punto di vista fisiopatologico potremo avere un'idronefrosi chiusa, un'idronefrosi aperta, un'idronefrosi intermittente. La sintomatologia clinica sarà differente nei diversi casi: più frequentemente, trattandosi di forme aperte o intermittenti, si avranno crisi dolorose alternate a sensazioni di pesantezza nella regione renale corrispondente. La complicazione che si verifica con maggiore facilità è l'infezione: conseguenza è la pionefrosi o l'ureteropionefrosi, con tutti i segni funzionali e generali di queste affezioni. La diagnosi di idronefrosi in g. non è sempre facile. Il trattamento di scelta è il cateterismo, spesso difficile e delicato in una g. avanzata. Nonostante tutte le difficoltà vi si dovrà ricorrere prima di un eventuale trattamento ostetrico, che sarà indicato precocemente se l'affezione mette in pericolo la vita della madre.

Emodialisi e trapianti renali

L'insufficienza renale progressiva si associa ad amenorrea e a sterilità per cui le donne, anche in trattamento emodialitico (v. DIALISI), raramente rimangono gravide e quando ciò si verifica generalmente abortiscono. Qualora invece l'indicazione all'emodialisi insorga quando lo stato di g. è già avanzato, la gestazione può essere portata a termine.

Dopo trapianto renale sono stati segnalati casi di ritorno dei cicli mestruali e di g. portata a termine con nascita di bambini normali. Ciononostante la g. va sconsigliata in ogni paziente sottoposta a trapianto renale per l'elevata incidenza di gestosi, aborti e malformazioni fetali.

Batteriurie asintomatiche

L'interesse per la batteriuria asintomatica in corso di g. deriva sia dalla frequenza con la quale si riscontra, sia dalla possibilità che da essa derivi un'infezione urinaria manifesta, con tutte le conseguenze — anche d'insufficienza renale — che possono scaturirne. Il trattamento precoce, per contro, elimina questi rischi.

Si calcola che l'8% delle gravide, dal II mese, abbia una batteriuria asintomatica, la quale è significativa quando all'esame batteriologico delle urine si riscontrano almeno 100.000 colonie per ml. Poiché il 40% delle gravide che presentano batteriuria asintomatica sviluppa in seguito sintomi urinari, si deduce che il 2,8% delle gravide potrà andare incontro a complicazioni urinarie.

La diagnosi è, come si è visto, batteriologica; tuttavia esistono prove colorimetriche (ad es. quella di Griess) che permettono un buon *dépistage* della batteriuria asintomatica.

Piolo-uretero-cistite e pielonefrite

Queste affezioni, che più frequentemente di quanto di solito si pensi (le forme leggere si possono riscontrare, secondo vari studiosi, nel 20-90% delle gravide) passano inosservate, riconoscono due fattori etiopatogenetici essenziali: l'agente patogeno e un terreno particolare. I germi responsabili sono per lo più il colibacillo, l'enterococco, il proteo volgare e altri germi gramnegativi; più raramente lo streptococco e lo stafilococco. La via di propagazione dell'infezione è più spesso quella ascendente, con punto di partenza dalla vescica e in virtù della comparsa di reflusso vescico-ureterale; meno di frequente quella discendente, che risponde alla sindrome enterorenale con partenza dall'intestino ed è agevolata dalla costipazione ed eventualmente da enterocoliti.

Il « terreno » è rappresentato dall'aumento della capacità vescicale, dall'ampliamento e dalla flessuosità degli ureteri; e ancora dall'ipotonìa delle vie escrettrici urinarie condizionata dalla situazione ormonica e neurovegetativa gravidiche; fenomeni questi che sono fisiologici, costanti, precoci e bilaterali. Va rilevato però che l'infezione è più comune e più grave a destra: su ciò sembrano svolgere un ruolo fenomeni compressivi da parte dell'utero gravido.

Dal punto di vista anatomopatologico risultano interessati più spesso vescica, ureteri e bacinetto; ma la partecipazione renale è frequente (talora con lesioni gravi, che da piccoli ascessi disseminati possono giungere a grossi ascessi confluenti).

La sintomatologia esordisce bruscamente con disuria, pollachiuria, dolore lombare, febbre elevata talora con brivido intenso associati a dolore alla pressione dei punti ureterali. Nelle urine si rilevano piuria, ematuria, e

cilindruria, se c'è evidente impegno del parenchima renale.

In linea generale si distinguono due forme principali della malattia: una di media gravità e una grave. La prima, molto più frequente, è piuttosto povera di sintomi e con modesto interessamento dello stato generale: l'evoluzione è in genere benigna con alternanza di fasi di miglioramenti e ricadute, ed esito in guarigione dopo il parto. Le recidive in corso di successive g. o anche fuori g. sono abbastanza frequenti.

La forma grave molto rara e spesso precoce può assumere un aspetto a prevalente sintomatologia vascolare (con ipertensione, e gli accidenti che ne possono derivare) e un aspetto tossico-gravidico a tipo di epatonefrite. I sintomi sono di ordine generale, digestivo, epatico urinario, nervoso con carattere tossico: l'insufficienza epatica succede a quella renale con prognosi infausta per il feto e talora anche per la madre. Nei casi favorevoli e tempestivamente e adeguatamente trattati, la malattia guarisce (sempre dopo il parto); negli altri casi si perviene a un aggravamento progressivo fino all'*exitus*. Il feto, nelle forme gravi, ma talora anche in quelle lievi, può soccombere prima che insorga il travaglio o nelle prime ore dopo il parto.

La diagnosi non è quasi mai difficile; tuttavia in alcuni casi dovrà farsi una differenziazione con le malattie infettive generali, all'inizio; e, dopo, con le sindromi dolorose addominali; e anche, eventualmente, con forme gestosiche o forme tossiche di altra genesi.

Il trattamento profilattico si basa sulla prevenzione della stipsi e sulla cura delle malattie intestinali. La terapia medica dell'affezione si gioverà delle norme igienico-dietetiche, dei sulfamidici e antibiotici, dei chemioterapici tipo nitrofurantici e ac. nalidixico. Non raramente nelle forme gravi si dovrà ricorrere anche all'interruzione di g. La terapia chirurgica ha perduto praticamente ogni indicazione.

È necessario, per altro, tener sempre presente che la pielonefrite gravidica che scompare dopo il parto non è per questo senz'altro guarita e che le pazienti restano ancora per lungo tempo sotto la minaccia di un'evoluzione progressiva in sclerosi renale.

V. anche: PIELONEFRITE.

Insufficienza renale acuta in gravidanza

Pur non essendo frequente nella pratica ostetrica, circa la metà dei casi di insufficienza renale acuta nelle donne in età adulta è correlata con il parto o la g.

Le cause più frequenti in g. sono lo shock da aborto settico, da emorragia accidentale occulta, da eclampsia e da distacco intempestivo di placenta, più raramente da emorragia *postpartum*. La sindrome può poi far seguito alla penetrazione in circolo, attraverso le vene uteroplacentarie di sostanze tossiche usate a fini abortivi o di nefrotossine batteriche specialmente quelle da *Clostridium welchii*.

Anatomicamente si riscontra il quadro della necrosi tubulare e corticale acuta provocati dalla ischemia renale. È probabile che la necrosi corticale, lesione irreversibile, sia espressione di un danno ischemico più grave e prolungato di quello responsabile della necrosi tubulare tanto che ambedue le alterazioni possono esser presenti contemporaneamente.

Il quadro clinico non differisce sostanzialmente dalla forma non gravidica ed è strettamente legato alla causa scatenante (v. NEFROPATIE MEDICHE).

La prognosi per la madre è sempre molto riservata, per il feto per lo più infausta.

Il trattamento è quello rivolto alla condizione di base, allo shock, ed all'infezione batterica se presente. Nei casi più gravi sarà necessario ricorrere al trattamento dialitico (v. DIALISI).

Malattie della vescica

Accenneremo appena alle cistiti, spesso secondarie a infezioni della sfera genitale, a volte primitive per infezione ascendente dall'esterno attraverso la breve uretra; e ai disturbi funzionali: incontinenza, quasi sempre dipendente da un cistocele; ritenzione d'urina, quasi sempre legata ad un ostacolo meccanico (tumore pelvico, calcolo vescicale, retroflessione dell'utero gravido).

Non infrequenti, infine, le cistalgie, vere nevralgie vescicali molto dolorose, che si accompagnano a minzione frequente, imperiosa e dolorosa; per l'esatta interpretazione delle quali bisognerà escludere la concomitanza di altre affezioni a carico di un tratto qualsiasi dell'apparato urinario.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

MALATTIE DELL'APPARATO GENITALE E DELLA MAMMELLA

Cisti ovarica

La coesistenza di cisti ovarica e g. è meno rara di quanto comunemente si creda, ed è spesso causa di errori di diagnosi o di falsa interpretazione di sintomatologie complesse. Nella maggior parte dei casi la cisti precede l'instaurarsi della g., ma la sua esistenza è ignorata (altrimenti sarebbe stata tempestivamente asportata).

La diagnosi può essere difficile, sia quando la cisti è voluminosa, addominale, centralizzata e anteposta al corpo dell'utero, non sempre identificabile, sia quando è piccola, pelvica, in qualche modo accollata all'utero e da questo non distinguibile. Quando tra le due tumefa-

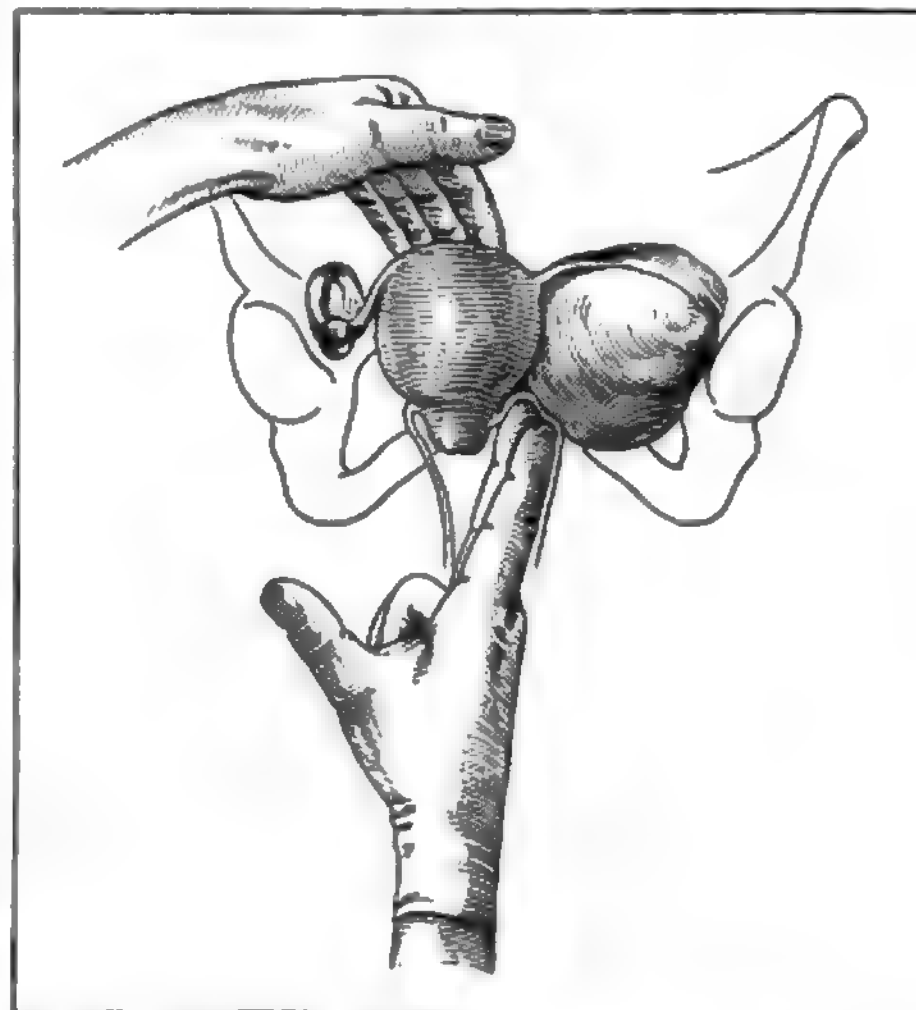


Fig. 70. Esplorazione vaginale combinata alla palpazione in un caso di g. e cisti ovarica pelvica. (Da Merger et al.).

zioni, corpo dell'utero e cisti, esiste un ben netto solco, e ciascuna di esse potrà essere apprezzata distintamente, la continuità o meno con il collo, la consistenza, la mobilità, i rapporti con il Douglas e con i fornici laterali permetteranno di solito la differenziazione e quindi l'identificazione della cisti ovarica e dell'utero (fig. 70).

La diagnosi dovrà d'altra parte escludere che si tratti di un mioma peduncolato e, più importante, che si tratti di una g. ectopica. Inoltre possono richiedere una diagnosi differenziale un utero gravido retroflesso, un utero malformato, un idramnio, talora una g. gemellare, a volte una vescica iperdistesa. Il riconoscimento della natura della cisti, infine, è essenziale solo se si tratti di cisti funzionanti, trattandosi per lo più di cisti del corpo luteo gravidico che deve essere rispettata.

L'influenza della cisti sulla g. è di solito trascurabile: se non sono rari i fenomeni di compressione quando la cisti è voluminosa (dolori, ambascia respiratoria e cardiaca, turbe urinarie e intestinali), sono più frequenti i casi in cui la g. raggiunge il termine. Il parto potrà essere reso più difficile per anomalie di presentazione o per ritardo all'espulsione determinato dalle cisti pelviche.

L'influenza della g. sulla cisti si esplica a volte con aumento di volume della cisti stessa o con i suoi spostamenti di sede; più spesso e più pericolosamente con le complicazioni cui la cisti può andare incontro: torsione del peduncolo, emorragie intracistiche, rottura.

Dal punto di vista terapeutico ogni incidente acuto richiede, naturalmente, l'intervento d'urgenza; al di fuori delle complicazioni, l'asportazione della cisti sarà consigliabile nel corso della prima metà della gestazione ma non prima che la placenta abbia assicurato il normale equilibrio ormonale della gestazione, e con particolari accorgimenti tecnici (rispetto dell'utero quando è possibile) e misure medicamentose (antispastici, sedativi, progesterone).

Nella seconda metà di gestazione i rischi di complicazioni sono minori, e l'intervento può essere rimandato; sarà allora il travaglio di parto a indicare eventualmente la necessità di un'operazione.

Annessiti

Le salpingo-ovariti e gli esiti dolle salpingo-ovariti, un tempo causa non trascurabile di sterilità, sono oggi mutati nei loro aspetti clinici in conseguenza dell'impiego di efficaci mezzi di terapia.

Nel corso di g. le annessiti sono oggi una rarità: si tratta o di infezioni ematogene (colibacillosi) o di propagazioni per contiguità (ad es. appendiciti) o di riacutizzazione di fatti infiammatori latenti. Ma anche le annessiti attualmente non oltrepassano di solito lo stadio congestizio in quanto possono essere efficacemente controllate con gli antibiotici.

Nelle rare forme acute esse danno dolori e febbre; se da un lato la flogosi può essere causa d'insorgenza di contrazioni uterine e quindi di aborto, dall'altro lo sviluppo dell'utero può comportare rottura di piosalpingi con diffusione al peritoneo del processo infettivo.

Quanto alla salpingite tubercolare, essa, nei rari casi in cui non provoca sterilità, può essere all'origine di una g. tubarica.

Patologia del corpo dell'utero

1. *Retroversione e retroflessione.* - In linea generale i vizi di posizione dell'utero non esercitano, di per sé, influenza sfavorevole sulla g.; la sterilità, che talora concomita, è legata a prollasso degli annessi con turbe di

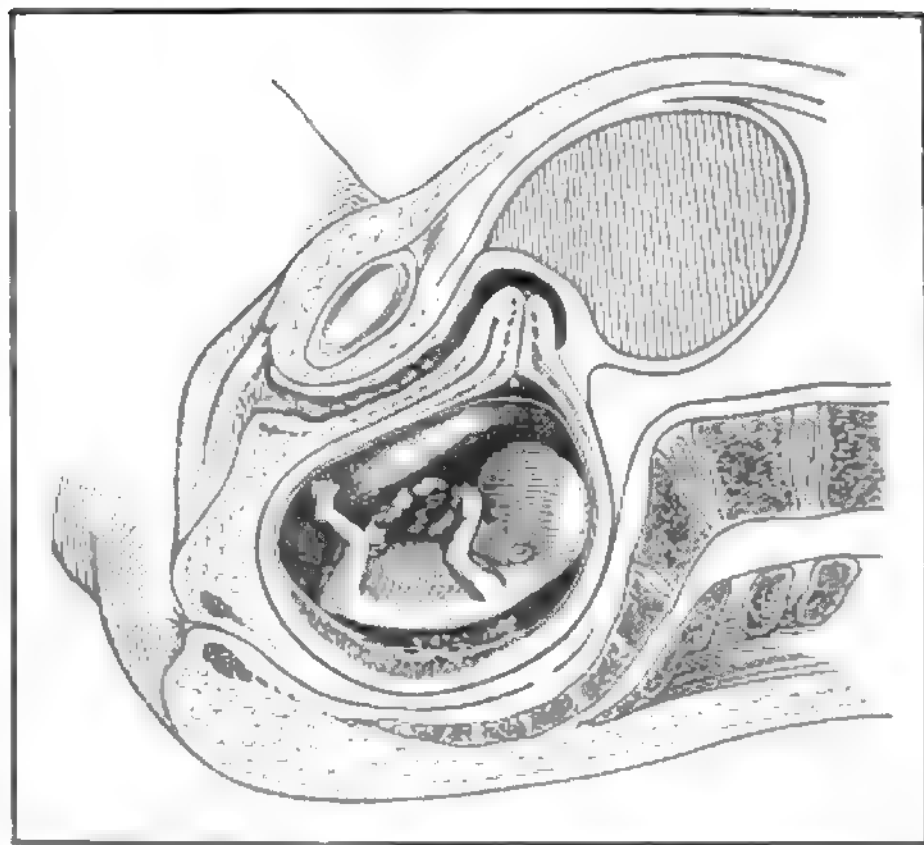


Fig. 71. G. in utero retroverso con ritenzione urinaria. (Da Merger et al.).

circolo e disovulazione, ad adherenze annessiali con alterazione della captazione dell'uovo da parte del padiglione, a distrofia ovarica con disormonosi.

In assenza di adherenze, la riduzione spontanea dell'utero gravido retroflesso o retroverso è quasi abituale. La complicazione più frequente, nell'utero gravido retroverso flesso, è l'*incarceramento* che si manifesta inizialmente con sintomi a carico dell'apparato urinario (fig. 71). Si ha infatti ritenzione di urina per compressione dell'uretra da parte del collo dell'utero retroverso o anche solo per stiramento nel caso dell'utero retroflesso. Se ne distingue abitualmente: una forma subacuta, più frequente, e una acuta, più rara; nelle due forme è la sintomatologia dolorosa a far porre dapprima la diagnosi, quindi la constatazione di un'iperdistensione della vescica.

In taluni casi, in assenza di adherenze che fissino l'utero, lo svuotamento della vescica risolve la sindrome e costituisce la fase preliminare per una riduzione manuale dell'utero retrodeviato; in altri (si parla di *incarceramento parziale*), si può avere lo sviluppo (sacciforme) della sola punta anteriore dell'utero e la conseguente prosecuzione della g. ma con rischi e pericolo soprattutto al travaglio di parto.

L'aborto per retrodeviazione dell'utero gravido si caratterizza per la sua ripetizione, per la frequenza di ritenzione ovulare o di annessi fetali e per le emorragie, data la difficoltà del suo trattamento ostetrico (svuotamento). La diagnosi differenziale dell'utero gravido retrodeviato deve porsi con l'ematocele pelvico, con i tumori retrouterini (cisti o fibromi), e talvolta, per la distensione della vescica, con cisti ovariche, idramnio.

Il trattamento, quando non si verifichi la riduzione spontanea, sarà la riduzione manuale nelle retrodeviazioni mobili, e quella chirurgica nelle fisse. Questa riduzione potrà essere preventiva nei casi di aborto ripetuto.

2. *Utero ipoplasico e malformato.* - Nel primo caso si tratta di un utero con sviluppo complessivamente insufficiente (ma che può raggiungere uno sviluppo pressoché normale con il ripetersi delle g.); nel secondo, di un utero con alterazioni morfologiche di origine embriologica, sia nel senso di un anormale accollamento dei dotti di Müller (utero didelfo, pseudodidelfo, bicorni,

unicolle, a sella o incudiforme, unicorno con o senza corno rudimentario), sia nel senso di una mancata fusione degli stessi canali (utero biloculato, setto, subsetto, con canale cervicale duplice).

L'utero ipoplasico fa parte generalmente di un quadro complesso di tipo ipogenitalismo sia anatomico che funzionale, e pertanto si associa spesso a sterilità. Se la fecondazione ha luogo, non sono infrequenti l'aborto e il parto prematuro, quindi le anomalie di presentazione del feto e le distocie (dinamiche, o meccanica se coesiste iposviluppo della pelvi).

L'utero malformato consente generalmente l'impianto dell'uovo fecondato; paradossalmente la g. è meno disturbata quanto più spiccata è l'anomalia morfologica (utero didelfo e pseudodidelfo), mentre sono più frequenti l'aborto e il parto prematuro negli uteri con anomalia morfologica meno accentuata (utero bicorni unicolle, utero subsetto). Dal punto di vista diagnostico non sempre è possibile identificare la malformazione nel corso di g. Quando i due emiuteri o i due corni avessero sviluppo diverso, anche per l'impianto stesso dell'uovo fecondato in uno dei due, si dovrà discutere la diagnosi differenziale con un fibroma, una cisti ovarica, una g. extrauterina (quest'ultima può talora essere mentita anche nella sintomatologia dalla g. in corno rudimentario, che va incontro alle stesse complicazioni della g. tubarica).

3. *Fibromioma*. - L'associazione con la g., non rara, si riscontra per lo più in donne oltre la trentina e in quelle che divengono gravide dopo un periodo più o meno lungo di sterilità.

Si tratta quasi sempre di noduli fibromiomatici sottosierosi o anche intramurali; quasi mai sottomucosi perché le concomitanti alterazioni dell'endometrio impediscono per lo più l'annidamento dell'uovo fecondato o ne provocano l'espulsione precoce.

Dal punto di vista anatomopatologico scarsa è la partecipazione connettivale, il tumore essendo, quindi, prevalentemente un mioma.

Il problema diagnostico si pone generalmente in questi termini: differenziazione tra utero miomatoso e utero gravido; riconoscimento di una g. in utero miomatoso; riconoscimento dell'esistenza di noduli miomatici in un utero gravido. Nel primo caso l'amenorrea (ma attenzione alle metrorragie da minaccia d'aborto misconosciute!), lo sviluppo progressivo dell'utero in misura corrispondente all'amenorrea, la consistenza, la regolarità della superficie e della forma dell'organo fanno propendere per una g., l'utero miomatoso comportandosi in maniera opposta. Tuttavia il quesito diagnostico sarà talora non facilmente risolvibile, a volte anche a addome aperto, e ciò specie in caso di mioma molle, unico, regolare e mediano.

Per quanto si è detto, ugualmente difficile può essere il riconoscimento di una g. — specie all'inizio — in un utero miomatoso. Talora solo i test biologici o immunologici di g. (v. sopra, coll. 728) chiariranno la diagnosi, a meno che non si possano rilevare i segni provenienti dal feto (ballottamento, battito cardiaco fetale, moti attivi, etc.).

Nel terzo caso la diagnosi sarà più agevole: tuttavia il tumore potrà richiedere una differenziazione da una cisti ovarica, da un utero retroflesso, da un utero malformato; e lo sviluppo maggiore e irregolare dell'utero potrà richiedere una diagnosi differenziale con mola vescicolare, polidramnio, g. multipla.

La g. apporta modifiche notevoli alla massa tumorale: questa subisce innanzi tutto un'ipertrofia e un rammollimento, modifiche, queste, comuni a tutto il miometrio.



Fig. 72. Utero miomatoso (si notano ai due estremi due masse fibromatose di cui una assai cospicua) con feto umano di ca. 6 mesi. (Da Tuchman-Duplessis).

Il mioma può inoltre spostarsi, cambiare di sede o solo far salienza maggiore sulla parete uterina. Può, infine, andare incontro a complicazioni: torsione sul suo peduncolo (talora torsione assiale di tutto l'utero), emorragie intracapsulari e intraperitoneali. Più frequente e caratteristica è la necrobiosi asettica (che può essere settica dopo il parto); clinicamente la necrobiosi dà luogo a sintomi poco netti: aumento del volume del tumore, dolori, febbre, per lo più poco elevata; e solo tardivamente lo stato generale è compromesso.

A sua volta il fibromioma può incidere sulla fertilità della paziente (per cause endocrine o anche meccaniche) e sulla g.: predisposizioni all'annidamento anormale dell'uovo (g. extrauterina, inserzione bassa e quindi placenta previa); espulsione prematura dell'embrione o del feto (per morte dell'uovo, compressione dell'utero, retroversione, inestensibilità delle pareti, iperreattività delle fibrocellule muscolari); emorragie (più spesso del secondamento e del *postpartum*), anormale presentazioni del feto, distocie, malattia tromboembolica. A parte le complicazioni del travaglio di parto (gravi specie in caso di tumore previo) è peraltro sorprendente vedere come per lo più si sopportino bene reciprocamente fibromiomi, anche voluminosi, e g.

Il trattamento sarà quindi, in massima parte, di attesa: a meno di accidenti acuti, o di pregressi aborti ripetuti, o di ripetute minacce d'aborto imputabili sicuramente all'esistenza del fibromioma, ogni intervento sarà riman-

dato. Se del caso, e se esistano complicazioni, si ricorrerà alla miomectomia. Sarà soprattutto il travaglio di parto a dettare eventualmente la terapia chirurgica da attuare nei diversi casi.

4. *Cancro del corpo dell'utero*. - È di rarissimo riscontro in g.

Patologia del collo dell'utero

A carico del collo dell'utero nel corso di g. possono osservarsi neoplasie benigne (polipi mucosi e fibrosi), la deciduosi (che spesso richiede una diagnosi differenziale dal cancro), l'ipertrofia longitudinale (da non confondersi con il prolasso e che potrà ostacolare l'andamento del travaglio di parto); erosioni di natura flogistica o pseudo-erosioni; e infine il cancro che viene trattato nel cap. *neoplasie maligne e gravidanza*, a col. 869.

Patologia mammaria

1. *Ipertrofia diffusa*. - Affezione rara, interessa ambedue le ghiandole, le quali assumono proporzioni considerevoli. Vi sono dolori; le pazienti deperiscono e, nei casi più gravi, assumono un aspetto cachettico. L'affezione, per la quale non esistono cure, guarisce dopo il parto; ma può recidivare nelle g. successive.

2. *Tumori benigni*. - Si accrescono nel corso della gestazione e pongono, talora, delicati problemi diagnostici e terapeutici.

3. *Cancro della mammella*. - La trattazione è sviluppata sotto il cap. *neoplasie maligne e gravidanza*, col. 868.

Tra le altre affezioni mammarie riscontrabili durante la g. ricorderemo, infine, gli adenomi e le mastiti suppurate; e, ancora, le forme eczematoze del capezzolo, il cui trattamento dà risultati incostanti.

V. anche: MAMMELLA.

Traumi

Traumi accidentali possono verificarsi nel corso di g. Tralasciando quelli che direttamente agiscono sull'utero ledendolo, accenneremo solo a quelli che agiscono a distanza. Il problema, per questi, è complesso, in quanto si è visto che traumi, anche violenti, non hanno arrecato danni all'andamento della gestazione, mentre, in alcuni soggetti, traumi lievi sono stati causa d'interruzione della gestazione. Non è improbabile che si debba ammettere come esistente da parte della donna uno stato idiopatico di facile sensibilizzazione uterina, capace di far insorgere contrazioni che provocano il distacco dell'uovo: è infatti eccezionale che il trauma agisca primitivamente alterando le connessioni tra utero e uovo.

Del resto altri traumi, quelli chirurgici, sono sopportati in genere bene dalle gravide fino al IV mese, molto meno bene nella seconda metà di gestazione. Ovariotomie, miomectomie si potranno quindi praticare in soggetti ai primi mesi di g. Sarà necessario, in ogni caso, valutare bene i rischi ai quali si può andare incontro, anche, naturalmente, con una condotta astensionistica.

Bibliografia

- Beischer N. A., Mackay E. U., *Obstetrics and the Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
 Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Pim, Roma.
 Dilts P. V., Green Y. N., Roddick J. W., *Core Studies in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Merger R., Lévy J., Melchior J., *Ostetricia*, 1972, UTET, Torino.
 Moracci F., *Ostetricia e ginecologia*, 1969, Idelson, Napoli.
 Pescetto G., De Cecen L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.

Taylor E. S., *Beck's Obstetrical Practice*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

NEOPLASIE MALIGNI E GRAVIDANZA

Premessa

La maggior precocità nella diagnosi di neoplasie e l'aumentata sopravvivenza delle pazienti che ne sono affette hanno pressoché raddoppiato la frequenza con cui la g. è associata a tumori o si riscontra in donne già sottoposte a trattamento primario per tumore (da 3 donne/10.000 a 7 donne/10.000).

Rinviando alla voce TUMORI gli aspetti relativi ai meccanismi difensivi, prevalentemente immunologici, messi in atto dall'organismo nei confronti della neoplasia e alla possibile influenza che su di essi opera lo stato gravidico, sarà sufficiente ricordare, in questa sede, prima di prendere in considerazione le singole associazioni, l'esistenza di una peculiare difesa antitumorale dell'unità fetoplacentare.

Dati acquisiti già dal 1957 sembrano mostrare come sia raro il riscontro di metastasi placentare, e più ancora fetale, anche in pazienti con abbondante disseminazione neoplastica. Ciò fa supporre la possibilità di un ruolo attivo della placenta nel limitare il passaggio di cellule nucleate materne, sia normali che neoplastiche. Si realizzerebbe cioè un sequestro cellulare nella camera intervillosa, dovuto sia al piccolo calibro dei capillari del villo, sia alla presenza dello strato fibrinoide. Di più, è possibile che a livello placentare esista anche un meccanismo di «competenza immunologica», caratteristico delle cellule placentari, che interverrebbe nel rigetto delle cellule neoplastiche. Ove un numero sia pur piccolo di queste cellule riuscisse a superare la barriera placentare, interverrebbero probabilmente i sistemi fetali di difesa immunitaria. Questi consistono sia in una difesa umorale, rappresentata fondamentalmente da IgM-G-A, sia in linfociti T che vengono a svilupparsi fra la XI e la XXV settimana di gestazione, contribuendo notevolmente a rafforzare le capacità di difesa dell'unità fetoplacentare.

Cancro della mammella

Il cancro della mammella rappresenta l'associazione più frequente, dopo il carcinoma della cervice uterina, che si riscontra in g. (1-3 casi su 10.000 parti).

La diagnosi clinica è resa difficile dal fatto che la neoplasia è facilmente mascherata dall'aumento di volume e di densità della ghiandola. La più frequente è in genere la forma nodulare classica (50%), mentre fortunatamente più rara è la mastite carcinomatosa che insorge più comunemente nel puerperio e/o nell'allattamento. In quest'ultima contingenza la diagnosi differenziale tra forme infiammatorie e forme neoplastiche è particolarmente difficile. L'apporto della citologia ottenuta per agobiopsia si rivela uno dei metodi più validi, mentre sono spesso di difficile interpretazione la mammografia, la xeromammografia e la teletermografia.

Istologicamente la forma più frequente è il carcinoma duttale infiltrante NAS.

La sopravvivenza a 5 anni è riferita dal 23% al 46%, mentre quella a 10 anni si riduce al 15%-42%; un'incidenza inferiore a quella osservata al di fuori della g., ma molto vicina a quella di pazienti con età media intorno ai 30 anni. Se la g. ha un ruolo aggravante, questo si rende più evidente e comunque importante solo a partire dal II stadio, e soprattutto nelle forme evolutive (sopravvivenza a 5 anni del 10%). La g., e più ancora

l'allattamento, aumentano la frequenza dell'invasione linfonodale, condizionando una prognosi più sfavorevole. Nelle forme N- la g. non sembra modificarne la prognosi generale né l'incidenza delle metastasi a distanza.

La terapia è chirurgica per tutte le forme operabili in qualunque periodo della g. Invece la radioterapia complementare, se è ritenuta indicata per il controllo delle recidive locali, va ovviamente procrastinata a dopo il parto. Non sempre la terapia ablativa è da preferire: nelle forme in fase avanzata la chirurgia è controindicata mentre la radiochemioterapia rappresenta il metodo di scelta, ma l'indicazione è diversa secondo l'epoca di g.: in fasi precoci optando per l'interruzione della g., in fasi tardive aspettando una buona maturità del feto. Si deve considerare infatti che, giunta la g. al III trimestre, la prognosi materna è così grave che il maggior danno derivante dall'attesa è piuttosto trascurabile.

Nelle forme evolutive N- va adottata, dopo l'intervento chirurgico, la polichemioterapia ma, per i suoi effetti teratogeni, solo dopo espulsione del feto, sia con parto indotto o parto pretermine o dopo aborto. Analogamente, nelle forme metastatiche ormonodipendenti, l'interruzione della g. o il parto prematuro associati a ovariectomia profilattica sembrano il metodo da preferire.

Cancro del collo dell'utero

Il collo di utero gravido mostra alterazioni istologiche varie quali: ispessimento dell'epitelio pavimentoso, iperattività dello strato basale con frequenti mitosi, nuclei voluminosi, iperplasia e aumento delle ramificazioni dell'epitelio ghiandolare con pluristratificazione e attività ipersecretorica, edema e infiltrazione dello stroma, decidualizzazione. Queste alterazioni raggiungono la massima evidenza verso la XXVIII settimana, regredendo dopo la IV-VII settimana dal parto. Esse possono essere causa di incertezza di fronte a una neoplasia maligna del collo in g.

Un esame citologico consente il riconoscimento sicuro di alterazioni patologiche e/o neoplastiche nell'1%. Poiché la biopsia del collo non è sempre esente da complicazioni (emorragia, contrazioni uterine) è opportuno, nei casi dubbi, eseguire l'esame dopo il trattamento locale antiflogistico, possibilmente eseguendo anche un esame colposcopico.

Può essere difficile differenziare alcune forme di « displasia grave » dal cancro *in situ*: fortunatamente, poiché nessuna delle due condizioni richiede un trattamento immediato, il quesito può attendere la sua soluzione diagnostica a mezzo di conizzazione al termine della g.

Forme precliniche. - Sono essenzialmente diagnosticate a seguito di *dépistage* sistematico e rappresentano soltanto il 17% dei casi sintomatici. Il cancro *in situ* presenta una frequenza più alta che nelle non gravide in età media di ca. 30 anni. L'aspetto clinico del collo è normale nel 76% delle osservazioni. Gli aspetti colposcopici sono invece ben individuabili e quelli citologici non sono diversi da quelli che si osservano al di fuori della g.

La biopsia è obbligatoria quale mezzo diagnostico nei casi di neoplasia clinica del collo dell'utero, cercando di limitarne gli effetti negativi con uso di β -mimetici.

La neoplasia del collo dell'utero rappresenta il 44% di tutte le neoplasie associate a g.; minore è invece la frequenza del cancro invasivo (ca. 1 su 3000-4000 g.), e preferibilmente in età media fra i 30 e i 45 anni. La sintomatologia più importante è generalmente aspecifica o malriconoscibile: metrorragie, leucorrea e, raramente, dolori pelvici. Poiché tuttavia il 13% dei casi è del tutto

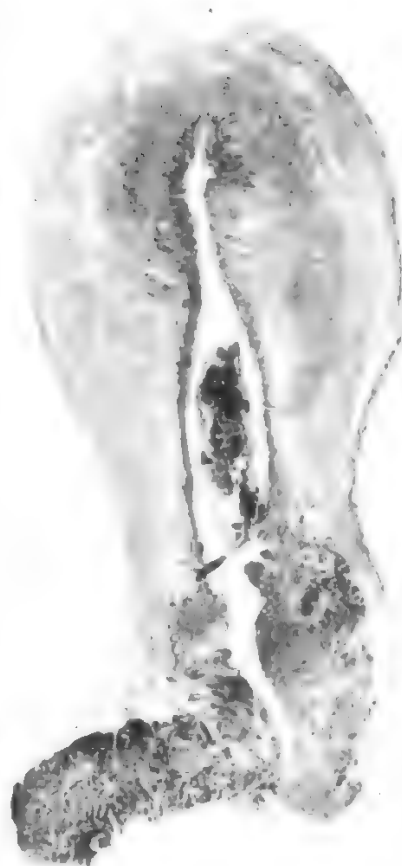


Fig. 73. Utero gravido con carcinoma della portio. (Preparato Christeller).

asintomatico, sarebbe auspicabile un più esteso *dépistage* di routine, che utilizzi la g. anche come sicura occasione di una prima visita ostetrica.

Generalmente lo stadio clinico in cui si trova una neoplasia del collo dell'utero tende ad essere sottostimato: da un canto perché la valutazione non è agevole, dall'altro perché lo stato di g. pone inevitabili limiti all'esecuzione di esami complementari clinici e radiologici.

L'indagine istologica rivela più spesso (90%) epitelomi spinocellulari ben differenziati, frequenti anche nelle forme miste (epidermoidi e ghiandolari). Le forme anaplastiche hanno un'incidenza maggiore nelle donne gravide.

Prognosi materna. - La prognosi a tutti gli stadi varia fra il 30% e il 55% di sopravvivenza a 5 anni. In genere la prognosi globale sembra favorevole per le forme diagnosticate nei primi due trimestri, più riservata per quelle scoperte nel III trimestre e nei primi mesi del *postpartum*. Il parto per via vaginale non sembra influenzare negativamente le forme precliniche, mentre è nettamente dannoso, con le lacerazioni che comporta, nelle forme manifeste.

Terapia. - Il trattamento del cancro del collo nelle forme manifeste deve avvicinarsi il più possibile a quello praticato al di fuori della gravidanza con tecniche (radio-terapia o radioterapia + chirurgia) e modalità che si adattino allo stato gravidico e che tengano conto dello stadio clinico del tumore, dell'epoca di gestazione, e del

desiderio della donna di portare avanti la g. o di interromperla precocemente.

La prognosi materna e fetale del cancro *in situ* è ottima, data la sua lenta evoluzione, e tale da consentire un atteggiamento conservativo in g. con sorveglianza clinico-citologica, colposcopica e biotica fino all'espletamento del parto e rivalutazione 3 mesi dopo la regressione delle anomalie gravidiche. L'intervento di scelta è generalmente la conizzazione.

La forma *micro-invasiva* è più difficile a codificare. Necessita di uno studio accurato del grado di infiltrazione locale e a distanza per possibili emboli neoplastici: strumenti diagnostici sono le biopsie multiple e raramente la conizzazione. Nella prima metà della g. è giustificato un trattamento immediato, isterectomia semplice o allargata precedute da curieterapia, la cui rispettiva indicazione è precisata dalla conizzazione. Ove la donna richieda di proseguire la g. la conizzazione permette di giungere alla maturità fetale. Nella II metà di gestazione è indicata generalmente l'astensione da qualsiasi intervento come nel cancro invasivo: 2 settimane dopo il parto la conizzazione indicherà l'estensione del trattamento.

Cancro dell'ovulo

Una g. su 1100 è accompagnata da un tumore ovarico, che nel 3,6% è maligno, per un'incidenza totale di 1 tumore ovarico maligno su 30.000 parti. Nella statistica di Lutz l'incidenza è maggiore (1 caso ogni 9000 g.).

Per lo più la presenza di una neoplasia ovarica è asintomatica ed è accertata o all'inizio di g., in occasione della prima visita ostetrica, o più spesso in occasione di taglio cesareo. Relativamente frequente è l'addome acuto da torsione o rottura del tumore. Sintomi più rari: l'ascite, il dimagrimento e la cachessia.

In ordine di frequenza gli oncotipi più comuni sono il cistoadenocarcinoma papillifero, il mucosoide, il disgerminoma. Sono stati segnalati come eventi rari: il carcinoma embrionario, il gonadoblastoma, il carcinoide, il sarcoma, il tumore di Brenner, il tecomato, il tumore della granulosa. I tumori endocrini sono raramente compatibili con la gestazione e talora provocano segni di virilizzazione del feto femmina.

La prognosi non è influenzata dallo stato gravidico e quella fetale è di per sé buona, generalmente compromessa soltanto dall'atteggiamento terapeutico.

La terapia dipende dall'epoca di g., dall'aspetto clinico del tumore, dal bilancio delle lesioni osservate in corso di laparotomia, dall'età, parità e tipo istologico.

Cancro dell'endometrio

Poiché questo tumore è raro nelle donne in età fertile (cancro collo/cancro endometrio = 8:1 a 35 anni) è eccezionalmente associato con g. intrauterina: 6 osservazioni in letteratura riscontrate per caso dall'esame istologico dopo revisione postabortiva o dopo isterectomia. È possibile che sia associato con la g. extrauterina. Il trattamento, immediato, è chirurgico associato a ormonoterapia.

Cancro della vulva

Nella statistica di Lutz l'incidenza è di 1 caso ogni 8000 g. Si presenta generalmente come epiteloma epidermoide, per lo più diagnosticabile precocemente. Non è aggravato dalla gestazione e il trattamento chirurgico può essere realizzato durante la g.: vulvectomy parziale o totale. La linfadenectomia inguinale-iliaca, bilaterale, viene eseguita all'inizio di g. oppure rinviata a dopo il parto se la g. è avanzata. L'eventuale radioterapia asso-

ciata è realizzata dopo il parto. Non esiste una controindicazione assoluta al parto vaginale dopo il trattamento, anche se molti preferiscono la via cesarea. Non vi sono controindicazioni a g. successive.

Cancro della vagina

Nella statistica di Lutz l'incidenza è di 1 caso ogni 37.000 g. La diagnosi è facile; la prognosi è cattiva, ma non influenzata dalla g. Il trattamento per le forme del terzo superiore della vagina è identico a quello del cancro del collo. Per le forme della metà inferiore della vagina è indicata la curieterapia preoperatoria negli stadi iniziali o la radioterapia esterna nelle forme avanzate, seguita dall'aborto terapeutico quando ci si trovi a inizio di g., o dal taglio cesareo.

Leucemia acuta e gravidanza

L'associazione di g. con la leucemia mieloide acuta è eccezionale, e ancora più rara è l'associazione con la forma linfatica acuta. Ciò perché la fertilità nella donna affetta da leucemia appare diminuita (frequenti le localizzazioni leucemiche a livello dell'apparato genitale), sia per le precarie condizioni generali e sia per i trattamenti a base di citostatici. La g. non sembra accelerare l'evoluzione della leucemia ove si considerino la durata della sopravvivenza totale e la frequenza di recidive. Tuttavia il periodo del *postpartum* o del *postaborto* è particolarmente pericoloso, perché al rischio di una *poussée* evolutiva si aggiunge, elevato, quello infettivo ed emorragico. Il trattamento va sempre eseguito cercando di scegliere un programma terapeutico efficace, ma il meno nocivo per il feto, specie nel I trimestre di g. Generalmente le conseguenze di un trattamento citostatico sul feto possono essere di tipo immediato o tardivo. Le prime comprendono il rischio di morte fetale, di malformazione congenita, di prematurità, di ipotrofia neonatale o di alterazioni cromosomiche, come conseguenza di alterazione dell'integrità del genoma, e infine di una tossicità generica. Le complicazioni tardive, ancora poco conosciute, sono rappresentate da disturbi della crescita, da deficit dell'apparato genitale o dal rischio oncogeno. Le associazioni radiochemioterapiche o la stessa polichemioterapia provocano più frequentemente danni fetali rispetto alla sola terapia radiante o alla monochemioterapia. Gli agenti alchilanti (ciclofosfamide, busulfan, mostarda azotata), gli antimetaboliti (methotrexate, 6-mercaptopurina) e gli antibiotici (adriamicina, mitomicina, bleomicina) sono tutti fortemente controindicati in inizio di gestazione, mentre non sembrano produrre rischi immediati nel corso del II e III trimestre di g. Le antipurine, il busulfan, la vincristina e la vinblastina hanno effetto teratogeno meno spiccato e se ne raccomanda quindi l'uso, se sono strettamente necessari, soprattutto nel corso del I trimestre. All'inizio della seconda parte della g. il trattamento più indicato è invece quello con gli altri antimitotici e con la polichemioterapia. L'ormonoterapia, attuata con i corticoidi a dosi terapeutiche, anche nel corso del I trimestre, non aumenta il rischio assoluto di malformazione, né la frequenza del numero degli aborti, ma può accentuare nella madre le manifestazioni edematose e ipertensive e indurre nel neonato, seppur raramente, un'insufficienza surrenale acuta. Al contrario di altre forme di neoplasia, nel corso di leucemia acuta, non è richiesta l'interruzione della g., ma solo un miglioramento delle condizioni generali materne, aspettando, per la terapia più idonea, il periodo *postpartum*. Generalmente nella gravida leucemica l'evenienza più frequente è l'aborto (25%). In

letteratura non è stata mai segnalata la trasmissione di leucemia linfatica acuta dalla madre al feto.

Leucemia mieloide e linfatica cronica

La leucemia mieloide o linfatica cronica in g. è un'evenienza estremamente rara in relazione al fatto che la malattia insorge nella maggioranza dei casi dopo i 50 anni. Ciò nonostante, quando si sviluppasse in donne gravide, il programma terapeutico proposto per la leucemia mieloide acuta varrebbe anche per le forme croniche. Generalmente il rischio fetale è diminuito, probabilmente perché nel 70% delle donne affette da leucemia cronica la malattia è in remissione durante la g.

Linfoma maligno di Hodgkin

L'instaurarsi di una g. in paziente affetta da e/o trattata per linfoma di Hodgkin è un'eventualità non del tutto rara. Ciò è comprensibile in quanto il linfoma, nel sesso femminile, è malattia dell'età giovanile, e soprattutto in conseguenza delle prolungate sopravvivenze che si possono ottenere oggi in queste pazienti. In generale la g. non sembra modificare né la prognosi né l'evoluzione né la sopravvivenza se si è riusciti ad ottenere una remissione completa della malattia. Generalmente il decorso della g., il parto e le condizioni del feto risentono in maniera poco significativa della malattia.

La diagnosi si avvale per lo più dei metodi classici usati al di fuori della g., di cui solo la linfografia può essere eseguita soltanto dopo il III mese di g. mentre la splenolaparotomia diagnostica può essere eseguita agevolmente fino al IV mese di gestazione.

L'atteggiamento terapeutico, che è condizionato dall'estensione della malattia e dalla varietà istologica, deve essere improntato alla stessa energia che si impiega nelle pazienti non gestanti. Prima della XII settimana, nelle varietà istologiche sfavorevoli, negli stadi invasivi e/o con segni sistemici, occorre interrompere la g. per l'impossibilità di attuare la radioterapia sottodiaframmatica o la chemioterapia antitumorale senza recare grave danno al feto. Quando invece ci si trovi di fronte a condizioni favorevoli, sia per oncotipo sia per malattia circoscritta sopra al diaframma, e in assenza di segni sistemici, potrà essere attuato un ciclo di radioterapia sopradiaframmatica ad alto voltaggio, con opportuna schermatura dell'addome. Dopo la XX settimana si cercherà di portare a maturazione il prodotto del concepimento eseguendo per le localizzazioni sovradiaframmatiche un ciclo di radioterapia sempre ad alto voltaggio, associando cicli di chemio- e ormonoterapia. La chemio- e l'ormonoterapia vanno riservate alle forme sistemiche, e attuate secondo protocolli di mono- o polichemioterapia non aggressivi per il feto. È opportuno infine sottolineare che per le pazienti trattate per morbo di Hodgkin il periodo di contraccezione deve prolungarsi fino a 2 anni dopo il termine del trattamento primario.

Linfomi non-Hodgkin

Queste neoplasie sono meno spesso associate alla g. che non il linfogranuloma maligno. L'influenza della g. è dunque difficile da valutare, ma è verosimile che i linfomi maligni non-Hodgkin si comportino come quello di Hodgkin. Per mancanza di dati la condotta terapeutica è analoga a quella attuata nella malattia di Hodgkin.

Cancro della tiroide

La maggior frequenza del cancro della tiroide in pazienti postmenopausiche rende conto di quanto esso sia raro nelle gestanti. La g., comunque, non sembra esercitare

un'azione sfavorevole malgrado l'iperattività tiroidea dovuta ad increzione dell'ormone corionico tireotropo, e ciò probabilmente è da imputare al fatto che solo il 10% dei cancri della tiroide sono TSH-dipendenti. Anche lo sviluppo del feto non sembra sia influenzato dalla neoplasia. Dei mezzi diagnostici si potranno impiegare l'agobiopsia e la tomografia assiale computerizzata, mentre sono formalmente controindicate in g. la scintigrafia e la termografia. L'interruzione della g. si impone fino alla XX settimana soltanto nelle forme con metastasi a distanza. Oltre questo termine, la radioterapia complementare o la terapia con ¹³¹I vanno rimandate a parto espletato. La chirurgia, al contrario, è sempre realizzabile in qualsiasi periodo della gestazione.

Cancro dello stomaco

L'associazione è estremamente rara. La diagnosi di neoplasia gastrica è quasi sempre posta in ritardo perché la sintomatologia viene generalmente riferita ai fenomeni simpatici propri dello stato gravidico, e tale ritardo rappresenta il principale fattore della prognosi pessima del cancro gastrico in g. (mortalità 60%). Anche la mortalità fetale è elevata (30%), soprattutto per l'elevata frequenza di parti prematuri o di sofferenza fetale acuta. La diagnostica strumentale è limitata alla gastroscopia-biopsia. La terapia chirurgica radicale o palliativa dipende dallo stadio della neoplasia. Dopo il VI mese l'intervento viene reso difficile dalle dimensioni dell'utero, per cui è preferibile espletare prima il parto, almeno appena raggiunta la maturazione fetale.

Cancro del colon

Anche la sintomatologia del cancro colico viene spesso ascritta ai fenomeni simpatici, così che il sospetto diagnostico si fa strada tardi nel corso del II e del III trimestre. La sintomatologia ingravescente esige tutti i mezzi diagnostici permessi in g. come la ricerca del sangue occulto nelle feci, la rettossigmoidoscopia, e/o la coloscopia, con biopsie e/o la ricerca di cellule neoplastiche nel liquido di lavaggio. La gestazione non sembra modificare l'evoluzione di questi tumori, mentre la loro presenza fa aumentare la frequenza del taglio cesareo. Generalmente il rischio fetale della terapia chirurgica è trascurabile, ma ci sono dei casi di cancro rettale o rettossigmoideo nei quali è d'obbligo allargare l'intervento con l'isteroannessectomia bilaterale e/o la colpectomia prossimale; se si agisce nei primi mesi di gravidanza ciò comporta ovviamente la perdita del prodotto di concepimento.

Bibliografia

- Applewhite R. R., Smith L. R., Di Vincenti F., *Am. Surg.*, 1973, 39, 101.
 Barber H. R. K., Brunschwig A., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1963, 85, 156.
 Barber H. R. K., Graber E. A., *Surgical Disease in Pregnancy*, 1974, Saunders, Philadelphia.
 Durie B. G. M., Giles H. R., *Arch. Int. Med.*, 1977, 137, 90.
 Fogh I., *Cancer*, 1972, 29, 114.
 Lutz M. H., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 536.
 Mendenhall H. W., *The Immunology of the Fetal-Maternal Relationship*, in Scott Y. S., Jones W. R., *Immunology of Human Reproduction*, 1976, Academic Press, New York, p. 61.
 Nieminen U., Remes N., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1970, 49, 315.
 Querleu D., Cappellaere P. et al., *Cancers et grossesse*, 1978, Masson, Paris.
 Ross G. J., *Cancer*, 1976, 37, 1043.
 Sall S., Rin S., Pineda A., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 118, 1.
 Verhagen A., *Tumor und Gravidität*, 1964, Springer, Berlin.
 Way S., *Malignant Disease of the Female Genital Tract*, 1951, Churchill, London, p. 279.

LUIGI VILLANI E PIERLUIGI BENEDETTI PANICI

MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO

Affezioni cerebrali

Le vasculopatie cerebrali a carico del distretto arterioso (emorragie, trombosi, embolie) presentano in g. un'inci-

denza maggiore di quella riscontrabile in una popolazione di donne di corrispondente età e sesso. Possono essere ad es. ricordate le forme di occlusione dell'arteria vertebro-basilare (rara in donne non gravide, riportata con una certa frequenza in g.) o le forme emboliche in corso di stenosi mitralica. La trombosi delle vene cerebrali, sia corticali che dei seni durali, cui in passato è stata rivolta particolare attenzione, non sembrano invece presentarsi con una frequenza maggiore che al di fuori del periodo di gestazione.

Anche per le *emorragie subaracnoidee*, i *tumori cerebrali*, le *malattie delle meningi* e l'*ipertensione endocranica*, l'incidenza e la gravità sono indipendenti dalla g.

Il quadro clinico e il trattamento di tutte le condizioni morbose ricordate non differiscono da quelli in periodo extragravidico; l'aborto terapeutico non appare giustificabile in quanto la g. non accresce in maniera significativa il pericolo delle pazienti, principalmente legato alla natura dell'affezione.

Può invece risultare di una certa difficoltà, in taluni casi, la diagnosi differenziale con una patologia gestosica alla quale, ad un esame non attento, può essere attribuita la sintomatologia.

Epilessia

L'incidenza di fenomeni epilettici in g. non è superiore a quella riscontrabile in donne non gravide e la cosiddetta «epilessia gestazionale» (termine riservato a quelle forme primitivamente insorte durante la g.) risulta oggi discussa nella sua individualità nosografica.

L'effetto della g. su forme epilettiche ad essa preesistenti è variabile: secondo Rubesca, in un terzo dei casi si assiste a un aumento della gravità e della frequenza degli attacchi, in un terzo a una diminuzione, in un terzo, infine, il quadro risulta invariato. Va tuttavia rilevato che le forme di epilessia che mostrano particolari acutizzazioni durante il periodo mestruale, tendono in g. ad aggravarsi.

I motivi responsabili del differente comportamento dei disturbi epilettici in g. non è noto; sembra tuttavia che la ritenzione idrica e l'alcalosi indotta dall'iperventilazione e, talora, dal vomito gravidico possano svolgere un certo ruolo nelle forme che in g. tendono a peggiorare.

L'epilessia di per sé non produce effetti negativi sul normale decorso della g. e il possibile verificarsi di aborti o parti prematuri è esclusivamente legato a lesioni che la gestante può causarsi durante le crisi epilettiche.

Per quanto riguarda il trattamento dell'epilessia in corso di g., qualora la gestante già assuma farmaci antiepilettici al momento d'inizio della gestazione, questi vengono abitualmente continuati alle dosi consuete.

Non appare necessario, invece, iniziare il trattamento in donne epilettiche con manifestazioni critiche saltuarie e che pertanto non siano già in trattamento all'inizio della g. Per la terapia delle forme primitivamente manifestatesi durante la g., Barnes suggerisce l'impiego di 30-60 mg di fenobarbitone 2-3 volte al giorno in associazione con 0,1 g di fenitoina da 2 a 4 volte al giorno.

Eventualmente, in caso di insuccesso terapeutico, è possibile sostituire il fenobarbitale con il primidone (0,25 g, 3-4 volte al giorno). È sempre opportuno iniziare con bassi dosaggi e quindi aumentare gradualmente le dosi. La possibilità che il vomito gravidico causi una non adeguata assunzione di farmaci va tenuta in particolare considerazione. Sarà inoltre necessario limitare un'eccessiva ritenzione di acqua e sodio o un'eccessivo aumento ponderale. Il diazepam (Valium®) alla dose di 10 mg per vena rappresenta il trattamento d'elezione nelle fasi critiche.

Per quanto riguarda il neonato, non esistono dati probativi di un significativo aumento dell'incidenza di forme epilettiche in figli di madri malate. L'allattamento potrà essere consentito purché venga tenuto presente che manifestazioni critiche nella madre possono essere causa di possibili incidenti e che, se è in corso un trattamento, l'azione farmacologica delle sostanze assunte potrà, attraverso il latte materno, esplicarsi anche sul bambino.

Corea

La cosiddetta *corea gravidica*, oggi rara, consiste in una riacutizzazione in g. di una corea reumatica, probabilmente per «attivazione» dei focolai reumatici dei gangli basali cerebrali provocati da una pregressa infezione reumatica. Non sembra, peraltro, che il processo sia associato a recidive streptococciche.

Secondo Beresford e Graham, la corea gravidica si presenta in ca. il 4% delle donne con precedenti coreici, mentre è più rara in soggetti con pregressa malattia reumatica ma senza corea; compare soprattutto nelle primipare, forse in rapporto con la più giovane età, iniziando abitualmente nel I trimestre di g., più raramente nel III.

Il quadro clinico e la terapia sono quelli propri della corea reumatica (v. COREE). Sono frequenti aborti o parti prematuri.

Abitualmente dopo il parto, spesso da espletare mediante intervento cesareo, le manifestazioni cliniche tendono a regredire.

Cefalee

Le *cefalee*, indipendentemente dalla loro origine, tendono di solito ad aggravarsi in g. anche se in qualche caso ne è stata descritta un'attenuazione dell'intensità e della frequenza delle crisi. Prescindendo dai rimedi terapeutici, simili a quelli del periodo extragravidico, va tenuto presente che le forme più intense e ostinate possono talora essere seguite da preeclampsia o eclampsia e che pertanto tali casi debbono essere sottoposti a continuo controllo medico.

Affezioni midollari

Durante la g. la *poliomielite anteriore acuta*, analogamente ad altre infezioni virali, può presentarsi con una frequenza circa doppia di quella con cui si manifesta in donne di corrispondente età. Le pluripare risulterebbero più facilmente colpite delle primipare (forse in relazione ai maggiori contatti con bambini eventualmente portatori sani); il II trimestre di g. costituirebbe, inoltre, la fase di maggiore suscettibilità.

Il quadro clinico e gli esiti della poliomielite anteriore acuta in g. non differiscono da quelli tipici dell'affezione; la prognosi delle forme insorte nel III trimestre risulta tuttavia particolarmente grave, con una percentuale di decessi ca. 3 volte superiore a quella del I semestre.

Per quanto riguarda gli effetti della malattia sul feto, è frequente il riscontro di neonati di peso inferiore al normale, ma le malformazioni congenite o le forme di poliomielite congenita sembrano verificarsi solo raramente. Frequenti risultano tuttavia gli aborti e i parti prematuri.

Il riscontro di forme di *sclerosi multipla* insorte in g. sembra debba considerarsi casuale e dovuto esclusivamente alla maggiore incidenza di tale affezione durante l'età fertile.

Non sembra inoltre che una sclerosi multipla già presente possa influenzare il normale decorso di una g.,

né che la g. sia responsabile di peggioramenti di una malattia di per sé caratterizzata da un andamento irregolare e imprevedibile.

Nevriti

Le sindromi nevritiche o polinevritiche sono piuttosto frequenti in g. e, specie le seconde, spesso riferite a carenza di Vit. B₁. Assumono di solito un decorso protratto e impronta prevalentemente motoria; possono essere interessati sia i nervi cranici (nervi ottico e uditivo) che quelli periferici. Le associazioni con turbe confusionali di tipo Korsakoff sono oggi divenute rare. Il trattamento abitualmente si basa sulla somministrazione di Vit. B₁ a dosi generose.

Miopatie

La *miastenia* ha in g. un decorso imprevedibile. L'espletamento del parto non è abitualmente influenzato dalla patologia muscolare. Il neonato potrà presentare nel 20% dei casi sintomi miastenici che di solito scompaiono in pochi mesi.

Particolarmente frequente in g. è la comparsa di *crampi muscolari* riconducibili agli stessi meccanismi responsabili della spasmofilia.

Infine, citiamo la *sindrome degli scaleni*, caratterizzata da parestesie degli arti superiori esacerbate da cattive posizioni (ad es. durante il sonno).

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

ALTRE MALATTIE IN GRAVIDANZA

Malattie oculari

Durante la g. *normale* sono state descritte numerose manifestazioni oculari a patogenesi oscura, come: diminuzione della pressione endoculare, insufficienza di accommodation transitoria, ptosi palpebrale e più raramente edema papillare, papillite o neurite ottica retrobulbare. Queste ultime manifestazioni a carico del nervo ottico si riscontrano anche durante il puerperio e l'allattamento e la loro prognosi non è sempre buona per l'instaurarsi di un'atrofia ottica bilaterale. La g. può inoltre provocare un peggioramento della retinopatia diabetica e, forse, della retinopatia miopica. È stata descritta anche un'emianopsia bitemporale come conseguenza di un'ipertrofia o congestione ipofisaria.

Durante la g. *anormale*, invece, le complicanze oculari sono numerose. La più nota è la *retinite gravidica* che insorge durante la tossiemia del III trimestre associata a ipertensione arteriosa, proteinuria ed edema (v. GESTOSI), e caratterizzata da un tipico quadro oftalmoscopico di angiospasma, emorragie retiniche multiple, essudati a fiocco di cotone e, infine, esteso distacco di retina essudativo (v. RETINITI).

Nell'eclampsia la tossiemia produce, invece, un improvviso attacco di cecità corticale associato a convulsioni, nistagmo, midriasi paralitica e ptosi palpebrale.

Si può avere anche una nevrite ottica acuta, mentre lo spasmo arteriolare può determinare una grave ischemia congiuntivale con edema pallido della congiuntiva bulbare.

Affezioni odontostomatologiche

Le malattie stomatologiche che risultano maggiormente influenzate dalla g. sono le gengiviti e le epulidi: ambedue queste affezioni si riscontrano più spesso nelle donne con alterazioni dentarie. Queste ultime non sono praticamente mai determinate dalla g., la quale peraltro è

fattore di aggravamento soprattutto a carico dei processi cariosi.

Tutte le cure di ordine stomatologico sono possibili in g. (anche le estrazioni dentarie), e sono anzi indicate quando fossero dirette ad eliminare *foci* dentari.

Affezioni dermatologiche

L'*herpes gestationis* è forse l'unica affezione della cute realmente peculiare della g. È stata descritta da Brocq, nel 1888, come un'affezione «polimorfa, pruriginosa, ricorrente». La patogenesi non è nota; è stata prospettata un'origine immunologica. Le lesioni iniziali sono caratterizzate da chiazze eritematose localizzate prevalentemente al tronco e alla regione periombelicale. Le chiazze tendono poi a trasformarsi in vescicole che si dispongono a tipo erpetiforme. Si associano disturbi generali (febbre, vomito, etc.) e marcata eosinofilia ematica. La prognosi, tranne rari casi, è buona, con scomparsa delle manifestazioni dopo il parto. Il trattamento consiste nell'uso di steroidi locali e per via generale (con le opportune limitazioni che l'impiego di tali farmaci richiede in g.) e nella prevenzione delle possibili infezioni sovrapposte. L'interruzione della g. può essere necessaria nelle forme più gravi che possano comportare pericolo per la vita della madre (v. HERPES GESTATIONIS).

Tra le *alterazioni della pigmentazione* accenneremo all'esagerazione del normale cloasma gravidico (v. CLOASMA), all'apparizione o accentuazioni delle efelidi, alle modifiche delle chiazze di vitiligo, le quali ultime divengono più bianche o acromiche nei confronti della zona circostante, che è invece iperpigmentata.

Tra le altre dermatosi sono soprattutto da ricordare il *prurito generalizzato* senza manifestazioni dermiche (accentuato specialmente agli arti inferiori e all'addome) e i *pruriti localizzati*, tra i quali più frequente quello vulvare (o vulvovaginale). Quest'ultimo, talvolta secondario a infezione vaginale, altre volte riscontrabile in diabetiche, altre ancora attribuibile a scarsa igiene e all'impiego di saponi o prodotti per toletta irritanti, altre infine senza apparente causa (prurito essenziale), è spesso di trattamento difficile. Da ricordare ancora le *forme urticarioidi ed eczematoidi* e le *affezioni cutanee parassitarie*, alle quali la g. sembra offrire un terreno particolarmente propizio.

Aggravate dalla gestazione sono anche generalmente tutte quelle affezioni cutanee che la g. stessa precedono. Ciò vale per i nei vascolari, le forme teleangectasiche, il lupus. Quanto alla psoriasi, questa può fare la sua comparsa in g. o, se già presente, può accentuarsi. Talvolta, tuttavia, si osservano miglioramenti forse in rapporto al modificato equilibrio neuroendocrino.

Malattie osteoarticolari

Artropatia pelvica gravidica (o sindrome dolorosa osteo-muscolo-articolare addomino-pelvica o rilasciamento doloroso della sinfisi pubica) è la denominazione di una sindrome di probabile origine ormonale («attività relaxinica», estrogeni, progesterone) e forse biochimica (ipopotassiemia), la cui essenza (rilasciamento o mobilità della sinfisi pubica) e sintomatologia (dolori ossei, articolari e muscolari) sono insite nelle stesse denominazioni dell'affezione.

La patogenesi del dolore non è tuttavia chiara. Questo è a volte continuo, a volte a crisi parossistiche, localizzato al basso ventre o alla regione lombosacrale, causa di difficoltà alla deambulazione. All'esame clinico i dolori provocati sono localizzati alle ossa pelviche, all'articolazione pubica, ai muscoli del bacino, talora all'utero

(regione soprasinfisaria, zona dei legamenti rotondi). L'evoluzione dell'artropatia pelvica gravidica è capricciosa: talora si ha guarigione senza apparente ragione, talaltra prolungamento fino al puerperio avanzato. Il trattamento è sintomatico. Il cloruro di potassio può giovare. Nei casi gravi si può procedere all'infiltrazione con procaina della sinfisi e dei tessuti fibrosi e muscolari che vi s'inseriscono.

Quanto alle sindromi reumatiche, viene comunemente affermato che la *poliartrite cronica primaria*, o artrite reumatoide, migliora nel corso della gestazione, a causa della particolare situazione ormonale. Particolarmente temibile risulta invece l'insorgenza o la recidiva di un *reumatismo articolare acuto*, specie se con grave interessamento cardiaco.

La *tubercolosi osteoarticolare* è in genere aggravata dalla gestazione se si tratta di lesioni già in evoluzione; tuttavia la moderna terapia ne ha sostanzialmente mutata la prognosi.

L'*osteomalacia*, praticamente scomparsa nelle nostre regioni, riconosceva come patogenesi una demineralizzazione per ostacolata fissazione del calcio e del magnesio da carenze alimentari e da cattive condizioni igieniche generali (mancanza di luce solare). La g. determinava un progressivo e rapido peggioramento e quindi il costituirsi di gravi deformazioni ossee che, per quanto concerneva la pelvi, portavano al bacino osteomalacico. Il problema, che potrebbe ancora porsi in alcune regioni, è oggi soprattutto di profilassi.

L'*osteoporosi* consiste, come è noto, in una rarefazione della trama ossea di patogenesi incerta. La sintomatologia dolorosa è prevalentemente a carico delle ossa lunghe e del rachide. La terapia è rappresentata da un sufficiente apporto proteico, di calcio e Vit. D; non appare invece opportuno l'uso di anabolizzanti proteici per il pericolo di danni fetali.

Tra le altre sindromi osteoarticolari della gravida, piuttosto frequenti a riscontrarsi nella pratica clinica, ricordiamo: le *sciatalgie della gravida* (da distinguere sia dall'artropatia pelvica che dall'ernia discale) e la *coccigodinia*.

Avitaminosi

Se le vitamine sono indispensabili in tutti i periodi della vita, esse lo sono in maniera particolare durante la g. La gestante va infatti incontro ad esigenze metaboliche nuove che comportano una maggiore richiesta di vitamine, la cui funzione essenziale nel ricambio cellulare è oggi ampiamente riconosciuta. D'altra parte, la madre deve fornire, in notevoli quantità, vitamine al feto e ciò ne aumenta ulteriormente la quota richiesta. È da tener presente, inoltre, che anche con un'introduzione alimentare sufficiente, può essere alterato l'assorbimento o delle vitamine stesse o dei loro precursori, ovvero ne può essere difettosa l'utilizzazione: i vari disturbi a carico dell'apparato gastroenterico e le eventuali turbe della funzionalità epatica rendono questa evenienza più frequente di quanto comunemente si creda.

Va peraltro rilevato che difficilmente si osservano sindromi carenziali pure, dovute, cioè, al deficit di una sola vitamina; il più delle volte le sindromi carenziali saranno complesse per deficit di più vitamine e insieme di altre sostanze indispensabili che vengono comunemente introdotte con l'alimentazione. Ancor più frequenti sono le forme di ipovitaminosi latente, in cui, cioè, il deficit già esiste, ma le manifestazioni cliniche sono addirittura assenti oppure poco caratteristiche.

Nelle rare forme in cui le avitaminosi si rendono evi-

denti con una piena e caratteristica espressività clinica, questa avrà i caratteri propri delle varie forme carenziali (v. VITAMINE). Il deficit di Vit. A potrà rendersi responsabile di disturbi emeralopici e, più raramente, di cheratomalacia. Più frequenti le sindromi da ipovitaminosi di B₁: a parte il beri-beri, raro nelle nostre regioni, sono soprattutto le manifestazioni polineuritiche e le cosiddette miocardie gravidiche (turbe funzionali cardiache che possono esitare in insufficienza cardiocircolatoria) a rivestire il maggiore interesse.

Quanto alla Vit. C oggi lo scorbutico è eccezionale, ma frequenti sono i piccoli segni di ipovitaminosi dovuti al grande consumo che la gravida fa di ac. ascorbico per il suo metabolismo e per i bisogni fetali. I segni clinici di carenza di Vit. C sono spesso di difficile interpretazione: tendenza alle emorragie (gengive soprattutto), astenia, diminuzione della resistenza alle infezioni, dolori ossei, etc. La Vit. D, la cui parte essenziale si svolge nel metabolismo calcio-fosforo, ha oggi assunto un'importanza notevole per il suo intervento come attivatrice del ricambio cellulare, ed è pertanto più frequente osservare deficit parziali, non sempre facilmente interpretabili, piuttosto che la sindrome da carenza caratteristica. Quanto alla Vit. E, in realtà ignoriamo ancora la sua azione precisa in g.: molti casi di morte intrauterina del feto si son voluti attribuire a deficit di tocoferolo; ma il trattamento preventivo di aborti abituali ad etiologia sconosciuta con Vit. E non è stato abitualmente coronato da successo. La Vit. K, infine, regolatrice dell'elaborazione epatica della protrombina, avrebbe importanza soprattutto nella prevenzione delle sindromi emorragiche del neonato.

Bibliografia

- Beischer N. A., Mackay E. U., *Obstetrics and the Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
 Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Pem, Roma.
 Dilts P. V., Green Y. N., Roddick J. W., *Core Studies in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Merger R., Lévy J., Melchior J., *Ostetricia*, 1972, UTET, Torino.
 Moracci E., *Ostetricia e ginecologia*, 1969, Idelson, Napoli.
 Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.
 Taylor E. S., *Beck's Obstetrical Practice*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

PATOLOGIA OSTETRICA

SOMMARIO

Gravidanza ad alto rischio (col. 880). - Gravidanza protratta (col. 883). - Gravidanza multipla (col. 884). - Gestosi (col. 888). - Rottura dell'utero in gravidanza (col. 889). - Emorragie genitali in gravidanza (col. 890): Emorragie nella prima metà della gravidanza. - Emorragie nella seconda metà della gravidanza. - Diagnosi differenziale. - Patologia dell'amnio (col. 893): Polidramnio. - Oligoidramnio. - Incontinenza cervicale (col. 895). - Immunizzazione maternofetale da incompatibilità Rh (col. 895): Terapia.

Gravidanza ad alto rischio

Secondo la Public Law 88156 del Congresso degli U.S.A. (H. R. 7544 Oct. 24th, 1973) si definisce come g. ad alto rischio « lo stato nel quale si trovano le gestanti che presentano in atto, o potenzialmente, condizioni associate alla g. che aumentano i pericoli per la salute della madre

o del figlio, incluse le condizioni capaci di indurre difetti fisici e mentali dell'infante, e/o in cui la madre proviene da famiglia di basso reddito».

Secondo questa definizione, quindi, la g. è resa ad alto rischio da elementi in atto o potenziali, capaci di realizzare un pericolo per la salute. Ne scaturisce un concetto di prevenzione, intesa come ricerca della potenzialità lesiva, identificazione e tempestivo trattamento dei fattori di rischio prima che si traducano in elementi di pericolo in atto. È questo il concetto dominante della medicina perinatale, che deve quindi intendersi soprattutto, e modernamente, come branca eminentemente preventiva, oltre che diagnostico-assistenziale.

La definizione sottolinea esplicitamente, inoltre, il ruolo che rivestono le condizioni capaci di indurre difetti fisici e mentali nel nascituro, immettendo quindi nella nosologia della g. ad alto rischio tutte quelle forme di interesse genetico, di medicina sociale e del lavoro, che costituiscono sicuramente uno fra i capitoli di maggiore interesse preventivo, ed ancora bisognosi di sensibili perfezionamenti e sviluppi.

Infine, viene sottolineato il ruolo di disagiate condizioni socioeconomiche nella produzione del rischio, alla luce di vaste ricerche che hanno avuto sviluppo fin dall'inizio degli anni '60. Ne deriva quindi che l'obiettivo non è solo quello di una diminuzione della mortalità perinatale, ma soprattutto un miglioramento della qualità della vita, ricercato prima di tutto nel periodo fetale e neonatale.

Diversi AA. hanno cercato di mettere a punto schemi per il riconoscimento e la quantificazione del rischio.

Secondo Wallace (1970) è possibile identificare le g. a rischio perché in esse si realizza almeno uno dei fattori sottoelencati.

- 1) Basso stato socioeconomico.
- 2) Basso livello di istruzione.
- 3) Provenienza da gruppi sociali «svantaggiati»: ad es. minoranze razziali, immigrati, etc.
- 4) Età inferiore a 20 o superiore a 30 anni.
- 5) G. al di fuori del matrimonio.
- 6) G. in donne con precedenti ostetrici sfavorevoli (pregresse morti fetali o neonatali, nati di basso peso, o bambini sopravvissuti ma danneggiati).
- 7) Assistenza perinatale assente, o troppo tardiva.
- 8) Presenza di problemi coniugali o sociali.
- 9) Malnutrizione o sottanutrizione.
- 10) Anamnesi positiva per patologia ostetrica o medica nelle g. precedenti, o nell'attuale.
- 11) Storia di precedenti parti operativi, con travaglio prolungato (oltre le 24 h).
- 12) Presenza nell'anamnesi di isoimmunizzazione.
- 13) Mancata disponibilità o accessibilità di servizi qualificati per l'assistenza materna.
- 14) Precedente aborto indotto.

Analogamente si esprime la classificazione di Ewerbeck e Hueter (1969), la quale pone l'accento solo sugli aspetti medicospecialistici del problema.

1) Gestosi del III trimestre (pressione arteriosa oltre 140/90; edemi, albuminuria oltre 1%; aumento ponderale eccedente i 500 g in una settimana).

- 2) G. oltre il termine, stabilito al 280° giorno di amenorrea.
- 3) Età superiore a 30 o inferiore a 20 anni per la primipara, o superiore a 40 per la pluripara.
- 4) Sospetto di malattia emolitica fetale.
- 5) Diabete manifesto o latente.
- 6) Minaccia di parto prematuro, o condizioni che comunque ne possano favorire l'insorgenza, compresa l'incontinenza cervicale.
- 7) Anamnesi ostetrica positiva (pregressa natimortalità, pregressi cesarei o parti vaginali operativi).
- 8) Malattie organiche (cuore e circolo, polmoni, reni, etc.).
- 9) Anemia grave (Hb inferiore a 8 g%).

10) Situazioni anomale, vizi pelvici, sproporzione fetopelvica, g. plurima.

11) Eccesso ponderale (oltre i 15 kg di sovrappeso, considerando il peso normale rappresentato dai cm di altezza eccedenti il metro).

12) Malattie infettive (lue, tbc, toxoplasmosi, malattie virali, etc.).

13) Sproporzione fra volume uterino e età gestazionale.

14) Metrorragie nella seconda parte della g.

Accanto a queste classificazioni, di interesse nosografico e didattico, sono stati effettuati tentativi per rendere semplice e sicuro il riconoscimento del rischio, e la sua corretta valutazione quantitativa.

Si è pensato alla messa a punto di schede, o cartelle, da compilarsi dal medico curante in sede ambulatoriale e/o all'atto della ospedalizzazione; tali schede contenevano l'elenco di tutti gli elementi di rischio prevedibili, a ciascuno dei quali era assegnato un punteggio, in modo che, al termine della compilazione, fosse possibile esprimere un valore numerico capace di indicare, almeno in una certa approssimazione, la «quantità di rischio», che consentisse quindi un inquadramento operativo della singola paziente.

Il primo di tali schemi, che è stato il punto di riferimento per tutti i successivi, è quello di Nesbitt e Aubry (1969) definito *maternal child health care index*, che tuttavia assegnava un peso secondo alcuni eccessivo alle componenti di tipo socioeconomico.

Anche l'indice proposto da Papiernik e Centene (1970) ha incontrato interesse e parimenti ha suscitato discussioni, mentre in Italia tentativi analoghi sono stati portati avanti soprattutto da Pescetto e Pecorari (1974) e da Bompiani e coll. (1974).

Quest'ultimo indice è stato realizzato come revisione critica delle esperienze precedenti, attraverso la messa a punto di due differenti valutazioni: la prima di carattere clinico, impostata nelle due fasi, attuale e anamnestica; la seconda interamente dedicata alle componenti d'ordine socioeconomico, culturale ed ambientale.

Ne deriva quindi un'impostazione nuova, almeno ai fini speculativi, che tende a separare le due categorie fondamentali del rischio clinico e socioeconomico, per studiarne e valutarne compiutamente l'effettiva pericolosità.

Anche se non tutti condividono l'utilità dell'impostazione a «punteggi», sottolineando la difficoltà di un'obiettivo standardizzazione dei «pesi» da conferire ad ogni fattore, e l'impossibilità di ricondurre in ogni caso la singola situazione ad una stima precodificata e assoluta, molti AA. ne sottolineano invece i vantaggi. Primo fra tutti, quello di agevolare l'abitudine degli operatori sanitari all'accurata indagine anamnestica ed obiettiva, non delimitata solo allo stretto campo specialistico, ma estesa a quella serie di fattori la cui convergenza costituisce la complessa sfera di competenze della medicina perinatale.

Bibliografia

- Bompiani A., Romanini C. et al., *Ann. Ostet. Ginecol. Med. Perinat.*, 1972, 9, 624.
- Butler N. R., Bonham D. G., *Perinatal Mortality*, 1963, Livingstone, London.
- Ewerbeck H., Hueter R. A., *Erfassung und Betreuung von Risikofällen während Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode*, 1969, Thieme, Stuttgart.
- Hunt E. P., Huyck E. E., *Mortality of White and Nonwhite Infants in Major U.S. Cities*, Jan. 1966, Health, Education and Welfare Indicators, p. 23.
- Hutton M. M., *Obstet. Gynecol.*, 1964, 24, 396.
- Meriggi E. et al., *La gravidanza a rischio*, in *Ric. Clin. Lab.*, 1978, 8, suppl. 2, 47.
- Nesbitt R. E., Aubry R. H., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 3, 972.
- Papiernik E., Centene J., *Bull. Fed. Gynecol. Obstet. Fr.*, 1970, 4, 413.
- Pescetto G., Pecorari D., *Profilassi del rischio ostetrico*, *Atti Simposio Medicina Perinatale*, 1971, Mattioli, Messina.
- Shapiro S., Schlesinger E. R., Nesbitt R. E., *Infant Perinatal, Maternal and Childhood Mortality in the United States*, 1968, Harvard, Cambridge, Mass.
- Wallace H. M., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1970, 1, 13.

CARLO ROMANINI

Gravidanza protratta

Per g. protratta s'intende ogni g. la cui durata sia superiore a 42 settimane, a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione.

Prendendo come riferimento la data dell'ultima mestruazione « non quella della fecondazione, che d'altra parte in linea di massima è assai difficile da precisare, sotto il termine g. protratta vengono comprese sia la g. *biologicamente protratta* (in cui è allungata sia l'età gestazionale che quella concezionale) sia la g. *cronologicamente protratta* (in cui si ha solo un allungamento dell'età gestazionale, e non di quella concezionale). Secondo i vari AA., la frequenza della g. protratta oscilla dal 3 al 5% di tutte le g. a termine.

L'etiologia della g. biologicamente protratta è ancora del tutto sconosciuta; sembrano peraltro intervenire sia fattori inerenti alla madre (si parla di una certa predisposizione genetica), sia fattori inerenti al prodotto del concepimento (ritardo d'impianto dell'uovo fecondato, rallentato sviluppo, etc.).

La g. cronologicamente protratta è invece legata ad un ritardo dell'ovulazione, e può riconoscere come causa qualsiasi fattore in grado di determinare tale evento.

Dal punto di vista clinico la g. protratta rappresenta un rischio soprattutto per il feto, assai meno per la gestante. Con una certa frequenza le g. protratte si associano alla nascita di un feto anencefalo.

Nella maggioranza dei casi nella g. protratta si viene ad instaurare progressivamente nelle ultime settimane una condizione di sofferenza fetale, legata a fenomeni di senescenza placentare, cui consegue una riduzione degli scambi maternofetali, e in primo luogo di quelli di CO₂ e O₂. Tale condizione tende ad aggravarsi repentinamente nel travaglio di parto (v. PARTO), con grave pericolo per la vita fetale. I rischi per il prodotto del concepimento in periodo perinatale sono molto alti; secondo alcuni AA., sono maggiori per i maschi che per le femmine, nelle primipare più che nelle pluripare, specie in quei casi in cui il peso della placenta è inferiore ai 400 g.

Il feto nato da g. protratta si presenta, in genere, ipotrofico: il suo peso è basso in rapporto alla statura, la pelle è raggrinzita e priva di rivestimento caseoso; talora sono presenti i segni di una iniziale macerazione; le unghie e i capelli sono eccessivamente lunghi.

In un certo numero di casi, quando non sono presenti lesioni placentari di tipo regressivo, il feto presenta uno sviluppo ponderale, e ancor più staturale, superiore alla norma. In questi casi sono possibili distocie.

La formulazione della diagnosi di g. protratta si basa in primo luogo sulla data dell'ultima mestruazione, ma utili indicazioni possono essere fornite anche da alcuni dati semeiologici.

L'abbassamento del fondo dell'utero, osservabile nelle ultime due settimane rispetto al massimo livello in precedenza raggiunto, è nella g. protratta più accentuato, in relazione ad un maggior riassorbimento del liquido amniotico.

Non è infrequente osservare anche un arresto dell'aumento del peso corporeo della gestante, se non addirittura una diminuzione, soprattutto dopo la XLI settimana.

In riferimento alla maturità fetale, utili indicazioni verranno fornite dall'esame radiologico che metterà in evidenza la presenza dei nuclei di ossificazione, con particolare riguardo al nucleo distale del femore e a quello prossimale della tibia; utili dati vengono forniti anche dalla misurazione del diametro biparietale, che in caso di g. protratta ha una misura superiore ai 100 mm.

Ai fini di una valutazione delle condizioni fetali l'*amnioscopia* rappresenta il mezzo fondamentale, in quanto permette un accurato esame del liquido amniotico che, come già ricordato, in caso di sofferenza fetale assume un colore verdastro per la presenza di meconio. L'*amnioscopia* va ripetuta a brevi intervalli di tempo e, secondo alcuni AA., quotidianamente dopo il 290° giorno di amenorrea.

È caratteristica, infine, per quanto non sempre presente, la comparsa di una serie di contrazioni uterine che simulano un travaglio di parto e che successivamente scompaiono spontaneamente, contrazioni che si osservano nell'epoca che avrebbe segnato il termine della g. se questa fosse stata di durata normale.

Gravidanza multipla

È la g. nella quale si ha lo sviluppo contemporaneo di due o più feti. In linea generale la duplicità dei feti si verifica una volta ogni 85-90 g.; i feti tripli si riscontrano ogni 7500-8000 g. ca., quadrupli ogni 670.000, quintupli ogni 41.600.000 gestazioni. È da notare che attualmente la g. multipla, anche in numero di feti molto superiore ai 5, sembra divenuta più frequente per l'impiego di medicinali che possono provocare ovulazioni multiple, quando si trattino sterilità femminili da anovulazione. Maggiore è il numero dei feti, tuttavia, più scarse le possibilità di una loro sopravvivenza; è frequente l'interruzione della g. in epoca abortiva « prematura.

Indipendentemente dalle g. multiple, che chiameremo iatrogene, quelle spontanee riconoscono fattori razziali (più frequenti nelle comunità negre, più rare nelle popolazioni orientali, soprattutto giapponesi) e ereditari; intervengono probabilmente anche la parità e l'età della donna. È da rilevare, però, che mentre la frequenza delle g. monozigotiche è costante, le variazioni di frequenza sopraccitate interessano le g. dizigotiche.

Rifacendosi alla g. gemellare (v. anche: GEMELLI), ricorderemo che essa può essere la conseguenza della fecondazione di due uova da parte di due spermatozoi (g. *biovulare*, *dizigotica*): si costituiscono in tal modo due differenti uova fecondate, ciascuna avendo patrimonio ereditario diverso o, anche, sesso differente. In generale la doppia fecondazione si verifica nel corso del medesimo rapporto sessuale o di rapporti sessuali successivi ma durante il medesimo ciclo mestruale (superfecondazione). Le fecondazioni nel corso di due cicli mestruali (superfetazione) nella specie umana non sono provate. Comunque questa gemellarità dizigotica darà sempre luogo a g. biamniotiche e bicoriali (fig. 74).

La g. gemellare può anche derivare dalla fecondazione di un solo uovo da parte di un solo spermatozoo (g. *monovulare*, *monozigotica*). La divisione avviene posteriormente alla fecondazione e in maniera «speculare», dando luogo a due embrioni con lo stesso patrimonio ereditario e di sesso identico. Il momento in cui la divisione si verifica condiziona lo sviluppo degli annessi fetali; si possono avere *tre differenti varietà*: a) g. monocoriale, biamniotica, quando i gemelli si originano da un solo zigote per divisione della massa embrionale interna in due masse distinte, con formazione di due cavità amniotiche mentre la placenta resta unica (varietà molto frequente; fig. 75); b) g. monocoriale, monoamniotica, con unica placenta, quando i gemelli si originano per sdoppiamento del disco embrionale dopo differenziazione della cavità amniotica (varietà rara; fig. 76); c) g. bicoriale, biamniotica e con due placente, quando la separazione si effettua molto precocemente allo stadio di due blastomeri (varietà molto rara; fig. 77).

Fig. 74. Schema di due diversi sviluppi di gemelli dizigotici (DZ). *In alto*: impianto separato delle due blastocisti; *in basso*: impianto strettamente ravvicinato delle due blastocisti. In tutti e due i casi si hanno due amni e due corioni; le placente, invece, sono separate nel primo, fuse nel secondo caso. (Da Moore, modificata e ridisegnata).

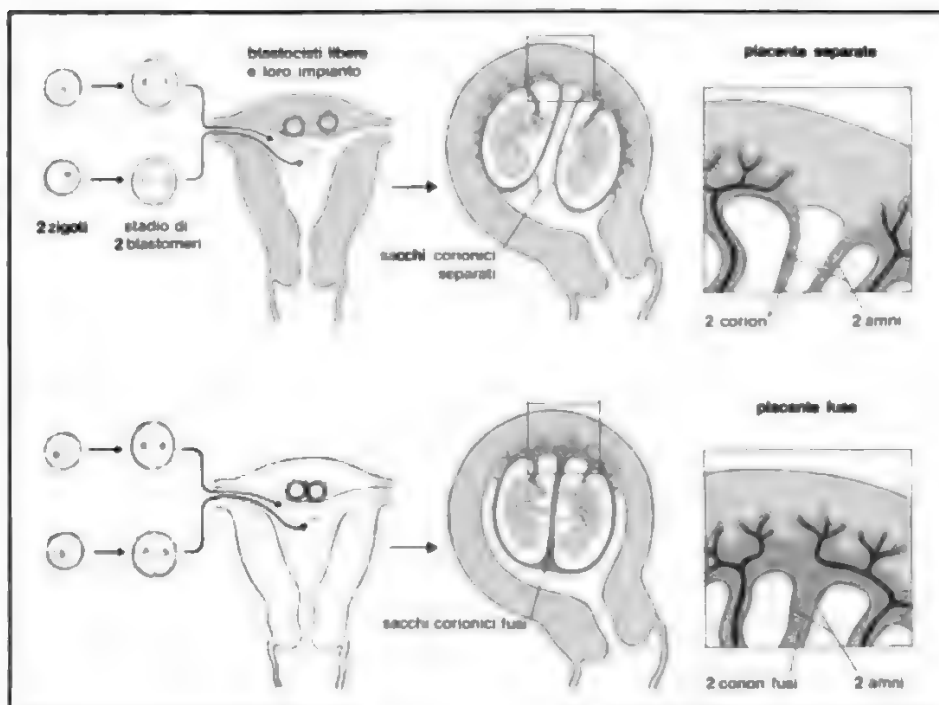
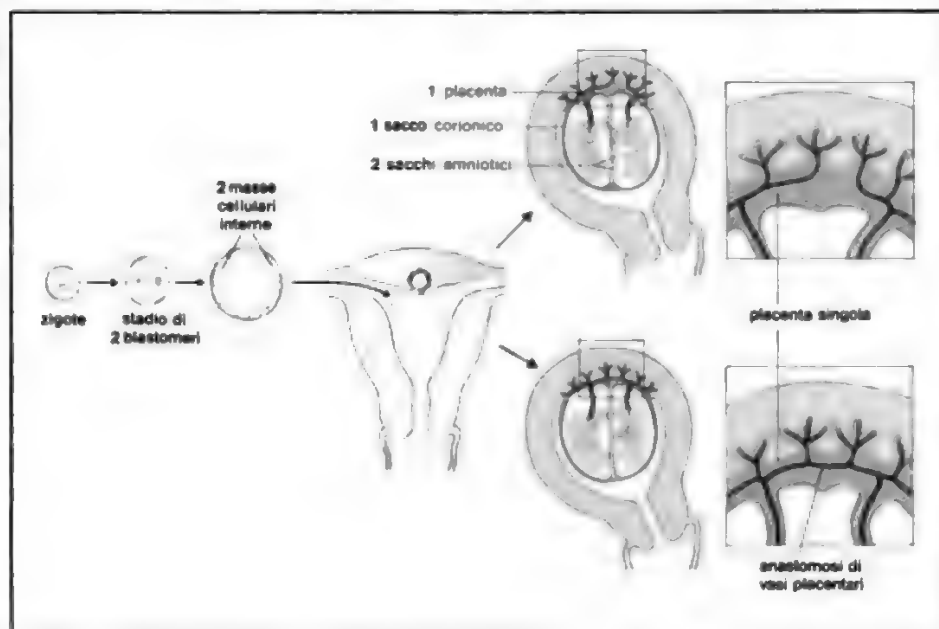


Fig. 75. Schema dello sviluppo (molto frequente) di gemelli monozygotici (MZ) che si originano da un solo zigote, mediante divisione della massa cellulare interna in due masse distinte. Si hanno gemelli MZ, biamniotici, monocoriali, con unica placenta che può o no presentare anastomosi di vasi placentari. (Da Moore, modificata e ridisegnata).



L'evoluzione delle uova gemelle non è la stessa in tutti i casi. La g. biovulare dà luogo a due g. contemporanee, delle quali l'una evolve senza interferire gran che con l'altra. Le placente sono due, anche se contigue, tanto da apparire, ad un esame superficiale, come un unico disco placentare; due gli amni; e solo la decidua può incapsulare talvolta le due uova insieme. Il peso di ciascun neonato è, tuttavia, di solito inferiore a quello delle g. semplici.

La g. gemellare monovulare è invece caratterizzata dal fatto che, quando si tratti di un unico corion, i gemelli possono influenzarsi reciprocamente e avere sviluppo notevolmente diverso per effetto di anastomosi vascolari interplacentari. Queste anastomosi possono realizzare

dei fenomeni di trasfusione quando un feto trasmette all'altro più sangue di quanto ne riceva. Uno dei due può essere infatti o trasfuso arteriale (attivo) o trasfuso venoso (passivo): in ogni caso il feto trasfuso è ipotrofico, il trasfuso ipertrofico. In taluni casi, questo secondo può essere affetto da anasarca ed essere contenuto, quando la g. è biamniotica, come per lo più accade, in un sacco con polidramnio; il primo può morire, può mummificarsi e diventare feto papiraceo, eventualmente compresso. In realtà le anastomosi cui si è fatto cenno raramente comportano i gravi squilibri circolatori che danno luogo alle condizioni anzidette: più spesso si stabilisce un equilibrio circolatorio che non compromette lo sviluppo dei due feti e l'evoluzione della g. È da ricordare, per

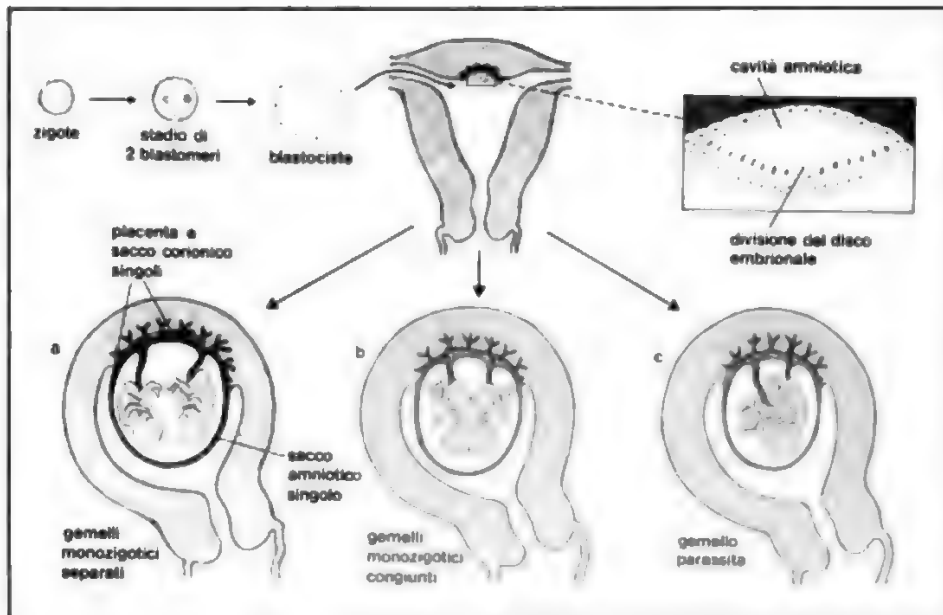


Fig. 76. Schema dello sviluppo (raro) di gemelli mono- zиготici (MZ), che si originano dalla divisione del disco o area embrionale, dopo la differenziazione della cavità amniotica: si hanno un solo sacco amniotico, un solo corion, una sola placenta. Mentre la divisione completa dà luogo a due gemelli MZ separati (a), la divisione incompleta può dar luogo a gemelli MZ congiunti (b), o a due gemelli di cui uno è « gemello parassita » (c). (Da Moore, modificata e ridisegnata).

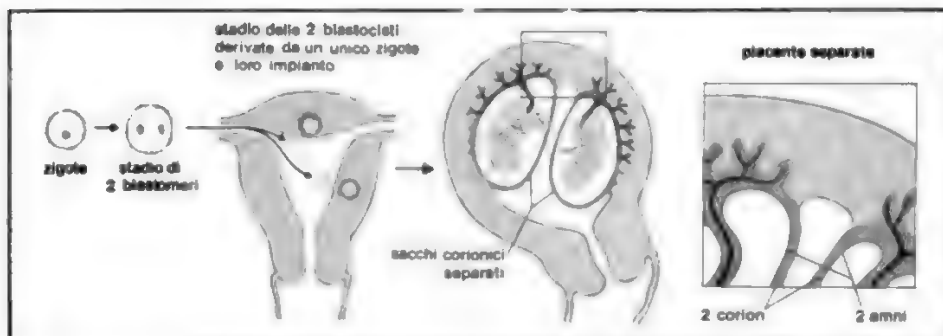


Fig. 77. Schema dello sviluppo (molto raro) di gemelli mono- zиготici (MZ), in cui la separazione avviene allo stadio di due blastomeri. Le due blastociste si impiantano separatamente: si hanno due amni, due corion e due separate placente.

altro, che nel caso di g. uniovulare monocoriale mono- amniotica i due feti possono essere malformati: mostruosità fetali uniche (ad es. feto acardio) o mostruosità doppie (feti saldati, mostri doppi).

Dal punto di vista clinico la g. gemellare comporta un'alta percentuale di aborti (9-10%), specie la g. monocoriale. Il parto prematuro è molto frequente (80% ca.). La g., poi, va incontro più facilmente a emorragie (parziale inserzione previa della placenta) e a gestosi. La diagnosi, difficile nei primi mesi, diviene più agevole quando è possibile constatare: anormale sviluppo del l'utero rispetto alla data d'inizio dell'amenorrea, fenomeni di compressione endoaddominali spiccati, moti attivi particolarmente percepiti, palpazione di più piccole parti o di due poli fetali omonimi, presenza di due focolai di ascoltazione del BCF. Eventualmente si ricorrerà all'esame radiologico, il quale concorre anche alla diagnosi differenziale (specie con cisti ovarica o miofibroma che complicassero la g.; o negli altri casi di grosso utero per macrosomia, polidramnio, etc.) e consente di precisare la situazione dei feti in cavità uterina. Questi possono essere ambedue in situazione longitudinale (90% dei casi), con estremo cefalico o estremo podalico o estremo cefalico dell'uno e podalico dell'altro in basso; uno dei due può essere in situazione trasversale.

Il travaglio di parto, contrariamente a quanto potrebbe pensarsi in rapporto alla distensione dell'utero e alla presenza di due corpi mobili, è in genere più breve. Le distocie, d'altra parte, non sono rare: inerzia, necessità

di intervenire operativamente sul primo o sul secondo feto, procidenze del cordone ombelicale, impegno simultaneo dei due feti o piuttosto ostacolo dell'uno all'impegno e espulsione dell'altro.

La prematuranza è quasi di regola; e, pertanto, la mortalità perinatale è elevata (intorno all'8%) anche per la maggior frequenza delle malformazioni congenite.

La stessa mortalità materna è dell'ordine dello 0,4%, sia per le complicazioni gravidiche, che di quelle che possono manifestarsi durante il parto, o anche nel corso del secondamento (anomalie del distacco della placenta) o nel *postpartum* (atonìa).

Gestosi

Sono forme morbose che s'iniziano durante la gestazione e generalmente cessano con questa, riconoscendo nella g. stessa l'elemento patogenetico essenziale (v. GESTOSI).

Le gestosi assumono due aspetti a seconda dell'epoca nella quale si manifestano: la malattia gravidica precoce, o gestosi del I trimestre (vomito grave o incoercibile o iperemesi gravidica), e la malattia gravidica tardiva, o gestosi del III trimestre (sindrome vasculo-renale della g., con le sue complicazioni: eclampsia, distacco intempestivo di placenta normalmente inserita, coagulazione intravascolare disseminata).

La patogenesi delle due forme morbose è ancora controversa.

In linea generale, nella malattia gravidica precoce, il ruolo del sistema nervoso, da cui derivano in gran parte

gli aspetti clinici e sintomatologici, sembra secondario, almeno secondo alcuni AA., rispetto al ruolo dell'uovo fecondato che esercita la sua azione forse attraverso sostanze ormonali, che determinerebbero una reazione di intolleranza in particolari soggetti. Comunque è sempre presente una componente psicogena.

Nella malattia gravidica tardiva (o gestosi del III trimestre o gestosi EPH (dai tre sintomi fondamentali: edemi, E; proteinuria, P; ipertensione, H)) il ruolo dell'alterazione renale, dello squilibrio ormonale, dell'ipertensione e dell'ischemia placentare consecutiva, sembra essere secondario rispetto a qualche fattore che ci sfugge e che oggi da alcuni AA. viene identificato in una reazione di intolleranza maternofetale su base immunologica. Si tratterebbe cioè, secondo tale ipotesi, di patologia derivante dal conflitto immunitario tra madre e feto, che proviene dalla diversità antigenica del feto rispetto alla madre e verso il quale la gestante oppone un movimento anticorpale che in condizioni normali non dà manifestazioni cliniche, per le ragioni illustrate sopra a proposito del problema immunologico della g.

La sensibilizzazione materna verso antigeni ovulari è risultata evidente in vari casi di patologia gravidica, come l'aborto incompleto o ritenuto o abituale, la g. oltre il termine e anche proprio la gestosi. D'altra parte, a favore dell'ipotesi immunitaria nella patogenesi della gestosi depongono i seguenti fatti: stretta causalità tra malattia e g., presenza delle alterazioni placentari di tipo gestosico (aumento del numero degli ammassi nucleari sinciziali e dei depositi perivillosi di sostanza fibrinoide) anche nelle g. Rh-incompatibili; non specificità delle alterazioni renali (depositi di sostanze fibrinoidi a livello glomerulare) comuni anche ad altre nefropatie di natura flogistico-sensibilizzativa; persistenza di dette lesioni placentari quale che sia la terapia effettuata, ma scomparsa dopo il parto; affinità antigenica tra tessuto placentare, epatico e renale e constatazione che i sieri antiplacenta hanno attività anche contro il fegato e il rene; presenza di anticorpi antirene e antiplacenta nel siero di gravide gestosiche.

Resta però il fatto che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, il meccanismo patogenetico, che sta alla base della teoria che considera la gestosi del III trimestre come malattia autoimmune, è ancora da accertare. Come del resto sono tutte da verificare le molteplici teorie, quasi sempre molto discutibili, che sono state avanzate da più parti per spiegare la patogenesi della gestosi del III trimestre, e di cui viene fatto un breve elenco sotto la voce GESTOSI.

Sempre alla voce GESTOSI si rinvia il lettore per un'ampia trattazione dell'argomento, compresi la diagnosi e il trattamento dell'eclampsia.

Rottura dell'utero in gravidanza

Le rotture spontanee dell'utero in corso di g. vanno distinte da quelle che si verificano durante il travaglio di parto essendo i meccanismi etiopatogenetici e i quadri anatomoclinici diversi nelle due forme.

I fattori etiologici che determinano la rottura dell'utero in g. vengono distinti in *fattori ovulari* e *fattori uterini*; va tuttavia tenuto presente che nella maggior parte dei casi essi intervengono contemporaneamente, essendo gli uni e gli altri da soli incapaci di determinare la rottura della parete uterina.

I *fattori ovulari* sono rappresentati da anomalie dell'annidamento (g. angolare, cervicale, interstiziale) e da condizioni patologiche dello sviluppo (mola vescicolare, corionepitelioma, macrosomia fetale, idramnio). Fra le cause ovulari va tenuta presente anche la g. multipla.

I *fattori uterini* vengono distinti in: *congeniti* (utero

bicorne, utero didelfo, corno rudimentale, ipoplasia uterina) e *acquisiti*; questi ultimi sono rappresentati da tutte quelle condizioni che alterano la normale struttura della parete uterina riducendone la resistenza.

Le alterazioni acquisite possono essere *generalizzate* (alterazioni regressive della parete uterina dovute a pregresse g. o conseguenti soprattutto a metriti settiche) o *localizzate*, tra cui un posto di primaria importanza spetta alle cicatrici uterine, che, determinando la formazione di zone di ridotta resistenza, rappresentano la causa più frequente delle rotture dell'utero in g. A proposito di quest'ultimo aspetto grande importanza rivestono la sede, la direzione e l'estensione della cicatrice, nonché l'origine (traumatica oppure chirurgica) e infine le modalità del processo di guarigione che ha condotto alla sua formazione.

La rottura dell'utero può essere *completa* o *incompleta*. È *complicata* quando coesistono lesioni degli organi vicini.

Nel caso di rottura completa, attraverso la breccia uterina alcune parti fetali possono procidere nella cavità addominale; feto e annessi possono anche trovarsi liberi nella cavità peritoneale. Costantemente presente, anche se di entità variabile, è un versamento ematico endoperitoneale.

Dal punto di vista clinico il quadro è dominato dall'anemizzazione e dai segni legati all'irritazione peritoneale conseguente all'inondazione della cavità peritoneale da parte del liquido ematico e amniotico. Spesso la sintomatologia s'inizia con un violento dolore addominale, talora a colpo di pugnale. Nei primi mesi di g. va tenuta presente la diagnosi differenziale con la rottura della tuba uterina in corso di g. extrauterina (v. GRAVIDANZA EXTRA-UTERINA).

La rottura dell'utero può talora essere causa di morte improvvisa della gestante.

Per maggiori dettagli sugli aspetti clinici della rottura dell'utero in g. e per i provvedimenti terapeutici, v. UTERO; PARTO.

Bibliografia

- Beischer N. A., Mackay E. U., *Obstetrics and the Newborn*, 1978, Saunders, Philadelphia.
 Benson R. C., *Manuale di ostetricia e ginecologia*, 1975, Piccin, Padova.
 Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1966-1976, Pem, Roma.
 Dilts P. V., Green Y. N., Roddick J. W., *Core Studies in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Merger R., Lévy J., Melchior J., *Ostetricia*, 1972, UTET, Torino.
 Moore K. L., *Before We Are Born*, 1977, Saunders, Philadelphia.
 Moracci E., *Ostetricia e ginecologia*, 1969, Idelson, Napoli.
 Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, 1977, Universo, Roma.
 Taylor E. S., *Beck's Obstetrical Practice*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

Emorragie genitali in gravidanza

Le emorragie genitali in g. possono provenire dal collo o dal corpo dell'utero. Le prime si verificano di solito in stretto rapporto di successione con un microtrauma (quale ad es. il coito) e sono spesso caratterizzate dal colore rosso-vivo del sangue. Nella patogenesi occupa un posto di rilievo il *fenomeno della decidualizzazione*, processo cui va incontro anche la mucosa originaria della *portio* in g., rendendo facilmente sanguinanti, in seguito a trauma anche modesto, sia lesioni tipicamente gravidiche (ectropion meccanico, aree di deciduosi pseudo-polipoidea o ulcerata) e sia lesioni preesistenti (polipi

mucosi, papillomi, ectopie, etc.). Raramente anche il cervicocarcinoma invasivo può manifestarsi, per il motivo anzidetto, con perdite ematiche proprio in g.

La diagnosi differenziale fra le varie forme di patologia cervicale emorragica si fonda sull'esame mediante *speculum* e, se possibile, sull'indagine colposcopica di cui la colpocitologia e eventualmente la biopsia mirata costituiscono in genere un utile complemento.

Le emorragie dal corpo dell'utero riconoscono varie cause a seconda del periodo di g. in cui si verificano.

Emorragie nella prima metà della gravidanza

Le condizioni morbose più comuni sono: l'aborto, la g. extrauterina e la mola vescicolare.

L'aborto (v.), nei suoi vari aspetti clinici (minaccia d'aborto, aborto in atto, aborto incompleto, aborto interno, aborto settico, aborto volontario), provoca perdite ematiche molto variabili da caso a caso: di solito esse sono irregolari e modeste nella minaccia, copiose e rutilanti nell'aborto in atto, scarse e nerastre nell'aborto incompleto. Si associano quasi sempre a dolori intermittenti in sede sovrapubica e lombosacrale, espressione clinica delle ritmiche contrazioni uterine.

G. extrauterina in evoluzione (v. GRAVIDANZA EXTRA-UTERINA): l'emorragia esterna è modesta e in genere compare dopo l'insorgenza del dolore, localizzato di solito alla fossa iliaca del lato corrispondente alla tuba sede di g. Il quadro clinico è però poco caratteristico e spesso non permette una facile diagnosi differenziale con la minaccia d'aborto e l'aborto interno. Solo in caso di rottura della tuba gravida, con conseguente emorragia interna, i sintomi dello shock emorragico e i segni clinici dell'emoperitoneo sono sufficientemente suggestivi per imporre la laparotomia d'urgenza.

La mola vescicolare (v.) è caratterizzata spesso da metrorragie ripetute e scarse, dovute a distacchi parcellari della mola. L'entità dell'emorragia solo in qualche caso appare imponente sin dal I mese, mentre solitamente va aumentando gradualmente fino a diventare addirittura drammatica nel caso si instauri una sindrome fibrinolitica. Assai spesso con il sangue vengono espulse le caratteristiche vescichette che rendono del tutto immediata la diagnosi.

La diagnosi differenziale si fonda essenzialmente su un'anamnesi accurata che ricerchi i fattori predisponenti all'una o all'altra forma: irregolarità del ciclo e soprattutto della fase luteinica, aborto ripetuto abituale, stati carenziali, tossici, infettivi, e traumi fisici depongono per l'aborto. Pregresse affezioni flogistiche e/o precedenti interventi chirurgici sugli organi pelvici e anche le endometriti da corpo estraneo, debbono piuttosto far supporre la g. ectopica.

L'esplorazione vaginale può evidenziare ipoplasia, malconformazione e malposizione uterina, fibromi e incontinenza cervico-istmica, che possono far propendere per una patologia abortiva. Depone, invece, per la g. extrauterina la palpazione di un utero con caratteri gravidici le cui dimensioni non corrispondano all'epoca di amenorrea, e il rilievo contemporaneo di una tumefazione annessiale molto dolente. Al contrario l'apprezzer un utero con volume maggiore a quanto comporterebbe la durata di amenorrea deve far sorgere il sospetto di mola vescicolare o di g. gemellare.

Il dosaggio quantitativo dell'HCG nelle urine delle 24 h, o nel plasma, con metodiche radioimmunologiche, mostra nella mola vescicolare valori generalmente molto più alti che nella g. in normale evoluzione. Una differenziazione fra mola vescicolare e g. gemellare può es-

sere effettuata mediante dosaggio plasmatico dell'ormone lattogeno placentare, generalmente aumentato nella seconda ma non nella prima.

L'ultrasonografia bidimensionale (B-scan) rappresenta uno dei mezzi più idonei per evidenziare la localizzazione in utero della camera ovulare e la presenza del caratteristico quadro « a tempesta di neve » presente nel contesto dell'utero (v. sopra: *ecografia in gravidanza*, col. 761).

La laparoscopia, qualora vi sia il sospetto di una g. extrauterina in evoluzione, consente di formulare una più sicura diagnosi prima di procedere a una laparotomia vera e propria. Questa metodica appare senz'altro da preferire alla puntura esplorativa del Douglas spesso di incerta interpretazione.

L'esame istologico, infine, eseguito su materiale spontaneamente espulso e asportato con revisione strumentale, dirime, anche se tardivamente, ogni dubbio.

Emorragie nella seconda metà della gravidanza

Queste emorragie possono essere dovute sia a cause banali quale ad es. l'espulsione del tappo mucoso cervicale all'inizio del travaglio, sia a condizioni morbose di maggiore gravità, quali la rottura d'utero, la placenta previa e l'*abruptio placentae*, condizioni nelle quali l'entità del sanguinamento può essere tale da portare rapidamente a grave shock emorragico. La prognosi, spesso infausta per il feto, può essere, in casi infrequenti per particolare gravità e/o per ritardo dell'intervento, riservata anche per la madre.

La placenta previa (v. PLACENTA) può manifestarsi con emorragie a esordio improvviso, solo talvolta riportabili a un trauma (coito o esplorazione vaginale), di entità variabile, recidivanti con frequenza del tutto irregolare. Il sangue è di colore rosso-vivo e la sua emissione, se la paziente non è in travaglio, non si accompagna generalmente a dolore.

L'*abruptio placentae* (v. PLACENTA) si presenta con quadri clinici variabili a seconda dell'entità del distacco. Le perdite ematiche dai genitali sono solitamente modeste, di colore rosso-scuro (sangue retroplacentare) e si accompagnano a dolori addominali e contrattura uterina prolungata. In caso di imponente emorragia interna, talvolta aggravata dal sovrapporsi della sindrome fibrinolitica, i sintomi dello shock sono evidenti e appaiono sproporzionati all'entità delle perdite ematiche dai genitali.

La rottura d'utero (v. sopra) si può a volte manifestare con emorragia esterna modesta di colore rosso-vivo, associata a sintomi generali apparentemente sproporzionati alla perdita visibile (anemia acuta e shock da ematoma del legamento largo e/o da emoperitoneo).

V. anche: PARTO; UTERO.

Diagnosi differenziale

Fattori predisponenti della placenta previa sono da considerare tutte le malconformazioni uterine, i fibromiomi del fondo, le endometriti pregresse, le g. ravvicinate, l'ipertensione, la gestosi, la sovradistensione uterina (polidramnio, gemellarità), gli stati carenziali (ac. folico). Una storia di trauma addominale generalmente depone per un'*abruptio placentae*, mentre il ricordo di pregressi interventi isterotomici, per miomectomia, taglio cesareo, etc., deve far pensare alla rottura d'utero specie in presenza di paziente multipara.

L'esame obiettivo si deve limitare all'esame con lo *speculum* che consente di escludere cause vaginali o cervicali e alla palpazione esterna. Questa permette talora di rilevare l'ipertono e il brusco aumento del volume del-

l'utero, caratteristici soprattutto dell'*abruptio placentae*, o di apprezzare parti fetali libere in addome tipiche della rottura d'utero. Invece l'esplorazione vaginale è pericolosa perché può provocare, in caso di placenta previa, una profusa emorragia, ed è indicata solo in casi nei quali sia possibile procedere al taglio cesareo d'urgenza.

Altre metodiche utili nella diagnosi differenziale sono l'ecografia, la scintigrafia placentare, il monitoraggio cardiocardiografico.

Bibliografia

- Carrera J. M., Dexeus S., Coupez F., *Testo-atlante di colposcopia*, 1977, Piccin, Padova.
 Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D., *Manuale di clinica ostetrica e ginecologica*, II, 1978, Universo, Roma.
 Rendina G. M., Lucrezio T., *Sindromi emorragiche e chirurgia ostetrica d'urgenza*, 1977, Universo, Roma.

ANTONINO LUCISANO

Patologia dell'amnio

Parallelamente al sempre maggiore interesse per la fisiologia del liquido amniotico (v. AMNIO), va crescendo anche l'interesse clinico per quelle variazioni di alcuni componenti del liquido amniotico che sempre più si associano a quadri di anomalie fetali e di malattie materne. Il dosaggio di alcuni di questi nel liquido amniotico — dalle α_1 -fetoproteine, alle lecitine, sfingomieline, creatinina, bilirubina, etc. — può essere di grande utilità per il clinico nella diagnosi delle condizioni fetali intrauterine. Analogamente le variazioni in eccesso (polidramnio) o in difetto (oligoidramnio) del volume del liquido amniotico rivestono per il clinico importanza notevole dal momento che spesso rivelano possibili anomalie e processi morbosi a vari livelli, materni e fetali.

Polidramnio

Questa condizione è definita come la presenza di una quantità eccessiva di liquido amniotico rispetto alle quantità fisiologiche per epoca di g. In genere si parla di polidramnio in presenza di una quantità di liquido superiore ai 3000 ml. Esiste una *forma acuta* di polidramnio, molto rara (1/10.000 g.), precoce, che s'instaura nel giro di poche ore o di giorni, con evoluzione rapida e tumultuosa; e una *forma cronica*, più frequente (1/1000 g.), più tardiva come epoca di comparsa, evolvendosi nel giro di alcuni giorni o addirittura di alcune settimane.

Per quanto concerne i segni clinici, rinviamo alla voce POLIDRAMNIO E OLIGOIDRAMNIO; in questa sede faremo solo cenno alle condizioni morbose cui spesso si associa il polidramnio. L'importanza del polidramnio, infatti, sta nella sua relativa e frequente associazione con anomalie fetali e placentari e con malattie materne. Nel 60% ca. dei casi con polidramnio non è possibile svelare patologia materna e fetale.

Il polidramnio si può instaurare in numerose condizioni malformative del feto, seguendo meccanismi patogenetici differenti a seconda della malformazione presente. Generalmente il polidramnio è presente nel 60% dei casi di anencefalia, probabilmente da poliuria fetale da deficit di ADH o da insufficiente deglutizione per inefficienza dei centri bulbari. Analogamente alterazioni del tratto intestinale, alcune comuni (quale l'atresia dell'esofago), altre più rare (quali l'astomia, la microgastria, la sinotia, l'ipoplasia mandibolare con compromissione esofagea, l'ernia diaframmatica) sono associate a polidramnio per evidente deficit di deglutizione. Ca. il 2-10% di feti apparentemente normali, partoriti da madre portatrice di polidramnio, presentano malformazioni del tratto intestinale. Infine un'associazione fre-

quente sembra essere quella con l'onfalocele, probabilmente su base trasudatizia.

Benché le malformazioni renali di solito si associno a riduzioni del liquido amniotico, sono anche riportati casi di neoplasia con ridotta capacità a concentrare l'urina e quindi poliuria e polidramnio. Meno chiare appaiono le relazioni fra polidramnio e malformazioni del polmone fetale, probabilmente dovute ad un inefficiente riassorbimento polmonare.

L'incidenza di polidramnio nel diabete mellito è estremamente variabile, con indici dall'1,5 al 66%. Possibili cause di polidramnio in pazienti diabetiche potrebbero essere l'aumentata osmolalità del liquido amniotico dovuta ad aumentata concentrazione di glicoso, inefficiente deglutizione, poliuria fetale. Frequente anche l'associazione fra polidramnio e g. gemellari dovuta a anastomosi arterovenosa tra i due sistemi vascolari placentari.

La prognosi del polidramnio è nettamente differente per la madre e per il feto. È senz'altro buona per la madre, salvo casi di particolare gravità che portano allo scompenso cardiaco, o casi di shock a seguito di drenaggio troppo rapido del liquido amniotico. Sono però frequenti i travagli distocici per ipotonia uterina, le anomalie del secondamento e l'atonia *postpartum*. Per il feto la prognosi è invece grave per la possibile prematurità e per le frequenti malformazioni.

Il trattamento consiste, nei casi secondari a malattie della madre, quali diabete, isoimmunizzazione, nella diagnosi precoce di polidramnio e nella terapia della malattia di base. Nei casi primitivi, qualora si escludano malformazioni fetali, si possono ottenere buoni risultati eseguendo ripetute asportazioni di quantità ridotte di liquido amniotico, avendo tuttavia l'accortezza di non scatenare un travaglio di parto. Inoltre l'asportazione massiva di liquido è controindicata anche perché causa, a volte, di collasso cardiocircolatorio della madre.

Oligoidramnio

Consiste in una riduzione notevole del liquido amniotico. È molto meno frequente del polidramnio, e spesso può passare inosservato, stante, praticamente, la mancanza di sintomi particolari. I quadri più severi di oligoidramnio si associano a quadri di malformazioni delle vie urinarie del feto, aplasia e grave displasia renale, e a lesioni ostruttive delle basse vie urinarie. Una condizione con effetti sovrapponibili sul feto è la rottura delle membrane in epoca precoce con amniorrea cronica. In queste condizioni, prodotte da differenti meccanismi patogenetici, le piccole quantità di liquido amniotico che rimangono presenti nel sacco non sono sufficienti a garantire al feto un'adeguata protezione contro i traumi dell'esterno né a consentirgli un'adeguata mobilità.

Nella patogenesi dell'oligoidramnio — per quanto tale ipotesi non sia ancora completamente chiarita — rientra anche il deficit di produzione del feto a livello urinario.

Gli effetti negativi dell'oligoidramnio si manifestano con alterazioni plastiche a livello craniofacciale, a livello degli arti (atteggiamento di iperflessione, scoliosi, piede torto, mani larghe con microdattilia), a livello polmonare (ipoplasia polmonare, tendenza a pneumotorace e pneumomediastino). Queste malformazioni, quando siano associate a lesioni renali, costituiscono la *sindrome di Potter*. Si ritiene che la causa primaria di questa sindrome sia la lesione renale che determina oligoidramnio e quindi il resto delle malformazioni secondarie.

In caso di precoce rottura delle membrane sono pre-

senti le alterazioni craniofacciali, le alterazioni degli arti, l'ipoplasia polmonare, ma mancano naturalmente le lesioni del tratto renale.

La prognosi è buona per la madre, spesso grave per il feto, specie nei casi in cui siano presenti malformazioni e prematurità. Al momento non si conoscono terapie valide a modificare il quadro dell'oligoidramnio.

Bibliografia

Perlman M., Levin M., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 115, 1119.
Wallenburg H. C. S., Wladimiroff J. W., *J. Perinat. Med.*, 1977, 6, 233.

EUGENIO PARLATI

Incontinenza cervicale

Malgrado non vi sia uno sfintere anatomico, l'istmo e l'orificio interno dell'utero hanno una funzione contenitiva durante la g. Assai spesso questa funzione può venir meno, quando vi siano precedenti anamnestici di interventi chirurgici sul collo uterino, o precedenti dilatazioni strumentali della cervice uterina a grosse parità. In ognuno di questi casi, avendosi una dilatazione dell'orificio uterino, si ha una notevole incidenza di aborti in parte nel I trimestre, ma caratteristicamente nel II trimestre di g. Malgrado il ruolo patogenetico di questa incontinenza sia estremamente chiaro e chiara sia la diagnosi nel corso di visita ostetrica, la prognosi può essere abbastanza riservata, perché non è sempre facile prevedere l'andamento della g., e la sua interruzione per aborto. Ciononostante viene ritenuta misura prudentiale estremamente valida quella di ricorrere a «cerchiaggio» della cervice uterina. Indicazioni consuete per l'intervento vengono considerate: due o più aborti anamnestici durante il II trimestre della g.; una dilatazione dell'orificio uterino interno ed esterno con sacco amniotico sporgente fino alla bocca dell'utero; infine la presenza, già nello stato non gravidico, di una pervietà spontanea e facile fino ad un dilatatore di Hegar n. 8.

Generalmente l'operazione si esegue all'inizio del IV mese lunare, fino alla XXVIII settimana di gestazione, a condizione che la *portio* sia ancora conservata, il sacco amniotico integro, e non vi siano emorragie. Generalmente viene usato un nastrino di plastica (mersilene) che è preferito ad un grosso filo di seta, col quale si possono osservare gravi intaccature del tessuto cervicale e amputazioni complete del collo.

Tecnica. - In anestesia generale, dopo aver preso i labbri anteriore e posteriore del collo uterino con pinza ad occhiello, si esercita una lieve trazione verso l'operatore. A ca. 3 cm di distanza dall'ostio uterino esterno si fa una piccola incisione trasversale interessando la parete della vagina e la fascia vaginale. Attraverso un Deschamps ci si insinua sotto la parete vaginale a destra e a sinistra sbucando posteriormente al collo uterino. Il nastrino di plastica infilato nell'occhiello del Deschamps viene riportato ad uscire in avanti ove viene anodato.

Poiché assai spesso la tecnica del cerchiaggio provoca delle contrazioni uterine è buona norma far precedere e far seguire l'intervento da un congruo periodo di riposo a letto con somministrazione di β -mimetici.

RED.

Immunizzazione maternofetale da incompatibilità Rh

Non ci soffermeremo sull'etiopatogenesi, sulla sintomatologia e sugli aspetti generali della malattia, per i quali si rimanda alla voce EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO; in questa sede verranno trattati solo alcuni peculiari aspetti della patogenesi, della diagnosi e della terapia.

Riassumiamo i più frequenti meccanismi che, nel caso di donna Rh-negativa, sono alla base di un processo di immunizzazione maternofetale Rh: a) errori trasfusionali basati sull'impiego di emazie non compatibili per gli antigeni del sistema Rh; b) aborti (da g. sia intra- che extrauterina), soprattutto se provocati e/o seguiti da revisione. L'aborto infatti assai spesso comporta un passaggio di emazie fetali nel circolo materno con una possibilità immunizzante calcolata dell'ordine del 4%, sempre che il prodotto del concepimento abbia raggiunto almeno la 30ª giornata dal concepimento, dal momento che, in epoche precedenti, non sembra essersi ancora formato l'antigene D nei tessuti embrionali; c) g.: nell'1% dei casi è stata notata la comparsa di emazie fetali nel circolo materno (evidenziabile con test di Kleihauer) e/o l'insorgenza di un'immunizzazione (il fenomeno è legato al passaggio di emazie fetali durante contrazioni uterine patologiche o in seguito a traumatismi); d) il parto: questa è ovviamente l'evenienza più frequente per il verificarsi dell'evento immunizzante. Dopo il parto, nel 50% dei casi si ritrovano emazie fetali nel circolo materno. Ciò dà conto dell'alta frequenza immunizzante che si aggira intorno all'8% in primigravide Rh-, ma AB0 compatibili, con feto Rh+. A queste cause patogenetiche, ben conosciute, possono essere aggiunti altri eventi di importanza patogenetica minore quali le emorragie maternofetali o l'esecuzione di amniocentesi.

Accenniamo ora alla teoria patogenetica dell'*idropo fetale* che presenta ancora molti elementi di dubbio. L'ipotesi tradizionalmente accettata prevede un'emolisi continua e progressiva nel tempo, comportante un'eritropoiesi compensatoria in sede ectopica, a livello epatico e splenico con immissione in circolo di eritroblasti. Se il danno provocato da questa eritropoiesi a livello epatico diventa cospicuo, il fegato non riesce più ad assolvere le sue normali funzioni metaboliche: ne consegue un'insufficiente produzione proteica in generale e albuminica in particolare. Verrebbe così ad instaurarsi il meccanismo che porta all'*anasarca fetale* (*idropo fetoplacentare*) aggravato dalla cardiomegalia e dallo scompenso circolatorio. L'aumento di volume del fegato determina inoltre un aumento della pressione a livello della vena cava inferiore e quindi un'ipertensione portale, con conseguente comparsa di ascite.

Nella pratica ostetrica il problema più importante è quello di saper riconoscere il momento in cui il feto, sicuramente o presumibilmente Rh positivo, stia per diventare idropico in utero, al fine di stabilire se occorra intervenire con una trasfusione intrauterina o se occorra fare avvenire il parto. In tal senso il test di Coombs indiretto fornisce indicazioni solo approssimative della gravità dell'anemia fetale, anche se il riscontro di titoli elevati, o elevantisi nel tempo, possa giustamente far sospettare un aggravamento di questa. Da ciò l'importanza che riveste la valutazione spettrofotometrica o chimica della bilirubina contenuta nel liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi. Con questa metodica si può evidenziare, a partire dalla XXVIII settimana ca., l'entità dell'emolisi dei globuli rossi fetali (Bevis, 1953; Lilley, 1961; Freda, 1963).

I valori trovati consentono la realizzazione di un grafico che correla la densità ottica del liquido amniotico (dovuta alla presenza di pigmenti biliari), le diverse settimane di gestazione e la gravità dell'anemia fetale: esso rappresenta ancora uno degli ausili fondamentali per la diagnosi dell'immunizzazione maternofetale e del suo andamento (v. AMNIO, I, col. 1545; figg. 3 e 4).

La cardiocardiografia (v. sopra, col. 753) può essere considerata una metodica ausiliaria per la diagnosi di anemia fetale: è stato infatti visto come in tal caso vi possa essere un'alterazione del ritmo cardiaco e l'apparizione del cosiddetto ritmo sinusoidale. Altri test dinamici quali la valutazione di funzionalità placentare con DHA oppure con test da carico con PAI, così come la stessa determinazione dell'estriolo e dell'HCS, sono di relativo

aiuto, ma trovano comunque utilizzazione in una valutazione generale delle condizioni cliniche fetali.

La valutazione della gravità di questa anemia fetale e la valutazione delle condizioni cliniche, osservate specificamente con i test ostetrici di sofferenza fetale cronica, e infine la valutazione delle possibilità di sopravvivenza perinatale, sono i criteri che condizionano, in ultima analisi, le scelte del medico facendo prevalere ora la decisione di eseguire la trasfusione intrauterina, ora la decisione di indurre il parto prematuro o di continuare la g.

Terapia

1. *Terapia immunosoppressiva.* - Studiata attorno agli anni '70, ha dato risultati negativi.

2. *Plasmaferesi.* - Lo scopo principale di questa terapia è quello di riuscire a sottrarre dal sangue materno gli anticorpi circolanti. Viene generalmente praticata in un'epoca precoce di g., quando esista un titolo elevato di IgG anti-D, rilevato dal test di Coombs indiretto, qualora non sia ancora possibile, data l'epoca gestazionale, ottenere i valori spettrofotometrici della bilirubina contenuta nel liquido amniotico. Le esperienze pubblicate fino ad oggi depongono per concrete prospettive terapeutiche a condizione che si disponga di cospicui quantitativi di plasma necessari per compensare la perdita proteica che consegue alla sottrazione di volumi plasmatici che sono dell'ordine di decine di litri nel corso dell'intera g. Qualora si intenda utilizzare questa tecnica, i rischi sono soprattutto quelli di trasmissione di epatite virale legata all'elevato numero di unità di plasma necessario per sostituire i prelievi. Tenuto conto dei costi elevatissimi e del grave rischio sopraccennato, sembra per ora opportuno applicare la plasmaferesi esclusivamente a pazienti con anamnesi ostetrica indicativa di gravissima isoimmunizzazione e il cui partner sia omozigote per il D.

3. *Trasfusione intrauterina.* - Sono stati a tutt'oggi abbandonati i tentativi di exsanguino-trasfusione fetale in utero a cielo aperto: tutti hanno infatti dato esito a parti prematuri con morte fetale. Pertanto l'unica tecnica tuttora valida rimane la trasfusione intrauterina, effettuata sotto controllo radiografico con intensificatore di brillantezza. Questo intervento si basa sulla possibilità che il feto assorba le emazie introdotte nella propria cavità peritoneale, tramite i linfatici peritoneali, riversandole nel dotto linfatico destro ed immettendole successivamente nel proprio circolo ematico (Lilley). Per eseguire la trasfusione intrauterina è necessario praticare preventivamente un'amniocentesi e iniettare in amnio una sostanza radiopaca liposolubile, col duplice intento di visualizzare il soma fetale, sul quale viene ad adagiarsi il mezzo di contrasto, e l'intestino fetale reso visibile per ingestione, da parte del feto, del mezzo di contrasto presente nel liquido amniotico. È indispensabile anche una preliminare localizzazione della placenta mediante ecografia o placentografia con isotopi. Raggiunto con l'ago l'addome fetale, si inietta il mezzo di contrasto e si osserva se si sia raggiunta la cavità peritoneale del feto. A questo punto si trasfonde una quantità di globuli rossi concentrata e deplasmata (pappa di globuli rossi) che varia a seconda dell'epoca fetale. È da evitare la somministrazione di una quantità eccessiva di globuli rossi, la quale potrebbe ostacolare il circolo fetale, per compressione sia vasale che cardiaca e per sollevamento diaframmatico, con conseguente morte del feto. Durante la trasfusione intrauterina è opportuno il monitoraggio del battito cardiaco fetale così come è utile usare un manometro per evitare di superare una pressione intraddominale fetale di 10 mmHg. La paziente deve inoltre essere

trattata con β -mimetici per evitare eventuali contrazioni uterine. Il rischio legato alla trasfusione intrauterina è relativamente basso per la madre, sovrapponibile a quello dell'amniocentesi. I traumatismi ad organi fetali sono diventati sempre più rari, soprattutto con l'affinamento delle tecniche radiologiche: la morte fetale in seguito a trasfusione è diventata evento eccezionale da quando vengono usati globuli rossi concentrati. Poiché i feti per i quali è indicata la trasfusione intrauterina andrebbero incontro a morte intrauterina, ogni rischio fetale legato alla tecnica appare accettabile (la mortalità è scesa, secondo alcune statistiche recenti, a valori molto bassi, dell'ordine dell'1,5%). Anche la morbidità fetale legata all'inevitabile somministrazione di radiazioni, non trova riscontri significativi in letteratura.

Per la trattazione della profilassi della immunizzazione maternofetale nell'ambito del sistema Rh, si rinvia alla voce EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1472).

Bibliografia

- Bock J. E., *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.*, 1976, 53, 7.
Bowman J. M., *Lancet*, 1976, 1, 421.
Isbiter J. P., *Vox Sang.*, 1977, 33, 353.
Pole G. J., *Scott. Med. J.*, 1975, 20(4), 168.
Pole G. J., *Br. Med. J.*, 1977, 1, 1185.
Robertson J. G., *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 83, 694.
Robertson J. G., in Fairweather D. V. I., Eskes T. K. A. eds., *Amniotic Fluid. Research and Clinical Application*, 1978, 2 ed., Excerpta Medica, Amsterdam, p. 165.

GIUSEPPE GIOELE GARZETTI

EMBRIOFETOPATIE E GRAVIDANZA

SOMMARIO

CENNI SULLE PRINCIPALI CAUSE DI EMBRIOFETOPATIE II DI MALFORMAZIONI	col. 898
EMBRIOFETOPATIE DI ORIGINE INFETTIVA	col. 903
Infezioni virali (col. 903): Introduzione. - Rosolia congenita. - Infezione congenita da Cytomegalovirus. - Infezioni congenite da virus Herpes simplex e Coxsackie. - Infezioni batteriche (col. 910): Listeriosi congenita. - Infestazioni (col. 911): Toxoplasmosi congenita.	
FARMACI II GRAVIDANZA	col. 913
INTOSSICAZIONI ESOGENE	col. 918

CENNI SULLE PRINCIPALI CAUSE DI EMBRIOFETOPATIE II DI MALFORMAZIONI

Durante lo sviluppo intrauterino, dell'embrione prima e del feto poi, possono agire molteplici fattori capaci di determinare nel prodotto del concepimento malattie, lesioni o malformazioni, in alcuni casi compatibili con il proseguimento dello sviluppo, in altri di gravità tale da determinarne l'arresto (aborto, morte intrauterina del feto).

Tali fattori comprendono:

1) la costituzione genetica della madre e del padre e soprattutto il rapporto tra le due costituzioni;

2) la costituzione genetica fetale (aberrazioni cromosomiche, malattie ereditarie autosomiche dominanti, malattie ereditarie autosomiche recessive, malattie legate al sesso, etc.);

3) la situazione fisiopatologica della madre (età, malattie infettive, eclampsia, diabete, tireotossicosi, alcolismo, malattie autoimmuni, etc.);

4) i rapporti maternofetali ed eventualmente fetofetali (ad es., assenza di una delle arterie ombelicali; attorcigliamento del cordone ombelicale; briglie amnio-

tiche; gemellarità; prematurità e postmaturità fetale; rapporti immunologici peculiari, come nella malattia emolitica del neonato; etc.);

5) fattori esogeni che non colpiscono o colpiscono solo in parte la madre ma agiscono sul prodotto del concepimento (soprattutto radiazioni ionizzanti e farmaci).

È opportuno distinguere tra *fattori cosiddetti genetici* della patologia embrio-fetale (intesi in senso lato, non necessariamente cioè ereditari) e *fattori metagenetici*, cioè quei fattori che dipendono dall'ambiente in cui il nuovo essere si va sviluppando. I fattori metagenetici vengono a loro volta distinti in *fattori endogeni* e *fattori esogeni*.

Tra i *fattori endogeni* enumerano le malattie proprie della g. (ad es. il polidramnio, l'oligoidramnio, la g. protratta, l'isoimmunizzazione materno-fetale, la placenta previa); le malformazioni dell'utero; le neoplasie uterine e le malattie della madre (diabete, ipertiroidismo, etc.).

I fattori esogeni vengono suddivisi a loro volta in *fattori infettivi*, *fattori nutritivi*, *fattori fisici* (radiazioni ionizzanti, lesioni traumatiche), *fattori chimici* (ad es. intossicazione da piombo, benzolo, fosforo; alcolismo, tossicomanie, tabagismo; farmaci).

Un breve cenno va fatto ai rapporti tra embrio-fetopatie e malformazioni: va prima di tutto precisato che le malformazioni congenite non comportano necessariamente un'etiologia ereditaria.

Le malformazioni mostrano una notevole variabilità, sia nel tipo che nelle cause, ma tutte si realizzano attraverso un errore di sviluppo nel corso della vita intrauterina. Se si considerano la notevole complessità dello sviluppo, l'azione dei geni, l'influenza dei fattori ambientali (nonché, a volte, la loro reciproca interazione), si comprende come un perturbamento di questi delicati processi possa con relativa facilità produrre un difetto di sviluppo.

Nell'ambito delle *malattie genetiche capaci di dare malformazioni*, occorre distinguere quelle costituite dalle malattie ereditarie propriamente dette da quelle connesse con le aberrazioni cromosomiche (v. CROMOSOMA; GENETICA UMANA).

Lo studio delle malattie genetiche ha riportato molti successi in questi ultimi anni consentendo di sviluppare la *consulenza genetica* per corrispondere alle esigenze d'informazione e di aiuto delle famiglie portatrici di malattie ereditarie (v. GENETICA UMANA e relativo quadro sistematico; VI, 2395; 2429). Secondo Fraser « la consulenza genetica si occupa dei problemi umani derivanti dalla presenza di una malattia genetica » del rischio che essa compaia in una famiglia ».

Ma per quanto concerne la g., la consulenza genetica ha raggiunto una particolare « concreta dimensione » attraverso la *diagnosi prenatale* mediante *amniocentesi* (con gli esami ad essa connessi: determinazione del cariotipo, dosaggio dell' α_1 -fetoproteina, studio del sangue fetale per la diagnosi di emoglobinopatie, ricerca del virus della rosolia nel liquido amniotico, dosaggio della bilirubina amniotica, dosaggio delle lecitine e sfingomieline, etc.; v. AMNIO, *amniocentesi*; v. sopra: *amniocentesi*, col. 770; v. anche: CARIOTIPO; CROMOSOMA; GENETICA UMANA; PRENATALE DIAGNOSI); per alcune malattie è possibile cioè accertare se un determinato feto è malato o no (se, ad es., è affetto da un'aberrazione cromosomica o da una malattia del metabolismo), o di saperlo ad uno stadio precoce della vita fetale (di solito intorno alla XVI settimana e non oltre la XX) così da consentire un *aborto selettivo* del feto che presenti ad es. una malattia biochimica o una malformazione (tab. XV).

TAB. XV. ALCUNI DIFETTI GENETICI DEI QUALI È POSSIBILE LA DIAGNOSI PRENATALE

(da J. S. Thompson e M. W. Thompson*)

Diagnosi prenatale attualmente possibile o già attuata	Diagnosi prenatale potenzialmente possibile in un prossimo futuro
<i>Difetti del metabolismo degli aminoacidi</i>	
argininosuccinicaciduria cistinosi omocistinuria ipervalinemia malattia con urine a sciroppo d'acero (leucinosi) aciduria metilmalonica deficienza dell'ornitina- α -cheto-acido transaminasi	citrullinemia iperlisinemia altre
<i>Difetti del metabolismo dei carboidrati</i>	
malattia con accumulo di glicogeno (tipi II, III, IV) galattosemia mannosidosi deficienza del G6PD mucopolisaccaridosi sindrome di Hunter sindrome di Hurler sindrome di Scheie	fucosidosi deficienza di piruvato decarbossilasi mucopolisaccaridosi sindrome di Maroteaux-Lamy sindrome di Morquio sindrome di Sanfilippo
<i>Difetti del metabolismo dei lipidi</i>	
morbo di Fabry morbo di Gaucher gangliosidosi GM ₁ (generalizzata) GM ₂ (morbo di Tay-Sachs) leucodistrofia metacromatica morbo di Niemann-Pick morbo di Refsum	
<i>Malattie monofattoriali varie</i>	
sindrome di Lesch-Nyhan deficienza di fosfatasi acida lisosomale xeroderma pigmentoso emoglobinopatie emofilia distrofia muscolare tipo Duchenne	acatalasemia sindrome di Chédiak-Higashi porfiria eritropoietica congenita fibrosi cistica (mucoviscidosi) oroticaciduria
<i>Aberrazioni cromosomiche</i>	
quelle individuate mediante esame del cariotipo (ad es. sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, sindrome di Turner, etc.)	
<i>Malformazioni congenite</i>	
quelle riconoscibili mediante radiografia (ad es. anomalie di sviluppo degli arti; anencefalia); ecografia (ad es. anencefalia); esame del liquido amniotico (ad es. determinazione dell'aumento dell' α_1 -fetoproteina nella spina bifida)	quelle riconoscibili mediante fetoscopia

* Basata su Milunsky e coll. (1970), Clow e coll. (1973) e altre fonti. La descrizione dei difetti biochimici elencati è reperibile in McKusick (1971), e in Stanbury *et al.* (1978). La tabella è stata inoltre leggermente modificata e aggiornata dalla Redazione.

Oltre all'amniocentesi, nella diagnosi prenatale si può far ricorso alle seguenti tecniche:

a) impiego degli ultrasuoni (*ecografia*) i quali consentono di identificare durante il II trimestre alcune gravi malformazioni (anencefalia soprattutto; la spina bifida non viene invece identificata con l'ecografia, ma con la ricerca nel liquido amniotico dell' α_1 -fetoproteina). Si ricorda che l'ecografia permette inoltre di eseguire l'amniocentesi con particolare sicurezza in quanto consente di individuare la posizione nell'utero della placenta e del feto; v. sopra: *ecografia in gravidanza*, col. 761.

b) *radiografia diretta*: consente soprattutto l'identificazione di anomalie di sviluppo di arti, dell'anencefalia, dell'idrope fetale, etc.; per il rischio di danneggiare il feto con le radiazioni, tale indagine deve essere praticata con grande prudenza, come del resto l'amniografia;

c) *amniografia* previa introduzione di mezzi di contrasto radiopachi: particolarmente importante nella diagnosi della malattia emolitica del neonato, dell'anencefalia e della spina bifida (v. sopra, *amniografia*, col. 806);

d) *fetoscopia*: consente, mediante il fetoscopio a fibre ottiche, la visualizzazione diretta del feto in utero; è una tecnica ancora non a punto che, per i gravi rischi che comporta, trova molto raramente impiego clinico, se non nei casi in cui si richieda l'aborto selettivo; recentemente la fetoscopia è stata, però, utilmente impiegata, per giungere alla diagnosi prenatale dell'emofilia (cfr. Firshein, 1979; Mibashan, 1979) e della distrofia muscolare tipo Duchenne (cfr. Emery, 1979); (v. sopra: *fetoscopia*, col. 810).

Le seguenti situazioni costituiscono indicazione per l'esecuzione della diagnosi prenatale:

- a) precedente prole con trisomia;
- b) genitori portatori di traslocazione cromosomica, soprattutto se da parte della madre;
- c) età materna superiore ai 40 anni;
- d) genitori entrambi portatori di geni autosomici recessivi per malattie del metabolismo che possano essere diagnosticate prima della nascita;
- e) determinazione del sesso del feto, in caso di genitore portatore di malattie legate al sesso (ad es. emofilia);
- f) precedente prole con anencefalia, spina bifida, idrocefalo.

Dalla diagnosi prenatale deve essere tenuta distinta la *diagnosi precoce* di anomalie congenite, essenziale in alcune malattie genetiche del ricambio in cui è possibile il trattamento (ad es. fenilchetonuria [v.]). L'argomento pertanto non concerne la g.: esso viene svolto nelle voci GENETICA UMANA (dal quadro sistematico della quale è possibile ricavare l'indicazione degli esponenti delle diverse malattie); NEONATO; PERINATALE PATOLOGIA.

Per quanto concerne le cause ambientali di malformazioni congenite occorre tener conto dell'epoca in cui agiscono: se durante la blastogenesi (fin al 18° giorno dopo la fecondazione), durante l'organogenesi (dal 19° al 45° giorno), durante il periodo embrionale (dal 45° al 90° giorno), o infine durante quello fetale propriamente detto (oltre il 90° giorno dopo la fecondazione).

Il periodo dello sviluppo nel quale l'agente teratogeno agisce è di grande importanza anche in funzione della gravità del danno prodotto: la rosolia (che verrà ampiamente trattata più sotto) costituisce al riguardo un esempio emblematico. Per es., durante la segmentazione le aggressioni forti determinano la morte della blastocisti; le deboli possono non lasciare traccia in quanto i blastomeri conservano tutta la loro totipotenzialità iniziale riparando o rimpiazzando le cellule lese. Il periodo successivo, organogenetico, è il più delicato ed è quello della massima sensibilità teratogena in ragione della rapida morfogenesi. Il tipo di malformazione dipende

dall'organo più vulnerabile al momento dell'esposizione all'agente, ogni organo o sistema avendo un suo periodo critico di suscettibilità (v. EMBRIOPATIE E FETOPATIE). D'altra parte gli stessi agenti teratogeni attaccano preferenzialmente questo o quell'organo.

Durante il periodo fetale, la suscettibilità agli agenti teratogeni diviene quasi trascurabile e solo permane per l'apparato genitale e per il S.N.C. Le malformazioni che possono verificarsi in questo periodo risulteranno soprattutto da cause meccaniche, come ad es. piedi torti, torcicollo congenito, aplasia dell'angolo del mascellare, alcune amputazioni di arti e, in parte, la lussazione congenita dell'anca.

In questo capitolo non affronteremo il problema delle embriofetopatie dovute a malattie ereditarie e/o a fattori genetici, per il quale si rimanda alla voce GENETICA UMANA (VI, 2395) e alle voci relative di cui è possibile trovare i rinvii, utilizzando il quadro sistematico della voce suddetta.

Le embriofetopatie legate all'introduzione di farmaci vengono illustrate nelle voci EMBRIOFETORIA; EMBRIOPATIE E FETOPATIE; e nel capitolo *farmaci e gravidanza* di questa stessa voce (col. 913).

Al problema delle intossicazioni esogene in g. si farà cenno a col. 918 (v. sotto: *intossicazioni esogene*).

Per quanto concerne l'azione delle radiazioni ionizzanti sulla gestante, sull'embrione e sul feto, si rinvia al capitolo *radiodiagnostica in gravidanza* col. 780, e alle voci ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA, *irradiazione prenatale* (II, 1528); EMBRIOFETORIA (V, 1192); RADIOBIOLOGIA.

Per quanto concerne le embriofetopatie connesse con le malattie della madre (infezioni escluse, per le quali v. sotto, col. 903) si rinvia, oltre che alla voce EMBRIOPATIE E FETOPATIE, a quanto detto nei precedenti capitoli di questa stessa voce, *malattie in gravidanza*, col. 812 e *patologia ostetrica*, col. 880.

Bibliografia

- Belton H., Meyer P., *Prenatal and Neonatal Screening Tests of Neurologic Disorders*, in Thompson R. A., Green G. R. eds., *Pediatric Neurology and Neurosurgery*, 1978, Medical Scientific Book, Jamaica, N. Y.
- Clow C. L., Fraser F. C. et al., *Prog. Med. Genet.*, 1973, 9, 159.
- Davis B. D., *Science*, 1970, 170, 1279.
- Emery A. E. H., *Antenatal Diagnosis of Genetic Disease*, 1973, Churchill Livingstone, Edinburg, London.
- Emery A. E. H. et al., *Lancet*, 1979, 1, 847.
- Epstein C. J., *Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders*, in Stollerman G. H., *Advances in Internal Medicine*, 1975, 20, 325, Yearbook, Chicago.
- Fairweather D. V. I., Eskes T. K. A. eds., *Amniotic Fluid. Research and Clinical Application*, 1978, 2 ed., Excerpta Medica, Amsterdam.
- Firshein S. I. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 937.
- Friedman T., *Sci. Am.*, 1971, 225, 34.
- Galjaard H., *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1976, 16, 453.
- Golbus M. S., *The Prenatal Diagnosis of Genetic Defects*, in Caplan R. M., Sweeney W. J., *Advances in Obstetrics and Gynecology*, 1978, Williams & Wilkins, Baltimore.
- Golbus M. S. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 157.
- Levitan M., Montagu A., *Textbook of Human Genetics*, 1977, 2 ed., Oxford Univ. Press, New York.
- Littlefield J. W., Degrouchy J. eds., *Birth Defects*, 1978, Excerpta Medica, Amsterdam.
- Mibashan R. S. et al., *Lancet*, 1979, 1, 1309.
- Milunsky A., *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 377.
- Milunsky A., Littlefield J. W. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1970; 283, part I, 1370; part II, 1441; part III, 1498.
- Motulsky A. G. et al., *Birth Defects*, 1971, 7, 22.
- Nadler H. L., *J. Pediatr.*, 1969, 74, 132.
- Persaud T. V. N., *Prenatal Pathology. Fetal Medicine*, 1979, Thomas, Springfield.
- Stanbury J. B. et al., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
- Thompson J. S., Thompson M. V., *La genetica in medicina*, 1977, UTET, Torino.
- Valenti C., *La Ricerca*, 1971, 1, 443.

RED.

EMBRIOFETOPATIE DI ORIGINE INFETTIVA

Infezioni virali

Introduzione

Il problema delle embriofetopatie virali connesse con infezioni della gestante è stato valutato solo recentemente nella sua importanza e complessità, anche se da oltre un trentennio è noto che le infezioni contratte durante la vita intrauterina sono all'origine di una cospicua parte delle morti fetali e perinatali e di numerose malformazioni apprezzabili alla nascita « in tempi successivi dello sviluppo del bambino.

L'infezione primaria materna, manifesta o subclinica, si trasmette al figlio per via ematica transplacentare, anche se si ammette che, occasionalmente, l'invasione dei tessuti fetali possa avvenire in seguito a trasmissione per contiguità di un'infezione delle mucose genitali materne.

L'infezione fetale può portare a danni di diversa entità, manifestandosi con morte intrauterina e aborto, con mortalità perinatale, oppure con la nascita di un bambino prematuro o a termine che potrà presentare, isolatamente o variamente associati, difetti congeniti, ritardi di crescita e segni di malattia in atto (tab. XVI). D'altra parte, l'infezione embriofetale può risolvere senza danni e il neonato potrà apparire ed essere in effetti un bambino normale, non più infetto. Nel caso di infezione presente e attiva alla nascita, questa, in genere persistente, può manifestarsi sia come malattia grave, con impegno poliorganico, sia con i caratteri di una malattia indistinguibile dalla forma clinica usuale del bambino o dell'adulto, oppure può decorrere in forma subclinica.

L'espressione dell'infezione virale, durante i vari stadi

dello sviluppo embrionale e della vita fetale, è condizionata dalle speciali modalità di trasmissione dell'infezione stessa, dalle caratteristiche proprie delle cellule e dei tessuti in via di sviluppo e dalle condizioni immunitarie dell'organismo. Infatti, l'infezione embriofetale si realizza, di regola, per via ematogena, in occasione dell'arrivo a livello placentare dell'agente infettante durante una fase viremica dell'infezione primaria materna, mentre la reinfezione di una gestante dotata di titoli anticorpali anche bassi, non comportando gittate viremiche rilevabili, non sarebbe in grado di nuocere all'embrione. Il meccanismo d'infezione ematogena, nettamente diverso da quelli che caratterizzano le infezioni dell'adulto (localizzazione primaria alla porta d'ingresso, successiva diffusione viremica, localizzazione secondaria, etc.) rende conto, almeno in parte, dell'interessamento nel nascituro di organi e apparati comunemente non colpiti. D'altra parte, si conosce la particolare suscettibilità delle cellule embrionali o fetali ad alcune infezioni virali: numerosi esempi sperimentali testimoniano della differente sensibilità cellulare a espressioni patologiche di infezioni virali contratte in diverse età della vita, in relazione forse alla presenza temporanea di recettori specifici in cellule di tessuti successivamente non più infettabili. Il basso livello di maturità immunitaria dell'embrione e del feto contribuisce infine a favorire l'espressione sistemica, la gravità e la persistenza di malattie infettive caratteristicamente localizzate, benigne e di rapida risoluzione.

La maggior parte degli effetti teratogeni dovuti alle infezioni virali contratte in g., è collegata con l'azione del virus durante la fase embrionale organogenetica dello sviluppo dell'individuo, quando la normale morfogenesi può venire interrotta o sovvertita. Infezioni virali

TAB. XVI. INFEZIONI VIRALI ASSOCIATE CON MALFORMAZIONI EMBRIOFETALI, ABORTO, MALATTIE CONNATALI

Virus	Embriofetopatie malformative	Aborto	Manifestazioni infettive
Rosolia	cataratta, sordità, cardiopatie, microcefalia, ritardo psicomotorio, difetti immunitari	+	« sindrome rubeolica generalizzata » (epatite, porpora trombocitopenica, lesioni ossee, miocardite, polmonite, encefalite)
Citomegalico	microcefalia, ritardo mentale, sordità, microftalmia, retinopatia	+	epatosplenomegalia, ittero, calcificazioni cerebrali, encefalite, polmonite, trombocitopenia, anemia
Herpes simplex	microcefalia, microftalmia, retinopatia	—	infezione generalizzata con sequele neurologiche e/o coriorretinite
Coxsackie	cardiopatie	—	encefalo-miocardite
Varicella-zoster	malformazioni oculari, difetti di sviluppo degli arti (?)	—	varicella connatale
Influenza	malformazioni S.N.C. (?)	±	—
Parotite	fibroelastosi endocardica (?)	+	—
Morbillo	—	+	morbillo connatale
Vaiolo	—	+	vaiolo connatale
Vaccino	—	+	vaccinia connatale
ECHO	—	—	diarrea neonatale
Polio	—	+	poliomielite connatale
Epatite	—	—	epatite connatale

possono però intervenire anche durante fasi avanzate dello sviluppo fetale, quando le modificazioni evolutive più salienti che caratterizzano l'organogenesi sono già avvenute: in questo caso, il virus produce lesioni su organi già formati che, tuttavia, possono apparire alla nascita stabilmente alterati, al punto da rendere difficile la distinzione con le malformazioni congenite in senso proprio, correlate cioè con alterazioni di sviluppo embrionale degli organi. Un danno fetale in corso d'infezione materna può derivare indirettamente anche da alterazioni placentari causate da infezioni virali che risparmino il feto stesso; l'alterazione placentare può essere di tale rilievo da provocare la morte del prodotto del concepimento. D'altra parte, non tutte le infezioni fetali sono associate ad un'evidente lesione infettiva placentare, dal momento che è provata per alcuni virus la capacità di attraversare la placenta senza produrre in essa alterazioni. Alcune infezioni da virus potrebbero indurre effetti mutageni e, teoricamente, intervenire in una fase estremamente precoce del concepimento, a monte dello sviluppo embrionale; ma evidenze di questo tipo riguardano esclusivamente la patologia sperimentale o non saranno considerate in questa sede.

Per ragioni pratiche di esposizione, in questo capitolo saranno definiti congeniti tutti quei difetti o malformazioni che siano riscontrabili alla nascita in relazione con un'infezione intrauterina.

Nella tab. XVI sono elencati i virus associati con embriofetopatie malformative, con aborto e con manifestazioni infettive connatali; tra questi, il virus rubeolico rimane la principale causa di morti fetali e di malformazioni congenite, anche se una definita importanza rivestono altri virus quali *Cytomegalovirus*, il virus *Herpes simplex*, i virus *Coxsackie B*.

Rosolia congenita

L'infezione rubeolica, causa di malattia lieve nel bambino e di affezione appena più rilevante nell'adulto, fu indicata come causa di gravi malformazioni congenite dall'oculista australiano N. M. Gregg. Egli associò, nel 1941, l'osservazione di numerosi casi di cataratta congenita con un fattore infettivo comune, quale l'epidemia rubeolica verificatasi in quel tempo. Le moderne conoscenze di ordine patogenetico sono state ampliate solo a partire dal 1962, con l'isolamento del virus, e, successivamente, nel 1967, con il riconoscimento delle sue proprietà emoagglutinanti e la conseguente realizzazione di un test di dosaggio anticorpale di pratica attuazione, l'emoagglutino-inibizione [EAI]. V. anche: ROSOLIA.

L'infezione placentare, che occorre in coincidenza con la viremia materna, si verifica nel corso della seconda settimana dal contagio, prima ancora, quindi, che si sviluppi l'esantema o all'inizio di questo. L'infezione coriale determina la diffusione viremica e/o la disseminazione di emboli settici nell'organismo in via di sviluppo. L'infezione embriofetale è caratterizzata in genere da un andamento «cronico», con persistenza di replicazione virale, evidenziabile, dopo la nascita, attraverso la dimostrazione dell'eliminazione urinaria e nasofaringea del virus, protratta per molti mesi, e attraverso la possibilità di isolare il virus dal cristallino fino al 2° anno di vita. Il danno fetale può interessare i tessuti derivati da tutti i foglietti embrionali e risulta dal sommarsi di alterazioni citopatiche, che determinano lisi cellulare, e di infezione cellulare persistente, che può causare alterazioni cromosomiche e rallentamento del ciclo replicativo cellulare.

In relazione all'età di sviluppo in cui l'infezione avviene, si distinguono un'embriopatia e una fetopatia rubeolica;



Fig. 78. Sindrome di Gregg: cataratta congenita bilaterale. (Fotografia di A. Windorfer, in Th. Luthardt, *La Ricerca*, 1973).

la prima è desumibile dall'osservazione delle lesioni occorse nella fase organogenetica (malformazioni oculari, cardiache, uditive, etc.), la seconda è definita come vera malattia sistemica del feto, a carattere evolutivo, evidente e persistente anche dopo la nascita. In realtà, queste due sindromi risultano spesso associate nel quadro generale della rosolia congenita.

Il pericolo di malformazioni congenite è limitato quasi esclusivamente alle infezioni contratte durante i primi 3 mesi di gestazione. Indagini retrospettive indicano l'esistenza di rischio fetale nel 20-80% dei casi di infezione materna, ma studi prospettivi, condotti in modo sistematico, seguendo g. con rosolia accertata con prove di laboratorio, indicano, invece, che le malformazioni direttamente evidenziabili sarebbero limitate al 10-30% dei casi, con percentuali praticamente trascurabili qualora l'infezione materna occorra dopo il III mese di gestazione.

La rosolia congenita esita in aborto, natimortalità o mortalità perinatale nel 15% ca. delle infezioni embriofetali. Qualora l'infezione colpisca l'embrione tra la IV e la VI settimana di sviluppo, essa può determinare, nel 50% ca. dei casi, lesioni oculari, quali cataratta, spesso bilaterale (fig. 78), retinopatia, glaucoma e opacità corneali. Tra la IV e la X settimana di sviluppo, la rosolia può produrre, nell'80% ca. dei casi, malformazioni cardiache come dotto arterioso pervio, difetti settali, stenosi dell'arteria polmonare e tetralogia di Fallot. Se l'infezione avviene tra l'VIII e la XIII settimana, si potranno evidenziare, nel 30% dei casi, lesioni dell'apparato uditivo, consistenti prevalentemente in sordità di tipo percettivo, di solito non totale. Più raramente, e variamente associate con le lesioni principali sopraelencate, si verificano microcefalia, idrocefalo, anomalie dentarie, ostruzioni e atresie dell'apparato digerente, alterazioni genitali e cutanee, in particolare dei dermatoglifi.

La fetopatia rubeolica, malattia sistemica, è evidenziabile alla nascita sotto forma di sindrome rubeolica generalizzata, caratterizzata da manifestazioni ematologiche, ossee e viscerali. Trombocitopenia, associata a diminuzione dei megacariociti midollari, è presente nel 60-70% dei casi, e si manifesta già nelle prime 24 h di vita; petecchie ed ecchimosi si presentano con carattere recidivante, esaurendosi in genere nel corso del I mese di vita. Anemia, di tipo emolitico, apprezzabile tra la II e la IV settimana di vita, può durare parecchi mesi e si associa frequentemente con epatosplenomegalia.

Le manifestazioni ossee (30-40% dei casi) costituiscono soltanto un reperto radiologico e consistono di zone chiare e zone radiopache disposte a bande longitudinali, localizzate nelle metafisi delle ossa lunghe, più spesso in corrispondenza dell'estremità distale del femore e della prossimale della tibia; queste alterazioni sono apprezzabili precocemente e scompaiono entro il III mese di vita. Il neonato potrà inoltre presentare, con varia incidenza, epatite itterigena neonatale a prevalente impronta colostatica, compromissione miocardica con quadro d'insufficienza ventricolare sinistra, polmonite interstiziale, meningoencefalite, nefrite cronica interstiziale.

È comunemente accettato che, anche quando le alterazioni della fetopatia rubeolica, evidenti o appena accennate, siano completamente regredite, il bambino possa presentare ritardi di crescita e di evoluzione intellettuale. Inoltre, ritardi di sviluppo psicofisico si verificherebbero anche in bambini nei quali l'infezione congenita non si è resa per altro evidente se non attraverso la dimostrazione di laboratorio di una condizione di infezione pregressa e persistente.

Sul piano prognostico la rosolia congenita deve essere guardata sempre con preoccupazione, in considerazione del fatto che numerose malformazioni dell'embriopatia sono incompatibili con la vita e che le alterazioni della fetopatia possono essere molto gravi, tali, a volte, da non consentire la sopravvivenza del bambino. Sempre riservata è la prognosi a distanza della fetopatia rubeolica anche lieve, che potrà essere sciolta soltanto dopo un congruo periodo di osservazione.

La diagnosi di rosolia congenita si basa, oltre che sul rilievo dei dati clinici, talora già di per sé sufficienti, anche su alcune prove diagnostiche di laboratorio.

Gli elementi clinici di maggior rilievo, cioè le malformazioni e la sindrome rubeolica generalizzata, associati all'anamnesi materna gestazionale, sia patologica che epidemiologica, determinano l'indicazione a condurre, nel neonato, indagini specifiche di laboratorio. L'isolamento virale si esegue a partire da secrezioni nasofaringee, dalle urine, dal liquor, etc., seminando tali materiali su substrati cellulari, quali colture primarie di rene di scimmia e di amnio umano. La diagnosi immunologica si basa sulla titolazione, di solito eseguita mediante EAI, di anticorpi specifici nel siero di sangue, sia *in toto* che nella frazione immunoglobulinica M. L'importanza di determinare l'esistenza di anticorpi IgM specifici per il virus della rosolia risiede nel fatto che il passaggio di anticorpi materni attraverso la placenta è limitato alla frazione IgG. Conseguentemente, la presenza, già nel sangue cordale o nel sangue periferico del neonato, di anticorpi specifici IgM, dimostra l'immunizzazione attiva e l'infezione del bambino durante la vita intrauterina.

Nei primissimi mesi di g. non è praticamente attuabile un test diagnostico che provi l'avvenuta infezione embriofetale, anche se al prolungato persistere di anticorpi antirubeolici IgM nel siero della gestante si attribuisce significato d'infezione persistente a probabile localizzazione embrionale. Per converso, l'infezione materna è facilmente diagnosticabile attraverso le usuali titolazioni anticorpali specifiche, che vanno però eseguite tempestivamente al fine di sorprendere eventuali movimenti anticorpali di significato diagnostico, tenendo presente che anticorpi emoagglutinanti specifici si sviluppano, a titoli significativi, soltanto 10-15 giorni dopo il contagio, sia nelle forme clinicamente evidenti che in quelle silenti. In termini pratici, la presenza di anticorpi specifici rilevati nel corso dei primi 10 giorni consecutivi al contatto potenzialmente infettante

dimostrerà la preesistenza dell'immunità, mentre, in caso di mancata evidenziazione degli anticorpi, un controllo sierologico successivo dimostrerà se l'infezione è avvenuta o meno, a prescindere da manifestazioni cliniche presentate dalla gestante. Da queste considerazioni scaturisce ovviamente la necessità dell'accertamento preventivo della condizione immunitaria per la rosolia, nella donna che intenda iniziare una g.

Non è documentata la validità di pratiche di profilassi passiva della infezione embriofetale, nella gestante infetta. Certamente però trova indicazione la somministrazione di γ -globuline, specie iperimmuni, alla gestante suscettibile che sia stata esposta al contagio.

La vaccinazione antirubeolica non deve essere praticata in g., per il rischio presunto, anche se non provato, di malformazioni da virus vaccinale. Conseguentemente, nella donna in età feconda, si prescrive di non iniziare una g. prima che siano trascorsi almeno 2 mesi dalla vaccinazione.

Infezione congenita da Cytomegalovirus

Come altri virus erpetici, *Cytomegalovirus* [CMV] causa un'infezione persistente, caratterizzata da prolungata oppure ricorrente escrezione urinaria e salivare del virus, anche in presenza di anticorpi specifici. La trasmissione di CMV richiede condizioni di contatto diretto e prolungato tra eliminatore virale e individuo suscettibile, quali si realizzano nella vita familiare o di comunità, e l'infezione non si associa a ricorrenze epidemiche riconosciute, come quelle che caratterizzano la rosolia. Numerose indagini sieroepidemiologiche indicano che l'infezione da CMV è estremamente diffusa nella popolazione, con frequenze di positività pari all'80% negli adulti al di sopra dei 35 anni, e al 50% nelle donne tra 20 e 30 anni. Il reperto di una minore incidenza di sieropositività nei gruppi di età inferiore depone per la trasmissione orizzontale del virus durante l'età evolutiva come meccanismo più comune d'infezione. Ben documentata è però la trasmissione dell'infezione per via transplacentare, durante la vita intrauterina, nonché la trasmissione al nascituro durante il parto, per contatto con secrezioni infette presenti nelle vie genitali materne. In questo senso, alcuni studi provano che campioni di muco cervicale sono positivi per CMV nel 10% ca. delle donne in età feconda, e che incidenze di positività ancor maggiori sono riscontrabili nel corso del III trimestre di g. Complessivamente, l'1% ca. dei neonati presenta evidenza virologica di infezione citomegalica.

L'infezione primaria materna in corso di gestazione si associa quasi nella totalità dei casi con infezione embriofetale, secondo quanto si può dedurre da studi epidemiologici prospettivi. Malformazioni e/o segni di malattia neonatale si riscontrerebbero, tuttavia, solo in una parte (5-20%) dei feti infetti, e soltanto nel caso che l'infezione sia occorsa durante il I semestre di g. Scarsa o nessuna importanza patologica per il feto rivestirebbe invece l'infezione primaria materna nel III trimestre di gestazione. Ugualmente poco rilevanti sul piano clinico, o quanto meno in senso malformativo, risulterebbero sia l'infezione fetale conseguente a reinfezione della gestante già dotata di anticorpi, sia l'infezione contratta all'atto della nascita. È probabile, però, che una parte dei difetti consecutivi all'infezione intrauterina da CMV sfugga all'attenzione clinica, dal momento che deficit di sviluppo psichico e altre anomalie, tra cui principalmente l'ipoacusia, possono palesarsi solo in età infantile avanzata. Soltanto ulteriori studi prospettivi sulle gestanti e prolungati controlli clinici sul bambino permetteranno una chiara

valutazione dei rischi connessi con le diverse modalità d'infezione sopra indicate.

La malattia citomegalica si manifesta con segni neurologici e viscerali già presenti al momento della nascita o sviluppantisi nei giorni seguenti. In casistiche ben documentate sul piano etiologico, i bambini presentano un quadro clinico piuttosto uniforme, con reperto costante di epatosplenomegalia, affiancato frequentemente da microcefalia e ritardo di sviluppo psicofisico. Altre alterazioni sono rappresentate da ittero, porpora trombocitopenica, anemia, polmonite, difficoltà motorie, corioritiche e calcificazioni cerebrali.

Il decorso della malattia può essere drammatico nella forma acutissima, incompatibile con la sopravvivenza del neonato; più frequentemente, si osserva la forma subacuta, a prognosi relativamente favorevole, che talora guarisce in pochi mesi, lasciando però spesso esiti permanenti quali ritardo mentale, segni di focalità cerebrale, microcefalia e danni oculari. I quadri asintomatici, correlati più frequentemente con infezione contratta all'atto della nascita o in periodo neonatale, possono determinare interessamento delle ghiandole salivari e dell'apparato urinario, evidenziabile solo in base a reperti istologici e virologici.

Il ruolo causale dell'infezione citomegalica nell'aborto o nella natimortalità non è ben definito, anche se sono state riscontrate alte incidenze di isolamenti del virus dai tessuti abortivi.

Contrariamente alla rosolia congenita, l'anamnesi epidemiologica non fornisce, di solito, alcun elemento utile alla diagnosi d'infezione congenita da CMV, dal momento che l'infezione materna, anche primaria, decorre generalmente del tutto inavvertita. D'altra parte, anche se il CMV è considerato da alcuni AA. tra le cause più frequenti di sordità e ritardo mentale, queste due lesioni non sono certo così caratteristiche da consentire la formulazione di una diagnosi etiologica. La diagnosi d'infezione congenita da CMV si basa quindi, quasi esclusivamente, sui risultati delle indagini di laboratorio.

Il virus può essere isolato dalle urine o da altri liquidi organici, quali saliva, secrezione lacrimale, liquor. Una diagnosi diretta può essere fatta attraverso l'esame citologico di elementi esfoliativi presenti nel sedimento urinario, i quali potranno presentare i caratteristici inclusi nucleari. Parallelamente a queste indagini — che, per altro, non sempre risultano positive — lo studio immunologico del bambino, attraverso l'evidenziazione di alti livelli di IgM e la dimostrazione di anticorpi specifici per CMV in questa classe immunoglobulinica, permetterà di definire l'associazione causale tra CMV e condizione morbosa. Le tecniche per l'isolamento virale sono basate sull'impiego di ceppi cellulari di fibroblasti umani in coltura; questo sistema virus-cellula è impiegato anche per la titolazione degli anticorpi neutralizzanti e degli anticorpi evidenziabili con immunofluorescenza. La reazione di fissazione del complemento risulta di scarsa utilità ai fini della diagnosi di infezione congenita.

La profilassi vaccinale dell'infezione primaria da CMV non è ancora oggi possibile. La vaccinazione non sembra comunque trovare indicazione, al di fuori delle prove sperimentali già attuate, in considerazione delle insufficienti conoscenze patogenetiche sull'infezione congenita da CMV.

Infezioni congenite da virus Herpes simplex e Coxsackie

Singole osservazioni indicano l'esistenza di un rapporto tra infezioni da *Herpes simplex*, prevalentemente di tipo 2, e lesioni congenite quali microcefalia, micro-

ftalmia, lesioni retiniche, calcificazioni cerebrali. Più definitivamente, al virus *Herpes simplex* è riconosciuto il ruolo causale nelle gravi infezioni erpetiche disseminate del neonato, sia che l'infezione avvenga per via transplacentare, sia che questa si realizzi, come più frequentemente avviene, in occasione del parto; in quest'ultimo caso, i sintomi si palesano dopo 3-7 giorni dalla nascita.

Alcuni dati epidemiologici e virologici suggeriscono un'associazione tra infezioni da virus *Coxsackie* B3 e B4, e alterazioni cardiache congenite. Inoltre, è dimostrato che queste infezioni, acquisite in utero, possono persistere nel periodo neonatale provocando talvolta encefalomiocarditi fatali.

Infezioni batteriche

Listeriosi congenita

La listeriosi (v.), da molti AA. considerata una tipica zoonosi trasmissibile anche per contagio interumano, è una malattia batterica determinata da *Listeria monocytogenes*, il cui interesse patologico è praticamente confinato all'infezione congenita. La g. è considerata una condizione favorente l'infezione, che si sviluppa nella gestante talora con manifestazioni febbrili di breve durata, con vaginiti, cistopieliti, etc., talora in forma asintomatica. La donna gravida trasmette l'infezione al prodotto del concepimento sia per via ematica transplacentare, sia per contaminazione del liquido amniotico, sia durante il parto, quando il neonato viene a contatto con l'agente infettante presente nelle vie genitali materne.

L'incidenza di listeriosi congenita è considerata alta, superiore a quella della toxoplasmosi congenita, anche se si dispone di pochi dati epidemiologici al riguardo.

Nei casi di infezione embrio-fetale precoce, si ha molto frequentemente aborto o morte intrauterina del feto. D'altra parte, il neonato a termine affetto da listeriosi congenita può presentare gravi forme meningoencefalitiche, manifestazioni setticemiche e quadri di granulomatosi infantile, infezione generalizzata caratterizzata dalla diffusa comparsa di granulomi (listeriomi). Anche nel neonato sono state documentate forme attenuate e forme latenti dell'infezione.

La diagnosi di listeriosi congenita può venire facilitata dalla presenza delle manifestazioni cutanee, di granulomi sulla parete posteriore della faringe, di focolai biancastri in corrispondenza della placenta e del cordone ombelicale. L'isolamento del batterio può essere tentato a partire dal meconio, dal sangue, dal liquor e dal materiale prelevato dalle lesioni granulomatose.

La prognosi della listeriosi congenita, specialmente nelle forme generalizzate, è spesso infausta: nei casi diagnostici precocemente e trattati la mortalità, secondo Relier (1977), è del 22%.

La diagnosi nella donna gravida è difficile; gli esami sierologici (reazione di agglutinazione, reazione di fissazione del complemento) danno in genere risultati poco significativi, mentre l'esame batteriologico del muco cervicale può fornire indicazioni diagnostiche più sicure.

L'ampicillina, in ragione della sua limitata tossicità e della particolare efficacia su *L. monocytogenes*, è considerata l'antibiotico di prima scelta per il trattamento della listeriosi. Particolarmente attivi sono anche gentamicina, tetraciclina, eritromicina e cloramfenicolo.

Bibliografia

- Behrens F., Mauler R., *La Ricerca*, 1973, 3, 608.
Blattner R. J., Williamson A. P., Heys F. M., *Prog. Med. Virol.*, 1973, 15, 1.
Dudgeon J. A., *Br. Med. Bull.*, 1969, 25, 159.

- Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, 1973, Vallardi, Milano.
- Hofman H., *La Ricerca*, 1977, 7, 67, suppl. 1.
- Johnson R. T., *Mechanism of Virus-Induced Defects*, in Littlefield J. W., Degrouchy J. eds., *Birth Defects*, 1978, Excerpta Medica, Amsterdam.
- Kilham L., Margolis G., *Progr. Med. Virol.*, 1975, 20, 113.
- Laugier J., Borderon J.-C., Gold F., *La listériose néonatale*, in *Rev. Prat.*, 1979, 29, 2049.
- Luthardt Th., *La Ricerca*, 1973, 3, 593.
- Mims C. A., *Prog. Med. Virol.*, 1968, 10, 194.
- Phillips C. F., *Prog. Med. Virol.*, 1977, 23, 62.
- Rawls W. E., *Prog. Med. Virol.*, 1968, 10, 1.
- Relier J.-P. et al., *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 1977, 6, 367.
- Remington J. S., Klein J. O., *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 1976, Saunders, Philadelphia.
- Rotter M., *La Ricerca*, 1977, 7, 75, suppl. 1.

STEFANO VELLA E GIOVANNI ROCCHI

Infestazioni

Toxoplasmosi congenita

L'infezione da *Toxoplasma gondii* interessa diffusamente l'uomo e diversi animali con cui questo può venire a contatto, tra cui gatto, cane, coniglio, ratto, topo, etc. Essa decorre frequentemente asintomatica nell'adulto, che si contagia ingerendo ovocisti eliminate con le feci dal gatto, ospite definitivo del parassita, oppure mangiando carni poco cotte di animali infetti. L'infezione embrio-fetale occorre nel corso di infezione acuta primaria materna, in seguito all'instaurarsi di focolai placentari durante la fase parassitemica della malattia. Modelli sperimentali indicano la possibilità d'infezione fetale anche in animali portatori d'infezione cronica, ma questa evenienza non è documentata per l'uomo, mentre si ammette che un'endometrite toxoplasmica cronica possa provocare aborti ripetuti. Le donne in età fertile, che risultino prive di anticorpi per il toxoplasma, debbono quindi essere considerate le sole suscettibili di generare un bambino affetto da toxoplasmosi congenita.

In Italia e in ambiente urbano, la percentuale di individui suscettibili è pari a ca. il 20-30% della popolazione adulta. Non è attualmente possibile stimare con precisione il rischio d'infezione toxoplasmica nelle gestanti, mancando dati epidemiologici esaurienti; secondo Desmonts, 80 g. su 10.000 possono risultare associate con un'infezione toxoplasmica primaria.

Il meccanismo patogenetico dell'infezione embrio-fetale prevede che l'infezione del prodotto del concepimento occorra con un certo ritardo rispetto allo sviluppo dell'infezione toxoplasmica materna. Conseguentemente, l'immunità anticorpale della madre, passivamente trasmessa al feto, può, in taluni casi, interferire con l'infezione congenita, moderandone la capacità fetolesiva. Naturalmente, però, l'effetto protettivo degli anticorpi materni ha scarso modo di manifestarsi su alcune localizzazioni dell'infezione embrio-fetale, quali quelle già instauratesi a livello del S.N.C. e dell'occhio; ed è appunto in questi due organi che focolai infettivi possono persistere a lungo, conferendo alla toxoplasmosi congenita un'andamento subacuto nell'età postnatale.

È opportuno segnalare che l'infezione primaria materna in g. non dà luogo necessariamente a infezione fetale, anche se il rischio di questo evento può essere ritenuto piuttosto elevato, probabilmente dell'ordine del 50%. Inoltre, l'infezione congenita da toxoplasma non esita necessariamente in danno fetale evidente, anche in presenza di segni immunologici specifici. Le casistiche di Desmonts indicano che la toxoplasmosi congenita clinicamente manifesta interesserebbe ca. 1 neonato su 1000 nati vivi.

In relazione al periodo di sviluppo fetale in cui occorre la toxoplasmosi materna, questa può provocare danni di diversa entità. Nel corso del I trimestre si verifica frequentemente morte intrauterina dell'embrione e aborto. Durante il II trimestre di gestazione si verificherebbero invece le forme più gravi di toxoplasmosi congenita, mentre durante il III trimestre l'infezione congenita risulta spesso in infezione clinicamente silente alla nascita ma dotata di possibile evolutività.

Sul piano clinico si riconosce una manifestazione congenita caratteristica, ad andamento subacuto e cronico, fondata su una *tetrade sintomatologica* comprendente segni neurologici, idrocefalo, calcificazioni cerebrali e alterazioni oculari. Il neonato presenta segni di sofferenza del S.N.C., ipercinesie e ipocinesie, paresi dei nervi cranici, turbe del tono muscolare e del sistema neurovegetativo. L'idrocefalo è di tipo ostruttivo e presenta andamento progressivo, con vario grado di atrofia cerebrale. Le lesioni oculari sono di tipo corioretinitico, atrofico e iperpigmentario; spesso coesiste microftalmia. Le forme più gravi, che presentano anche alterazioni liquorali evidenti, possono avere evoluzione rapidamente fatale, mentre nelle forme meno gravi lo sviluppo completo del quadro clinico può realizzarsi solo dopo alcuni mesi.

Questa caratteristica tetrade sintomatologica può non presentarsi nella sua completezza e le singole localizzazioni possono apparire isolate o tra loro variamente associate, più spesso con netta prevalenza di una lesione sulle altre. La corioretinite clinicamente isolata rappresenta forse la manifestazione più comune della toxoplasmosi congenita. Non è raro però osservare, isolatamente, idrocefalo, crisi convulsive e ritardo psicomotorio, sequele unicamente neurologiche della malattia.

Altre forme cliniche, meno frequenti, completano il quadro della toxoplasmosi congenita. Tra queste, la più importante è la malattia acuta generalizzata del neonato, caratterizzata da stato settico grave, epato-splenomegalia, ittero, eruzioni maculopapulari, porpora trombocitopenica, anemia ed eritroblastosi. Questo quadro, che si può confondere con manifestazioni d'incompatibilità materno-fetale e con quello di alcune infezioni congenite virali, è differenziabile, sotto il profilo etiologico, solo in base a criteri di diagnostica di laboratorio. L'evoluzione della malattia generalizzata del neonato è spesso fatale e può tardivamente rivelare l'esistenza di un'encefalopatia o di un'epatopatia progressiva da toxoplasma. Grande importanza rivestono anche le manifestazioni ad evoluzione ritardata, i cui segni possono manifestarsi solo alcune settimane, mesi o anni dopo la nascita di un bambino apparentemente privo di segni di toxoplasmosi congenita. L'encefalopatia, così come l'idrocefalo, possono rivelarsi solo dopo 3-8 mesi di vita. Da ciò risulta evidente l'importanza di controllare clinicamente la comparsa e l'evolutività di lesioni del S.N.C. anche in bambini che abbiano esordito manifestando, ad es., solo localizzazioni oculari della malattia. Per quanto riguarda queste ultime, evolutività e ricadute sono sempre possibili e lesioni retiniche possono costituirsi mesi o anni dopo la nascita.

La gravità della toxoplasmosi congenita può essere dunque assai varia; la prognosi della malattia generalizzata e della forma subacuta poliorganica è di solito severa, così come riservata deve essere anche la prognosi delle manifestazioni monorganiche, sia per la loro evolutività che per la comparsa eventuale di lesioni tardive in altri organi.

La diagnosi di toxoplasmosi congenita si fonda, oltre

che sull'accertamento della recente infezione materna, anche sul reperto di reazioni sierologiche altamente positive (test di Sabin-Feldman, fissazione del complemento, immunofluorescenza, etc.), con persistenza di alti titoli anticorpali nel siero del bambino oltre la durata dell'immunità passivamente trasmessa dalla madre. Grande importanza diagnostica riveste, come per altre infezioni congenite, il reperto di anticorpi specifici nella frazione immunoglobulinica M. L'isolamento del parassita può essere tentato a partire da materiale fresco, come frammenti placentari, sangue e liquor di neonati che presentano segno d'infezione generalizzata o manifestazioni encefalitiche.

La profilassi della toxoplasmosi congenita riguarda prevalentemente, come prima accennato, la gestante non immune. In questo caso, è consigliabile che la donna eviti il contatto con animali domestici, specialmente con i gatti, e non ingerisca carni crude o non sufficientemente cotte.

Il trattamento dell'infezione toxoplasmica in g. deve essere attuato con particolare cautela, in considerazione della potenziale lesività per il feto dei farmaci impiegati. Tra i medicamenti oggi in uso, la spiramicina (Rovamicina[®]), soprattutto, e il co-trimossazolo (Bactrim[®]) sembrano trovare più elettiva indicazione rispetto alla classica associazione pirimetamina-sulfadiazina.

V. anche: TOXOPLASMOSE.

Bibliografia

- Abhou S., Morin P., *Rev. Praticien*, 1978, 28, 765.
 Aspöck H., *La Ricerca*, 1977, 7, 70, suppl. 1.
 Couvreur J., Desmonts G., *Dev. Med. Child Neurol.*, 1962, 4, 519.
 Desmonts G., *Rev. Hyg. Méd. Soc.*, 1962, 10, 201.
 Feldman H., *Am. J. Dis. Child.*, 1953, 86, 487.
 Giunchi G., Sorice F., *Malattie infettive*, II, 1973, Vallardi, Milano.
 Lelong M., *Rev. Hyg. Méd. Soc.*, 1959, 7, 71.

GIOVANNI ROCCHI E STEFANO VELLA

FARMACI E GRAVIDANZA

Anche se era noto da molto tempo che il concetto di *barriera placentare* non si applicava nel caso di molti farmaci, il « caso talidomide » ha messo drammaticamente in evidenza che il prodotto del concepimento poteva essere danneggiato da sostanze non lesive per l'organismo materno, particolarmente nel periodo della differenziazione e dell'organogenesi. Dal punto di vista farmacologico, il feto non può essere puramente e semplicemente considerato come una parte integrante della madre, ma richiede considerazioni separate e possiede caratteristiche individuali sue proprie.

I farmaci passano dal sangue materno a quello fetale tramite le vie di scambio fisiologiche che portano le sostanze per l'accrescimento e lo sviluppo del feto. Il sangue della madre non si mescola mai con quello fetale: gli scambi avvengono a livello degli spazi intervillari della placenta, dove pescano i villi dei capillari fetali. I soluti devono quindi attraversare l'epitelio dei villi placentari, l'endotelio dei capillari fetali e quindi arrivare al feto tramite le vene placentofetali che convergono nella vena ombelicale. Dopo somministrazione di un farmaco alla madre l'equilibrio tra sangue materno e tessuto fetale si ottiene dopo 40 min. Farmaci che passano la placenta non devono essere somministrati prima del parto; infatti il neonato, i cui enzimi metabolizzanti e i sistemi emuntori non sono pienamente funzionanti, è incapace d'inattivare il farmaco, che può dar luogo a fenomeni tossici, che insorgono subito dopo la nascita.

I farmaci somministrati nel corso della g. possono influenzare il feto tramite vari meccanismi:

- 1) un effetto diretto sul feto: tossico, teratogeno, letale;
- 2) un effetto sulla placenta (di solito vasocostrizione), che impedisce la nutrizione e l'ossigenazione del feto;
- 3) un effetto sul miometrio (l'ossitocina causa asfissia o lesioni al feto);
- 4) un effetto sulla madre, che indirettamente danneggia il feto.

La gravità e il tipo dei danni fetali causati dai farmaci sono dipendenti dalla dose e dal periodo di somministrazione.

I farmaci somministrati entro i primi 14 giorni dal concepimento, durante lo stato embrionale, si comportano con un meccanismo del tipo « tutto o nulla »: provocando la morte del feto o non causando alcun tipo di lesione. Infatti, in questo periodo, il feto non è sensibile agli effetti teratogeni.

Il periodo tra la III e l'VIII settimana (periodo dell'organogenesi) è considerato invece critico per l'effetto teratogeno dei farmaci. In questo caso i farmaci che raggiungono il feto possono causare:

- 1) aborto, conseguente a gravi effetti teratogeni che portano alla morte del feto;
- 2) effetti teratogeni subletali, che portano a malformazioni più o meno gravi;
- 3) difetti di ordine metabolico o funzionale, che si manifestano dopo la nascita (embriopatie latenti).

I farmaci somministrati dopo l'organogenesi (dal II al III trimestre) non hanno più un'effetto teratogeno conclamato ma possono ancora alterare la crescita e/o le funzioni degli organi e dei tessuti fetali.

Tra gli effetti tossici del farmaco sul feto bisogna pertanto includere, oltre alla teratogenesi, anche quelle interferenze o lesività che incidono sui processi che seguono l'organogenesi, così da poter parlare di una « tossicità dello sviluppo » (*developmental toxicity*).

Vengono qui di seguito menzionati alcuni effetti, teratogeni o tossici, di vari tipi di farmaci.

Gli *antineoplastici* sono senz'altro i più importanti agenti teratogeni. Poiché i tessuti embrionali sono in stadio di differenziazione, sono molto sensibili agli antineoplastici. L'aminopterina è stata la prima sostanza per cui è stata dimostrata un'attività teratogena nell'uomo. Molti metaboliti e alchilanti (6-mercaptopurina, ciclofosfamide, clorambucile, busulfano) possono causare anomalie fetali e ritardi della crescita intrauterina, ipoplasia mandibolare, palatoschisi, disostosi del cranio, difetti dell'udito, piede equino. Colchicina, vinblastina, vincristina e actinomomicina D sono teratogeni negli animali, nei quali causano focomelia, alterazioni del S.N.C., agenesia renale o ureterale; non sono stati documentati i loro effetti sull'uomo.

Il *cortisone* è stato dimostrato teratogeno negli animali e si sospetta che possa dare alterazioni anche nell'uomo, soprattutto se somministrato a dosi forti.

Un farmaco frequentemente adoperato per le chinetosi, le nausee e il vomito, la *meclizina*, è teratogeno per i roditori; la sua teratogenicità sull'uomo non è mai stata comprovata.

Anche la *fenitoina* è stata sospettata di provocare palatoschisi.

Se si sospetta una g., bisogna evitare l'immunizzazione con virus vivi: ad es., con il vaccino contro la rosolia si rischia un'invasione placentare e fetale, con conseguenti malformazioni (v. sopra).

Una correlazione è stata notata tra l'insorgenza di adenocarcinomi della vagina in adolescenti e l'uso di *stilbestrolo* (un estrogeno sintetico non steroideo) da parte delle madri. Ci sono altri esempi di tumori insorti

dopo molti anni dall'esposizione all'agente carcinogenetico (irradiazione del timo, anilina, etc.), ma questo è il primo sospetto di una carcinogenesi transplacentare suffragato da dati abbastanza consistenti.

Del tutto recentemente un notevole interesse è stato rivolto, anche da parte di organizzazioni e comitati ufficiali (*Committee on Safety of Medicines*, 1975, 1977; OMS 1977; *Food and Drug Administration* 1977; Ministero della Sanità, Italia, 1978) sul pericolo derivante dall'uso in g. di estrogeni e progestinici, soprattutto durante il I trimestre di gestazione.

È noto come l'impiego di progestativi (progesterone, idrossiprogesterone, medrossiprogesterone, dimetisterone, diidrogesterone, etinediolo, linestrenolo, megestrolo, noretisterone, noretinodrel, norgestrel, etc.) sia ampiamente diffuso sia come prova diagnostica di g., sia nella terapia delle minacce d'aborto o nella profilassi dell'aborto abituale.

Indagini di ordine sperimentale e, soprattutto, indagini cliniche a carattere retrospettivo hanno tuttavia posto in evidenza che tali farmaci sono spesso in grado di esplicare effetto teratogeno. In particolare l'incidenza di idrocefalia, di anomalie cardiovascolari (specie del tronco e del cono arterioso) e di malformazioni degli arti, è apparsa significativamente più elevata in feti di donne sottoposte a terapia progestinica che non in gruppi di gravide non trattate (Greenberg e coll., 1977).

Sulla base di tali osservazioni nel nostro paese il Consiglio superiore di Sanità ha indicato alcune direttive che debbono essere seguite nell'impiego di prodotti estrogenici: a) l'eliminazione dell'uso come test ormonale di g. tra le indicazioni di tali farmaci; b) la controindicazione all'uso degli estrogeni e delle loro associazioni in g., con la raccomandazione che l'impiego degli stessi in età feconda sia preceduto da un test di g.; c) la necessità della prescrizione e dell'accurato controllo medico sull'impiego di progestinici nel trattamento della minaccia d'aborto.

Lo ¹³¹I, che si usa per il trattamento dell'ipertiroidismo, può attraversare la placenta e distruggere la tiroide del feto. Anche la *triiodotironina*, il *propiltiouracile* e il *metimazolo* passano il filtro placentare causando gozzo nel feto.

Gli *ipoglicemizzanti orali*, dati cronicamente a madri diabetiche, danno luogo a ipoglicemia, a volte anche intensa, nei neonati.

I *narcotico-analgesici*, i *barbiturici* e i *salicilici* passano il filtro placentare, dando luogo a elevati livelli di farmaco nel sangue fetale.

Madri narcotico-dipendenti (soprattutto nel caso di eroina-dipendenza) presentano una maggiore incidenza di aborti spontanei, di diminuito accrescimento fetale, di parti prematuri e di gestosi; non sembra tuttavia che l'uso cronico di narcotici abbia effetti teratogeni. Si ricorda che l'eroina può venire riscontrata nel sangue e nei tessuti fetali dopo ca. 1 h dalla assunzione da parte della madre. È importante evitare crisi di astinenza nella gestante, poiché ciò può essere causa di una sindrome di astinenza nel feto, con conseguente ipossia; anche neonati nati da madri narcotico-dipendenti possono sviluppare una sindrome da astinenza da 6 h fino a 8 giorni dopo il parto. La somministrazione di fenobarbitale alla madre può alterare il decorso fisiologico dell'ittero postnatale; questo fenomeno è forse dovuto all'induzione degli enzimi del neonato deputati alla coniugazione. Bambini nati da madri epilettiche in cura con barbiturici e fenitoina hanno spesso delle alterazioni della coagulazione del sangue, per cui è opportuno somministrare alla madre Vit. K un mese prima del parto e du-

rante il travaglio. I salicilati competono con la bilirubina a livello dei legami con l'albumina e possono provocare ittero nucleare.

In questi ultimi anni fra le tecniche di analgesia e terapia del dolore si è sempre più affermato l'uso dell'agopuntura. Tra le ipotesi avanzate sul meccanismo d'azione dell'agopuntura è noto il ruolo attribuito alle endorfine come componenti dei sistemi antinocicettivi (v. MORFINOMIMETICI PEPTIDI).

In g. questa tecnica può essere di grande aiuto perché limita l'uso dei farmaci analgesici e spesso è talmente efficace da evitare terapie cruente. Fra le sue applicazioni si ricordano: le sindromi sciatalgiche tipiche nelle pazienti gravide, le coliche renali o epatiche, le cefalee o le emicranie ricorrenti, le crisi trigeminali, etc. L'agopuntura, in mani esperte, può avere dei buoni risultati e andrebbe sempre usata come iniziale presidio prima di utilizzare farmaci o terapie cruente.

I *derivati fenotiazinici* vengono frequentemente usati in g. come antiemetici o vengono assunti anche durante la g. da donne psicopatiche. Le fenotiazine passano la barriera placentare e possono provocare una retinopatia nel feto. Non sembra invece che questi farmaci, dati nel corso della g., abbiano un'influenza deleteria sullo sviluppo fisico e psichico del neonato. Non si è trovata alcuna lesione epatica in bambini nati da madri che facevano uso di clorpromazina.

Studi di *follow-up* su nati da madri che avevano preso *meprobamato* o *clordiazepossido* non hanno messo in luce una relazione tra ingestione di questi farmaci e malformazioni o aborti, né esiste evidenza di alcun danno da parte di questi farmaci sullo sviluppo fisico e psichico del neonato.

I sali di litio, usati nelle psicosi maniacodepressive, sono sospettati di provocare delle cardiopatie congenite, per cui se ne sconsiglia l'uso in g.

Le *tetracicline* passano la barriera placentare e si concentrano nelle ossa e nei denti del feto; il massimo rischio che ciò avvenga è nella seconda metà della gestazione. Le lesioni caratteristiche sono il colore giallastro e l'ipoplasia dello smalto dentario; è stato anche descritto un ritardo nella maturazione dell'osso. Le tetracicline sono anche sospettate di causare cataratta congenita. *Streptomicina*, *gentamicina*, *kanamicina* devono essere evitate, come tutti gli altri antibiotici ototossici, poiché passano la barriera placentare e possono provocare nel feto lesioni labirintiche. Il *cloramfenicolo* non dà alcun disturbo al bambino anche se somministrato a forti dosi durante la g.; periodo critico è invece il momento della nascita, allorché esso può provocare un collasso circolatorio (*sindrome del bambino grigio*) dovuta agli alti livelli del farmaco nel siero, che il neonato non riesce a metabolizzare.

Le *penicilline* sono sprovviste di tossicità fetale, ma possono provocare fenomeni di ipersensibilità.

La rifampicina si comporta come un antimetabolita, inibendo la sintesi del DNA; non deve essere pertanto usata nei primi 3 mesi di g.

I *sulfamidici* a lunga durata di azione passano la placenta e possono « spiazzare » la bilirubina legata alle proteine. Se questi farmaci vengono somministrati poco prima del parto, possono indurre ittero nucleare o ittero neonatale perché il neonato è incapace di distruggere la bilirubina, per insufficienza del suo sistema enzimatico.

I *dicumarolici* passano la placenta e il feto è altamente sensibile a questi farmaci. Se il trattamento con dicumarolici è indispensabile, le dosi devono essere basse e devono essere sospese una settimana prima del parto. Anche alte dosi di *salicilici* date durante l'ultimo periodo di g. possono dare luogo a ipotrombinemia ed emorragie

fetali e neonatali. L'eparina, al contrario, pare sia priva di tossicità sul feto, perché non passa la barriera placentare.

I glicosidi digitalici passano la placenta, ma il feto (come anche il bambino) è poco sensibile alla loro tossicità.

Anche i farmaci antipertensivi, usati in donne in fasi preeclamptiche o in corso di eclampsia, attraversano il filtro placentare. I ganglioplegici possono produrre ipotensione e ileo paralitico nel neonato. La reserpina, data alla madre pochi giorni prima del parto, può produrre nel neonato bradicardia e congestione nasale con conseguente disturbo respiratorio.

Farmaci ossidanti quali la primachina, la nitrofurantoina, la Vit. K, i sulfamidici e il cloramfenicolo possono provocare emolisi in feti che hanno una deficienza genetica di G-6-PD.

Il passaggio nel circolo placentare di anestetici locali usati comunemente durante il travaglio, quali mepivacaina, lidocaina e prilocaina, può provocare nel feto depressione centrale e bradicardia. L'ossitocina e le catecolamine possono danneggiare il feto per il loro effetto vasocostrittore e per la loro azione sul miometrio, causando anossia, asfissia e lesioni traumatiche.

Come regola generale, la somministrazione di vaccini (ad eccezione del vaccino antinfluenzale) deve essere evitata durante la g., soprattutto durante i primi tre mesi di gestazione. È però da ricordare che rischi per il feto sono stati per ora sicuramente dimostrati solo nel caso del vaccino antivaioleso e non tanto perché capace di determinare malformazioni congenite, quanto perché il virus vaccinico può causare una vaccinemia generalizzata e morte *in utero*. Ciò non toglie che soprattutto per i vaccini virali vivi attenuati debba essere proscritta ogni loro somministrazione durante la g.

Nel caso di rischio di infezione si può ricorrere a immunoglobuline umane specifiche (antirosolia, antimorbillo, antivacciniche, antirabbiche, antitetaniche, etc.). Ovviamente nel caso di rischio di infezione rabida si dovrà ricorrere alla vaccinazione, così come si dovrà ricorrere alla vaccinazione con vaccino antiamarillo nel caso di epidemia di febbre gialla.

Nel caso di vaccinazioni obbligatorie per certificazioni internazionali, il medico deve evitare di eseguire nella donna gravida le vaccinazioni per il vaiolo e per la febbre gialla, dandone però motivata giustificazione, anche se specificamente richieste dalle autorità sanitarie interessate.

Per finire, si riportano alcuni dati della letteratura sul consumo di farmaci durante la g.

Una ricerca epidemiologica eseguita in Scozia (Forfar e Nelson) riporta che su 911 madri, l'82% avevano assunto una media di 4 farmaci durante la g. La durata media della terapia per i vari farmaci era compresa fra 125 e 10 giorni. Suddivisi per attività, venivano assunti in ordine di frequenza: ferro (82%), vitamine (40%), antidepressivi, tranquillanti e stimolanti (32%), antibiotici e sulfamidici (28%), diuretici (18%), antiemetici (16%), antiallergici (15%), antiacidi (11%), antistaminici (7%), ormoni (4%), broncodilatatori, ipnotici e anoressigeni.

Un'altra suddivisione teneva conto del periodo durante il quale avveniva l'assunzione: I trimestre: antiemetici, antistaminici, anoressigeni, broncodilatatori e ormoni; per tutta la g.: antibiotici e tranquillanti.

Risultati analoghi sono stati riportati da Hill negli U.S.A., dove, su 156 gravide, il numero medio di farmaci è stato di 10,3, con i limiti fra 3 e 29.

Le conclusioni sull'impiego di farmaci nel corso della g., ad eccezione del ferro e dell'ac. folico, è quello di prescriverli solo quando esista un'indicazione assoluta.

Bibliografia

- Adverse Reaction Series, Committee on Safety of Medicines*, June 1975, n. 13.
Adverse Reaction Series, Committee on Safety of Medicines, Nov. 1977, n. 16.
 Baker J. B. E., *Pharmacol. Rev.*, 1960, 12, 37.
 Catz C. S., Abuelo D., *Drug. Ther.*, 1974, 4, 79.
 Delavest P., *Rev. Praticien*, 1978, 28, 763.
 Editorial, *Br. Med. J.*, 1974, 4, 485.
 Food & Drug Administration, *US Federal Register*, 1977, 42, n. 141, 37643-37648.
 Forfar J. O., Nelson M. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 632.
 Greenberg G. et al., *Br. Med. J.*, 1977, 2, 853.
 Harlap S., Prywes R., Davies A. M., *Lancet*, 1975, 1, 682.
 Heinonen O. P., Slone D. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1977, 296, 67.
 Heinonen O. P., Slone D., Shapiro S., *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*, 1977, Publishing Sciences Group, Littleton, Mass.
 Hill R. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, 14, 654.
Hormonal Pregnancy Tests and Congenital Abnormalities, *Lancet*, 1977, 2, 1143.
 Kandall S. R. et al., *Pediatrics*, 1976, 58, 681.
 Janerich D. T., Dugan J. M. et al., *Br. Med. J.*, 1977, 2, 1058.
 Levine M. M. et al., *Lancet*, 1974, 11, 34.
 Mariani L., *Clin. Ter.*, 1976, 77, 3.
 Marx G. F., Orkin L. R., *Fisiologia dell'anestesia ostetrica*, 1971, Ambrosiana, Milano.
 Naeye R. L. et al., *J. Pediatr.*, 1973, 83, 1055.
 Nora J. J., Nora A. H., *Teratology*, 1976, 15, 331.
 Oakley G. P., Flynt W. J., Falek A., *Lancet*, 1973, 2, 256.
 Oleske J. M., *Clin. Pediatr.*, 1977, 16, 418.
 OMS, *Informazioni farmaceutiche*, luglio-sett. 1977.
 Otteni J. Cl., Bertrand J.-Cl. et al., *Anesthésie générale chez la femme enceinte*, Rap. 22° Congr. Nat. Anesthésie et Réanimation, 30 mars-1 apr. 1972, Arnette, Paris.

RED.

INTOSSICAZIONI ESOGENE

In questo capitolo vanno considerate le intossicazioni professionali (da piombo, mercurio, benzolo, fosforo, etc.); le intossicazioni criminose da sostanze abortive o ritenute abortive (chinica, apiolo, ergotina, ruta, sabina); le intossicazioni voluttuarie (alcol, tabacco); le intossicazioni accidentali (arsenico, oppio, barbiturici, etc.); le tossicomanie; etc. In linea generale si può dire che lo stato gravidico renda complessivamente più nociva l'azione dei diversi tossici, i quali, quindi, provocano più facilmente i danni caratteristici e spesso mortali. Le intossicazioni esogene, inoltre, agiscono anche sul prodotto del concepimento: all'inizio della gestazione possono turbare il processo di placentazione; più tardi determinano turbe della nutrizione dell'uovo, o provocando emorragie placentari, o alterando la circolazione uteroplacentare; infine possono agire direttamente sul feto provocando lesioni viscerali più o meno gravi.

Rinviamo alle relative voci per le diverse forme di intossicazione, si deve richiamare in questa sede l'attenzione sugli *effetti dannosi del fumo in g.* Le sostanze più nocive che vengono liberate dal tabacco sono la nicotina, il CO e l'ac. cianidrico. Queste sostanze, con meccanismi diversi (vascolare e biochimico), determinano una riduzione della disponibilità di ossigeno per il prodotto del concepimento con l'instaurazione di una sofferenza fetale cronica. Come conseguenza, i figli delle forti fumatrici hanno alla nascita un peso significativamente minore della media, con una mortalità perinatale più elevata. Numerosi studi hanno riportato inoltre alterazioni istologiche placentari.

Sembra pertanto non esservi dubbio alcuno che il

fumo provochi effetti dannosi sul feto e sul neonato, e tanto maggiori quanto più alto è il numero di sigarette fumate. Sarà quindi buona norma consigliare sempre alla donna gravida di astenersi dal fumare, suggerendo, nei casi di tabagismo, di non superare comunque il limite di 4-5 sigarette al giorno.

Bibliografia

- Asmussen I., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1977, 56, 119.
Butler N. R., Goldstein M., Ross E. M., *Br. Med. J.*, 1972, 2, 127.
Kullander S., Källen B., *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1972, 50, 83.
Pirani B. B. K., *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1978, 33, 1.
Teschner M. et al., *Rev. Pratic.*, 1978, 28, 809.

ANTONINO LUCISANO

PSICOLOGIA E PSICOPATOLOGIA DELLA GRAVIDANZA

SOMMARIO

Generalità (col. 919). - Dati statistici generali (col. 920). - Fattori etioopatogenetici (col. 921): Fattori somatici. - Fattori socioeconomici. - Fattori psicodinamici. - Quadri clinici (col. 924): Reazioni nevrotiche. - Reazioni psicotiche. - Psicosi e nevrosi postaborto. - Prognosi (col. 927). - Terapia (col. 928): Farmaci. - Elettroshock. - Psicoterapia. - Metodi di preparazione al parto. - Aborto.

Generalità

« Né la nascita né la morte sono state mai, in alcun luogo, considerate interamente come un fenomeno 'naturale'. Al contrario la nascita fornisce un'opportunità ideale per comprendere il modo in cui la cultura avviluppa fatti fondamentali della natura in una rete simbolica... L'attribuzione di significati culturali blocca ma contemporaneamente risveglia ansia, nasconde ma contemporaneamente esterna la situazione umana » (Chertok, 1969).

Questa affermazione racchiude la chiave della spiegazione di gran parte delle complicità psichiche della g. Quest'ultima è ormai considerata, più o meno da tutti gli AA., come momento di crisi. In questa occasione, infatti, la donna si trova a rimettere in discussione, in maniera più o meno appariscente, tutte le acquisizioni precedenti, dato che essa ha a che fare con una situazione nuova da un punto di vista somatico, emozionale, ambientale.

La donna — e più in generale la coppia — è costretta, in questo periodo, ad affrontare un nuovo modello di vita come cambiamento sia delle proprie abitudini fisiche, sia di quelle ideali. Dovrà essere in grado di accettare il nuovo nato, accudirlo dedicandogli tempo e fatica, amarlo essendo capace sia di soddisfare i suoi bisogni e di comprendere quindi la sua individualità, sia di porsi come modello per indicargli una via da seguire.

La maternità e la paternità rappresentano quindi una vera e propria tappa maturativa dello sviluppo psichico umano. La g. è un momento di crisi d'identità (nel senso di Erikson, 1950) in cui vengono riattivati conflitti inconsci e coscienti che dovranno venire integrati ad un più alto livello. In particolare, per quanto concerne la donna, i mutamenti nell'aspetto fisico e con esso nello schema mentale della propria immagine corporea, i sovvertimenti ormonali, il diverso ruolo sociale che viene assunto, tutto concorre a sottolineare il cambiamento che si va compiendo.

Secondo la Benedek (1969), l'aumento degli ormoni gonadotropi porta, come nelle fasi progestiniche del ciclo mestruale,

ma in maniera molto più accentuata, ad un aumento dei bisogni recettivo-ritentivi di tipo orale. La donna appare concentrata su di sé, sui suoi cambiamenti esterni e interni, sembra che abbia perso ogni interesse per il mondo esterno; ma questa parziale regressione alla fase orale, che si esprime spesso con « voglie » e nausea, la rende estremamente vulnerabile e ciò spiegherebbe la labilità emotiva propria di questo periodo. Se le condizioni esterne non sono favorevoli, se il marito è assente o non riesce a comprendere i suoi bisogni, se le frustrazioni sono eccessive, la donna riesce a trovare in sé quella gratificazione che la renderebbe capace di tollerare la regressione e d'integrare i propri conflitti, superando così questa fase.

S'instaura, a questo punto, un circolo vizioso; essa diventa ansiosa, teme di essere incapace di gratificare il bambino e sviluppa un'ostilità verso di lui che, data la situazione simbiotica (madre e bambino sono una cosa sola: le necessità di uno sono quelle dell'altro) diviene ostilità contro sé stessa; ciò genera angoscia e questa accresce nuovamente i sentimenti ostili incentrati sul feto. Quest'ultimo diviene così il proprio « Sé cattivo », aggressivo, divoratore, dando spesso origine alla fantasia (di tipo orale) di avere dentro un mostro, un animale che morde, un cancro. Se invece l'ambiente è favorevole se la g. è voluta, se desideri e attese per il nascituro vengono condivisi dal marito, se la donna è capace di sopportare la regressione e di ricostruire il proprio Sé incorporandovi il bambino, questo è un periodo in cui i cambiamenti vengono vissuti con gioia e con una certa tranquillità emotiva.

L'ambivalenza della donna incinta ha un interessante riscontro nelle indagini psicologiche. Le risposte al Rorschach di donne sane al III mese di gestazione mostrano, in generale, un elevato tono dell'umore, ma in alcuni casi contemporaneamente manifestano ansia. Su questa situazione di fondo incidono, come si è detto, anche i fattori esterni.

Durante la g., ad esempio, i rapporti col marito cambiano anche dal punto di vista sessuale. Spesso si ha una diminuzione della libido, dovuta all'aumentata introversione e concentrazione della donna sul proprio corpo e resa ancor più evidente dal fatto che frequentemente il marito interpreta ciò come un diminuito interesse a stare con lui e non stimola la donna al rapporto sessuale.

Talvolta poi i preconcetti circa la possibilità di nuocere al feto impediscono i normali rapporti sessuali; altre volte, se la g. è indesiderata, vi può essere una forma di astinenza punitiva da parte dell'uno o dell'altro dei coniugi.

Peraltro, verso la fine della g., l'aumento di volume può portare ad un reale impedimento fisico, tanto più che l'orgasmo talora genera delle contrazioni uterine. In generale la nausea, lo ptialismo, la lassità dei legamenti sacro-iliaci o pubici (fisiologica prima del parto) provocano malessere durante l'atto sessuale e contribuiscono alla diminuzione dei rapporti.

È evidente che in un periodo in cui tutto cambia, mondo esterno e mondo interno, le donne con personalità più fragile, con situazioni ambientali più difficili, con rapporti negativi col marito, saranno più soggette ad alterazioni psicopatologiche.

In questi casi si tratta per lo più di quadri clinici che non hanno molto di caratteristico quanto a sintomatologia (tranne per alcune reazioni psicosomatiche) e dei quali sono invece particolarmente interessanti il rapporto con la maternità e la frequenza in relazione ad essa.

Dati statistici generali

La letteratura sulla psicopatologia della g. e del puerperio è ricchissima. Fin dal tempo di Ippocrate furono descritti casi di alterazioni mentali in questo periodo. Ma bisogna giungere a Marcé, nel 1858, perché vengano trattati autonomamente i problemi psichiatrici connessi alla maternità. Da allora gli

studi in questo campo si sono susseguiti data l'alta incidenza di disturbi mentali in g. o dopo il parto.

In generale si ritiene che tali alterazioni abbiano una frequenza pari all'1-2% di tutte le gestazioni (Cruickshank, 1940; Skottowe, 1942; Hemphill, 1952); le cifre sono comunque molto diverse a seconda degli AA. a causa della diversa valutazione dei vari sintomi. Quello che per alcuni costituisce un quadro clinico degno di rilievo, da altri può non essere considerato importante. Alcuni studi poi considerano solo le psicosi, altri anche sintomi nevrotici. Jansson, ad es., riferisce di aver trovato un'incidenza del 6,8% dei disturbi psichici rispetto alle g., ma ammette lui stesso di aver fatto una valutazione molto « aperta » dei casi.

Osterman (1963) riporta una leggera diminuzione della frequenza nel periodo 1955-1962 (1,44%), rispetto al periodo 1943-1954 (1,85%); ma tali differenze non sembrano statisticamente rilevanti.

In relazione al numero totale di ricoveri psichiatrici, la percentuale dei ricoveri per malattie psichiche connesse alla g. e al puerperio varia, a seconda degli AA., tra il 2% e l'8%; in anni più recenti, i vari studi riportano cifre più basse, attorno al 3,5%, anche se non manca chi dà un 13,9% (Jaffe, 1951).

Per quanto concerne l'età delle pazienti, la maggior parte dei casi si riscontra tra 25 e 35 anni (anche perché questo è il periodo in cui si verifica il maggior numero di g.), ma la media dell'età delle pazienti psicotiche sarebbe significativamente più elevata, rispetto a gruppi di controllo, per molti AA.: tra i 28 e i 31 anni (Cruickshank, 1940; Brew e Seidenberg, 1950; Tetlow, 1955; Madden, 1958). Più in particolare, Jansson (1964), Osterman (1963) e Paffenbarger (1961) trovano un numero assai alto di psicosi al di sopra dei 30 anni.

Queste differenze di età interessano principalmente le primipare, mentre perdono d'importanza per le multipare. Secondo Vislie (1956) le donne che manifestano una psicosi si sono sposate e hanno avuto il primo bambino più tardi delle altre probabilmente a causa di una personalità fragile, immatura e disadattata.

Paffenbarger rileva che le psicosi gravidiche sono più frequenti nelle multipare, quelle puerperali nelle primipare.

Fattori etiopatogenetici

Fattori somatici

Un tempo veniva attribuito un ruolo scatenante a fattori di ordine organico; oggi, anche gli AA. che li valorizzano, li considerano solo fattori contribuenti e non la causa diretta delle alterazioni psichiche. Del resto oggi le alterazioni somatiche in g. sono meno gravi e meno frequenti di prima, mentre non si può dire altrettanto delle complicazioni psichiatriche. È evidente che un'alterazione organica può incidere negativamente sulla psiche, ma appare chiaro che non tutte le donne con complicazioni somatiche sviluppano una malattia psichica, né tutte quelle con alterazioni psichiche evidenti hanno anche complicazioni organiche.

Tra le malattie più frequenti a cui veniva attribuito un ruolo rilevante era l'eclampsia; Liebers, nel 1936, riportò una frequenza di psicosi variabile tra il 6% e l'8% di tutti i casi di eclampsia. Oggi la sua frequenza è molto diminuita, anche per gli AA. che ricercano un solo elemento della sindrome: ipertensione arteriosa, albuminuria e edema. Jansson (1964) trova l'8,7% di casi di tossemia in donne con alterazioni psichiche evidenti rispetto al 6% in gruppi di controllo. Malattie somatiche gravi, non direttamente connesse alla g. e al parto, condizioni di denutrizione, anemia, peso insufficiente, un tempo valorizzati da molti AA., oggi, grazie al più elevato tenore di vita e alla più estesa assistenza medica, hanno perso d'importanza come cause scatenanti.

Molti studi hanno ricercato una correlazione tra variazioni ormonali e alterazioni psichiche, ma la maggior

parte di queste ricerche interessa il periodo del puerperio, soprattutto la brusca caduta degli estrogeni subito dopo il parto. Infatti, sembra che i disturbi psichici siano collegati più ad una caduta che non ad un innalzamento — quale avviene in g. — dei tassi ormonali (sono ben noti i mutamenti d'umore e le ansie premenstruali, come anche la depressione fisiologica che avviene in 3ª giornata dopo il parto, parallelamente alla diminuzione ormonale).

Abely (1956) comunque descrive dei meccanismi endocrini specifici per ogni stadio della g. e del puerperio: l'esaurimento e poi l'iperfunzionamento surrenalico o l'eccesso di progesterone per le psicosi e le nevrosi gravidiche.

Fattori socioeconomici

Quasi tutti gli AA. hanno sottolineato l'importanza dei fattori socioeconomici e dell'ambiente circostante. Karnosh e Hope (1937) trovarono un aumento della frequenza di tali affezioni durante la crisi economica americana; Vislie (1956), in Norvegia, nel corso della guerra; Ammar (1962), Mares e Barre (1962), Chappert (1962) rilevano un'alta incidenza nelle popolazioni povere dell'Africa del Nord.

Queste osservazioni sembrano confermate da alcune indagini sociologiche (Illsley 1967) e dagli studi di altri ricercatori a proposito dell'ambiente dal quale provenivano le pazienti. In particolare Borges (1953) rileva una più alta frequenza di malattie psichiche in donne che partoriscono in ospedale rispetto a quelle che partoriscono in clinica privata. Le cattive condizioni di abitazione, l'insicurezza economica, le g. troppo numerose o troppo ravvicinate sono fattori favorevoli ricordati da Boyd (1942) e da Kaplan e Mason (1960).

All'illegittimità e al fatto che la g. sia o meno desiderata è attribuito un ruolo fondamentale. Per Kaij Nilsson (1972) il 40% di donne con reazioni nevrotiche non desidera la g. e molte di esse sono nubili.

Anche l'ambiente immediatamente circostante è importante sotto il profilo etiologico. In particolare non vanno trascurate le reazioni del marito alla g. e i rapporti che vi sono tra lui e la donna. Nei casi di disaccordo coniugale infatti il marito tende a mettere in dubbio la capacità della moglie di essere madre e reciprocamente la moglie la sua di essere padre e la g., che diviene un altro punto di conflitto, viene affrontata da ambedue con scarsa fiducia in sé e nell'altro.

In uno studio sulle reazioni alla g. di 60 coppie 'normali' si trovò una correlazione significativa fra un buon adattamento alla g. e una buona relazione coniugale.

Inoltre, il numero totale degli stress subiti dalle donne in g. era inversamente correlato all'adattamento coniugale.

Notevole peso possono avere poi i rapporti con la propria madre. Essi, durante la g., si fanno più stretti, anche se la madre non è presente fisicamente. La donna incinta infatti deve rivedere la propria relazione con la madre e decidere in cosa vuole essere simile a lei e in cosa diversa. Per questo motivo le reazioni dei genitori, ma soprattutto della madre, alla g. incideranno profondamente sulla sua psiche.

Fattori psicodinamici

Già Freud aveva sottolineato il fatto che in g. venivano rivissuti rapidamente tutti gli stadi dello sviluppo della libido.

Secondo la Deutsch vengono riattivati in questo pe-

riodo i conflitti delle varie fasi infantili che spesso erano rimasti latenti nell'inconscio. Viene così riattivato il periodo orale, grazie alla simbiosi con il feto, con confusione fra Io e non-Io. In particolare tornano alla luce le varie fantasie di fecondazione orale. Di questi conflitti sono espressione le varie « voglie », bulimie, nausea e vomiti, come vedremo meglio in seguito.

A seconda che la fase orale sia stata vissuta positivamente o negativamente, il feto potrà essere l'oggetto buono, protettore e rassicurante, o l'oggetto cattivo, persecutore e minacciante.

La g. riattiverà nell'inconscio anche le fantasie anali con l'equivalenza tra bambino e feci e saranno allora presenti stitichezza, diarrea, minacce d'aborto, a seconda che prevalgano le caratteristiche ritentive o espulsive. Anche qui il feto potrà esser sentito come un tesoro o come un parassita disturbante all'interno del corpo. Freud, e in seguito Zilboorg, accentuarono l'interesse sulla fase fallica in cui il bambino viene fantasticato come un sostituto del pene paterno. Sarebbe questo il motivo profondo per cui in g. molte donne si sentono meglio di prima, mentre dopo il parto, con la perdita dell'oggetto che le rende uguali all'uomo, si possono verificare molto più facilmente reazioni psicopatologiche.

Comunque sia, l'invidia del pene è molto importante perché costituisce il primo nucleo dell'Edipo (è infatti il desiderio di possedere il pene del padre che spinge la bambina verso di lui). Ed è proprio il periodo edipico, indipendentemente dalle fissazioni ad altri stadi di sviluppo, il più importante per il destino della maternità. Infatti se esso non viene superato e non avviene quindi una corretta identificazione alla madre, si potranno sviluppare reazioni patologiche durante la g. e dopo il parto. Sull'importanza di una buona identificazione sono d'accordo anche gli AA. non psicanalisti, perché essa dà alla donna fiducia di saper essere una buona madre, la rende capace di elargire amore e cure materne, di capire e soddisfare le esigenze e i bisogni del bambino.

La possibilità di avere un modello di riferimento pratico, ma soprattutto emotivo e fantastico, sembra essenziale.

Anche negli animali si può constatare l'importanza del rapporto con la madre: una scimmia, allevata separatamente dalla madre e da altri piccoli, rifiuta di farsi mettere incinta, ma se ciò avviene, malgrado la sua volontà, ha un atteggiamento distruttivo e collerico contro il figlio, con un tipo di risposta rigido, compulsivo e irrazionale rispetto al grado di provocazione, come se la sola presenza del piccolo suscitasse aggressività nella madre.

In proposito va notato che non è tanto importante la reale relazione con la madre, quanto come questa viene vissuta emotivamente e le fantasie che essa provoca.

Nella ricerca, già citata, su un campione di donne considerate normali alla prima g., le donne che vedevano la propria madre come affettuosa, empatica, soddisfatta del ruolo materno e adeguatamente di sostegno, erano meno ansiose per la g. stessa, meglio adattate come mogli e più fiduciose nel loro futuro ruolo di madri.

In uno studio su coppie di gemelle monozigoti, di cui una aveva figli e l'altra no, quella con figli affermava di aver avuto una relazione più stretta con la propria madre, ma nello stesso tempo mostrava una più forte tendenza ad essere colpita da malattie psichiatriche e somatiche, soprattutto di tipo ginecologico.

Zilboorg osserva che le donne che manifestano sintomi psichiatrici legati alla maternità hanno un complesso d'Edipo irrisolto e perciò una cattiva identificazione con

la propria madre. Sentendo profondamente l'angoscia di castrazione hanno un desiderio di rivincita sugli uomini e sono quindi spesso frigide con grande aggressività; hanno inoltre fissazioni anali molto forti.

Anche Kaij e Nilsson (1972) considerano predisponente a reazioni nevrotiche una personalità ambiziosa (di solito si tratta di donne che hanno sempre mostrato preferenza per una carriera di tipo maschile), fredda e perfezionista.

Racamier (1961) sottolinea l'importanza di una corretta identificazione alla madre, o ad un sostituto di essa, perché la maternità sia vissuta positivamente.

Egli ritiene che in g. e nel puerperio le strutture psichiche si avvicinino reversibilmente ad una struttura di tipo psicotico, come nell'adolescenza, e che l'interazione tra pulsioni istintuali riattivate e fattori esterni (marito, parenti, società) possa sfociare positivamente portando ad un migliore livello d'integrazione della personalità, oppure, se i conflitti sono troppo forti o la situazione esterna sfavorevole, che da tale interazione abbia origine una reazione di tipo nevrotico o psicotico.

Sebbene questo quadro generale valga sia per la g. che per il puerperio, è però da ricordare che tutti gli AA. concordano nell'affermare che nell'insieme, in g., le reazioni di tipo chiaramente nevrotico o psicotico sono molto meno frequenti che non dopo il parto. Infatti « durante la g. il regime metabolico, ormonale e neurovegetativo si indirizza verso un anabolismo favorevole alla gestazione. Nello stesso tempo e parallelamente l'economia libidinale della donna si orienta progressivamente in senso narcisistico: la corrente di questi investimenti si dirige e si incentra sul feto. In una parola, la g. è una fase in cui la donna tende ad amarsi più profondamente e in cui ella ama indistintamente il bambino che ella porta e il suo corpo che lo porta » (Racamier, 1961).

Un fattore determinante nel superamento di quei conflitti di cui si è detto sopra è questa energia affettiva che la donna gravida concentra tutta su sé stessa.

Nello stesso senso è da ricordare che, come la negazione è una delle difese più importanti in molte persone, così la donna incinta, paga del suo nuovo ruolo socialmente esaltato, circondata dalle premure dei familiari, può negare la reale esistenza del feto e nascondersi i conflitti e i problemi che un bambino le suscita. Ma dopo la nascita ciò non può più avvenire perché il figlio le pone delle richieste concrete ed essa non si può più sottrarre a questo rapporto.

Concludendo, si può osservare che proprio per via di queste reazioni, che hanno dei caratteri di fondo comuni con le psicosi, ma che consentono in una certa misura di superare o almeno di rinviare i conflitti, durante la g. le donne con struttura psicotica reagiscono abbastanza bene, mentre sono più facili reazioni patologiche di tipo nevrotico.

Quadri clinici

Come si è già avvertito, i quadri clinici della psicopatologia della g. non differiscono sostanzialmente da quelli ordinari. Essi vengono perciò classificati secondo i criteri generali.

Reazioni nevrotiche

1) *Di tipo ansioso*: sono frequenti soprattutto nel I e nel III trimestre.

All'inizio della g. le manifestazioni ansiose sono spesso legate ad una g. indesiderata; sono frequenti in donne che hanno già un bambino malformato; spesso scompaiono spontaneamente.

Negli ultimi mesi di g., alcune reazioni ansiose legate alla paura del parto, più evidenti nelle primipare, compaiono in tutte le donne, ma in talune assumono un aspetto francamente patologico. L'ansia si esprime con una tematica legata al parto e al bambino: paura di morire di parto, di avere un bambino anormale, di non essere una buona madre, di non saper allattare. Spesso si manifesta con segni somatici: dolori precordiali, senso di costrizione epigastrica o toracica, palpitazioni, vertigini, spasmi.

Talvolta l'ansia compare ad accessi, soprattutto notturni, con senso di morte imminente, dispnea, tachicardia parossistica. Tali reazioni sono caratteristiche di donne con struttura fragile o francamente nevrotica.

2) *Di tipo depressivo*: spesso reattive ad una g. indesiderata, sono allora legate ai sensi di colpa per le ostilità che si provano per il feto. Si manifestano frequentemente con sintomi fisici per lo più di tipoastenico, ma anche somatico o sessuale. Grande faticabilità, sonnolenza, ipotonia muscolare, frigidità e talvolta anche sentimenti di depersonalizzazione e pensieri suicidi.

3) *Di tipo nevrotico ben strutturato*: per lo più sono espressione di una nevrosi già manifestatasi prima della g., ma talvolta si verificano per la prima volta. Sono presenti comunque in personalità chiaramente nevrotiche. Possono assumere la forma della nevrosi ossessiva (con idee coatte, rituali, paure superstiziose, meticolosità esagerata) o della nevrosi fobica (con fobia degli impulsi, soprattutto in presenza di bambini o del marito, claustrofobia, fobia di mezzi di trasporto).

Spesso vi sono sintomi isterici, che si manifestano con astenia, dolori diffusi, turbe dell'appetito, sintomi somatici. Il vomito non sempre è presente e comunque non è necessariamente d'origine isterica: tra le donne che vomitano oltre il III mese meno del 20% presenta una personalità isterica (Lemperiè e Lajeunesse, 1967).

Importante, anche se non frequente, la negazione della g. di origine isterica, parallela e inversa alla g. isterica (molto più comune).

4) *Di tipo psicopatico, con disordini del comportamento e della condotta sociale*: molto raramente si possono avere disordini della condotta sociale e del comportamento in persone predisposte: fughe, prostituzione e perversioni sessuali.

5) *Di tipo psicosomatico*: sono i casi più frequenti e sono espressione dell'interazione fra situazioni di conflitto e manifestazioni organiche proprie della g.

Le più frequenti sono turbe digestive e alimentari: nausea, vomito, ptialismo, turbe digestive, stipsi, diarrea, anoressia, bulimia, « voglie », ma anche ulcere gastroduodenali o discinesie biliari. In alcuni casi possono verificarsi anche turbe respiratorie a tipo asmatiche o affezioni dermatologiche: eczemi, eruzioni, prurito soprattutto vulvare; oppure tachicardie parossistiche, ipertensioni non dovute all'eclampsia e cefalea (legata anche alla ritenzione idrica).

Anche la tossiemia e gli aborti ripetuti (quando non sono espressione di alterazioni organiche dimostrabili) possono essere di origine psicosomatica. Sono state analizzate meglio le reazioni psicosomatiche più frequenti, le cosiddette « voglie » e le avversioni per alcuni alimenti, il vomito, la tossiemia e gli aborti.

Fin dai tempi antichi sono ben note le « voglie » per cibi strani o l'avversione irresistibile per alcune sostanze e popolarmente sono legate a credenze superstiziose. Talvolta si verifica il « picacismo », cioè il desiderio compulsivo di mangiare cose considerate immangiabili: sabbia, terra, intonaco, carbone, sapone, disinfettanti, dentifricio, petrolio, etc., o anche ani-

maletti tipo rane, lucertole, scorpioni, ragni. Sono stati descritti casi di picacismo anche per muco nasale e feci. Le voglie sono presenti soprattutto nelle primipare e di solito durano tutta la g., mentre le avversioni sono più frequenti nei primi mesi.

Sono state attribuite a cause fisiche: determinate carenze dietetiche provocherebbero le « voglie », ma tali carenze non si riscontrano quasi mai e in questi casi spesso le donne con carenze per alcune sostanze hanno un'intensa voglia di alimenti che non contengono affatto quelle sostanze. Alcuni AA. hanno riscontrato un innalzamento della soglia per il gusto, il che potrebbe giustificare la preferenza per cibi forti o piccanti.

Fin dal 1687 Betten attribuì tali voglie a cause psicologiche. Secondo la Deutsch esse esprimono un conflitto tra il desiderio di annientare e quello di salvare il bambino. Il desiderio compulsivo di mangiare cibi strani rappresenterebbe una ripetizione dell'atto della fecondazione (per via orale, caratteristica appunto della fase orale) come forma ossessiva di lotta contro il desiderio di distruggere il bambino che si manifesta con l'impulso cannibalesco.

Anche il vomito sarebbe, sempre secondo la Deutsch, un'espressione del rigetto del bambino.

Chertok (1972) trova su 100 donne primipare 68 con vomito abituale, di cui 14 in forma grave. Egli afferma che il vomito si verifica solo in donne con sentimenti ambivalenti nei confronti della g., non in quelle che hanno una posizione chiara, di accettazione o di rifiuto totale.

Queste donne hanno spesso mariti che mostrano ostilità, ambivalenza o semplicemente indifferenza per la g. della moglie.

Nessuna teoria organicista dà ragione completamente della tossiemia gravidica. Da alcuni si tende a dare sempre più valore ai fattori emotivi e molti AA. concordano nell'affermare che l'ansia ha un ruolo importante nella genesi della tossiemia. Questa si manifesta soprattutto in donne al di sotto dei 20 anni, spesso nubili, con precedenti anamnestici di disturbi emotivi.

Brown (1958) rileva che più di due visite ostetriche in g. di solito prevengono l'eclampsia, sottolineando l'importanza anche della più superficiale delle relazioni medico-paziente.

Tutti quelli che si sono occupati del problema asseriscono che l'eliminazione dei fattori esterni che generano ansia e ogni trattamento volto a rassicurare le pazienti, spesso fanno scomparire la tossiemia.

La frequenza di aborti spontanei è ca. il 5-10% di tutte le gestazioni.

L'aborto può rappresentare, a livello profondo, un rifiuto del bambino.

Quando non esistano cause di ordine organico, quasi sempre le donne con aborti ripetuti hanno una relazione strettamente dipendente dalla madre, la quale tende a mantenere tale dipendenza di tipo infantile. Spesso il padre è assente o inadeguato, talvolta è morto o separato. La maturità psicosessuale di queste donne è ritardata; spesso il marito rappresenta un sostituto della madre con funzioni di appoggio e di sicurezza.

A volte, invece, ci sono precedenti di aborto illegale e in tali casi l'aborto spontaneo può rappresentare un'auto-punizione per le colpe connesse precedentemente.

Mann ha trattato 175 donne con aborto abituale con una psicoterapia di appoggio fatta dal ginecologo prima d'iniziare una nuova g. L'81% di esse portò a termine felicemente la g., tranne una che sviluppò una depressione dopo il parto.

Reazioni psicotiche

Come si è detto, al contrario di quanto avviene nel puerperio, vi è una diminuzione della frequenza di psicosi in g.; anzi c'è spesso un miglioramento di situazioni psico-

tiche, che frequentemente peggiorano subito dopo il parto.

Di solito le psicosi compaiono nella seconda metà della g., quasi sempre nell'ultimo mese.

1) *Psicosi che compaiono per la prima volta in gravidanza*: per lo più sono simili a quelle del puerperio ed esordiscono con una fase confuso-onirica, con tonalità ansiosa, a cui si associano presto (o sono in successione) aspetti maniacali, melanconici, catatonici. L'estremo polimorfismo è la regola.

Talvolta, ma meno frequentemente, sono depressioni melanconiche o eccitamenti maniacali.

2) *Psicosi latenti*: in g. si possono manifestare per la prima volta franche reazioni psicotiche in donne con personalità predisposta. Di solito è facile ritrovare nell'anamnesi dei precedenti che indichino tale predisposizione.

L'evoluzione di tali forme per lo più non è favorevole.

3) *Quadri psicotici associati a malattie organiche*: difficili da vedere al giorno d'oggi. Rarissimo il quadro neuropsichiatrico associato all'eclampsia, poiché questa malattia oggi viene tenuta sotto controllo e poco frequentemente raggiunge livelli di gravità estrema.

Si tratta di uno stato di confusione mentale con allucinazioni. Comunque, in presenza di modificazioni improvvise dell'umore, con turbe del carattere e rallentamento ideativo verso la fine della g., è sempre bene eseguire un esame delle urine e della pressione sanguigna. Rare anche le polinevriti gravidiche, il cui primo sintomo è spesso vomito incoercibile, poi tipica sindrome di Korsakov, con paralisi atrofica dolorosa e confusione mentale.

Sono più frequenti in primipare giovani. Si ammette che l'etiologia sia legata a carenze vitaminiche. L'evoluzione è lunga e non sempre benigna.

La g. può evidenziare una situazione epilettica subclinica a causa delle alterazioni idroelettrolitiche.

In tali casi va fatta diagnosi differenziale con l'eclampsia.

La corea gravidica rappresenta in generale una ricaduta di una corea dell'infanzia; rare le manifestazioni psichiche. Di solito scompare spontaneamente dopo il parto.

Psicosi e nevrosi postaborto

Per lo più si tratta di depressioni reattive, soprattutto dopo aborti spontanei. Assumono una sintomatologia a tipo astenico e durano a lungo. Sono più rari sintomi ossessivi.

Talvolta, specie dopo aborti provocati, si può instaurare un episodio psicotico, spesso di tipo melanconico, con idee di colpa e di autopunizione; oppure si può avere un quadro simile ad una psicosi puerperale o, meno frequentemente, una *bouffée* delirante acuta o un eccitamento maniacale.

Prognosi

Quasi sempre le donne che presentano sintomi psicosomatici o uno stato ansioso hanno un travaglio più prolungato e un parto più difficile. Mc Donald (1963) ha trovato una correlazione tra tali sintomi e il prolungamento del 2° stadio del travaglio.

La prognosi è buona per le depressioni reattive di breve durata, mentre le depressioni che durano parecchi mesi in g. frequentemente recidivano dopo il parto.

Ad evoluzione particolarmente lunga sono gli stati depressivo-astenici che seguono un aborto.

In donne con precedenti di aborti ripetuti può comparire una sintomatologia psichiatrica dopo il parto, spesso a tipo depressivo, che però scompare nelle g. successive.

Per le nevrosi più organizzate la prognosi è quella della nevrosi che si manifesta e dipende dalla personalità premorbo; non infrequentemente comunque peggiorano dopo il parto.

Episodi nevrotici ripetuti comportano un alto rischio di ricadute dopo il parto.

Le psicosi che compaiono all'inizio della g. tendono verso la guarigione, quelle che si manifestano più tardi di solito recidivano dopo il parto.

Queste ultime possono avere frequenti ricadute, anche se è raro che evolvano verso la cronicizzazione. Secondo Paffenbarger (1961), è più frequente la recidiva delle psicosi gravidiche che di quelle *postpartum*.

Per le psicosi latenti la prognosi è quella della psicosi clinicamente manifesta, ma, particolarmente in quelle schizofreniche, non è rara la cronicizzazione.

Terapia

Si avvale di farmaci, elettroshock e soprattutto psicoterapie e preparazione psicofisiologica al parto.

Farmaci

Per quel che riguarda i farmaci, fortunatamente tra quelli psicotropi ben pochi presentano un rischio per il feto o per il neonato; effetti permanenti o di lunga durata non sono più frequenti che con altre terapie (Goldberg e Di Mascio, 1978).

Nonostante ciò è bene sospendere qualunque tipo di farmaco dalla II alla VII settimana di gestazione, poiché in questo periodo avviene l'organogenesi.

Sono state descritte alterazioni cromosomiche in figli di donne trattate al momento del concepimento con perfenazina, tioridazina e carbonato di litio, ma non è ben provato che tali alterazioni siano legate a questi farmaci. Generalmente, se un farmaco ha effetto teratogeno prima dell'impianto dell'embrione, quest'ultimo o resiste a tale effetto, o è fortemente alterato e si ha aborto spontaneo.

Concentrazioni svelabili di tutti i farmaci psicotropi sono state rilevate nel sangue fetale. Talvolta si possono avere effetti sfavorevoli perché i meccanismi di detossificazione o d'inattivazione sono ancora insufficientemente sviluppati.

Le fenotiazine sembrano prive di effetti teratogeni, anche se non mancano resoconti isolati che provano il contrario, mentre date nel III trimestre possono provocare nel neonato ittero, iperbilirubinemia, depositi melaninici negli occhi e, se pur raramente, sintomi neurologici extrapiramidali (che scompaiono nei primi 6-10 mesi di vita).

Alterazioni respiratorie sono presenti solo quando la dose materna supera i 500 mg al giorno.

I sali di litio sembra che abbiano effetto teratogeno in alcuni casi, soprattutto sul sistema cardiovascolare, ed è bene sospenderli nel I trimestre di g.

Nel neonato possono dare gozzo reversibile, respirazione accelerata, tachicardia, ipotono muscolare e perfino morte, ma tutti questi casi si sono verificati in figli di madri che avevano raggiunto concentrazioni ematiche tossiche del farmaco.

Al parto la clearance renale del litio, che si era innalzata in g., si riabbassa e i livelli sierici possono divenire tossici. Per questo è bene fare frequenti controlli ematici delle concentrazioni del farmaco.

L'uso di imipramina e di amitriptilina sembra sicuro, anche se studi isolati hanno riportato possibilità di ernie, ipospadie, palato fesso, labbro leporino, meningocoele, idrocefalo, micrognatia, aborto spontaneo, nascita pre-

matura. Ma raramente in questi casi i triciclici erano i soli farmaci assunti. Sono stati riportati alcuni casi di collasso cardiaco, tachicardia, mioclono e alterazioni respiratorie per uso di triciclici prima del parto. Tali manifestazioni sono da riferire agli effetti anticolinergici e adrenergici di questi farmaci.

Il meprobramato può dare malformazioni cardiache nelle prime settimane di g., mentre è controverso se il diazepam possa provocare labbro leporino e palato fesso. Comunque, poiché l'uso di tali farmaci è raramente un problema d'urgenza, sarà bene evitarli nelle prime settimane di g.

Dosi superiori ai 100 mg di diazepam prima del parto hanno, in pochi casi, depresso i centri respiratori con asfissia severa del neonato. In altri pochi casi ci sono state ipotonia, ipotermia e ipoattività neonatale.

Il diazepam iniettabile può dare ittero nucleare e va usato con cautela in presenza di elevati livelli di bilirubina nella madre.

I barbiturici possono raggiungere nel sangue fetale una concentrazione pari ai 3/4 di quella materna e dare quindi depressione respiratoria.

Elettroshock

L'opportunità della terapia con elettroshock (v. SHOCK-TERAPIA) in psichiatria costituisce, oggi, un problema molto discusso e oggetto di controversie. Le possibili conseguenze dannose sulla gestazione costituiscono un ulteriore motivo di perplessità sull'impiego dell'elettroshock in g. anche per i sostenitori di tale forma di terapia che ne suggeriscono l'impiego nelle sole depressioni endogene particolarmente gravi e nelle *bouffées délirantes*. Laboucarié e Faure-Amiel non hanno riscontrato alcun caso di morte fetale su di una casistica di 151 donne sottoposte ad elettroshock durante la gestazione; è stato tuttavia riportato in letteratura qualche caso di aborto spontaneo. Comunque la maggior parte degli AA. considera la g. come controindicazione assoluta all'elettroshock.

Psicoterapia

Sarà bene utilizzare una psicoterapia d'appoggio allo scopo di ridurre l'ansia, mentre una psicoterapia profonda sarà rinviata ad un periodo successivo. Bibring (1959) nota come anche mezzi terapeutici limitati diano buoni risultati.

Nei disturbi psicosomatici in cui è utile una risposta immediata si possono usare tecniche ipnotiche o la narcotanalisi associata alla psicoterapia.

Metodi di preparazione al parto

Molto utili i metodi psicoprofilattici di preparazione al parto, anche a scopo preventivo.

Col metodo russo, detto neurodinamico perché basato sulle teorie riflessologiche pavloviane e su elementi suggestivi, Ringrose (1972) ha ottenuto la quasi totale scomparsa della tossiemia (e quando questa si è manifestata era in forma molto lieve) e una diminuzione della durata del travaglio.

Con lo stesso metodo Laboucarié e Faure-Amiel hanno constatato una diminuzione del numero delle psicosi o un'attenuazione della loro sintomatologia.

Aborto

L'aborto terapeutico va giudicato caso per caso, tenendo presenti sia le frequenti recidive di disturbi psichici dopo il parto e i problemi che possono insorgere nella relazione madre-figlio, sia il fatto che l'aborto provocato può

dare reazioni psichiche durevoli. Soprattutto gli AA. scandinavi insistono sulle sequele psichiatriche di aborti legali.

Bibliografia

- Abely P., *Ann. Med. Psychol. (Paris)*, 1956, 1, 239.
 Ammar S., *Tunis. Méd.*, 1962, 40, 401.
 Benedek T., *Funzioni sessuali nella donna e loro alterazioni*, in Arieti S., *Manuale di psichiatria*, II, 1969, Boringhieri, Torino.
 Bibring G. L., *Some Considerations on the Psychological Processes in Pregnancy*, in *The Psychoanalytic Study of the Child*, XIV, 1959, Imago, London, p. 113.
 Bompiani A. et al., *Pratichi ostetrica e psicologica nella preparazione al parto*, 1975, SEU, Roma.
 Borges J. C. C., *Neurobiologia*, 1953, 16, 11.
 Boyd D. A. jr., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1942, 43, 148; 335.
 Brew M. F., Seidenberg II., *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1950, 111, 408.
 Caresano G., Minazzi M., *Ann. Ostet. Ginecol.*, 1965, 87, 298.
 Chappert M., *Contribution à l'étude des psychoses puerpérales. 80 cas de psychoses du post-partum chez les musulmanes algériennes*, 1962, Thèse, Paris.
 Chertok L., *Motherhood and Personality. Psychosomatic Aspects of Childbirth*, 1969, Lippincott, Philadelphia.
 Chertok L., *The Psychopathology of Vomiting of Pregnancy*, in Howells J. G. ed., *Modern Perspectives in Psycho-Obstetrics*, 1972, Oliver & Boyd, Edinburgh.
 Cooper M., *Pica*, 1957, Thomas, Springfield.
 Cruickshank W. H., *Can. Med. Assoc. J.*, 1940, 43, 571.
 Deutsch H., *La donna adulta e madre*, in *Psicologia della donna*, II, 1973, Boringhieri, Torino.
 Erikson E. H., *Childhood and Society*, 1950, Norton, New York.
 Faure-Amiel P., *Les états psychotiques et névrotiques de la puerpéralité*, 1962, Thèse, Toulouse.
 Freedman A. M., Kaplan H., Sadock B. J., *Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 1976, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore, p. 732.
 Freud S., *Int. Z. Psychoanal.*, 1931, 17, 3.
 Goldberg H., Di Mascio A., *Psychotropic Drugs in Pregnancy*, in Lipton M. A., Di Mascio A., Killam K. eds., *Psychopharmacology: a Generation of Progress*, 1978, Raven, New York.
 Hansen R., Langer W., *Klin. Wochenschr.*, 1935, 14, 1173.
 Harlow, Zimmermann R. R., *Science*, 1959, 130, 421.
 Hemphill R. E., *Br. Med. J.*, 1952, 2 (n. 4796), 1232.
 Illsley R., *The Sociological Study of Reproduction and its Outcome*, in Richardson A. S., Guttmacher A. F. eds., *Childbearing — Its Social and Psychological Aspects*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Jaffe R., *Harefuah*, 1951, 40, 81.
 Jansson B., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1964, suppl. 39, 168.
 Jansson B., *Acta Psychiatr. Scand.*, 1965, 41, 87.
 Kaij L., Malmquist A., *Br. J. Psychiatr.*, 1971, 118, 11.
 Kaij L., Nilsson A., *Emotional and Psychotic Illness Following Childbirth*, in Howells J. G. ed., *Modern Perspectives in Psycho-Obstetrics*, 1972, Oliver & Boyd, Edinburgh.
 Kaplan D. M., Mason E. A., *Am. J. Orthopsychiatry*, 1960, 30, 539.
 Karnosh L. J., Hope J. M., *Am. J. Psychiatr.*, 1937, 94, 537.
 Laboucarié J., *Ann. Med. Psychol. (Paris)*, 1949, 2, 231.
 Lemprière Th., Lajeunesse B., *Rev. Prat.*, 1967, 17 (n. 12), 1780.
 Liebers M., *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 1936, 105, 57.
 Madden J. J., Luhan J. A. et al., *Am. J. Psychiatr.*, 1958, 115, 18.
 Mann E. C., *Spontaneous Abortion and Miscarriage*, in Howells J. G. ed., *Modern Perspectives in Psycho-Obstetrics*, 1972, Oliver & Boyd, Edinburgh.
 Marcé L. V., *Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices et considérations médico-légales se rattachant à ce sujet*, 1858, Baillière, Paris.
 Mares J., Barre R., *Ann. Méd. Psychol. (Paris)*, 1962, 1, 9.
 McDonald R. L., Gynther M. D., Christakos A. C., *Psychosom. Med.*, 1963, 25, 357.
 Mead M., Newton N., *Cultural Patterning of Perinatal Behavior*, in Richardson S. A., Guttmacher A. F. eds., *Childbearing — Its Social and Psychological Aspects*, 1967, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Osterman E., *Encéphale*, 1963, 5, 385.
 Paffenbarger R. S. jr., *J. Chronic Dis.*, 1961, 13, 161.
 Paffenbarger R. S. jr., McLake J. L. J., *Am. J. Public Health*, 1966, 3, 400.
 Rancurel G., Marmie D., Konpernik C., *Les psychoses puerpérales*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1968, 37660, A¹⁰, 1-20, Ed. Techniques, Paris.

- Racamier P. C., Sens C., Carretier L., *Evol. Psychiatr.*, 1961, 26, 525.
 Read G. D., *Natural Childbirth*, 1933, Heinemann, London.
 Salerno L. J., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1958, 76, 1268.
 Schereshefsky P. M., Yarrow L. J. eds., *Psychological Aspects of a First Pregnancy and Early Postnatal Adaptation*, 1973, Raven, New York.
 Skottowe L., *Practitioner*, 1942, 148, 157.
 Tetlow C., *J. Ment. Sci.*, 1955, 101, 629.
 Trethowan W. H., Dickens G., *Cravings, Aversions and Pica of Pregnancy*, in Howells J. G. ed., *Modern Perspectives in Psycho-Obstetrics*, 1972, Oliver & Boyd, Edinburgh.
 Vislie H., *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.*, 1956, suppl. 111, 7.
 Zilboorg G., *Am. J. Psychiatr.*, 1929, 8, 733.
 Zilboorg G., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1957, 73, 305.

MARINA MONTEZEMOLO

IGIENE DELLA GRAVIDANZA

L'igiene della g. ha lo scopo precipuo di dettare misure profilattiche destinate a proteggere la madre e il feto. Secondo Houel l'igiene della g. persegue i seguenti tre obiettivi:

- 1) assicurare l'evoluzione normale della g. onde evitare l'aborto e il parto prematuro;
- 2) favorire lo sviluppo del prodotto del concepimento e la nascita di un bambino ben conformato, capace di adattarsi alle nuove condizioni della vita extrauterina;
- 3) ottenere, fin dove sia possibile, un parto spontaneo e un puerperio esente da complicazioni, così da mantenere intatto per l'avvenire il « potenziale di maternità » della donna.

Oltre all'esame ostetrico e ginecologico per confermare la g., per riconoscerne la normale evoluzione, e per valutare le condizioni fetali e la possibilità di un parto fisiologico, l'igiene della g. presuppone un approfondito esame medico generale. L'esame clinico sarà inoltre completato da tutte quelle indagini e esami di laboratorio ritenuti opportuni per il controllo delle normali funzioni dei diversi organi e apparati, segnatamente per quelli sottoposti in g. ad un maggior lavoro o più frequentemente sede di patologia gravidica.

Le norme igieniche da dettare riguarderanno innanzitutto il regime alimentare. Il fabbisogno energetico della gravida è intorno alle 2500-3000 cal per giorno, e tutte le sostanze alimentari vi dovranno essere rappresentate. Le proteine saranno date ad un tasso più elevato che fuori di g. e intorno a 1,5 g per kg di peso, sia come proteine animali che vegetali. I lipidi (intorno a 1 g/kg di peso) rimarranno praticamente immutati. I glicidi (5 g per kg di peso) saranno somministrati in quantità non inferiori ai 350-400 g al giorno. Quanto ai minerali, fosforo e calcio saranno dati in misura maggiore (formaggi, frutta secca, spinaci); e così il ferro, che dovrà raggiungere i 30-40 mg per giorno (legumi verdi e secchi, fegato). Le vitamine non sono necessarie in quantità maggiori che fuori g.: infatti con un'alimentazione normale il loro fabbisogno è coperto, a meno di trovarsi di fronte a casi particolari (stati dispeptici, turbe digestive e dell'assorbimento). Un regime iposodico è consigliabile specie durante il III trimestre di g. Sempre poi è buona norma evitare o ridurre al minimo l'assunzione di cibi piccanti, di spezie, di alcolici; mentre possono essere autorizzati vino, caffè, tè in modica quantità. Il fumo è controindicato; per quanto concerne i danni da fumo, v. sopra, col. 918.

Per quanto riguarda l'apparato digerente la gravida dovrà curare in modo particolare l'igiene del cavo orale, specialmente per la possibilità che si costituiscano foci evidenti o latenti; dovrà poi combattere la stitichezza con i vari mezzi a disposizione e secondo la tolleranza (o le abitudini).

L'igiene dell'abbigliamento si propone principalmente di proteggere la gravida da variazioni brusche della temperatura esterna, soprattutto dal raffreddamento. Da evitare corsetti e cinture compressive sia all'addome che alle mammelle: tuttavia busti da g. e reggiseni potranno essere permessi o anche consigliati in particolari soggetti. Da evitare pure reggicalze elastici circolari che possono provocare stasi venosa agli arti inferiori, la quale favorisce la comparsa di varici. L'igiene del corpo sarà realizzata preferibilmente mediante docciature; si provvederà ad una accurata pulizia dei genitali, evitando però le inutili e spesso dannose irrigazioni vaginali. La cura delle mammelle sarà pure limitata alla pulizia, in quanto la preparazione all'allattamento risulta puramente illusoria.

L'attività fisica moderata non è nociva all'andamento della gestazione. Ogni lavoro eccessivo è, peraltro, sconsigliabile: ciò vale soprattutto per le donne lavoratrici, specie se in ambienti insalubri o con attività faticose.

Gli sport saranno autorizzati durante i primi mesi di g., tranne quelli violenti (equitazione, sci, etc.). Il bagno di mare può essere consentito, come nuoto moderato, senza tuffi e purché sia di breve durata. Le passeggiate costituiscono un ottimo esercizio fisico, a patto che non siano stancanti.

La ginnastica medica (v.) in g., purché realizzata con gradualità e moderazione (è bene iniziare con il massaggio e con l'esecuzione di ginnastica passiva) e sotto la guida di cinesiterapisti specializzati, rappresenta un importante strumento non solo per migliorare il tono muscolare, lo stato di irrorazione dei tessuti, le funzioni neurovegetative digestive e intestinali, ma anche per allenare la gestante a comandare l'attività di contrazione e decontrazione di alcuni particolari distretti muscolari (cingolo addominopelvico e perineale), e quindi a guidare il travaglio e la fase espulsiva del parto.

I viaggi non sono più sconsigliabili alla donna gravida, a meno di anomalie della gestazione: il treno (possibilmente vagone letto) sarà preferito all'automobile per percorsi lunghi; l'automobile è comunque consentita con adatte precauzioni di velocità e conforto. I viaggi per mare non sono dannosi; lo stesso dicasi per quelli in aereo, specie oggi che la pressurizzazione e il condizionamento delle cabine rende i voli molto confortevoli.

In ogni caso, quale che possa essere il mezzo prescelto, è opportuno, anche per g. normali, astenersi dai viaggi in prossimità del termine di gestazione.

La donna gravida ha bisogno di molto riposo e sonno, quindi le uscite serali dovranno essere rare. D'altra parte è opportuno che la gestante eviti luoghi sovraffollati, anche per scongiurare possibilità di contagio di malattie infettive.

I rapporti sessuali saranno consentiti ad una frequenza moderata, con esclusione dell'ultimo mese di gestazione.

L'igiene mentale, infine, si propone di evitare i traumi psichici, le emozioni e di favorire invece la tranquillità e la serenità. Ciò va detto anche per quanto riguarda il parto, per il quale sarà bene che la gestante sia preparata con metodo psicoprofilattico. Per quanto concerne gli aspetti psicologici della g., v. sopra: *psicologia e psicopatologia della gravidanza* (col. 919).

Bibliografia

- Allan G. C. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 131, 44.
 Merger R., Lévy J., Melchior J., *Ostetricia*, 1972, UTET-Masson, Torino-Paris.
 Miraglia F., *Igiene della gravidanza*, in Dellepiane G., Maurizio E., Tesaro G., *Trattato italiano di ginecologia*, 1, 1966, Pem, Roma, p. 511.

GIUSEPPE TESAURO E NICOLA VAGLIO

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

F. grossesse ectopique (extra-utérine). - 1. *extrauterine pregnancy; ectopic gestation.* - T. *Extrauterin gravidität; extrauterine Schwangerschaft.* - S. *embarazo ectópico (extrauterino).*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 933). - **Etiopatogenesi** (col. 933). - **Anatomia patologica** (col. 934). - **Sintomatologia e diagnosi** (col. 937). - **Terapia** (col. 942).

Definizione e generalità

La gravidanza extrauterina o gravidanza ectopica trae il suo movente patologico dal fatto che l'impianto dell'uovo ha luogo fuori della cavità uterina.

In condizioni fisiologiche, l'ovulo si libera dall'ovaio al momento dello scoppio del follicolo, entrando successivamente nella tuba. L'azione peristaltica della muscolatura tubarica, unitamente al movimento vibratile delle ciglia dell'epitelio di rivestimento mucoso, dà poi inizio al processo di migrazione dell'ovulo verso la cavità uterina. Sia che l'ovulo giunga nella tromba già fecondato, sia che, come accade più frequentemente, l'anfimissi abbia luogo nella tromba stessa (generalmente nel suo terzo esterno), si iniziano in esso i primi processi di segmentazione. L'impianto dell'uovo avverrà quando esso avrà raggiunto quel grado di maturazione che renderà possibile al suo epitelio di rivestimento, attraverso l'elaborazione di particolari sostanze ad attività enzimatica e citolitica, di aggredire i tessuti materni. Ne consegue che l'impianto dell'uovo potrà verificarsi in qualsiasi tratto del percorso che esso deve seguire per arrivare nella cavità uterina, qualora esso raggiunga prima questa capacità di aggredire i tessuti materni.

La frequenza con cui una tale evenienza si verifica è veramente notevole quando si consideri che nelle varie statistiche essa oscilla dall'1 al 3% di tutte le pazienti che si ricoverano in una clinica ginecologica.

Etiopatogenesi

Tutte le cause intrinseche ed estrinseche all'uovo che, in qualsiasi modo, possono fare sì che esso raggiunga la capacità di impiantarsi prima di arrivare nella cavità uterina, possono essere alla base di una g. e.

Queste cause, in linea generale, possono essere in rapporto: a) con un più rapido sviluppo dell'uovo; b) con una ritardata discesa dell'uovo nella cavità uterina.

Alcuni casi di g. e. possono essere legati ad un più rapido sviluppo dell'uovo, per fattori intrinseci all'uovo stesso e non ancora ben noti.

Tra le cause che ritardano la discesa dell'uovo verso la cavità uterina va considerata la maggiore lunghezza della tuba, legata a fattori congeniti, o acquisiti (trazione della tuba per tumori del parovario, dell'ovaio o per aderenze).

Anche la migrazione esterna (l'uovo, per cause diverse, fra cui l'ovariectomia con risparmio della tuba dello stesso lato, imbocca la tuba controlaterale a quella in cui è avvenuto lo scoppio del follicolo) può essere causa di g. e., ritardando la discesa dell'uovo fecondato in utero.

Di gran lunga più frequenti sono indubbiamente i casi in cui l'impianto ectopico dell'uovo trova la sua ragione nella modificata pervietà della via da percorrere. Fanno parte di questo gruppo di fattori causali i processi infiammatori della tuba (specialmente quelli di natura gonococcica ma anche, attualmente troppo poco valutati, quelli

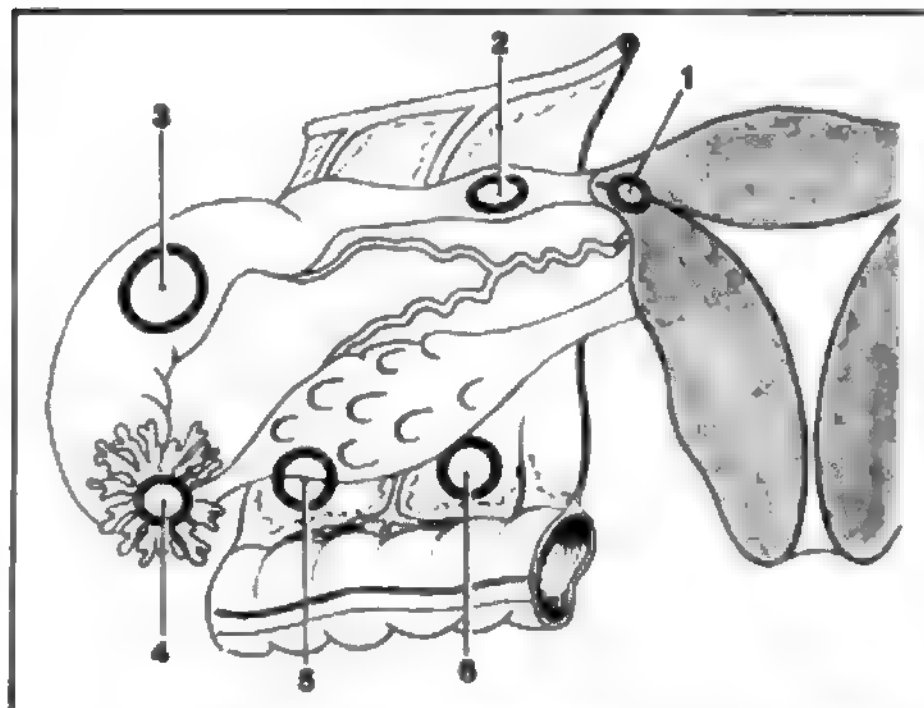


Fig. 1. Figura schematica rappresentante le più frequenti varietà di sedi della g. e.: 1) interstiziale; 2) istmica; 3) ampollare; 4) infundibolare o fimbriale; 5) ovarica; 6) addominale.

da *Trichomonas*) che danno alterazioni della sua mucosa (caduta dell'epitelio, discontinuità di esso, aderenze delle pliche tra loro, etc.), ovvero delle sue pareti (ingincchiamenti e tortuosità della tuba, formazioni di nicchie nel lume tubarico in rapporto con distruzioni operate da processi infiammatori, etc.). Anche i casi di g. e. legati ad un infantilismo tubarico possono rientrare in questo gruppo (ristrettezza e conformazione accidentata del lume tubarico, discontinuità dell'epitelio cilindrico vibratile). Ostacoli, poi, possono derivare al normale progredire dell'uovo da altre alterazioni congenite (tube accessorie) o acquisite (nodi fibrosi dell'utero, tumori dell'ovaio e del parovario, adenomiomi degli angoli tubarici, postumi di interventi operativi pregressi, etc.).

Ricerche recenti danno una grande importanza alla endometriosi tubarica come causa di g. e. sia perché essa costituisce un ostacolo, sia perché rappresenta una causa di alta recettività per l'impianto dell'uovo.

Alterazioni a carico dei mezzi deputati alla propulsione dell'uovo nel lume tubarico, ritardandone o arrestandone il cammino, possono divenire causa di g. e. Possono agire in questo senso, oltre che le già citate alterazioni dell'epitelio tubarico, anche le alterazioni eventualmente esistenti a carico della muscolatura tubarica, siano esse congenite (ipoplasia della tuba) o acquisite (processi infiammatori).

Anatomia patologica

L'impianto dell'uovo può aver luogo nella tuba in una qualunque delle sue sezioni, cosicché, a seconda della sede in cui esso ha luogo, possiamo distinguere una g. e. *interstiziale* (impianto nel tratto della tuba che decorre nella parete uterina), una *istmica*, una *ampollare* e una *fimbriale* (sulla fimbria ovarica). La frequenza di tali localizzazioni può valutarsi: del 65% per la sede ampollare, del 20% per quella istmica, dell'1-3% per quella interstiziale e del 2% per quella fimbriale (fig. 1).

Ma se, nella stragrande maggioranza dei casi, l'impianto dell'uovo ha luogo nella tuba (90% ca.; fig. 2), esso può aver luogo in qualsiasi altro tratto che l'uovo debba percorrere per giungere nella tuba. Così può aversi una *gravidanza ovarica* (fig. 3), nelle sue due varietà: *superficiale* e *follicolare*, a seconda che l'uovo si impianti sulla superficie dell'ovaio o addirittura sulla parete dello stesso follicolo da cui l'uovo stesso proviene.

Un'altra sede d'impianto può essere il peritoneo: *gravidanza addominale primitiva*, molto rara (1,6% di tutte le gravidanze ectopiche; Strafford e Ragan, 1977).

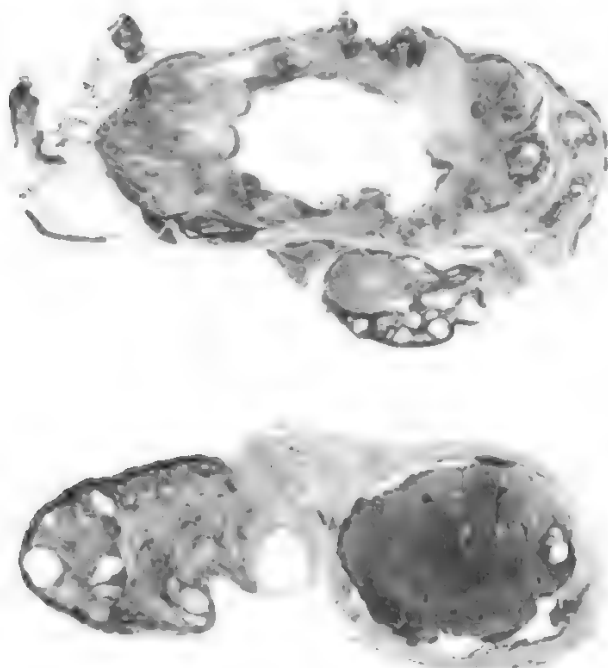


Fig. 2. *In alto*: gravidanza tubarica. Si vede anche l'ovaio corrispondente (corpo luteo). Le parti scure intorno alla cavità ovulare sono infiltrazioni emorragiche. *In basso*: gravidanza tubarica. Si vede anche l'ovaio corrispondente. Contenuto ematico della tuba. (Preparato Christeller).

La mancanza di un'efficiente reazione deciduale da parte dell'epitelio tubarico fa sì che l'uovo, invece di essere circondato dalla decidua, viene a trovarsi in contatto più o meno diretto con lo strato muscolo-connettivale. Questo non potendo opporre una difesa adeguata, subisce l'azione invasiva e necrotizzante dei villi coriali (fig. 5), così che essi possono giungere più o meno rapidamente alla sierosa e, dopo aver vinto anche la resistenza di questa, fuoruscire direttamente nella cavità addominale: *rottura della tuba* (fig. 4). Se invece l'azione invasiva del trofoblasto, anziché verso la parete tubarica, si esplica verso il lume tubarico, si ha l'*aborto tubarico* (fig. 7).

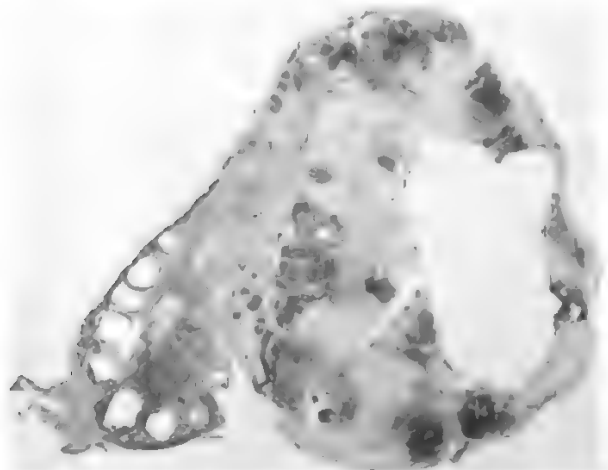


Fig. 3. Gravidanza ovarica. (Preparato Christeller).

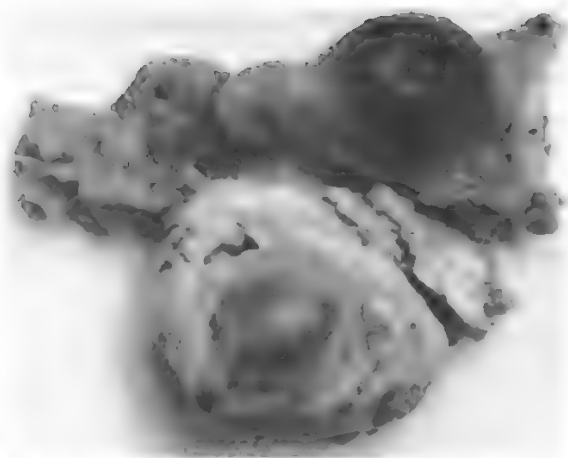


Fig. 4. G. e. a sede ampollare, con rottura tubarica.

Tanto la rottura della tuba che l'aborto tubarico si accompagnano ad un versamento sanguigno endoaddominale (emoperitoneo [v.]) che, specie nei casi di rottura della parete con erosione dei vasi, può essere così imponente da mettere in pericolo la vita della paziente. Laddove, invece, la perdita sanguigna è più modesta, essa, raccogliendosi nelle parti declivi della cavità addominale, può dar luogo alla formazione di una raccolta sanguigna (*ematocoele* [v.]), di solito a sede retrouterina, che in un secondo tempo può dar luogo alla formazione di una vera e propria sacca.

Un esito meno frequente della g. e. può essere la sua prosecuzione nella tromba stessa, non solo fino ai periodi avanzati di essa (fig. 8), ma anche fino al suo termine. Una tale evenienza eccezionale può verificarsi soprattutto nei casi in cui la placenta si impianta nella porzione ampollare e, particolarmente, nel suo tratto in rapporto con il legamento largo.

Un'altra possibile evoluzione è la *gravidanza addominale secondaria*. Questa forma, nella grande maggioranza dei casi conseguente ad una rottura tubarica, può talvolta far seguito all'espulsione dell'uovo (primitivamente impiantato nella cavità tubarica) nella cavità addominale quando ha ancora intatta la capacità invasiva del proprio trofoblasto; l'uovo giunto nella cavità addominale riesce ad impiantarvisi, proseguendo qui il suo sviluppo.

Altre volte, in conseguenza della rottura delle membrane, il feto può trovarsi libero nella cavità addominale e andare incontro a tutta una serie di processi regressivi. Tra questi

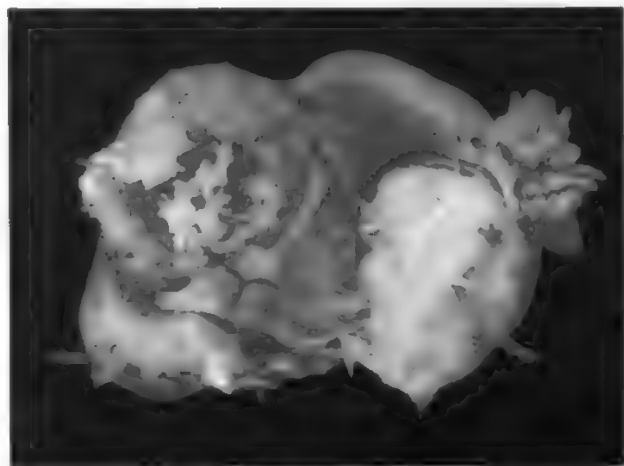


Fig. 5. Gravidanza tubarica a sede interstiziale con usura della parete da parte di villosità coriali.

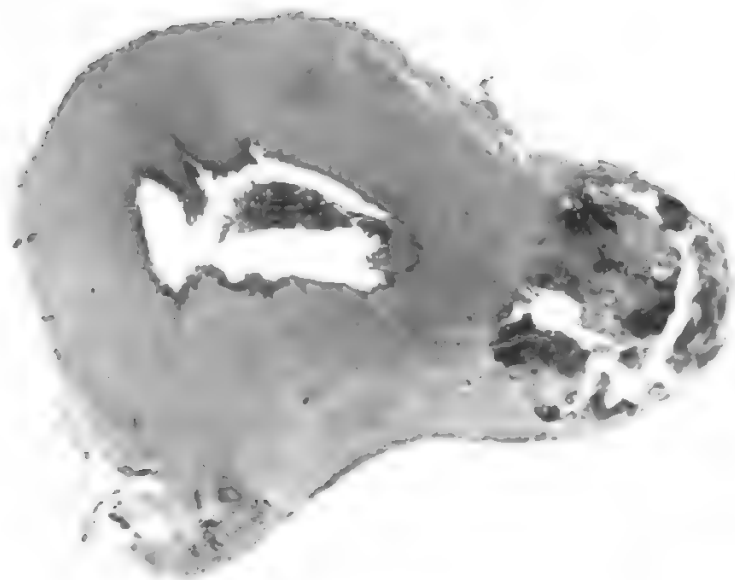


Fig. 6. Utero, sezione trasversale, con gravidanza interstiziale. (Preparato Christeller).

vanno ricordati il suo disseccamento (*mummificazione*) e la sua calcificazione (*lithopedion*), se la sacca gravidica rimane sterile. Qualora, invece, vi si sovrapponga un'infezione, il feto va incontro a suppurazione, o a putrefazione; in un secondo tempo, poi, per l'usura degli organi cavi circostanti (vescica e intestino) si può giungere all'eliminazione per queste vie di parti fetali.

Un sia pur breve cenno occorre fare degli esiti cui, più frequentemente, possono, nel loro decorso, andare incontro le diverse varietà della g. e.

Per quanto concerne la localizzazione tubarica, si può dire che l'esito in aborto tubarico diminuisce a mano a mano che dal tratto distale della tuba si passa a quello prossimale, per cui, mentre l'evoluzione in rottura tubarica è l'evenienza più frequente nelle forme a sede interstiziale o istmica, quella in aborto lo è per quelle a sede ampollare.

Nei casi, invece, a sede nella fimbria ovarica l'interruzione precoce della gravidanza è la regola.

Al contrario, nella gravidanza ovarica, e particolarmente nella sua varietà follicolare, la maggiore consistenza e la più ricca vascolarizzazione dell'organo favoriscono più che altrove una più lunga evoluzione dell'uovo, per cui in questa varietà figurano con relativa maggiore frequenza i casi in cui la gravidanza raggiunge i periodi più avanzati.

Gli stessi processi degenerativi cui l'uovo può andare incontro nella sua sede normale d'impianto possono occorrere anche nei casi in cui esso s'insedia ectopicamente. Pertanto, sia pure raramente, si può avere in questi casi una degenerazione molare dell'uovo o una sua evoluzione in corionepitelioma.

Sintomatologia e diagnosi

I *sintomi* della g. e. variano, oltre che col variare del momento in cui la paziente si presenta all'osservazione, anche con i vari esiti cui essa può andare incontro.

Un primo gruppo di sintomi, che possono essere presenti in tutti i casi, sono quelli che si riferiscono all'esistenza di una gravidanza, sia essa uterina o extrauterina. Così può aversi un periodo più o meno lungo di amenorrea, la sensazione subiettiva dei fenomeni simpatico-gravidici, la presenza di modificazioni mammarie, il rilievo di un corpo uterino aumentato di volume e più o meno diminuito di consistenza, la positività delle reazioni biologiche di gravidanza, etc. In questo momento sono soltanto le sensazioni dolorose che la paziente può lamentare a carico di uno dei lati dell'addome,

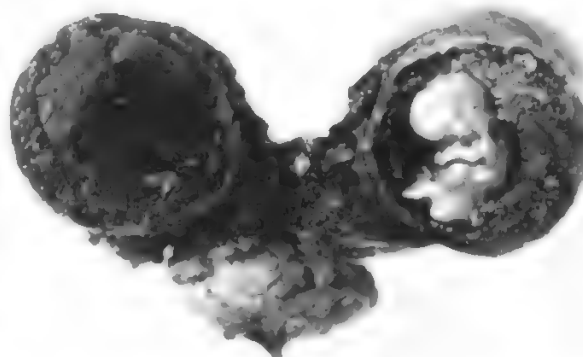


Fig. 7. Aborto tubarico.

insieme con il rilievo obiettivo ginecologico dell'esistenza nello stesso lato di una tumescenza pastosa, che possono far sospettare l'esistenza di una g. e., tanto più che i processi infiammatori annessiali sono solitamente bilaterali e si accompagnano ad altri sintomi locali e generali (contemporanea infezione degli alti tratti dell'apparato genitale, dati che si possono rilevare dall'esame delle secrezioni, febbre, difesa addominale, etc.).

Un disguido diagnostico con un'appendicite acuta è possibile, anche se l'esperienza dimostra che in esso incorrono soprattutto i medici che non hanno sufficiente esperienza in campo ginecologico. Un'anamnesi accurata e un esame sistematico e preciso valgono nella maggior parte dei casi ad eliminare ogni dubbio (mancanza nell'appendicite, non associata a contemporanea gravidanza, dei dati che depongono in favore dell'esistenza di una fase gravidica in atto, eventuali precedenti attacchi appendicolari, diversità della sede del dolore, negatività del reperto ginecologico, marcato carattere infiammatorio della sindrome, con note più o meno evidenti di reazione peritoneale, etc.).

Quando, poi, a tale sintomatologia, in pressoché assoluto rapporto con l'esistenza di una gravidanza in generale, si aggiunge la comparsa di una perdita ematica,

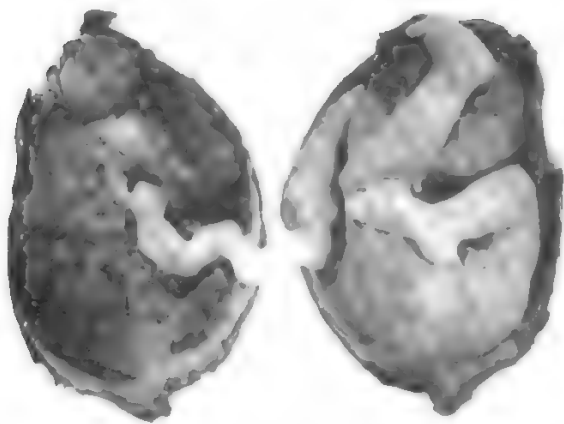


Fig. 8. Gravidanza tubarica con evoluzione del feto sino all'VIII mese.

e ancor di più se questa si associa all'eliminazione di frammenti di tessuto, allora entra in discussione il dubbio di un aborto uterino. Infatti lo stabilirsi di una g. e. accentua le modificazioni pregravidiche dell'utero dando luogo alla formazione di una decidua assai spessa, la quale può venire successivamente espulsa. Se la sua espulsione avviene *in toto*, non è difficile differenziarla dall'uovo dell'aborto uterino in quanto essa ripete, per la sua forma, lo stampo della cavità uterina e mancano in essa le caratteristiche villosità coriali: queste ultime, in caso di aborto, possono essere messe meglio in evidenza immergendo in un calice ripieno di acqua la decidua intera o i suoi frammenti. Se qualche dubbio rimane, l'esame istologico, attraverso la mancata presenza dei villi e il rilievo esclusivo di cellule deciduali, può portare un dato di valore probativo per la diagnosi di g. e. Infine, anche se la dismenorrea membranosa può ripetere un quadro macro- e microscopico analogo, essa presenta, contrariamente alla g. e., una ripetizione abituale della sindrome ad ogni mestruazione.

Emerge di qui l'importanza della conservazione di ogni tessuto che venga espulso dai genitali femminili, onde sia reso possibile praticare su di esso tutti i rilievi ritenuti necessari ai fini di un completo ed esatto accertamento diagnostico. In ogni modo occorre sospettare la g. e. tutte le volte che ad un ritardo mestruale di giorni o di qualche settimana segua un'ostinata perdita ematica genitale, anche se essa si sia accompagnata all'espulsione di qualche cosa che possa far pensare ad un uovo.

La diagnosi di g. e. viene indubbiamente resa più facile quando alla sintomatologia sopra descritta si aggiungano i sintomi in rapporto con un versamento ematico endoaddominale.

I grandi versamenti (inondazione peritoneale), attraverso le ripercussioni di ordine generale e i rilievi di ordine locale (lipotimie, pallore, polso piccolo e frequente, rilievi della presenza di uno spandimento liquido in cavità, difesa addominale, dolore, etc.), imponendosi con la loro immediatezza, lasciano ben pochi dubbi alla diagnosi.

V. anche: EMOPERITONEO (V, 1474); ADDOME (I, 517).

Non sempre è così per le emorragie limitate e per quelle circoscritte. Nel primo caso (ematoma tubarico, ematoma peritubarico) il quadro non differisce da quello anzidetto a proposito della g. e. in atto, e la diagnosi differenziale occorre farla soprattutto con le forme infiammatorie,

per le quali valgono generalmente i dati sopra ricordati. Naturalmente, eccezioni possono esistere (contemporanea infezione gonococcica in atto in casi di g. e., unilateralità del processo infiammatorio, possibilità eccezionale di una gravidanza tubarica bilaterale, associazione di una g. e. con una raccolta annessiale del lato opposto, presenza di febbre in casi di g. e. per infezione della sacca, per riassorbimento del sangue stravaso o per un processo morboso concomitante, etc.). In questi casi è solo la vigile, attenta, precisa osservazione quella che conduce all'esatto giudizio diagnostico.

Naturalmente, potendo subentrare nel corso dell'osservazione in qualsiasi momento un'emorragia interna, che può mettere in breve tempo in pericolo la vita della paziente, occorre che l'osservazione venga condotta in un'ambiente, dove, in caso di necessità, si possa procedere all'immediato intervento.

Nelle emorragie circoscritte con formazione di una raccolta sanguigna saccata (ematocoele [v.]), di solito a sede retrouterina, conducono all'esatta diagnosi, oltre che il rilievo locale, anche i dati anamnestici (amenorrea, fenomeni simpatico-gravidici, dolori addominali circoscritti, lipotimie, pallore, etc.). In queste condizioni un eventuale dubbio può trovare un'immediata soluzione in base all'esame del liquido contenuto nella sacca, estratto mediante *puntura esplorativa* attraverso il fornice vaginale posteriore. In alcune particolari condizioni (ad es., ematocoele infetto) la puntura può costituire l'unico mezzo per differenziare una g. e. da una pelvipertonite con esito in raccolta purulenta saccata. Decisivi ragguagli possono, inoltre, da essa venire tratti per differenziare una g. e. da un tumore ovarico torto sul peduncolo e fissatosi nel Douglas, sia esso associato o meno ad una contemporanea gravidanza uterina iniziale.

Altro errore di diagnosi può essere quello di confondere una raccolta ematocelica retrouterina con un utero retroflesso gravido, con le gravissime intuibili conseguenze qualora si praticino su di essa tentativi di riduzione.

La sintomatologia della localizzazione ovarica della g. e. è del tutto sovrapponibile a quella della localizzazione tubarica, e gli equivoci diagnostici cui essa può dar luogo non differiscono da quelli sopra ricordati, per cui è solo in base al reperto operatorio che è resa possibile la sua precisazione diagnostica.

L'esame istologico, poi, del pezzo asportato, in caso di gravidanza ovarica permetterà di differenziare le emorragie di natura gravidica da quelle in rapporto con la semplice rottura del follicolo.

Una schematizzazione della sintomatologia pertinente alla gravidanza addominale primitiva o secondaria, nonché di quella relativa ai casi di g. e. giunta nei periodi avanzati, non è possibile, in quanto si può dire che ogni caso può offrire una sintomatologia sua propria, in rapporto con la diversa sede d'impianto dell'uovo, con la sua diversa estrinsecazione e, soprattutto, con l'alterata funzione degli apparati e degli organi che, di volta in volta, possono venire a soffrire, sia in conseguenza dell'impianto dell'uovo che dello sviluppo successivo della sacca gravidica.

Oltre al vigile apprezzamento dei sintomi sinora descritti, per la diagnosi di g. e. possono giovare, in casi dubbi, alcune indagini cliniche e di laboratorio, meritevoli, però, di un'attenta valutazione, per quanto riguarda sia le indicazioni che i risultati che esse possono fornire. Esse comprendono: le reazioni di gravidanza, l'indagine istologica, l'isterosalpingografia, la celio- e la culdoscopia.

Reazioni di gravidanza. - Sono quasi «obbligatorie» nel sospetto di una g. e., anche se la loro risposta è non di rado incerta, essendo il tasso dell'HCG, soprattutto, in funzione del periodo della gravidanza e della vitalità dell'uovo. Maggior valore ha un risultato che resti positivo dopo raschiamento uterino. Sarebbe perciò sempre raccomandabile anche l'analisi quantitativa dell'HCG (V. GRAVIDANZA).

Indagini istologiche. - Non sempre abbiamo a che fare con una decidua completa e fresca, chiaramente priva di villosità coriali. Abituamente disponiamo di materiale scarso, ottenuto con raschiamento uterino e spesso in presenza di emorragia, nel quale può essere scomparsa ogni traccia di trasformazione deciduale; d'altra parte, non si può escludere la presenza di villi in zone diverse da quelle esaminate, o che eventuali aspetti deciduali riscontrati dipendano da persistenza del corpo luteo o da cisti luteiniche, o da particolari trattamenti ormonali, etc.

Per questo alcuni A.A. danno particolare importanza a quelle atipie strutturali, rilevate da Arias Stella (1954) e valorizzate clinicamente da Brux (1956), che sarebbero caratteristiche di un endometrio sottoposto ad uno stimolo corionico in atto o da poco cessato. Esse consistono in: vacuolizzazione del citoplasma, che assume il caratteristico aspetto a «schiuma di sapone», polimorfismo dei nuclei cellulari, sovente aspetto sinciziale delle cellule, incapacità delle stesse di colorarsi con il paS, il mucicarminio, il carminio di Best. Anche il corion citogeno è atipico, con cellule reticolari a margini mal definiti e analoghe alterazioni nucleari.

Tale reperto non è però specifico della g. e. (45% ca.), in quanto, dipendendo esso da una risposta endometriale generica ad uno stimolo coriale, lo si può avere anche nell'aborto, o nella mola vescicolare e, d'altra parte, la sua assenza non esclude uno stato gravidico. Tuttavia, se attentamente valutato da un esperto anatomopatologo, esso può rappresentare un segno importante, indicando, pure in assenza di sintomi clinici patognomonici e di positività della reazione biologica, l'esistenza di un recente stimolo trofoblastico (Durio e Campogrande; Magendie e coll.; Musset).

Isterosalpingografia. - È un esame molto indicativo per alcuni (Funk-Brentano e Henry; Rochet e Mikaelian), ma per la maggior parte degli A.A. è assolutamente da evitare (Godlewski). L'immagine è certo preziosa, se tipica: distensione dell'ampolla tubarica, di aspetto mazzettato; lacuna intratubarica a forma olivare. Il riscontro di una pervietà delle tube consentirebbe d'altra parte di localizzare al di fuori di esse un'eventuale tumescenza apprezzata (cisti ovarica o paraovarica). Importante anche la possibilità di giungere, a volte, ad una diagnosi etiologica (endometriosi, annessite, tbc), con deduzioni prognostico-funzionali sulla convenienza o meno di un trattamento conservativo.

Ma il reperto è spesso mascherato e possono determinarsi accidenti spiacevoli, di cui il meno grave è la rottura della tuba; per cui questa indagine non va mai impiegata indiscriminatamente, né tanto meno sistematizzata, ma semmai utilizzata in casi del tutto particolari e ben vagliati: a reazione biologica negativa, o, al più, con tassi di HCG molto bassi; senza mai superare la pressione di 150 mm di acqua, e senza fare uso di soluzioni acquose che, per la loro troppo rapida spinta, possono rimuovere l'ostacolo tubarico prima ancora di poterlo visualizzare radiograficamente.

Celioscopia. - È questo, invece, un esame veramente utile, che fornisce un reperto in genere molto chiaro.

Accerta rapidamente la diagnosi, alla quale può fare immediatamente seguito l'intervento; fornisce una buona panoramica della pelvi (presenza e situazione del corpo luteo gravidico, forma e posizione dell'utero, stato degli annessi controlaterali, condizioni del peritoneo e della regione cieco-appendicolare); può chiarire forme morbose sospettate come g. e. (ad es. emorragia del follicolo o del corpo luteo), limitando così il numero degli atti operativi inutili. Le sue principali indicazioni sono: il sospetto di un emoperitoneo con puntura del Douglas negativa, o di una g. e. ancora contenuta, con sintomatologia dubbia.

Anche di questa indagine però non si deve abusare, né praticarla quando la diagnosi è già chiara, o quando può essere confermata da esami più semplici (ad es. la puntura del Douglas in caso di ematocele retrouterino). Essa, pur essendo praticamente priva di rischi, non può infatti considerarsi un semplice esame di routine; richiede un'anestesia, un'attrezzatura idonea e un operatore esperto, che sappia convenientemente valutare il quadro celioscopico.

Culdoscopia. - Un breve cenno soltanto merita la *culdoscopia*, cioè l'indagine celioscopica praticata attraverso il fornice vaginale posteriore. Essa non lascia traccia, ma è più difficoltosa, d'interpretazione meno facile ed è controindicata in caso di retroversione uterina, di tumescenze o aderenze pelviche, e di ematocele posteriore.

Terapia

La cura della g. e., qualunque sia il grado di sviluppo cui essa è giunta e l'esito a cui essa abbia dato luogo, è essenzialmente chirurgica e consiste nell'asportazione della sacca gravidica per via addominale. Con ciò non si vuol dire che in alcune particolari condizioni non si possa rinunciare all'intervento, ma sta di fatto che anche in questi casi (gravidanza sicuramente spenta con esiti molto modesti, assenza di particolari disturbi) l'intervento presenta ancora rimarchevoli vantaggi. Anzitutto esso permette di porre la diagnosi su di una base di sicurezza che non si può mai del tutto avere in base ai dati clinici, normalizza le condizioni dell'apparato genitale, riduce la possibilità di recidive, abbrevia il periodo di limitazione dell'attività della paziente, mentre ha ancora al suo attivo, nel suo complesso, anche i coefficienti di mortalità e di morbidità. Infatti, mentre un intervento d'elezione in queste condizioni non è gravato da un reale coefficiente di mortalità, non così può dirsi per l'attesa, su cui gravano, oltre agli errori di valutazione circa l'interruzione o meno della gravidanza, anche tutte le complicanze, siano esse immediate (infezione della sacca gravidica, suppurazione di una sacca ematocelica, etc.) o tardive (recidive, necessità di interventi successivi per retrodeviazioni dell'utero, sindromi aderenziali, etc.).

L'intervento operativo consiste generalmente nell'asportazione per via addominale degli annessi corrispondenti al lato della sede della gravidanza e nella revisione accurata di quelli del lato opposto, data l'alta frequenza della recidiva di una g. e.

In casi particolari, oltre alle operazioni complementari che si rendono necessarie per la riscontrata contemporanea alterazione di altri tratti dell'apparato genitale (processi infiammatori del lato opposto, fibromi dell'utero, tumori ovarici, etc.), le condizioni anatomiche, stabilitesi in conseguenza dell'anomalo impianto dell'uovo (gravidanza interstiziale), rendono per sé stesse necessaria l'isterectomia.

GRAVIDANZA EXTRAUTERINA

Qualche cenno merita l'argomento della terapia chirurgica conservativa della tuba nella g. e. Essa può trovare le seguenti indicazioni: donna in età sicuramente feconda e in buone condizioni generali, senza prole e desiderosa d'averne; gravidanza non oltre la VI settimana; sede istmica o ampollare, senza segni di rottura né ematocele (Ardillo e coll.; Buerger; Séguy).

L'intervento può consistere nella semplice spremitura della sacca gravidica; nella sua sezione, svuotamento e sutura; più di rado nell'incisione dell'ostio tubarico, spremitura del contenuto, eversione e sutura dei bordi; nella resezione del tratto interessato della tuba, che viene poi ricostruito, o nel reimpianto della tuba in utero. I risultati di questi interventi lasciano, nel complesso, scettici; sono stati descritti casi di successiva gravidanza uterina ad esito felice, ma recidive si verificano in almeno il 30% dei casi.

In conclusione, l'intervento conservativo non deve essere sistematizzato, ma riservato solo a qualche caso particolare e ben valutato. Bisogna però considerare che la g. e. interessa per l'80% donne ancor giovani, in ca. la metà dei casi senza prole e in larga percentuale affette da lesioni anatomofunzionali anche dell'altra tuba. La chirurgia conservativa trova d'altra parte oggi più vasto campo d'applicazione che in passato, non solo per l'aumentata frequenza della g. e., dovuta al largo impiego degli antibiotici nella cura delle infiammazioni annessiali, al maggior numero di interventi di salpingoplastica eseguiti, ed ai successi della terapia medica della tbc genitale (tutte condizioni che in passato portavano in genere a sterilità definitiva), ma anche per la possibilità di una più precoce diagnosi e per il perfezionamento della tecnica operatoria relativa.

Nei casi di inondazione peritoneale l'intervento deve essere immediato e anzi condotto con la maggiore rapidità possibile.

Sono state espone innanzi le ragioni che militano in favore dell'intervento operativo in tutti i casi di g. e. ogni qualvolta ne sia stata posta la diagnosi precisa.

Un cenno particolare merita solo di essere fatto per quanto concerne la terapia da seguire nei casi in cui l'impianto ectopico dell'uovo sia giunto ai periodi avanzati. In questi casi un'attesa rivolta a salvaguardare la vita del prodotto del concepimento con l'intervenire al momento della sua raggiunta maturità non trova giustificazione, date le scarse possibilità di sopravvivenza che ha in queste condizioni il feto, per giunta assai spesso malconfermato. Viceversa l'esperienza ha dimostrato che la vita materna risulta assai meglio salvaguardata qualora l'intervento venga praticato a feto morto da tempo, in quanto la riduzione della circolazione nel territorio d'impianto della placenta rende più agevole l'emostasi, e perciò, in definitiva, riduce i pericoli dell'intervento.

Se la via addominale è quella che offre le migliori prospettive per la salvaguardia della vita della paziente affetta da g. e., qualunque sia la sede d'impianto dell'uovo e gli esiti cui essa ha dato luogo, non vi è dubbio che in condizioni particolari (ematocele infetto) lo svuotamento della raccolta per via vaginale trova un'indicazione netta e precisa.

V. anche: EMATOCELE (V, 1139); EMOPERITONEO (V, 1474).

Bibliografia

Ardillo L. et al., *Attual. Ostet. Ginecol.*, 1967, 13, 431.
Buerger M., *Bull. Soc. Fr. Obstét. Gynécol.*, 1961, 13, 682.
Duro G., Campogrande M., *Minerva Ginecol.*, 1968, 20, 22.
Funk-Brentano P., Henry J., *Gynécol. Obstét.*, 1963, 62, 15.
Godlewski J., *Bull. Soc. Fr. Obstét. Gynécol.*, 1961, 13, 78.
Hubimont P.O., L'Ermitte M., in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1970, 5014 A, II, Ed. Techniques, Paris.

Magendie et al., *Bull. Soc. Fr. Obstét. Gynécol.*, 1961, 13, 556; 576.

Musset R., *Presse Méd.*, 1961, 69, 924.

Rochet Y., Mikaelian S., *Bull. Soc. Fr. Obstét. Gynécol.*, 1963, 15, 217.

Séguy J., *Gynécol. Obstét.*, 1947, 46, 244.

Stratford J. C., Ragan W. D., *Obstet. Gynecol.*, 1977, 50, 548.

FRANCESCO VOZZA E GIUSEPPE NICORA

GREELY, MALATTIA DI: V. ADENOVIRUS (I, 645).

GRINDELIA

F. *grindelia*. - I. *grindelia*. - T. *Grindeliakraut*. - S. *grindelia*.

La grindelia (*Grindelia robusta* Nutt., famiglia Composite) è una pianta erbacea che cresce nell'America del Nord, specialmente sulle rive del Pacifico. S'impiegano le foglie e i capolini.

Le foglie sono oblunghe o oblungo-spatolate, di ca. 9 cm di lunghezza, per lo più sessili o amplessicauli, dentate, di color verde-giallo o giallo-aranciato, alquanto coriacee e fragili. I fiori sono in capolini del diametro medio di 1,5 cm; presentano un involucrio semisferico alla base, formato da diverse brattee ricurve. Ha sapore caratteristico e persistente che dà sensazione di calore.

L'attività farmacologica della g. è probabilmente da attribuire ai componenti della resina, presente in tutte le parti della pianta e costituita in prevalenza da acidi ciclici non saturi, oltre che da acidi grassi, alcoli ed esteri.

La g., sotto forma di estratto fluido o di sciroppo, è stata impiegata nella cura dell'asma, delle bronchiti croniche, delle laringiti, come calmante della tosse; oggi non è usata.

RED.

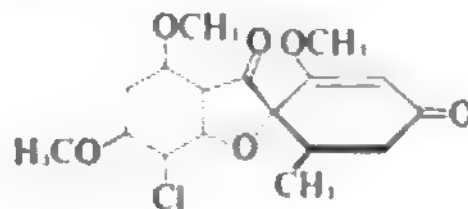
GRISEOFULVINA

F. *griseofulvine*. - I. *griseofulvin*. - T. *Griseofulwin*. - S. *griseofulvina*.

La griseofulvina venne scoperta come un prodotto di *Penicillium griseofulvum* da Oxford, Raistrick e Simonart nel 1939.

L'inefficacia dimostrata verso i batteri fece sì che scarso rilievo venisse dato a questa sostanza, tanto che sembrava ormai dimenticata quando Brian, nel 1946, cercando la causa di una stentata crescita delle conifere in una zona del Dorset, trovò che un prodotto di *Penicillium janczewski* uccideva, arricciandole e alterandole, alcune ife di funghi necessarie per la crescita delle conifere. A tale fattore fu dato il nome di *curling factor* o fattore arricciante. Nel 1947 Grove e McGowan ne dimostrarono l'identità con la g. che, per questa sua azione, trovò largo impiego nel trattamento di diverse malattie delle piante. L'impiego clinico nella chemioterapia antifungina fu ritardato da alcune preliminari osservazioni compiute in animali: forti dosi per via endovenosa avevano mostrato effetti antimitotici. Modifiche nel dosaggio, con la conseguente scomparsa di questi effetti tossici, avviarono la sperimentazione in patologia umana.

La formula bruta è $C_{17}H_{17}O_4Cl$; p. m.: 352,77; chimicamente può essere considerata un benzofuranone clorurato, ed ha la seguente formula:



Si presenta come una polvere bianca o crema pallido, inodora e insapora; poco solubile in acqua (1:1000),

ha solubilità progressivamente crescente in alcol (1:300), cloroformio (1:25), tetracloroetilene (1:3).

A basse concentrazioni, *in vitro*, esercita un'azione fungistatica, non fungicida, verso i più comuni dermatofiti: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *Trichophyton concentricum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. schoenleini*, *T. sulphureum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*. La minima concentrazione inibente (MIC) si aggira intorno a 0,2-1 µg/ml. È in genere inefficace verso i lieviti come *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*.

Nei funghi sensibili può essere ottenuta una resistenza *in vitro*, così come ceppi resistenti possono essere isolati da materiale patologico. L'intimo meccanismo d'azione non è del tutto chiarito. Ciò che si è visto è che i lipidi cellulari di *Microsporum gypseum* in fase di attivo sviluppo legano grandi quantità di g.

L'assorbimento varia grandemente nei diversi individui, principalmente per la scarsa solubilità della sostanza nelle secrezioni acquose dell'intestino tenue.

Dopo la somministrazione di 0,5 g per via orale le più alte concentrazioni nel siero si raggiungono in 2-4 h e si aggirano su 1 µg/ml. Tale concentrazione aumenta se la g. viene ingerita dopo un pasto ricco di grassi.

La maggior parte della g. è eliminata con le feci. La quota assorbita si deposita nelle cellule epiteliali della pelle e si ritrova prevalentemente nella cheratina, cui conferisce una notevole resistenza all'infezione da funghi. Le unghie, i capelli e i peli affetti da infezioni fungine traggono beneficio da quest'azione della g.

Gli effetti tossici si manifestano generalmente nel 15% dei casi con fenomeni lievi e transitori. Questi consistono in cefalea, rash cutanei, disturbi gastrointestinali con nausea, vomito, diarrea. Possono altresì presentarsi segni a carico del sistema nervoso con tremori, sonnolenza, vertigini e confusione mentale oppure con una diminuita efficienza nello svolgimento del lavoro routinario. Tali sintomi tendono a scomparire pur continuando la somministrazione dell'antibiotico.

Più di rado possono manifestarsi gravi manifestazioni allergiche con sindromi simili a quelle da malattia da siero, con edema angioneurotico, dermatite esfoliativa, fotosensibilizzazione, leucopenia, porfiria, lesioni renali ed epatiche.

In pazienti che presentano questi segni il proseguimento del trattamento con g. è controindicato.

Le principali indicazioni per la g. sono date da varie forme di tigna (v.) (*Tinea capitis*, *Tinea corporis*, *Tinea pedis* o piede d'atleta, *Tinea unguium* o onicomicosi, *Tinea cruris*, *Tinea barbae*) dovute a specie di generi *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*.

Il miglioramento delle lesioni è abbastanza rapido nelle manifestazioni cutanee, che scompaiono in genere in 2-4 settimane. Se le lesioni interessano le palme delle mani e le piante dei piedi il trattamento va proseguito per almeno due mesi. Le lesioni ungueali guariscono dopo 6-12 mesi di trattamento a seconda che si tratti delle unghie delle mani o dei piedi.

Per gli adulti le dosi variano da 500 a 1000 mg al dì in 2-3 somministrazioni se si tratta rispettivamente di lesioni cutanee o ungueali.

Per i bambini fino a 5 anni il dosaggio massimo è di 62,5 mg per 2-3 volte al dì. Dai 6 ai 12 anni si può arrivare a un dosaggio di 125 mg per 2-3 volte al dì.

Bibliografia

Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 1977, 27 ed., Pharmaceutical Press, London.

Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 1975, 5 ed., McMillan, New York.

PIERO SERRA

GRUPPI SANGUIGNI: V. SANGUIGNI GRUPPI; PATERNITÀ, RICERCA DELLA; POLIMORFISMI GENETICI; TRASFUSIONE.

GRUPPO

F. groupe. - I. group. - T. Gruppe. - S. grupo.

Il gruppo è caratterizzato dalla riunione di un certo numero di individui. Alla fine del XIX sec., Gustavo Lebon e McDougall studiarono i macro-gruppi, come ad es. la chiesa e l'esercito, poi, prima e dopo la II guerra mondiale, nacque la micro-sociologia. È importante contrapporre da questo punto di vista i g. naturali o funzionali, che sono l'oggetto degli studi psicosociologici, e i g. psicoterapeutici, che hanno la funzione istituzionale di sciogliere col progredire della terapia.

Così si comprende come lo studio del g. verta sia sul g. che sulle relazioni interpersonali che si sviluppano al suo interno. Da questo punto di vista, numerose psicoterapie di g. costituiscono prima di tutto un metodo per trattare dei pazienti in g. Tutt'al più si può insistere sugli effetti di facilitazione o d'inibizione legati a questa situazione particolare. La condotta di alcuni individui tende, nei g., a seguire tipologie schematiche che si possono descrivere in modo più o meno sistematico: il dittatore, il clown, etc.

Dinamica di gruppo

Questo termine è stato usato da Kurt Lewin la cui prospettiva è stata di introdurre dei dati teorici nel campo di studio della psicologia sociale: sul piano topologico, il campo è caratterizzato da un insieme di linee vettoriali; il g. si situa in un campo sociale largo, definito dalle sue forze, dalle quali dipende la dinamica reciproca intra- e extra-g. L'introduzione di un cambiamento d'equilibrio in questo sistema di forze trasforma il campo sociale, e il g. si deforma per ritrovare il suo precedente equilibrio. Questi cambiamenti sono incessanti e complicati dall'interazione dei g., da cui tensioni, evoluzioni e rivoluzioni che segnano la loro vita. La scuola di Ann Arbor ha sviluppato le idee di Kurt Lewin sulla psicologia dinamica dei g. e la loro struttura. Essa fa riferimento alla nozione di g. democratici, autocratici e anarchici (White e Lippitt): si tratta di uno studio delle forze di coesione e dissoluzione legate all'influenza del leader; se questo è autoritario, le aggressioni che non possono esprimersi contro di lui si risolvono in attacchi contro i sottogruppi che si isolano o si separano dal g.; quest'ultimo allora si spacca. Nei gruppi anarchici manca l'efficacia e il g. finisce per spaccarsi sotto l'influenza di forze dissolutive. Se l'atmosfera del g. è democratica, se la sua vita è regolata da uno spirito di g. e da una pari reciprocità, la coesione è buona malgrado certe tensioni che trovano una soluzione spontanea.

Lo studio del «deviante» nel quadro di questa coesione attira l'attenzione di Festinger; il rifiuto del deviante è più manifesto nei g. con buona coesione. Tutti questi lavori hanno allargato la teoria dinamica del g. per giungere a delle ricerche di pratica sociale che tendono a mettere in evidenza i fattori causali la cui classificazione potrebbe essere la seguente (Gordon Allport): alcuni si riferiscono alla topologia, che tratta delle relazioni vettoriali senza misura quantitativa (spazio del tempo libero, spazio di vita, etc.); altri sono legati alle concezioni dinamiche della psicologia individuale e si

riferiscono per la maggior parte ad una teoria delle tensioni interpersonali; altri ancora provengono dalle tensioni all'interno dell'individuo e dalle pressioni dell'ambiente: queste sono, per es., le forze di campo che esprimono la pressione del g., le barriere, gli ostacoli all'azione degli individui.

È a queste concezioni, malgrado tutto molto vaghe, che la psicoterapia di g. fa riferimento quando constata l'esistenza di effetti dinamici legati al sentimento di appartenenza ai g. terapeutici. Questi tentativi di spiegazione non hanno mancato di sollevare delle critiche che si riferiscono all'insufficiente standardizzazione di questi dati. In realtà, sembra che si possano trovare a livello della vita psicologica di ogni g. tre fattori operanti:

1) a livello individuale, ogni membro del g. agisce in funzione degli aspetti diversi della sua personalità, sia sul piano delle attitudini che dei tratti individuali che caratterizzano la sua condotta e che riflettono il tipo di conflitto vissuto;

2) nel g. ogni membro agisce in funzione della sua appartenenza, che è vissuta in modo variabile, in funzione degli effetti di facilitazione o d'inibizione da parte del g., in funzione del ruolo che può rappresentare nel g. per il fatto stesso di appartenervi;

3) la struttura del g. agisce infine sul comportamento di ognuno dei suoi membri, non solamente in ragione della sua coesione ma anche in ragione del suo valore funzionale.

Ma questi studi non sembrano applicabili che ai piccoli g. e non potrebbero senza pericolo essere estrapolati alla macro-sociologia (Gurvitch).

Sociometria

La sociometria (J. L. Moreno) vuole essere uno strumento matematico per giudicare la distorsione introdotta dal buonsenso, o da altre forme di giudizio di questo tipo, quando si tratta per l'informatore di formulare una descrizione della vita dei g. All'inizio, il test sociometrico è un organigramma che raffigura l'insieme delle scelte e dei rifiuti all'interno dei g. L'esperienza originale è consistita nel domandare ai bambini di una classe, ad es., vicino a chi desidererebbero essere seduti e vicino a chi non vorrebbero stare. Si rivela che alcuni membri del g. sono oggetto di un massimo di scelta o di rifiuto: lì è la situazione di base del sociogramma.

Moreno pensa che, perché l'esperienza sia più rappresentativa, debba corrispondere ad un'inchiesta «a caldo» (*Hot Sociometry*). Il sociogramma è ancora più rappresentativo se sono possibili più scelte, se l'inchiesta sociometrica è ben motivata e se l'intervistato è messo in precedenza a proprio agio. Le domande poste possono essere completate con un test di percezione sociometrica: qui si tratta d'invertire la prova e di domandare ad ogni soggetto del gruppo d'indovinare chi lo ha scelto e chi lo ha rifiutato.

Malgrado il sociogramma non dia che un'immagine statica del g., le ricerche sociometriche mirano a mostrare l'evoluzione di ogni g. in funzione delle dinamiche intra ed extragruppali secondo delle vedute che, a ben guardare, non si oppongono affatto a quelle prospettate da Kurt Lewin.

Peraltro G. Bastin considera che la sociometria mette in evidenza l'organizzazione dei g. intorno al *leader* e dà un'idea delle sfaldature e della nascita dei sottogruppi, senza che il valore scientifico di questo metodo possa essere ciononostante assicurato.

Questi studi permettono tuttavia di dare una definizione funzionale della struttura dei g. (Bales): «sistema

di soluzione dei problemi funzionali delle interazioni, sistema che s'istituzionalizza al fine di ridurre le tensioni provocate dall'incapacità di ognuno di prevedere il comportamento degli altri membri del gruppo».

La sociometria è difficilmente separabile dalle teorie di Moreno, secondo le quali la spontaneità e la creatività caratterizzano le prospettive funzionali del g. o *télé*. Qui si osserverà che la sociometria conduce a delle ipotesi di ordine macro-sociologico, che potrebbero sembrare molto discutibili: «lo scopo della sociometria, nel suo significato più largo, è di essere la base di una scienza della democrazia. Noi speriamo, cominciando con lo studio sistematico dei gruppi e delle comunità *in statu nascendi*, di far emergere i metodi ottimali e universali di una sociologia verosimilmente umana che si potrebbe chiamare democrazia».

Prospettive psicoanalitiche in materia di gruppo

Gli psicoanalisti hanno valorizzato lo studio dei modi di relazione interpersonali che si osservano nei g.

Foulkes fa uso prudente dei dati della dinamica di g. nel suo metodo d'analisi di g. che si pone a metà tra la psicoanalisi (studio verticale) e i dati della dinamica di g. (studio orizzontale).

Freud, nel suo saggio intitolato «Psicologia collettiva e analisi dell'Io», studiando i macro-gruppi e i fenomeni affettivi che vi si osservano, aveva negato l'esistenza stessa del g. come realtà psicologica: i fenomeni affettivi che vi si svolgono rimandano allo studio del *transfert* individuale e viceversa; si potrebbe anche far dire a Freud, senza deformare il suo pensiero: «dal momento che ogni individuo appartiene a un gruppo non vi è alcuna differenza tra i dati della psicologia individuale e quella dei gruppi».

Sarebbe tuttavia possibile, riferendosi alla lettura di «Totem e tabù» o di «Mosè», ricordare che Freud ha studiato il legame totemico come una forza di coesione di g. che riflette la colpa edipica individuale. Mosè non sarebbe che il fantasma di un g. colpevole, anch'esso, dell'uccisione totemica, che si sceglie un capo verosimilmente estraneo per espiarla.

In ogni modo, lo studio del legame libidico all'interno dei g. naturali, funzionali o terapeutici non dovrebbe essere inutile, anche se i riferimenti al dato macrosociologico o se le ipotesi filogenetiche di Freud apparissero superflue. Gli studi londinesi pubblicati nella rivista «Human Relation» ne sono una prova: questi lavori, di osservanza psicoanalitica e kleiniana, fanno generalmente appello ad una teoria non genetica e antistorica della psicoanalisi e si servono di certi concetti dinamici di Kurt Lewin.

Lo stesso dicasi di H. Ezriel, che ha tentato di mostrare che la psicoanalisi di g. è possibile e che permette uno studio sperimentale e una verifica dei dati teorici di questo metodo. Ezriel mette in evidenza nell'organizzazione dei g. terapeutici ciò che egli chiama «il denominatore comune dei fantasmi inconsci del gruppo». Nella relazione psicoanalitica individuale lo psicoanalista non risponde alle ansie del suo paziente; in un g. terapeutico, al contrario, ogni membro del g. reagisce all'aggressività spostata su di lui, secondo i principi del *transfert* laterale che evita lo spostamento trasferenziale sullo psicoanalista. C'è dunque nel g. un problema latente comune, costituito dall'interazione dei fantasmi inconsci di ognuno, donde un comportamento che esprime i fantasmi comuni che si risolvono nella condotta di g., in cui ognuno proietta il suo oggetto fantasmatico inconscio sugli altri membri del g.

Le prospettive psicoanalitiche in materia di dinamica di g. di W. Bion sono diverse: ogni g. deve essere considerato come un aggregato d'individui allo stesso stadio di regressione. L'io nella psicologia individuale è la funzione con la quale il soggetto domina i suoi desideri regressivi. La funzione intragruppale, o lavoro di g., corrisponde alla stessa situazione. Il lavoro dell'io è impedito dall'equivalente delle pulsioni nel g., «l'assunto di base». Le dinamiche interindividuali del g. sono infatti dominate, secondo questo A., non solo dagli spostamenti edipici ma anche dall'assunto che conduce all'accoppiamento: il *leader* non è soltanto l'immagine dei divieti edipici, come voleva Freud, ma anche la «sfinge che rappresenta la madre e i suoi contenuti». Bion ritiene che il legame cooperativo più che libidico che unisce i membri del g. sia un aspetto dell'identificazione proiettiva sul *leader*.

Le teorie più diverse della dinamica di g. hanno trovato la loro applicazione nella psicoanalisi e nella psicoterapia di g. Secondo la durata e la profondità del trattamento, si metteranno in evidenza delle dinamiche più o meno semplici senza dimenticare le verifiche delle scuole micro-sociologiche. Da questo punto di vista, certi lavori come quelli di Aichorn e di Redl hanno mostrato l'importanza dei fenomeni di g. e della coesione di g. per la comprensione di una certa condotta anti- o pseudosociale come quella delle bande di adolescenti.

Informazione e comunicazione nei piccoli gruppi

Il *T-gruppo* è un metodo di apprendimento della relazione interindividuale e di presa di coscienza delle difficoltà di comunicazione all'interno dei g. La struttura delle reti di comunicazione nei piccoli g. è stata oggetto di studi molto noti come quello di Alex Bavelas, che si chiede come e con quale mezzo una rete di comunicazioni imposta possa ostacolare il rendimento di un g. Gli ostacoli alle comunicazioni, tanto valorizzate nella società tecnica e industriale di oggi, sono stati oggetto di studi sistematici sotto il nome di *bruits, distortions et rumeurs*. Il *rumeur* è definito da Gordon Allport come una funzione dell'ambiguità di un contenuto in una situazione definita. Appare come un alone d'informazioni diffuse e di breve durata.

Numerosi metodi sono dunque proposti alle imprese per migliorare l'informazione e la comunicazione e da lì, si spera, il rendimento. In complesso queste tecniche di *feedback* o di andata e ritorno permettono di servirsi delle informazioni ottenute dallo studio di un g. per modificarne la struttura e il funzionamento.

La *socio-analisi* (J. e M. Van Bockstaele) rappresenta un'altra proposta per risolvere le difficoltà di comunicazione, iniziando da un lavoro terapeutico che è basato sul miglioramento delle comunicazioni tra il g. degli analisti e il g. degli analizzati, richiedendo agli analizzati di sforzarsi di penetrare il meccanismo del comportamento del g. degli analisti. Questa inversione sistematica dei ruoli migliorerebbe le funzioni del g. studiato e trattato.

Dall'analisi di questi lavori esce fuori a poco a poco un nuovo ruolo sociale, «l'animatore di g.», personaggio il cui impiego è proposto sia nell'industria che nelle «case della cultura» o nei «circoli dei genitori». Egli utilizza numerosi metodi: la tavola rotonda, le discussioni in g. frazionati, l'utilizzazione di materiale come film o registrazioni, il *brain-storming* o «tempesta dei cervelli», tecnica che mette l'accento sui fattori di creatività del g.

Così si insiste ogni giorno di più sui problemi della comunicazione e dell'informazione, sia che ciò avvenga

per reagire alle intenzioni più o meno machiavelliche che hanno condotto dalla «violenza delle folle» alla «persuasione occulta», sia che avvenga attraverso le tecniche dell'informazione spiegate dai tecnici delle «relazioni pubbliche» o dagli specialisti in «relazioni umane». Il mondo sembra avere in ogni caso oggi una coscienza più acuta dei problemi teorici e tecnici, pratici e umani, ai quali conduce la necessità, incessantemente accresciuta, di stabilire una più grande comprensione e una migliore comunicazione tra gli uomini.

Tuttavia la simpatia con la quale si possono seguire questi tentativi ambiziosi non esclude una grande prudenza quando si vedono le ricette concernenti il trattamento di piccoli g., generalmente sperimentali, aspirare alla comprensione di fenomeni macrosociologici. La psicoterapia di g. mantiene però un valore innegabile. In numerosi casi gli psicoterapeuti di g., la cui teoria più coerente è quella della psicoanalisi, s'impegnano nella formazione di g. con diversi g. professionali o interprofessionali. Le esperienze di psicoterapia di g. conoscono attualmente un enorme sviluppo negli U.S.A. e stanno alla base, sembrerebbe, dell'evoluzione di certe microculture sul piano di un contatto ricercato attraverso gli effetti di certe droghe o di pratiche sessuali più o meno aberranti, come la sessualità di g.

Bibliografia

- Bales R., *Interaction Process Analysis: a Method for the Study of Small Groups*, 1951, Addison-Wesley, Cambridge.
 Bastin G., *Les techniques sociométriques*, 1961, PUF, Paris.
 Bavelas A., *Appl. Anthropol.*, 1948, 3, 16.
 Bion W. R., *Experiences in Groups*, 1961, Tavistock, London.
 Cartwright D., *The Research Center for Group Dynamics*, 1950, Inst. Soc. Research, Ann Arbor.
 Deutsch M., *Field Theory in Social Psychology*, in Linsey, *Handbook of Social Psychology*, 1956, Addison-Wesley, Cambridge.
 Eriq H., *Br. J. Med. Psychol.*, 1950, 23, 59.
 Faucheux C., *Ann. Psychol.*, 1957, 2, 425.
 Festinger L., Kelley H., *Hum. Relat.*, 1952, 5, 327.
 Foulkes S. H., Anthony E. J., *Group Psychotherapy*, 1957, Penguin, London.
 Freud S., *Essais de psychanalyse*, 1948, Payot, Paris.
 Freud S., *Totem et tabou*, 1947, Payot, Paris.
 Freud S., *Motse et le monothéisme*, 1948, Gallimard, Paris.
 Gurvitch G., *La vocation actuelle de la sociologie*, 1950, PUF, Paris.
 Jennings H. H., *Leadership and Isolation*, 1950, Longmans Green, New York.
 Lebovici S., Diatkine R., Kestenberg E., *Evolut. Psychiatr. (Paris)*, 1952, 3, 397.
 Levy A., *Enfance*, 1949, 7.
 Lewin K., *Resolving Social Conflicts*, 1948, Harper, New York.
 Lewin K., *Constructs in Psychology and Psychological Ecology*, 1944, Child Welfare, Iowa.
 Lewin K., *Psychologie dynamique, les relations humaines*, 1959, PUF, Paris.
 Maisonneuve J., *Psychologie sociale*, PUF, Paris.
 Moreno J. L., *Sociometry and the Science of Man*, 1956, Beacon House, New York.
 White R., Lippitt R., *Leader Behavior and Member Reaction in Three Social Climates*, in Cartwright D., Zander, *Group Dynamics, Research and Theory*, 1954, Tavistock, London.

SERGE LEBOVICI

GUAIAICO

F. galac. - *I. guaiacum.* - *T. Guajak.* - *S. guayaco.*

È il legno del *Guaiacum officinale* L. e del *G. sanctum* (famiglia Zigoillaceae), alberi delle Antille e del Messico. Contiene una resina costituita da acidi organici (guaiaconico, guaiaretico, guaiacico), esteri del guaiacolo, vanillina, saponine, etc. Usato un tempo come *diuretico*, *diaforetico* e *depurativo*, è attualmente caduto in disuso, al pari della resina, che ha anche blande proprietà lassative. La tintura di guaiaco (1:5) è stata anche usata

GUAIAICO

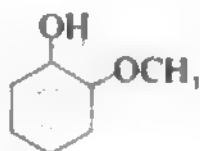
come reattivo per la dimostrazione nelle urine del sangue e del pus, in presenza dei quali, per aggiunta di acqua ossigenata, sviluppa un intenso colore verde.

RED.

GUAIACOLO

Sin.: monometilpirocatechina. - F. *galacol*. - I. *guaiacol*. - T. *Guajakol*. - S. *guayacol*.

È l'etere monometilico di un fenolo bivalente, pirocatechina (v. FENOLI). Formula di struttura:



Formula bruta: $C_7H_6O_2$; p. m. 124,13; p. f. + 28,2 °C; p. e. + 205 °C.

Il guaiacolo è contenuto in molti catrami ed è il principale costituente del creosoto (prodotto ottenuto dalla distillazione frazionata del catrame di faggio); normalmente è preferito il prodotto ottenuto per sintesi, che si presenta sotto forma di masse cristalline, dure, incolori, di odore aromatico e fenolico, di sapore dolciastro. È solubile in 60 parti di acqua; facilmente solubile in alcol, cloroformio, etere e in soluzioni diluite degli idrossidi alcalini. In commercio si trova anche il cosiddetto *g. liquido*, che si ottiene dalla distillazione frazionata del creosoto; è un liquido oleoso contenente piccole quantità di creosolo e di derivati fenolici affini.

Il *g.* ha proprietà antisettiche e azione locale analoghe, per natura e intensità, a quelle del fenolo (v.). Si assorbe con facilità per tutte le vie e, a dosi elevate, provoca un avvelenamento del tutto simile a quello fenolico. Nell'organismo viene in parte coniugato con ac. solforico ed eliminato con le urine, in parte eliminato immutato per via respiratoria, impartendo il suo caratteristico odore all'alito. È stato usato in passato come *balsamico* ed *espettorante* (0,25-0,5 g per via orale; per via ipodermica, soluzione oleosa 5%, 2-10 ml al giorno), ed esternamente come *analgesico* e *antisettico*, puro per pennellazioni o in pomate al 10%. Come tutti i fenoli (v.) il *g.* ha, però, una notevole azione irritante, che lo rende mal tollerato dal tubo digerente.

Sono stati anche preparati dei derivati esterificando o eterificando l'ossidrile libero con acidi diversi, ottenendo composti spesso insolubili e quindi sprovvisti di azione locale, che nel tubo digerente si saponificano lentamente mettendo in libertà *g.*: il benzoato, il carbonato, il fosfato, il cinnamato di *g.*

Idrosolubili sono invece un prodotto di solfonazione, il *guaiacolsolfonato di potassio*, ancora usato come espettorante alla dose di 0,5-1,0 g, più volte al dì per os, e un prodotto di eterificazione con glicerolo, l'*etere guaiacolglicerico*, solubile in 20 parti di acqua a 25° e usato come l'analogo solfonato.

ENRICO ADAMI

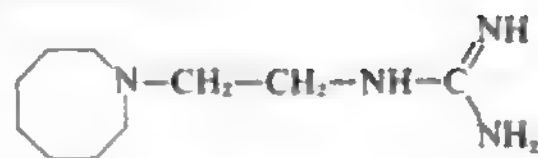
GUANCE: v. FACCIA (VI, 555).

GUANETIDINA

F. *guanethidine*. - I. *guanethidine*. - T. *Guanethidin*. - S. *guanetidina*.

La guanetidina (N. R.: Ismelin) è chimicamente la [2-(octaidro-1-azocini)etil] guanidina ed ha la seguente

formula di struttura:



Sintetizzata e studiata da Maxwell e coll., viene utilizzata in terapia sotto forma di solfato, avente l'aspetto di polvere cristallina bianca, solubile al 5% in acqua a pH 6. La sostanza fonde, decomponendosi, a 276-281 °C. La *g.* può essere considerata il più tipico rappresentante di quel gruppo di farmaci che deprimono la funzione dei nervi adrenergici postgangliari e che sono chiamati *simpaticoplegici*.

Lo studio di questi farmaci è iniziato nel 1952, quando cioè Brown e Hey scoprirono che una base ammonica quaternaria, la *xilocolina* o *TM 10*, aveva la proprietà di abolire, nel gatto, la risposta della membrana nittitante alla stimolazione postgangliare, senza inibire la risposta alle catecolamine esogene e alla stimolazione dei nervi colinergici. L'attività a livello dei nervi simpatici fu in un primo tempo collegata all'azione anestetica locale, di cui questo prodotto è altresì dotato. Solo in seguito Bain dimostrò che il blocco dei nervi adrenergici è dovuto ad un'inibizione della sintesi della noradrenalina. La *xilocolina* non poté essere introdotta in terapia, non solo per la sua attività anestetica locale, ma anche per altre azioni collaterali, tra cui in particolare quella colinergica; tuttavia, la scoperta della possibilità di un blocco specifico dei nervi simpatici portò allo studio di molti altri composti, il più noto dei quali resta il *brettillo*. È anch'esso una base ammonica quaternaria e possiede una debole attività anestetica locale, colinergica e antistaminica. La sua azione farmacologica è molto simile, anche se non completamente identica, a quella della *g.*, ma il suo uso terapeutico è stato assai limitato; in somministrazioni ripetute si ha infatti una rapida diminuzione della sua efficacia simpaticoplegica, s'instaura cioè un fenomeno di tachifilassi.

La *g.* è un derivato guanidinico strutturalmente diverso dai due farmaci già ricordati e sviluppato indipendentemente da questi. Il suo aspetto farmacologico più importante è quello d'inibire le risposte alla stimolazione dei nervi simpatici postgangliari agendo non sui recettori, come gli adrenolitici, ma sulle ramificazioni terminali delle fibre nervose simpatiche interferendo con la liberazione del neurotrasmettitore. Pur non essendo ancora completamente chiarito il *meccanismo d'azione* della *g.*, sembra accertato che, almeno in parte, esso consista nell'inibizione della liberazione di catecolamine dai depositi terminali. Risultano in tal modo inibite le risposte alla stimolazione dei nervi simpatici e l'azione dei farmaci simpaticomimetici agenti indirettamente (tiramina, anfetamina), mentre l'azione delle catecolamine esogene resta inalterata o viene addirittura potenziata. L'azione della *g.* si manifesta a livello di tutti gli organi innervati dal sistema nervoso simpatico, ma è di particolare interesse, anche dal punto di vista terapeutico, quella sull'*apparato cardiovascolare*. Tale azione consiste, nell'animale e nell'uomo, in una netta caduta pressoria (spesso preceduta da una leggera ipertensione), associata a bradicardia, diminuzione della gettata cardiaca e modesta riduzione delle resistenze periferiche. Gli effetti del farmaco sono di lunga durata, persistendo da parecchi giorni a qualche settimana.

L'indicazione terapeutica principale è l'*ipertensione arteriosa* (v.), specie di una certa gravità. La somministrazione è per via orale; le dosi medie giornaliere sono di 25-30

mg. ma possono variare ampiamente in relazione alla diversa sensibilità individuale: si consiglia di iniziare con 10 mg aumentando la dose a intervalli settimanali. La g. può essere associata ad altri farmaci ipotensivi, in particolare ai diuretici tiazidici. L'effetto ipotensivo è paragonabile a quello dei bloccanti gangliari, rispetto ai quali ha però il vantaggio di non provocare gli effetti collaterali legati al blocco del parasimpatico. L'azione ipotensiva è più marcata in posizione eretta che in quella supina; dovranno così essere osservate tutte le precauzioni atte ad impedire una eccessiva ipotensione posturale. La g., sotto forma di collirio al 5-10%, trova, inoltre, applicazione nella terapia del *glaucoma*; riduce infatti la pressione intraoculare interferendo con la formazione dell'umore acqueo. Si osserva anche miosi mentre l'accomodazione non viene modificata.

La somministrazione per via generale può dare origine a *fatti tossici* o ad *effetti collaterali* indesiderati. In primo luogo deve essere tenuto presente l'effetto cumulativo del prodotto, particolarmente nel caso di un aumento del dosaggio; data l'azione prolungata del farmaco, esso può evidenziarsi anche dopo giorni o settimane di somministrazione. L'*ipotensione posturale*, già ricordata, può essere accentuata da diversi fattori, quali un passaggio brusco dalla posizione supina a quella eretta, in special modo se appena svegli, le temperature elevate e soprattutto l'intenso esercizio fisico. Alcuni pazienti avvertono un senso di *debolezza fisica* non imputabile soltanto all'ipotensione posturale. L'azione della g. sull'apparato gastroenterico provoca *diarrea*, per aumento indiretto del tono parasimpatico, ma questo effetto può essere facilmente controllato mediante somministrazione di anticolinergici. Altra azione indesiderata è l'*inibizione dell'eiaculazione* che, secondariamente, per effetto psichico, può portare all'impotenza. La somministrazione di g. deve essere evitata ai pazienti affetti, o sospetti, di *feocromocitoma*, in cui l'ipertensione può essere aggravata da un'ipersensibilizzazione dei recettori adrenergici.

V. anche: IPOTENSIVE SOSTANZE.

Bibliografia

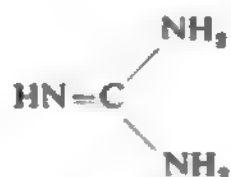
- Di Palma J. R., *Drill's Pharmacology in Medicine*, 1971, 4 ed., McGraw-Hill, New York.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, 5 ed., McMillan, New York.
Maxwell R. A., Mull R. P., Plummer A. J., *Experientia*, 1959, 15, 267.
Robson J. N., Stacey R. S., *Recent Advances in Pharmacology*, 1962, 3 ed., Churchill, London.

CARLO CARPI

GUANIDINA

Sin.: imidourea; aminometanamidina; carbamamidina; aminoformamidina. - F. *guanidine*. - I. *guanidine*. - T. *Guanidin*. - S. *guanidina*.

La *guanidina* è l'imide dell'urea (v.), dalla quale può considerarsi derivata per sostituzione dell'atomo di ossigeno, legato al carbonio, con un gruppo imidico = NH. Corrisponde alla formula di struttura:



La g., CH_5N_3 , ha p. m. 59,07 e fonde a ca. + 50° C. È una sostanza incolore, cristallina, igroscopica, molto solubile in acqua e in alcol, insolubile in etere. Ha forti proprietà basiche e si combina con gli acidi formando sali (*cloridrato*, *nitrato*,

carbonato, etc.). I sali di g. contengono lo ione *guanidinio* $[(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}]^+$.

La g. e i suoi derivati sono largamente diffusi nel regno animale e in quello vegetale. Il gruppo *guanidinico* appare nella molecola di alcuni biocomposti di alto interesse, quali: la *creatina*, la *creatinina* (v. CREATINA E CREATININA) e l'*arginina* (v.). Nella putrefazione delle proteine si formano la g. e alcuni suoi derivati (*metil-guanidina* e *dimetil-guanidina*).

Il gruppo guanidinico è contenuto anche nella molecola della *streptomicina* (v.). Un derivato guanidinico è presente nella *segale cornuta* (v.) e nel liquido spermatico delle aringhe (*agmatina*). Nei semi e nelle foglie del trifoglio è contenuto un composto guanidinico, la *galegina* o isoamilenguanidina, di cui è stato proposto l'uso nella terapia del diabete mellito (v. sotto); lo stesso impiego è stato preconizzato per la *sintalina* o decametilendiguanidina.

Nel sangue e nelle urine sono presenti, in condizioni normali, *basi guanidiniche*, soprattutto *metilguanidine*. La quantità di queste sostanze eliminata giornalmente con le urine è di ca. 3 : 10 mg. La loro concentrazione nel sangue oscilla tra 0,20 e 0,28 mg per 100 ml (secondo Ellsworth, tra 0,37 e 0,58 mg per 100 ml); essa aumenta nell'uremia (fino a 2,5 mg per 100 ml), nell'ipertensione arteriosa accompagnata da ritenzione di scorie azotate, nella tossemia gravidica e durante il puerperio.

La g. e alcuni suoi derivati (*metil-* e *dimetilguanidina*) possiedono una notevole tossicità. Essi hanno un'azione ipertensiva, ipoglicemizzante e provocano soprattutto un aumento dell'eccitabilità neuromuscolare, che si estrinseca con contrazioni fibrillari dei muscoli striati e, per dosi abbastanza elevate, con convulsioni generalizzate. Si ritiene che questo effetto sia dovuto ad un'azione diretta sulle giunzioni neuromuscolari.

Da queste premesse è scaturito l'impiego della g. nella terapia della *myasthenia gravis* e dell'intossicazione botulinica. I risultati sono stati deludenti.

Un'abnorme ritenzione, da parte dell'organismo, di g. e dei suoi derivati metilati, è stata anche chiamata in causa a proposito della patogenesi delle tossicosi gravidiche.

Rifacendosi all'azione ipoglicemizzante della g. e della sintalina, sono stati sintetizzati dei derivati biguanidici (*fenformina*, *metformina*) che hanno avuto poi impiego clinico nella terapia del diabete mellito (v. IPOGLICEMIZZANTI FARMACI).

REF.

GUARANA

F. *guarana*. - I. *guarana*. - T. *Guarana*. - S. *guaranà*.

La *guarana* è una droga costituita dai semi della *Paulinia sorbilis* L. (*Paulinia cubana* Kunt, famiglia *Sapindaceae*), pianta rampicante che cresce spontaneamente nel Brasile e in tutto il bacino del Rio delle Amazzoni.

I semi, da 1 a 3, sono contenuti in una capsula settata, unitriloculare; sono ricoperti da un guscio crostaceo, sottilissimo, ed hanno la grandezza di una nocciola; presentano superficie liscia, brillante, di colore nerastro.

Per la preparazione della droga i semi vengono lievemente torrefatti dopo la raccolta e trattati con acqua calda, fino ad ottenere una massa molle, con la quale si procede poi alla confezione di cilindri o pani di variabili dimensioni; questi vengono poi fatti essiccare al calore solare o artificiale.

La g. viene posta in commercio sotto forma di cilindri lunghi 15-25 cm, larghi 3-5 cm, duri, pesanti, di colore rosso-bruno, aspetto lucente, superficie irregolare, ber-

noccoluta, a frattura granulosa e alquanto lucida; di odore debole e di sapore amaro, astringente.

Nella g. sono contenuti: amido, sostanze tanniche (ca. 8%), sostanze resinose, grassi, colina, una saponina, e caffeina. Questo alcaloide, che è il costituente farmacologicamente più importante della droga, vi è contenuto in quantità notevolmente elevata rispetto alle altre droghe caffeiche; il suo tenore varia, infatti, dal 3 al 5%. Nella g. la caffeina non si trova, però, libera, ma legata in un complesso organico con una sostanza detta guaranatina. La g. non trova applicazioni in terapia.

VINCENZO FLORIO

GUILLAIN-BARRÉ, SINDROME DI

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 955). - **Etiologia e patogenesi** (col. 955). - **Anatomia patologica** (col. 957). - **Sintomatologia e forme cliniche** (col. 957). - **Decorso** (col. 959). - **Forme cliniche** (col. 961). - **Diagnosi** (col. 962). - **Prognosi e terapia** (col. 963).

Definizione e generalità

Il rapporto originale di Guillain, Barré, Strohl (1916) porta il titolo: «Su una sindrome di radicolonevrite con iperalbuminosi del liquido cefalorachidiano senza reazione cellulare». Numerosissimi casi, da allora, sono stati pubblicati, dei quali molti non rispondenti completamente alle caratteristiche segnalate dagli AA. suddetti, che sono: disturbi motori degli arti accompagnati da parestesie e dolori, ma con scarse anomalie alle reazioni elettriche; aumento delle proteine nel liquido cerebrospinale ma senza reazione citologica (dissociazione proteino-citologica); evoluzione favorevole (Cambier, 1964).

Alcuni AA. hanno considerato nell'ambito di questa sindrome anche i casi a decorso acuto con «paralisi ascendente», descritti per primo da Landry nel 1859, modificandone la denominazione in quella di sindrome di Landry-Guillain-Barré (Haymaker e Kernohan, 1949; Ravn, 1967).

Anche casi di «meningoradicolonevrite» con aumento delle cellule e delle proteine liquorali sono stati inglobati in questa sindrome, specie da AA. americani, tanto che essa è divenuta negli U.S.A. pressoché sinonimo di poliradicolonevrite (Chusid e Marquardt, Haymaker e Kernohan).

Etiologia e patogenesi

La malattia colpisce indifferentemente i due sessi; in alcune casistiche risulta una certa prevalenza per il sesso maschile variabile dal 56 al 72% (cfr. Ravn); con un'incidenza pressoché uguale in tutte le età, talvolta con una certa preferenza per l'età adulta, ma con casi fra i bambini e fra i vecchi; si presenta abitualmente sotto forma di casi sporadici e non è stato mai osservato il contagio.

In alcuni casi, «casi secondari», un episodio febbrile legato ad un fatto patologico infettivo, o ad una malattia infettiva ben precisata, precede di pochi giorni o di settimane l'inizio dei disturbi neurologici (v. *sintomatologia*) in una percentuale variabile, nelle diverse statistiche, del 52-77% dei casi (Berglund, 1954; Eiben e Gersony, 1963).

Negli altri casi, «casi primari», non esiste alcun antecedente patologico significativo nell'anamnesi recente del malato.

L'etiologia della sindrome non è ancora delucidata, sebbene ora siano ben conosciuti molti fattori che possono chiarirne in parte la patogenesi. Al momento si considerano due diverse etiologie: quella infettiva o virale e quella immunologica.

L'etiologia infettiva o virale è stata inizialmente sostenuta da Guillain.

Il dato più importante in favore di tale ipotesi è appunto il fatto che la sindrome è spesso preceduta da una malattia infettiva; il tempo di latenza viene interpretato come periodo d'incubazione. Tuttavia gli esperimenti di trasmissione della malattia non sono riusciti e i reperti anatomopatologici di alcuni casi mortali non presentano le caratteristiche delle malattie da virus neurotropo (Környey, Pette). Gli studi batteriologici e virologici effettuati in 32 malati dei 127 della serie di Ravn, con la coltivazione per virus polio e coxsackie nel liquido cerebrospinale, e anche per l'ECHOvirus (in 28 casi), non hanno mai dato esito positivo; né è stato possibile riscontrare antigeni virali nel liquor o nel tessuto nervoso, con metodi molto sensibili, anche in casi a decorso fatale (Ravn e Jensen, 1965). Solo occasionalmente virus neurotropi sono stati isolati da materiale biologico e dal liquor e anticorpi specifici sono stati identificati nel siero di pazienti; questi dati sono da riferire ad un'infezione concomitante o precipitante, non direttamente responsabile della malattia, anche per l'eterogeneità dei virus riscontrati. Peraltro le lesioni clinicopatologiche della s. di G.-B. differiscono totalmente da quelle osservate in altre malattie da virus neurotropi, dove l'aumento delle cellule liquorali è il reperto più frequente, piuttosto che la dissociazione proteino-citologica. Pertanto la teoria infettiva ha solo il supporto dei dati clinici prima riferiti.

L'«etiologia immunologica», sostenuta oggi da molti AA. (McIntyre e Krouse, 1949; Bergenson e Nilsson, 1957; Ravn, 1967) ma inizialmente proposta da Bannwarth e convalidata da Pette, sostiene la patogenesi allergica della sindrome. Si tratterebbe di un'inflammatione sierosa delle radici nervose, con fuoriuscita di plasma negli spazi subaracnoidei (da cui l'iperalbuminosi liquorale), causata da una reazione allergico-iperergica ad allergeni di origine batterica (infezioni focali), tossica (tossine), esogena (sieri o vaccini). Secondo Bannwarth la quasi identità di sintomatologia fra le poliradicolonevriti con dissociazione albumino-citologica, insorte in seguito ad iniezione di proteine eterogenee, e quelle comunemente osservate, corrisponderebbe a un'identità patogenetica (patogenesi allergica).

Ciò è confermato anche da Waksman e Adams (1955), che iniettando materiale antigenico preparato da tessuto nervoso periferico hanno riprodotto negli animali condizioni morbose simili alla malattia umana. Altri elementi a sostegno di questa teoria sono:

1) il lasso di tempo che intercorre tra l'episodio precipitante e l'inizio delle manifestazioni nervose; 2) il tipo delle lesioni istopatologiche; 3) la dissociazione proteino-cellulare, il cui meccanismo di produzione ha interpretazioni controverse, ma che comunque va riportato ad un fenomeno essudativo associato ad un deficit della barriera ematoencefalica; 4) l'aumento delle γ -globuline nel liquor.

Secondo Ravn la patogenesi della malattia sarebbe la seguente: in persone predisposte vari antigeni si fissano sui vasi della pia madre, per cui si ha una reazione antigene-anticorpo che determina un'iperemia della pia madre per dilatazione vascolare, edema delle strutture circostanti e passaggio

di proteine nel liquor. Le radici nervose ricoperte dalla pia madre e circondate, a livello dei forami intervertebrali, dalla guaina rigida della dura madre, risultano compresse da questo edema e degenerano determinando le manifestazioni neurologiche della s. di G.-B. I disturbi s'iniziano agli arti inferiori perché la più alta concentrazione di anticorpi si ha nel sacco lombare, in quanto le proteine vi si raccolgono in più alta concentrazione per l'effetto della gravità. Successivamente la sintomatologia ha un decorso ascendente man mano che il livello degli anticorpi aumenta nelle parti più alte del canale vertebrale.

Anatomia patologica

La controversa delimitazione della s. di G.-B. dal punto di vista clinico rende incerta la descrizione di un quadro anatomico peculiare. Alcuni AA. (Mirus, Juba, Ott, Pette) non trovano differenze fra reperti istologici in casi che avevano presentato tipiche s. di G.-B., morti per malattie intercorrenti, e quelli trovati in casi venuti a morte per poliradiculonevriti maligne ascendenti.

Le alterazioni più o meno diffuse in rapporto al quadro clinico sono principalmente a carico delle radici motorie e sensitive dei nervi spinali, delle radici posteriori dei gangli e dei nervi stessi e sono sempre più evidenti a carico delle radici e dei plessi « meno marcate più distalmente.

Le alterazioni istopatologiche sono essenzialmente di due ordini, relativamente variabili per la loro gravità e per la loro comparsa:

alterazioni degenerative con disintegrazione di vario grado delle guaine mieliniche, accompagnate da frammentazioni dei cilindri, ben evidenti e localizzate;

alterazioni infiammatorie aspecifiche consistenti in infiltrazioni inter- e intrafascicolari di linfociti, proliferazione delle cellule delle guaine di Schwann, edema e vasodilatazione.

In alcuni casi sono state descritte anche altre alterazioni associate: come reazioni infiammatorie meningei, compromissione retrograda dei neuroni motori, delle cellule delle corna anteriori e dei nuclei motori dei nervi cranici; demielinizzazione dei cordoni posteriori del midollo spinale e dei fasci spino-cerebellari; infiltrazione perivascolare della sostanza bianca degli emisferi cerebrali (Cambier e Schott, 1966).

La compromissione del S.N.C. è generalmente accessoria e incidentale in quanto l'alterazione patologica primaria è proprio la nevrite interstiziale delle radici del midollo spinale. Questo dato istopatologico differenzia la s. di G.-B. dalle nevriti parenchimatose o tossiche, dismetaboliche o degenerative, e da quelle neuropatie associate ad una infiltrazione cellulare non infiammatoria o ad un'infiammazione con caratteri di specificità.

Sintomatologia e forme cliniche

Spesso una malattia febbrile o un malessere generale precedono, in genere di 1-2 settimane, l'inizio delle manifestazioni neurologiche; si tratta spesso di una tonsillite, di un'affezione catarrale delle prime vie aeree, di disturbi gastroenterici. Altre volte precedono malattie da virus (epatite epidemica, parotite epidemica), malattie esantematiche o manifestazioni reumatiche. In altri casi è stata messa in evidenza un'infezione focale (otite cronica, tonsillite criptica, granulomi dentari, colecistite, osteomielite, etc.).

Alcuni casi sono stati osservati dopo un certo tempo da una vaccinazione antivaricella, antidifterica, antitetanica e antirabbica, etc. Infine sono stati riportati diversi casi in pazienti con porfiria, dopo una tiroidite e dopo avvelenamento con metilcloruro di mercurio.

Talvolta però la sindrome s'inizia senza precedenti di sorta.

Il periodo iniziale e di debutto della sintomatologia generalmente è insidioso e le alterazioni neurologiche si instaurano in modo progressivo. Nei due terzi dei casi i primi sintomi sono sensitivi: principalmente si tratta di parestesie delle estremità, più raramente di dolori

(come cefalee, lombalgie, artralgie, mialgie) e solo successivamente si osservano disturbi motori.

Solamente in un quinto dei casi compaiono per primi disturbi motori isolati (Cambier; Sigwald e Nouailhat).

Invece talvolta l'inizio è brusco, con dolori, parestesie, paresi.

Il *disturbo motorio* è progressivo e non presenta il carattere di acuzie della paralisi da poliomielite. Interessa, di regola, prima gli arti inferiori, e può estendersi al tronco e agli arti superiori. Nello spazio di ore, più spesso di alcuni giorni, il malato diviene paraparetico, o paraplegico o tetraplegico. Di solito la paralisi prevale all'estremità distale degli arti; eccezionalmente è più grave nei muscoli prossimali.

La paralisi ha un andamento ascendente; solo eccezionalmente si osserva una progressione discendente (Eiben e Gersony). In ca. il 50% dei casi sono interessati anche alcuni nervi cranici, più spesso il facciale. La compromissione del facciale è bilaterale in ca. la metà di questi casi e un lato è spesso colpito per primo e in modo più grave dell'altro.

In pratica possono essere colpiti tutti i nervi cranici ad eccezione del I e dell'VIII. I nervi oculomotori sono colpiti non molto raramente (11% dei casi secondo Berglund ed Eiben e Gersony): più comunemente si osserva una paralisi del retto esterno e una ptosi; meno frequentemente paralisi del retto interno e oftalmoplegia totale con paralisi dell'accomodazione-convergenza (Haymaker e Kernohan; Matsuyama e Haymaker, 1967).

Nei casi più gravi frequente è la compromissione dei nervi bulbari IX e X, con conseguente disfonia, disfagia e disturbi respiratori, presente nel 70-90% dei casi mortali.

L'XI e il XII sono colpiti meno frequentemente. La paralisi del diaframma è rara. Eccezionalmente si può avere edema papillare da nevrite ottica (Morley e Reynolds, 1966) o più raramente conseguente ad un aumento della pressione intracranica per alterazione del riassorbimento del liquido cerebrospinale (Denny-Brown, 1952).

La distribuzione delle paralisi è generalmente simmetrica; la paralisi è flaccida; talvolta sono state notate fascicolazioni muscolari.

Generalmente agli arti inferiori la paralisi è totale, mentre agli arti superiori è meno grave ed è conservato qualche movimento. Comunemente i muscoli del tronco sono meno compromessi, ma nei casi più gravi il paziente non è capace di sedersi o di mantenere la posizione seduta sul letto. L'atrofia muscolare è rara e sempre di lieve grado, anche nelle forme a lunga evoluzione.

Le alterazioni dell'eccitabilità elettrica consistono in una diminuzione o assenza di risposta alla stimolazione faradica. All'EMG si nota riduzione del numero dei potenziali delle unità motorie, che sono però di ampiezza e forma normali; la più importante alterazione consiste in un rallentamento della velocità di conduzione del nervo.

I riflessi tendinei risultano aboliti nei territori paretici e talora anche in territori apparentemente risparmiati. Guillain ha notato che in qualche caso sono conservati i riflessi della linea mediana (medio-pubico e medio-sternale). I riflessi aboliti possono rimanere tali per lungo tempo dopo la guarigione della malattia. La contrattilità idiomuscolare alla percussione è conservata o esagerata. I riflessi cutanei sono conservati.

Abbastanza frequenti sono i disturbi della *sensibilità soggettiva*: dolori spontanei, parestesie, crampi dolorosi, specie ai muscoli degli arti inferiori. Dolorosa è la pressione sui tronchi nervosi e sui muscoli. Talora si riscon-

trano disturbi delle sensibilità obiettive, soprattutto di quelle profonde, particolarmente nelle regioni distali degli arti e a sellino. I disturbi delle sensibilità profonde, quando non vi sia completa paralisi, si accompagnano ad atassia (forma pseudotabetica). Tali disturbi sono del tutto transitori.

Gli sfinteri sono raramente interessati, ma frequentemente i malati non percepiscono il passaggio dell'urina. Si può presentare una difficoltà nella minzione e nella defecazione dovuta alla paralisi dei muscoli addominali.

Alterazioni neurovegetative si associano spesso alle manifestazioni neurologiche: sudorazione profusa delle estremità, eritrocianosi, edema localizzato, alterazioni trofiche della pelle. Questi disturbi sono più frequenti nei bambini, e a volte sono così intensi da costituire una vera e propria sindrome « acrodinica ». Un altro disturbo della serie vegetativa è costituito dall'*ipotensione ortostatica* dovuto alla cromatolisi della colonna intermedio-laterale del midollo, da dove originano le fibre pregangliari simpatiche, che è determinata da una degenerazione retrograda consecutiva alla lesione delle fibre simpatiche compresse a livello delle radici nervose (Birchfeld e Shaw, 1964).

La principale caratteristica della malattia, fornita dall'*esame del liquido cefalorachidiano*, è costituita da un aumento del contenuto delle proteine senza reazione cellulare. Questa dissociazione proteino-cellulare è elemento diagnostico essenziale della s. di G.-B.

L'aumento del contenuto proteico del liquor è variabile nei diversi pazienti e nei vari momenti della malattia (senza che ciò sia in rapporto con l'evoluzione clinica e abbia significato prognostico) e oscilla da un minimo di 50-100 mg per 100 ml, fino a valori che possono superare i 1000 mg (1800 mg in un caso di Coirault).

Il liquor è generalmente limpido, ma in caso di elevato contenuto proteico si può presentare xantocromico; e si può osservare una sindrome di Froin (coagulazione spontanea massiva). Il contenuto proteico è maggiore nel liquor lombare che in quello cisternale. La pressione liquorale è quasi sempre normale e non vi è blocco alla manovra di Queckenstedt.

Studi elettroforetici hanno dimostrato che l'aumento proteico è dovuto alle globuline, precisamente alle γ -globuline (Dencker e coll., 1964).

Le cellule non superano i 5-10 elementi (Coirault e coll., 1958; Cambier; Sigwald e Nouailhat) e generalmente sono cellule mononucleari. Molti AA. hanno riportato casi con pleocitosi liquorale superiore alle 20 cellule per mm³.

La R. W. è sempre negativa. La reazione del benzoino colloidale è spesso alterata, con precipitazione in zona meningitica. L'albuminosi liquorale raggiunge un massimo fra il 25° e il 45° giorno di malattia e tende a normalizzarsi verso il 70° giorno (van Bogaert).

La malattia decorre ordinariamente senza febbre, o con lieve temperatura febbrile.

Generalmente non si riscontrano modificazioni del quadro ematico. Nei casi più gravi che richiedono una respirazione assistita si possono osservare alterazioni dell'equilibrio acido-basico, dello ionogramma, dell'equilibrio proteico, etc., ovvero anche alterazioni cardiovascolari e neuroendocrine (Sigwald e Nouailhat; Davies e Dingle, 1972).

Decorso

Il decorso è molto variabile: nei casi secondari i disturbi neurologici s'iniziano dopo un certo numero di giorni

dalla fine della malattia precedente. Questo periodo latente è in media di 2 settimane (Berglund; Coirault e coll.) e non è mai superiore alle 4 settimane (Ravn).

In tutti i casi, all'inizio, per un certo periodo, la sintomatologia ha un andamento progressivamente ingravescente (periodo di progressione), fino all'instaurazione della sintomatologia massima, che dura per un certo tempo (periodo della massima sintomatologia). Quindi s'inizia il miglioramento, che prosegue fino alla guarigione, esito abituale della malattia, che si verifica in un periodo di tempo molto variabile (periodo della regressione).

Il periodo di progressione è, in genere, più rapido nelle forme più gravi, che presentano disturbi respiratori, ma in media è ca. di 10 giorni. Il periodo della massima sintomatologia ha una durata di ca. 2 settimane o meno. Ben più variabile è invece il periodo di regressione, perché la guarigione totale può verificarsi anche a distanza di molti mesi: da 6 settimane a 24 mesi nei casi di Duvoisin, 1960; la durata media di ospedalizzazione è stata di 3 mesi nei casi di Petlund, 1962, e di 78 giorni in quelli di Ravn. La regressione delle paralisi, che in assenza di accidenti intercorrenti s'inizia generalmente prima del 45° giorno di malattia, in alcuni casi è abbastanza rapida, in altri lenta, anche di 2-3 anni, con soste nel miglioramento e anche transitori peggioramenti, e di norma segue una marcia inversa a quella della loro instaurazione. La dissociazione proteino-citologica spesso scompare per ultima e può essere messa in evidenza anche dopo 6-8 mesi dall'inizio della malattia e in soggetti clinicamente guariti da tempo (Cambier).

Sono state descritte forme a decorso cronico-recidivante (Simonini e Zanello; Virgili); l'aggravamento delle paresi si accompagna, di regola, a un aumento dell'albumina nel liquor. Il recupero delle funzioni motorie è spesso completo, ma non di rado permangono lievi o gravi difetti motori e atrofie muscolari. Sono stati osservati casi mortali in percentuale variabile secondo le varie casistiche: Ravn su 425 casi esaminati in letteratura ha trovato 93 casi mortali; Castaigne e coll., 1966, in 457 casi stimano il tasso di mortalità non superiore al 5%. La mortalità è più bassa nei bambini ed è dovuta quasi sempre ad insufficienza respiratoria, per paralisi dei muscoli respiratori o per disturbi conseguenti alla paralisi dei muscoli laringei e faringei (broncopolmoniti *ab ingestis*, aspirazioni tracheali, soffocamento conseguente a paralisi delle corde vocali) ed eccezionalmente ad altre cause (collapsi cardiocircolatori, emorragie post-tracheotomia, etc.). Altre complicazioni si verificano per la compromissione del sistema nervoso autonomo, specie nei pazienti più giovani, e consistono soprattutto in disturbi cardiocircolatori (tachicardia, ipertensione o fluttuazione della pressione arteriosa, disturbi vasomotori), ipersecrezione bronchiale e salivare, attacchi di ipersudorazione, talvolta alterazioni a carattere transitorio del metabolismo idrosalino. Quando i disturbi a carico del sistema nervoso vegetativo persistono, possono rappresentare un pericolo di vita per il rischio di un edema cerebrale o di un arresto cardiaco.

Un'ulteriore complicazione è rappresentata dalla possibilità dell'insorgenza di tromboflebiti, che si osservano frequentemente sia nelle poliradicolonevriti come in altre malattie che causano paralisi degli arti inferiori. Questa complicazione si osserva in ca. il 15% dei casi gravi che vengono assistiti nei centri di rianimazione.

La grave divergenza circa la prognosi è soprattutto determinata dal concetto più o meno estensivo dato dai vari AA. alla s. di G.-B., nella quale alcuni comprendono

i casi di poliradicolonevrite ascendente tipo Landry, purché vi sia la dissociazione albumino-citologica, mentre altri li escludono.

Forme cliniche

In base alla distribuzione dei segni clinici, alla loro qualità e al decorso della malattia, si descrivono le seguenti forme cliniche.

Dal punto di vista topografico si distinguono:

a) *forme con compromissione delle radici e dei nervi spinali*. Si dividono in: 1) *forma inferiore*: la sintomatologia è limitata agli arti inferiori; 2) *forma quadriplica*: generalmente la paresi si manifesta inizialmente agli arti inferiori, estendendosi successivamente al tronco e agli arti superiori; in altri casi gli arti inferiori e superiori sono interessati contemporaneamente; di regola la paresi è più grave agli arti inferiori ed è simmetrica; 3) *forma superiore*: sono state descritte nevriti cervicobrachiali bilaterali con paresi e amiotrofie e dissociazione albumino-citologica nel liquor (Radermecker e Deckenwer); 4) *forma mononevritica*: è molto rara; in genere la sintomatologia è limitata o prevale in un arto, ma spesso si mettono in evidenza modesti segni diffusi (debolezza dei riflessi profondi, segno di Lasègue);

b) *forma mista spinale e mesocefalica*: alle manifestazioni periferiche si associano paresi, più spesso bilaterali, di nervi cranici; più frequentemente colpito è il nervo facciale;

c) *forma mesocefalica pura*: la manifestazione più frequente è la paralisi facciale, mono- o bilaterale, con dissociazione albumino-citologica nel liquor, senza manifestazioni patologiche a carico degli arti, o con alterazioni lievi, come, ad es., un'abolizione dei riflessi profondi. Possono essere interessati i nervi oculomotori e le ultime quattro paia di nervi cranici. Può essere compromesso il trigemino (areflessia corneale). I segni patologici possono essere variamente associati, realizzando differenti quadri clinici.

In base alla qualità dei segni clinici si distinguono:

a) *forme algiche*: con prevalenza dei fenomeni dolorosi sul resto della sintomatologia;

b) *forme atassiche o pseudotabetiche*: abbastanza frequenti, con compromissione, in genere prevalente, talora esclusiva, delle sensibilità profonde e conseguente atassia; sono state descritte anche atassie di tipo cerebellare, attribuite alla compromissione delle vie cerebellari del midollo (Schorder);

c) *forme pseudomiotopatiche*: realizzano un disturbo motorio e trofico prevalente alla radice degli arti, a inizio subacuto, in cui l'areflessia profonda, la dolorabilità alla pressione delle masse muscolari, la dissociazione albumino-citologica nel liquor, l'evoluzione favorevole, permettono la diagnosi differenziale;

d) *forme con alterazioni simpatiche e trofiche*: traducono la compromissione del sistema vegetativo (sudorazione, fenomeni vasomotori, edemi, desquamazione); la forma più frequente è la forma pseudoacrocinica, caratteristica dell'età infantile (Guillain e Tiffenau); sono state descritte compromissioni del simpatico cervicale (Fragnito), sindrome solare e sindrome di Horner, ipotensione e tachicardia (van Bogaert);

e) *forma pseudomiastenica* (Massion-Verniory): andrebbe classificata fra le forme mesocefaliche; la ptosi, i disturbi della deglutizione, l'anemia facciale sono causati in realtà da una paresi di lieve grado dei nervi cranici: il quadro ricorda da vicino quello della miastenia;

f) *forme con edema papillare*: molto rare e generalmente

accompagnate ad un elevato tasso proteico liquorale. Si hanno comunemente emorragie peripapillari con diminuzione del visus;

g) *forme con atassia, areflessia e oftalmoplegia*, con marcata dissociazione proteino-citologica, di rara osservazione (Patel e coll., 1966; Miller-Fischer, 1956);

h) *forme in cui possono presentarsi eccezionalmente disturbi psichici*, che non hanno caratteristiche particolari (Petit). Se tali disturbi sono in dipendenza della malattia, e non una fortuita coincidenza, sono espressione di una compromissione encefalica.

In base al decorso si distinguono:

a) *forme recidivanti e forme croniche*: sono stati descritti casi, abbastanza numerosi, di forme recidivanti (in genere 2 o 3 episodi; 8 episodi in 14 anni nel caso descritto da Popek); gli episodi morbosì, in genere, sono distanziati di anni. Vi sono anche forme «croniche», meglio denominate, secondo Guillain, «forme di lunga durata». In alcuni casi tali forme di lunga durata presentano un decorso oscillante con ripetuti aggravamenti (forme croniche recidivanti);

b) *forme ricorrenti*: molto rare, in cui i disturbi motori e sensitivi ricompaiono dopo una guarigione più o meno completa;

c) *forme fulminanti*: in cui una paraplegia si sviluppa nel giro di 24-48 ore;

d) *forme protratte*: in cui l'evoluzione è molto lenta, il periodo di progressione è notevolmente prolungato e così pure la fase di regressione.

Diagnosi

Ravn indica i seguenti criteri diagnostici:

- 1) paralisi flaccide, diffuse, simmetriche;
- 2) disturbi soggettivi delle sensibilità e, meno frequentemente, ipoestesi;
- 3) dissociazione albumino-citologica nel liquor;
- 4) evoluzione in completa guarigione (eventuali complicazioni non devono essere considerate);
- 5) temperatura corporea normale o lieve rialzo febbrile, durante il periodo di progressione delle paralisi;
- 6) valori normali della VES e dei leucociti (ad eccezione dei casi in cui alterazioni di questi valori sono giustificate da precedenti malattie o da complicazioni).

Per la diagnosi devono essere presenti almeno 5 dei 6 criteri diagnostici riportati.

La diagnosi differenziale va posta principalmente con la poliomielite, che è prevalente nei bambini, è epidemica, con inizio brusco, sintomi meningei e febbre, paralisi asimmetriche, assenza di disturbi sensitivi, areflessia localizzata, pleiocitosi nel liquor.

La polinevrite postdifterica, in cui può riscontrarsi la dissociazione albumino-citologica, viene differenziata per il precedere della difterite, per i disturbi dell'accomodazione e la paresi del velo palatino, per l'isolamento del bacillo di Löffler dalle fauci.

La porfiria acuta intermittente può dar luogo ad una sindrome paralitica diffusa di tipo poliradicolonevritico, ma i dolori, la distribuzione delle paralisi, l'assenza di disturbi obiettivi delle sensibilità e la coesistenza di sintomi addominali e di disturbi psichici rendono agevole la diagnosi differenziale. Inoltre non c'è quasi mai dissociazione albumino-citologica liquorale, anche nelle forme con paralisi diffuse; comunque in ogni caso di poliradicolonevrite acuta è opportuno praticare un esame delle urine con ricerca dei derivati porfirinici.

Le neuropatie diabetiche o le polinevriti tossiche o dismetaboliche (ad es. da alcol), che sono ad andamento

subacuto-cronico, possono a volte dare luogo a sindromi paralitiche diffuse; ma sono facilmente differenziabili, oltre che per la presenza di una specifica causa etiologica, anche perché presentano diverse caratteristiche cliniche.

In altri casi la diagnosi differenziale potrà essere posta con quelle neuropatie che si accompagnano ad affezioni neoplastiche maligne (neuropatie cancerose), ad emopatie, a malattie del collagene, a reticolosi, ovvero conseguenti ad una infiltrazione sistematizzata e diffusa delle radici e dei nervi periferici da parte di un processo neoplastico. In questi casi la presenza di una precisa etiologia è determinante ai fini diagnostici ma, se questa è sconosciuta, si dovrà considerare anche l'intensità dei dolori nevritici, la progressione relativamente lenta delle paralisi — che si accompagnano, peraltro, ad una precoce e rapida amiotrofia — nonché i segni di compromissione dello stato generale e l'assenza di una franca dissociazione albumino-citologica con presenza di cellule neoplastiche nel liquor.

Le poliradiculonevriti e le meningo-encefalo-mielpoliradiculonevriti infettive o virali sono facilmente differenziabili per la loro genesi microbica o virale, perché si presentano in un contesto chiaramente determinato da una malattia infettiva, per il loro inizio febbrile, per l'associazione di segni meningei e per la compromissione contemporanea dell'encefalo e del midollo spinale. In tutti questi casi, inizialmente c'è una marcata ipercitosi liquorale e solo tardivamente si può sviluppare una dissociazione albumino-citologica secondaria, che può far sorgere qualche dubbio diagnostico (Bonduelle e coll., 1966; Castaigne e coll., 1966).

In caso di poliradiculonevriti croniche e recidivanti il quesito diagnostico differenziale si pone tra le forme a decorso protratto e recidivante della s. di G.-B., prima ricordate, e le poliradiculonevriti subacute e croniche, in cui vi è un inizio lento e subdolo delle paralisi ad instaurazione progressiva, con decorso a *poussées*, regressione lenta e sovente incompleta, compromissione motoria localizzata e non simmetrica, amiotrofia marcata, dolore diffuso, anestesia distale di tipo polinevritico senza parestesie. La sintomatologia evolve con attacchi ripetuti, con tendenza alla cronicità e spesso con un'ipertrofia dei tronchi nervosi, come si osserva in alcune malattie degenerative familiari (malattia di Déjerine-Sottas; malattia di Refsum). Può essere presente una dissociazione proteino-citologica nel liquor, ma di grado minore di quanto osservato nella s. di G.-B. (Cambier).

Inoltre, in altre circostanze, l'associazione ad una poliradiculonevrite diffusa di sintomi e segni generali e viscerali deve far pensare ad una malattia sistematica del collagene, che risponde alla terapia corticosteroidica; ma se questa viene sospesa, si ha una rapida recrudescenza della sintomatologia.

Prognosi e terapia

Due elementi essenziali sono alla base della prognosi e della terapia della s. di G.-B.: 1) la tendenza alla totale guarigione spontanea; 2) la breve durata delle paralisi di grave intensità.

La regressione spontanea della malattia è tale che si raggiunge la guarigione completa: però nel porre una prognosi all'inizio della malattia non si può essere sempre acriticamente ottimisti in quanto la scomparsa delle paralisi non può essere prevista nel tempo e il decorso può essere variabile e imprevedibile. Nel giudizio prognostico non ci può essere di aiuto né il modo di inizio né la gravità delle paralisi, il cui recupero può avvenire nel

giro di poche settimane o di molti mesi, per cui può essere necessario un lungo soggiorno in centri di riabilitazione.

Molto spesso residua un'areflessia. I disturbi motori generalmente non rappresentano gravi sequele della malattia perché possono essere corretti con appropriati esercizi. Il giudizio prognostico si aggrava quando si presentano complicazioni respiratorie (v. *decorso*), per cui si rende necessario e urgente inviare i pazienti nei centri di rianimazione.

In questi casi bisogna considerare anche l'eventualità di altre complicazioni che possono verificarsi in seguito alle manovre inerenti alle tecniche della respirazione controllata (emorragie da tracheotomia; complicazioni broncopulmonari; aggravamento di precedenti condizioni patologiche coronariche, broncopulmonari, etc.).

Il trattamento farmacologico è in linea di massima sintomatico, data l'evoluzione favorevole della malattia. In alcuni casi può essere necessaria l'aspirazione tracheale per ristagno di secrezione salivare, o l'alimentazione per sonda nasale in caso di paralisi dei muscoli faringei. In caso di crisi ipotensive può essere necessario l'uso di vasopressori.

Per eventuali complicazioni batteriche potrà rendersi necessaria una terapia antibiotica, ma questa non deve essere instaurata come misura profilattica.

Dal 1952 sono stati usati nella terapia della s. di G.-B. preparati cortisonici e ACTH. Inizialmente i risultati sono stati riferiti come favorevoli, e a volte sono stati definiti spettacolari; però, del tutto recentemente, dall'esame dei numerosi casi trattati, molti AA. hanno espresso dei dubbi sulla reale efficacia di questa terapia sia perché è difficile valutarne i risultati in casi in cui l'evoluzione spontanea favorevole è la regola, sia perché in molti casi la malattia ha progredito nonostante la terapia corticosteroidica o perché questa si è dimostrata del tutto inefficace.

Nel periodo di regressione delle paralisi e del recupero delle funzioni motorie la fisioterapia e i diversi metodi di rieducazione motoria sono necessari e si dimostrano capaci di ridurre la durata del periodo d'invalidità.

Bibliografia

- Bannwarth A., *Arch. Psychiatr.*, 1941, 113, 284.
 Bergenson S., Nilsson G., *Nord. Med.*, 1957, 57, 627.
 Berglund A., *Nord. Med.*, 1954, 52, 1091.
 Birchfeld R. I., Shaw Cheng-Mei, *Arch. Neurol.*, 1964, 10, 149.
 Cambier J., *Rev. Pract.*, 1964, 16, 3355.
 Cambier J., Schott B., *Rev. Neurol.*, 1966, 115, 811.
 Coirault R. A. et al., *Le syndrome de Guillain-Barré*, 1958, Masson, Paris.
 Denny-Brown D. E., *N. Engl. J. Med.*, 1952, 246, 839.
 Dencker S. J. et al., *Acta Med. Scand.*, 1964, 175, 499.
 Duvoisin R. C., *US Armed Forces Med. J.*, 1960, 11, 1294.
 Eiben E. M., Gersony W. M., *Med. Clin. N. Am.*, 1963, 47, 1294.
 Haymaker W., Kernohan J. W., *Medicine*, 1949, 28, 59.
 Heller G. L., De Jong R. N., *Arch. Neurol.*, 1963, 8, 179.
 Matsuyama H., Haymaker W., *Acta Neuropathol.*, 1967, 8, 230.
 McIntyre H. D., Krouse H., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1949, 62, 802.
 Morley J. B., Reynolds E. H., *Brain*, 1966, 89, 205.
 Newey L. A., Lubin R. J., *J.A.M.A.*, 1953, 52, 137.
 Petlund C. F., *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 1962, 82, 1139.
 Quackenstedt, *Dtsch. Z. Nervenheilkd.*, 1917, 57, 316.
 Ravn H., *Acta Neurol. Scand.*, 1967, suppl. 30, 43.
 Ravn H., Jensen K., *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965, 65, 93.
 Sigwald J., Nouailhat F., *The Guillain-Barré Syndrome*, in Vinken P. J., Bruyn G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, VII, 1970, North-Holland, Amsterdam, p. 495.
 Simonini G., Zanello D., *G. Clin. Med.*, 1940, 21, 171.
 Virgili R., *Russ. Neuropsychiatr.*, 1948, 2, 328.
 Virgili R., Francesconi G., *Riv. Neurol.*, 1955, 25, 337.
 Waksman H. H., Adams H. D., *J. Exp. Med.*, 1955, 102, 213.
 Wiederholt C. W., Mulder D. W., Lambert E. H., *Proc. Mayo Clin.*, 1964, 39, 427.

GIUSEPPE FRANCESCONI

GUSTO

F. goût. - I. taste. - T. Geschmack. - S. gusto.

SOMMARIO

ANATOMIA	col. 965
Anatomia macroscopica dei calici gustativi (col. 965).	- Anatomia microscopica dei calici gustativi (col. 966).
- Microscopia elettronica dei calici gustativi (col. 968).	- Relazione fra i vari tipi di cellule dei calici gustativi (col. 970).
- Innervazione dei calici gustativi (col. 970).	
FISIOLOGIA	col. 971
SEMEIOTICA	col. 977
Considerazioni generali (col. 977).	- Metodi di esame (col. 978).
CENNI DI PATOLOGIA	col. 980

ANATOMIA

Anatomia macroscopica dei calici gustativi

L'organo recettore periferico del gusto è costituito da organelli, le *gemme* o *calici gustativi*, che sono distribuiti nella porzione superiore del canale alimentare, annidati nell'epitelio pluristratificato delle papille circumvallate, foliate e fungiformi della lingua nonché in quello della mucosa del palato molle e degli archi palatini. Gemme gustative si possono osservare anche nella mucosa della faringe, dove presentano una diffusione individualmente variabile; di solito sono localizzate sulla

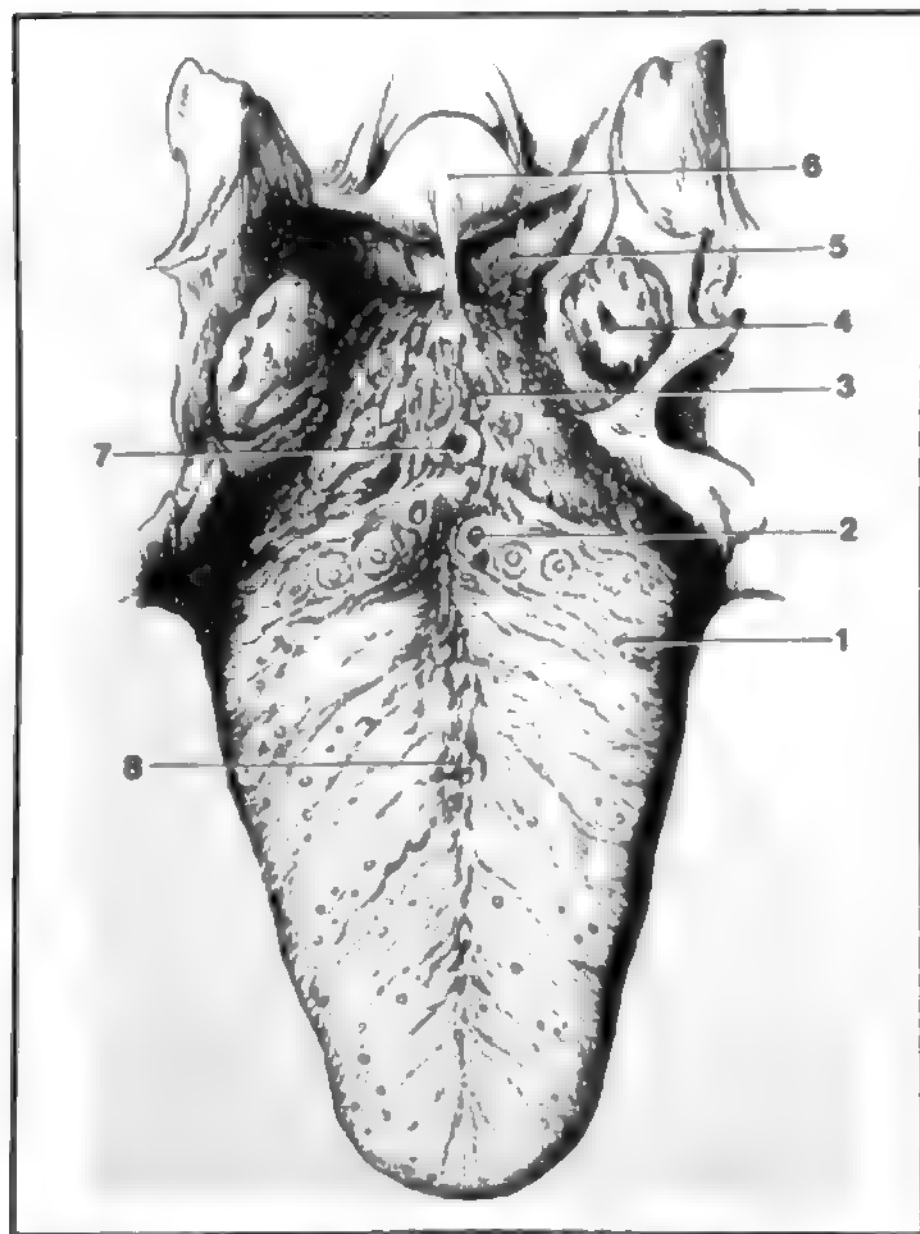


Fig. 1. Faccia dorsale della lingua. 1) Papille fungiformi; 2) papille circumvallate o caliciformi; 3) follicoli linguali; 4) tonsilla palatina; 5) fossetta glossoepiglottica; 6) epiglottide; 7) foro cieco; 8) solco mediano. (Da Rieger e Binet, ridisegnata).

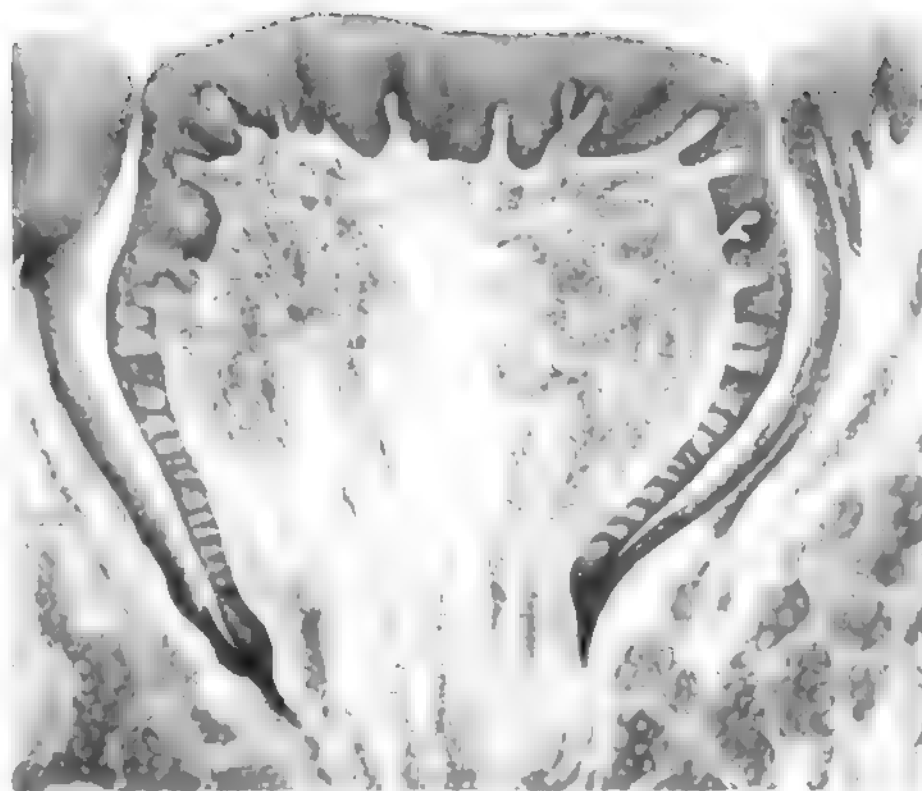


Fig. 2. Figura semischematiche che dimostra in sezione una papilla caliciforme o circumvallata. Nello spessore dell'epitelio che riveste la parete che guarda il vallo si notano le gemme o calici gustativi. (Da Maximow e Bloom, ridisegnata).

parete posteriore di quest'organo, all'altezza della radice della lingua. Gemme isolate si trovano anche nella parete anteriore della faringe fino a livello della cricoide, nell'epiglottide e nell'apice delle aritenoidi. Le papille filiformi della lingua (v.) non contengono gemme gustative.

Alla nascita le gemme gustative sono molto numerose, ed hanno un'area di distribuzione assai estesa. Con il passare degli anni, si concentrano nelle zone suddette e scompaiono dalla superficie libera di alcune papille linguali per concentrarsi nei solchi e nei valli che le delimitano. Le gemme gustative mostrano una spiccata atrofia nel vecchio. È stato osservato che nell'uomo le papille gustative raggiungono il loro pieno sviluppo alla pubertà e rimangono tali fino al 45° anno, quando cominciano a regredire. Nelle *papille fungiformi*, più numerose all'apice e sui margini della lingua, le gemme gustative, in numero di 3-4, sono reperibili soltanto nell'epitelio che riveste la superficie libera, non in quello delle parti declivi. Nelle *papille circumvallate* (o caliciformi), queste gemme sono situate prevalentemente nello spessore dell'epitelio che riveste le pareti del vallo. Il loro numero è variabile: in una papilla vallata si osservano, di solito, 100-150 gemme gustative, la maggior parte delle quali è situata sulla parete della papilla. Il dorso papillare è fornito di gemme soltanto nell'età giovanile. Nel fondo del vallo sboccano ghiandole salivari sierose (ghiandole di Ebner) il cui secreto, mescolandosi con le sostanze sapide pervenute con i cibi nel vallo, permetterebbe un più esteso e intimo contatto di queste sostanze con le gemme, e ne favorirebbe anche l'allontanamento, impedendo il prolungarsi del medesimo stimolo.

Anche nelle *papille foliate*, situate sui margini della lingua, le gemme gustative risiedono nell'epitelio che riveste le due facce delle lamelle e, di preferenza, nella zona media di ciascuna faccia.

Anatomia microscopica dei calici gustativi

Le *gemme gustative* sono corpiccioli sferoidali incastrati nell'epitelio pavimentoso composto, perpendicolarmente alla sua superficie. Con l'estremità prossimale riposano sulla membrana basale, con quella distale si avvicinano

alla superficie dell'epitelio senza raggiungerla. L'epitelio pavimentoso è addossato al contorno laterale della gemma e forma una nicchia che l'accoglie. Le cellule superficiali di questo epitelio delimitano un sottile e breve *canale gustativo* attraverso il quale l'estremità distale della gemma comunica con la superficie della mucosa: si ritiene che attraverso questo canale le sostanze sapide possano raggiungere la gemma gustativa. Con il nome di *poro gustativo esterno* si indica l'orifizio superficiale del canale gustativo.

Le osservazioni al microscopio ottico hanno dimostrato che in ogni gemma gustativa si possono distinguere *cellule di sostegno*, *cellule gustative* e *cellule basali*. Queste ultime sono disposte orizzontalmente, alla base della gemma; le prime due, invece, sono elementi allungati, diretti dalla base verso l'apice della gemma. Esse raggiungono, con la loro estremità distale, l'estremità inferiore del canale gustativo (detta anche *poro gustativo interno*).

La differenza fra cellule di sostegno e cellule gustative, oltre che sui loro caratteri morfologici, si basa soprattutto sui rapporti che le seconde contraggono con le espansioni terminali delle fibre nervose: per questa ragione soltanto le cellule gustative vanno considerate come cellule sensitive secondarie.

a) *Cellule di sostegno*. - Alcune di queste sono situate alla periferia della gemma, altre all'interno di essa. In base alla loro forma e alla loro sede si distinguono in *cellule a pilastro* e *cellule a bastoncello*. Le *cellule a pilastro* hanno forma di piramide, con base in basso e con l'apice tronco, provvisto di orlo cuticolare, e di peli corti, sottili e rigidi che sporgono nel canale gustativo. Situate per lo più alla periferia della gemma, sono incurvate a dogia di botte. Gli orli cuticolari di queste cellule si mettono in contatto fra loro, in corrispondenza del poro interno, a formare un cerchio che delimita questa apertura. Hanno un nucleo basale voluminoso, vescicoloso e scarsamente colorabile. Le *cellule a bastoncello* sono più sottili di quelle a pilastro; slargate alla base, si assottigliano distalmente. La loro estremità libera è tronca, senza formazioni cuticolari. Situate, per lo più, verso il centro della gemma, sporgono con le loro estremità tronche nella parte centrale del poro gustativo interno. Tali cellule hanno un citoplasma denso, granuloso, e un nucleo ellissoidale, ben colorabile, situato presso la base.

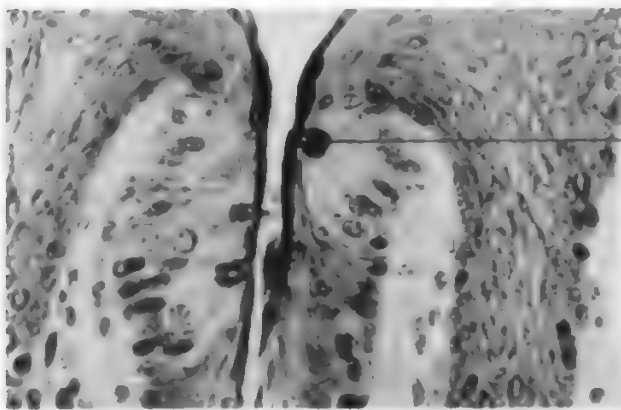


Fig. 3. Lingua umana. Sulla superficie laterale di due papille fungiformi si osservano alcune gemme o calici gustativi, ben delimitati nello spessore dell'epitelio di rivestimento in quanto costituiti da cellule più chiare. Si nota un poro gustativo esterno (1) più intensamente colorato. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

b) *Cellule basali*. - Disposte orizzontalmente, alla base della gemma, sono in numero limitato. Hanno una forma cuboide o appiattita. Emettono prolungamenti sul contorno con cui si uniscono sia alla tonaca propria della gemma che alle cellule di sostegno vicine. Hanno un nucleo sferoidale, vescicoloso. Talvolta appaiono in cariocinesi e perciò sono state considerate cellule di rimpiazzo.

c) *Cellule gustative*. - Sono cellule allungate, fusiformi, situate negli intervalli fra le cellule di sostegno. La loro porzione rigonfia, corrispondente al terzo inferiore, contiene un nucleo ellittico. La loro estremità distale raggiunge il poro gustativo interno e termina con un bastoncello appuntito che sporge nel canale gustativo senza arrivare al poro esterno. Questa estremità cuticolare è omogenea, splendente e assume fortemente i colori. Il prolungamento prossimale è breve, a forma di filamento e termina su una cellula basale o su un prolungamento di questa. Il citoplasma di queste cellule è scarso ed ha aspetto longitudinalmente striato. Le cellule gustative sono disposte senza ordine nella parte inferiore della gemma; in quella superiore, invece, si raccolgono entro il poro gustativo interno, delimitato dalle estremità delle cellule a pilastro.

Microscopia elettronica dei calici gustativi

Gli studi al microscopio elettronico, pur confermando sostanzialmente le osservazioni di microscopia ottica, hanno fornito utili precisazioni sulla morfologia delle cellule che costituiscono le gemme gustative e sui loro rapporti con le terminazioni nervose, permettendo di prospettare valide ipotesi anche sul loro significato funzionale.

L'esame di un'intera gemma gustativa al microscopio elettronico dimostra la presenza di cellule con citoplasma chiaro e di cellule con citoplasma scuro. Alla periferia della gemma si distinguono le *cellule perigemmal*, caratterizzate dalla presenza di densi fasci di fibrille, simili a quelle dell'epitelio pluristratificato squamoso. Il canale gustativo appare pieno di materiale denso nel quale sono visibili le estremità affusolate di alcune cellule provviste di microvilli.

Un esame a ingrandimenti maggiori permette di distinguere i seguenti tipi cellulari:

a) *Cellule di tipo I*: sono cellule con citoplasma scuro, con apice affusato e provvisto di microvilli che sporge nel canale gustativo. Sono state perciò identificate, in un primo tempo, con le cellule gustative descritte al microscopio ottico. Attualmente però, considerato che esse sono numerose, costituendo circa i 2/3 di tutte le cellule del calice, che nel loro citoplasma apicale contengono numerosi granuli, apparentemente precursori della sostanza densa che occupa il canale gustativo, e che avvolgono strettamente le fibre nervose intragemmali, senza presentare rapporti sinaptici con esse, si ritiene, piuttosto, che esse esercitino una funzione di sostegno.

b) *Cellule di tipo II*: corrispondono alle cellule chiare, considerate, in passato, cellule di sostegno. Hanno un nucleo rotondeggiante e un citoplasma chiaro per la dispersione degli organuli cellulari, delle fibrille e, soprattutto, per l'assenza di granuli. La loro estremità apicale è tronca, ed è provvista di microvilli tozzi, corti e irregolari che si affacciano appena nel canale gustativo. Sotto l'estremità apicale si osserva un accumulo di vescicole, talvolta in relazione con gli avvallamenti citoplasmatici che separano i microvilli, che fanno pensare a fenomeni di micropinocitosi. Nei microvilli e nel citoplasma si osservano fasci di fibrille e di tubuli. Queste

cellule contraggono contatti estesi con le fibre nervose, ma non le avvolgono come le cellule di tipo I, e non presentano differenziazioni citoplasmatiche specializzate nei punti di contatto. Per questi particolari rapporti con le fibre nervose e per il fatto che sporgono nel canale gustativo sono considerate, da alcuni AA., come cellule gustative.

c) *Cellule di tipo III*: recenti osservazioni su sezioni seriate hanno permesso di identificare un terzo tipo di cellule. Queste, poco numerose in quanto costituiscono solo il 10-15% di tutte quelle contenute in una singola gemma, sono caratterizzate dalla presenza, nella porzione inferiore o media del citoplasma, di numerose piccole vescicole contenenti un materiale intensamente opaco. Il loro apice sporge nel canale gustativo, ma termina in modo irregolare, talvolta con alcuni microvilli. Esse inoltre contraggono un vero e proprio contatto sinaptico con le fibre nervose: infatti nelle porzioni basale e media presentano zone di addensamento citoplasmatico e affollamento di vescicole sinaptiche e di mitocondri che corrispondono al contatto con fibre nervose caratteristicamente affollate di mitocondri. Tali particolarità di struttura fanno pensare all'esistenza di una struttura sinaptica di tipo afferente in grado di trasmettere potenziali dalla cellula al nervo. Per queste caratteristiche si sostiene da alcuni che solo queste cellule debbano essere considerate gustative.

d) *Cellule basali o di tipo IV*: nella porzione basale e laterale di ogni gemma gustativa sono presenti una o più cellule che, a differenza delle cellule perigemmalì, contengono scarsi fasci di fibrille ed hanno un nucleo

grande e chiaro. Queste cellule, che non raggiungono il poro gustativo, non hanno prolungamenti che avvolgono le altre cellule intragemmalì, ma possono avere contatto con fibre nervose, sono indicate come cellule basali. Verosimilmente si tratta di cellule perigemmalì che penetrano nel calice per sostituire le cellule che vengono distrutte.

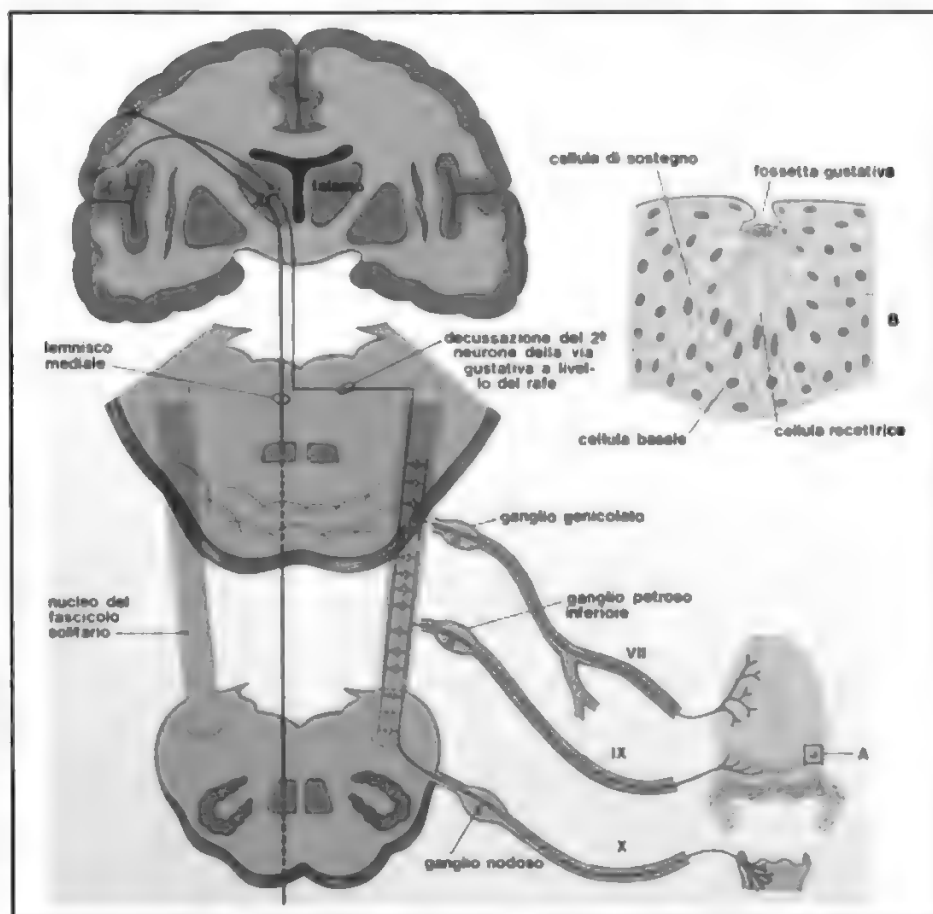
Relazione fra i vari tipi di cellule dei calici gustativi

È stato dimostrato che le cellule contenute nell'interno di ogni calice si rinnovano continuamente. Si è perciò sostenuto che i vari tipi cellulari descritti rappresentino stadi successivi di trasformazione di uno stesso tipo cellulare. Questa opinione sembrava confermata dai reperti occasionali di forme intermedie fra le cellule di tipo I e quelle di tipo II. Recenti studi sulla degenerazione e rigenerazione dei calici gustativi non hanno però confermato questa ipotesi, dimostrando che i diversi tipi cellulari ricompaiono contemporaneamente. È stato inoltre visto che la timidina marcata compare precocemente nelle cellule basali e successivamente, in modo quasi contemporaneo, negli altri tipi cellulari.

Innervazione dei calici gustativi

Le fibre nervose formano un fitto plesso nel derma sottostante alle gemme gustative, dal quale derivano filamenti amielinici per le gemme stesse, che si distribuiscono parte al contorno (fibre intergemmalì), parte all'interno (fibre intragemmalì). Tutte si risolvono in sottili ramificazioni libere che prendono contatto con gli elementi epiteliali.

Fig. 4. Disegno schematico delle vie gustative. Nel riquadro (posto in basso e a destra) indicato con la lettera A è contenuta una papilla circumvallata nella cui mucosa sono situati da 100 a 150 gemme o calici gustativi: uno di questi, schematicamente indicato dal punto nero, risulta ingrandito nell'insero in alto contrassegnato con la lettera B.



I particolari di questi contatti sono stati in parte chiariti dallo studio al microscopio elettronico.

Le fibre nervose gustative sono processi periferici di cellule pseudo-unipolari situate nel ganglio genicolato del nervo facciale (VII), nel ganglio petroso inferiore del nervo glossofaringeo (IX) e nel ganglio nodoso inferiore del nervo vago (X). I processi centrali di queste cellule formano il tratto solitario e si arrestano nei neuroni che costituiscono il nucleo del tratto solitario. Gli assoni di queste ultime cellule incrociano la linea mediana e risalgono con il lemnisco mediale per arrestarsi sui neuroni del nucleo ventrale posteromediale del talamo (in una regione indicata come nucleo arcuato accessorio). I prolungamenti centrali delle cellule di questo nucleo attraversano la capsula interna e per la maggior parte si arrestano nella porzione anteroinferiore della corteccia sensoriale. Si ammette che alcune fibre vadano nei nuclei ipotalamici: in tal modo l'informazione gustativa potrebbe raggiungere il sistema limbico.

L'innervazione gustativa della parte situata anteriormente al solco terminale della lingua (papille fungiformi) è assicurata dalla corda del timpano. In alcuni individui queste fibre seguono la corda del timpano per raggiungere il ganglio del nervo facciale, in altri invece lasciano questo nervo per raggiungere, attraverso rami anastomotici, il ganglio otico. Da qui, attraverso il nervo grande petroso, raggiungono il ganglio genicolato del VII.

I calici gustativi situati nelle papille vallate del solco terminale, nella parte faringea della lingua (papille foliate), negli archi palatoglossi e nella porzione orale della faringe sono innervati dal nervo glossofaringeo (IX), mentre quelli situati nella porzione dorsale della lingua e nell'epiglottide sono innervati dal nervo laringeo superiore del vago (X).

Bibliografia

- Beidler L. M., *Handbook of Sensory Physiology*, IV, 1971, Springer, Berlin.
 Bouin P., *Éléments d'histologie*, II, 1932, Alcan, Paris.
 Kolmer W., *Geschmacksorgan*, in *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, III/1, 1927, Molendorf, Berlin.
 Murray R. G., Murray A., *The Anatomy and Ultrastructure of Taste Endings*, in Wolstenholme G.E.W., Knight J. eds., *Taste and Smell in Vertebrates*, Ciba Foundation Symposium, 1970, Churchill, London.
 Zaccaro D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, I, 1973, UTET, Torino.
 Warwick R., Williams P. L., *Gray's Anatomy*, 1973, Longman, London.

ENZO BRIZZI

FISIOLOGIA

Il senso del g., che ha i suoi organi recettori periferici in tipici chemocettori di contatto, è largamente diffuso nel regno animale. Esso ha un significato biologico di primo piano sia nell'ambito delle funzioni nutritive, sia in quello, ancor più vasto, dei rapporti fra l'organismo e l'ambiente in cui vive. Esso coopera efficacemente alla scelta degli alimenti e dei liquidi più adeguati e, almeno in numerose specie animali, alla conservazione della costanza dell'ambiente interno.

I chemocettori gustativi, diffusi nei Pesci e negli Anfibi in corrispondenza della superficie corporea (superficie del capo e appendici del corpo nei teleostei; generalmente però anche nei Pesci i calici gustativi si trovano soprattutto in corrispondenza del cavo orale e delle camere branchiali) si concentrano nei Vertebrati superiori a livello della mucosa orofaringea. Nell'uomo adulto l'apparato gustativo (v. sopra, *anatomia*), costituito da

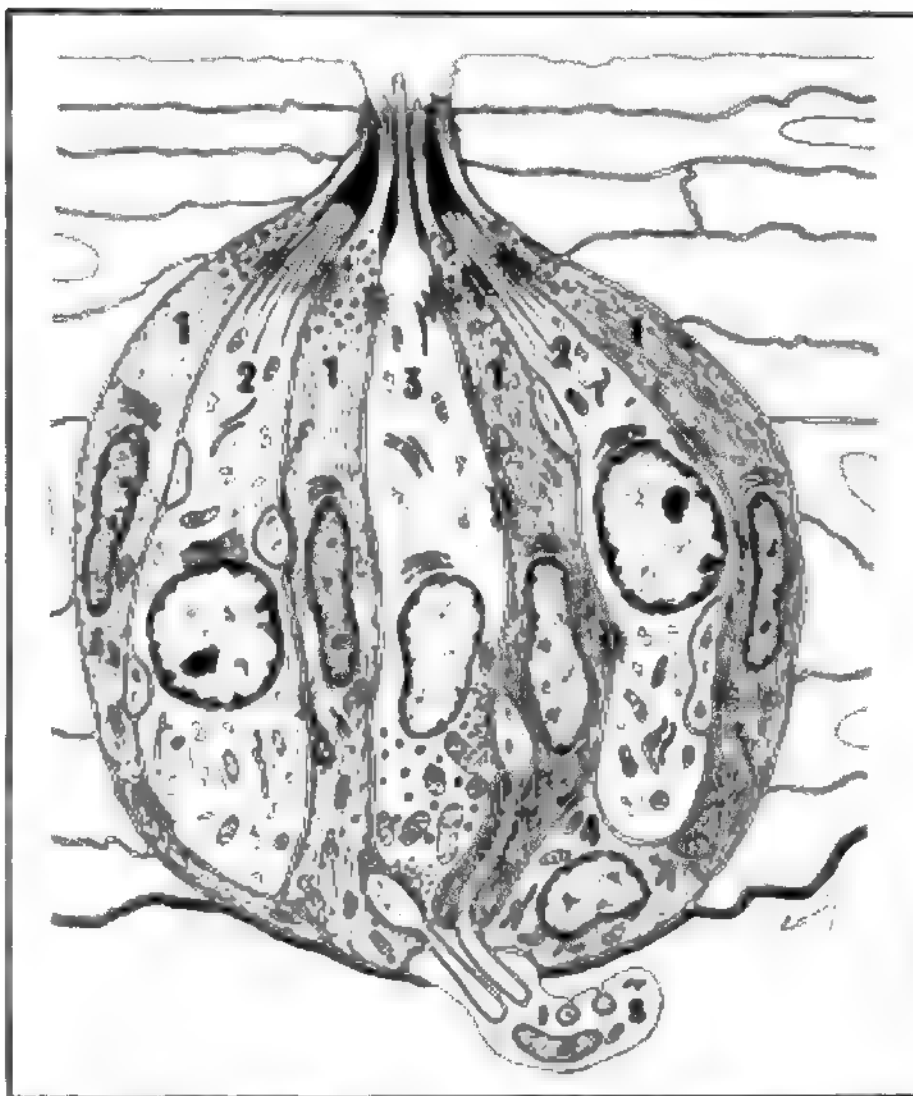


Fig. 5. Schema della struttura d'una gemma gustativa. Papilla foliata di coniglio. Si distinguono tre tipi di cellule fornite di microvilli rivolti verso il poro gustativo: cellule scure o del I tipo (1), cellule chiare o del II tipo (2) e cellule del III tipo (3). Alla base della gemma fibre nervose afferenti lasciano le cellule di Schwann (S) e formano sinapsi chimiche con la cellula del III tipo. La posizione delle vescicole sinaptiche nella cellula 3 indica che le sinapsi sono afferenti e dimostra che si tratta di un recettore gustativo. In basso, a destra, una cellula basale o del IV tipo (4), che non raggiunge il poro gustativo. (Da R. G. Murray).

numerosi organelli, detti calici, boccioli o gemme gustative contenenti i chemocettori, e da organi ghiandolari accessori, è essenzialmente limitato a porzioni circoscritte della mucosa che riveste la lingua (superficie dorsale della lingua, anteriormente e posteriormente alla zona del V linguale); calici gustativi si possono rinvenire in corrispondenza delle vallecule glossoepiglottiche e delle due superfici dell'epiglottide e, benché più raramente, sulla parete posteriore della faringe e sul velo pendulo. Nell'età infantile tutta la mucosa del cavo orale e della lingua possiede una funzione gustativa.

I recettori gustativi, nell'uomo, sono localizzati in corrispondenza dell'epitelio di particolari papille, classificate in caliciformi (le più numerose), fungiformi e foliate. Con riferimento alla precedente trattazione di anatomia microscopica, ricordiamo che l'elemento chemosensibile del calice è costituito da cellule sensoriali (cellule gustative, recettori del II tipo), nell'uomo in numero da 2 a 7, identificabili come elementi a funzione recetttrice per la presenza di sinapsi chimiche afferenti. Le cellule propriamente gustative a sinapsi chimiche posseggono (come d'altronde le cosiddette cellule scure del I tipo o chiare del II tipo) un ciuffo di microvilli rivolto verso il poro gustativo; le cellule basali o del IV tipo non raggiungono il poro (cfr. anche fig. 5).

La porzione «chemocettrice» distale è costituita da una parte cilindrica e assottigliata di tipo cuticolare; dalla cuticola si distacca un sottile fascio di digitazioni

citoplasmatiche (microvilli) che sporge libero in corrispondenza del poro stesso.

La porzione prossimale della cellula (ricca, nel tratto adiacente alla zona cuticolare, di mitocondri) è avvolta da terminazioni nervose amieliniche a bottone o reticolari appartenenti all'intermediario di Wrisberg, al glossofaringeo e al vago.

Il prolungamento periferico dei neuroni sensitivi primari (il cui corpo cellulare si trova nei gangli del VII, IX e X paio di nervi cranici) ha un decorso assai complesso anatomicamente (v. sopra, *anatomia*); è sufficiente qui rammentare che le fibre gustative provenienti dai due terzi anteriori della lingua si portano alla radice sensitiva del facciale, il nervo intermediario di Wrisberg, decorrendo lungo il ramo linguale del trigemino e la *chorda tympani*, mentre il terzo posteriore della lingua è innervato dal IX paio e la porzione più profonda della lingua e l'epiglottide sono innervate dal X paio (fig. 6). I prolungamenti centrali dei neuroni primari si portano al mielencefalo in corrispondenza del nucleo del tratto solitario, ove si trovano i neuroni secondari; i neuroni terziari sono situati a livello del nucleo arcuato del talamo, mentre l'area di proiezione corticale (area gustativa) si trova nel giro postcentrale, in stretto rapporto con la rappresentazione somatoestesica della faccia.

Nell'uomo almeno sembra esistere una certa localizzazione per i quattro sapori fondamentali (v. sotto) in corrispondenza della superficie dorsale della lingua. Così l'apice della lingua è più sensibile al dolce (e al salato: innervazione via *chorda tympani*), i margini all'acido (e al salato: innervazione come sopra) e la porzione in corrispondenza del V linguale all'amaro (innervazione: IX paio) (cfr. anche fig. 6). I calici gustativi presenti in queste varie zone non manifestano alcuna sensibile differenza morfologica.

Il senso del g. è in grado di offrire, nell'uomo, ampie possibilità di discriminazione nel campo dei sapori: è

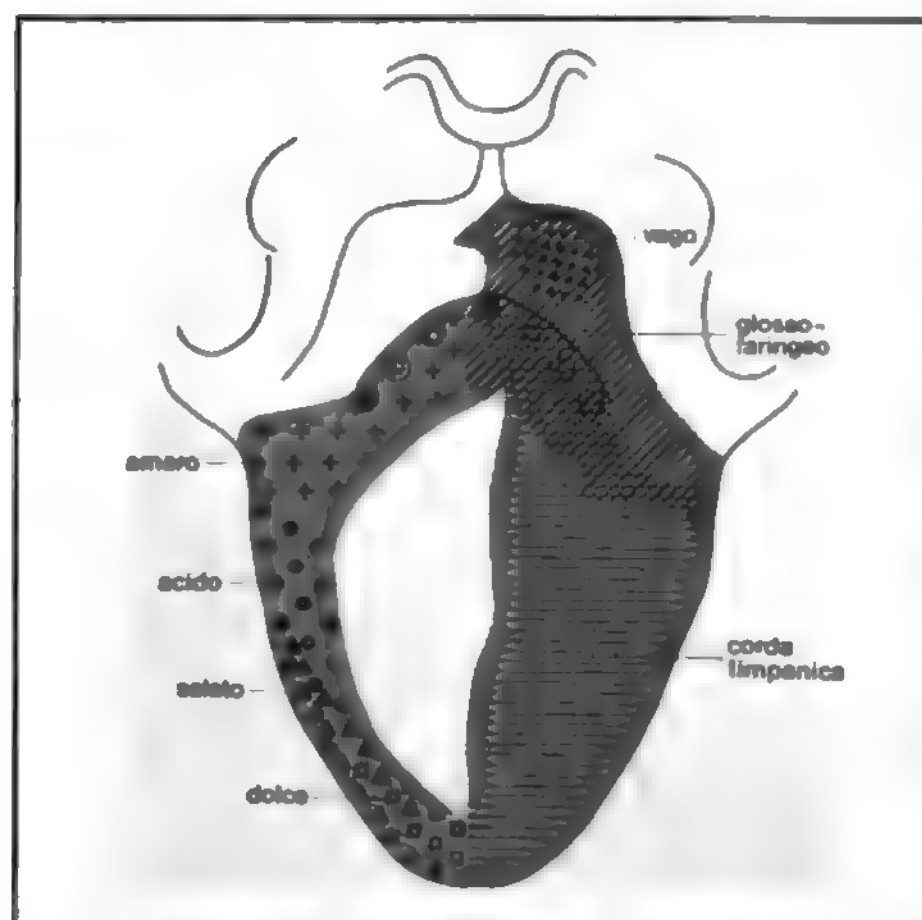


Fig. 6. Schema dell'innervazione sensoriale della lingua e della distribuzione su di essa dei recettori gustativi. A destra è schematizzata l'innervazione sensoriale da parte dei nervi cranici X, IX e VII. A sinistra è rappresentata la localizzazione per i recettori dell'amaro, dell'acido, del salato e del dolce. (Da M. Schneider, modificata e ridisegnata).

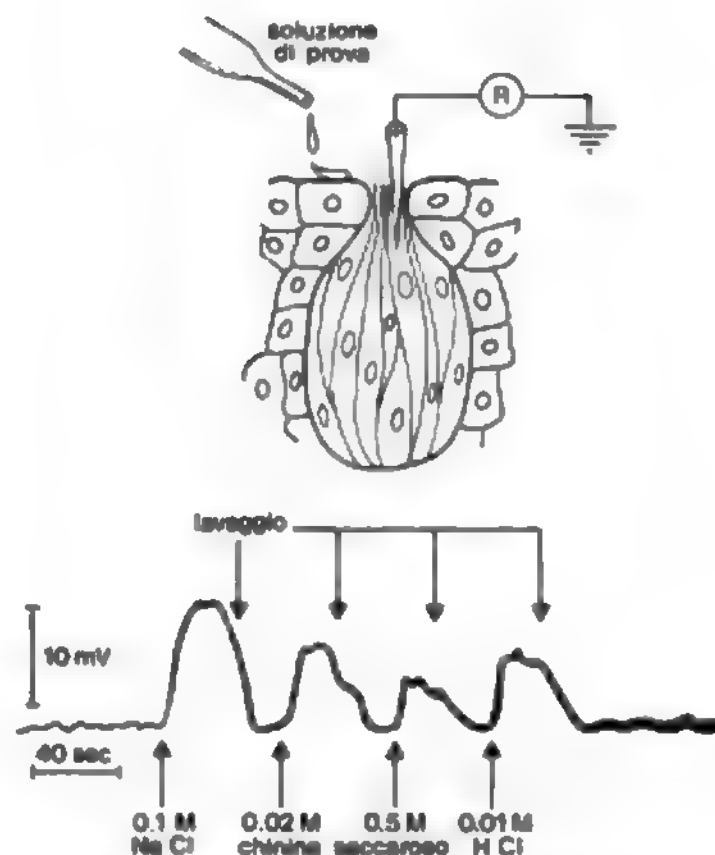


Fig. 7. Risposte dei recettori del g. a stimoli gustativi, registrate mediante elettrodo intracellulare. (Da Kimura e Beidler, modificata e ridisegnata).

importante segnalare però il significato che possono assumere, nell'identificazione di un particolare sapore, componenti percettive provenienti da altri chemocettori (componenti olfattive) o da meccanocettori del cavo orale. Tuttavia, fra gli infiniti « sapori » possibili, si è da tempo riconosciuta l'esistenza di quattro sensazioni gustative definite fondamentali: dolce, amaro, salato e acido.

I sapori che non rientrano esattamente in una delle quattro categorie ricordate più sopra sono denominati « complessi » e possono venir ricondotti ad appropriate combinazioni di due o più sapori fondamentali. Ai quattro sapori fondamentali si aggiungono, talvolta, l'astringente, l'alcalino, il metallico e l'elettrico.

Le sostanze chimiche disciolte agiscono soprattutto in corrispondenza della zona cuticolare e del fascio di microvilli. Il meccanismo periferico di azione dello stimolo (cosiddetta transduzione chemo-elettrica a livello dei recettori gustativi) non è attualmente noto. Si suppone che la molecola o lo ione in gioco possa « aderire » in qualche modo (adattamento sterico) a un particolare sito della cellula recettrice provocando una distorsione o deformazione della membrana, alterando quindi la permeabilità della membrana stessa a ioni particolari, o l'equilibrio fra un enzima localizzato a livello della membrana stessa e il relativo substrato. Una recente ipotesi suggerisce che le digitazioni microvillari che, come abbiamo visto, sporgono nel lume del poro, posseggano uno strato superficiale polielettrolitico, il quale potrebbe esser in grado di legare ioni: questo evento provocherebbe una distorsione della membrana con conseguente variazione della densità della carica elettrica, da cui potrebbe aver origine un potenziale generatore. È ovvio che il legame fra le molecole e la membrana deve essere assai labile perché qualunque sapore viene abolito da lavaggio con acqua.

Comunque vadano le cose, l'elettrofisiologia ha dimostrato (introduzione nelle cellule gustative di microelettrodi) che il potenziale transmembrana si riduce per azione di sostanze sapide poste in contatto con la cellula (poten-

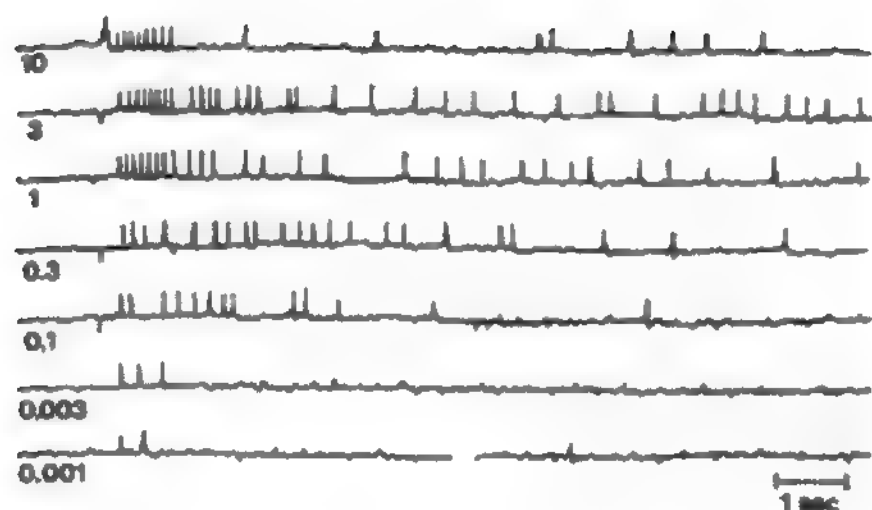


Fig. 8. Risposte di singole fibre afferenti nella *chorda tympani* di ratto all'applicazione di soluzioni di NaCl sulla lingua. I numeri sotto i tracciati corrispondono alla concentrazione molare delle soluzioni. (Da Pfaffman, modificata).

ziale di recettore) (fig. 7); le ricerche (Kimura e Beidler, Beidler, Di Lorenzo, etc.) sembrano dimostrare una risposta non specifica delle singole cellule, contrariamente a quanto sembrava emergere dai dati psicofisici.

Il potenziale di recettore, trasmesso forse elettrotonicamente dai microvilli alla regione sinaptica, provoca nelle fibre afferenti del VII, del IX o del X paio scariche di potenziali d'azione.

Il problema centrale del g. riguarda, com'è ovvio, il meccanismo fisiologico con cui avviene la discriminazione dei sapori. La registrazione dell'attività elettrica delle afferenze gustative a livello di singole fibre nervose (cosiddetto metodo della fibra sensitiva isolata) ha permesso di dimostrare l'esistenza di un rapporto di proporzionalità diretta fra concentrazione della sostanza sapida e frequenza e durata della scarica (fig. 8).

Per quanto riguarda la discriminazione fra le diverse qualità dello stimolo sembra ormai assodato che una singola fibra non risponda in modo specifico a uno e uno solo dei quattro sapori fondamentali. Era questa la cosiddetta teoria dei *recettori specifici* (di Fick, ripresa con dati sperimentali nel 1965 da Békésy) alla quale si contrappone la teoria degli *spettri di percezione* (Pfaffmann, Kimura, Beidler) secondo la quale nei recettori periferici vi sarebbe una sorta di integrazione per i sapori fondamentali. Pur non escludendo in modo assoluto la specificità dei recettori (v. sotto), le risposte che più frequentemente si possono ottenere da una singola fibra sono

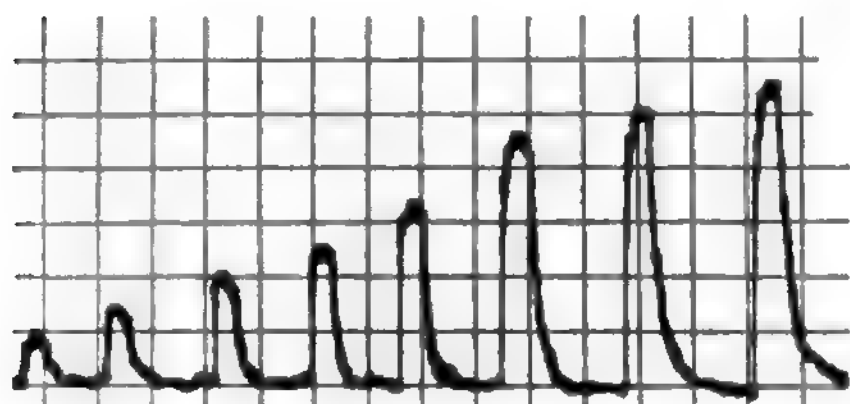


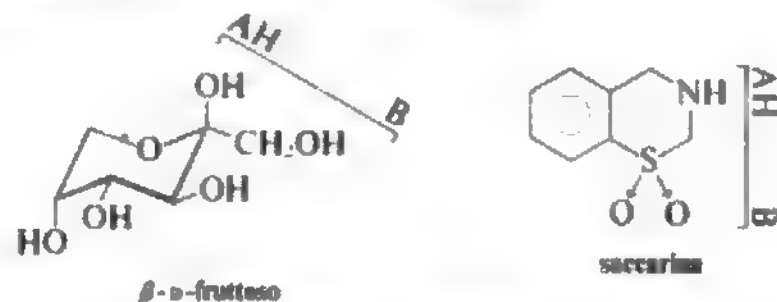
Fig. 9. Risposta integrata a stimolazioni con concentrazioni crescenti di NaCl. Registrazione della *chorda tympani* del ratto per stimolazione della lingua con concentrazioni molarali di NaCl 0.005, 0.01, 0.025, 0.1, 0.25, 0.5, 1.0. Tempo: una divisione = 20 sec. (Da L. M. Beidler).

treni di impulsi provocati da almeno due stimoli diversi (le sostanze in prova sono costituite da soluzioni di NaCl, chinina, HCl e saccarosio). Assai rare sono le risposte indifferenziate ai quattro stimoli. Questa « legge della sensibilità multipla » può forse interpretarsi in base al fatto che ogni fibra afferente si distribuisce a molti recettori, non necessariamente omogenei fra loro. Comunque stiano le cose, nei centri potrebbe insorgere una percezione appropriata dello stimolo in quanto per ogni sapore la popolazione dei recettori interessati risponderebbe con una frequenza tipica di scarica.

La tecnica elettrofisiologica della risposta integrata da molte fibre nervose ad uno stimolo gustativo consente di studiare il comportamento di una popolazione di recettori: incrementando la concentrazione della sostanza sapida (ad es. NaCl) aumenta la risposta integrata sia per un aumento di frequenza della scarica unitaria sia per l'intervento del reclutamento di un numero sempre maggiore di recettori (fig. 9).

Anche se le indagini elettrofisiologiche rendono problematica la specificità funzionale delle varie gemme gustative, esistono prove farmacologiche favorevoli a questa specificità, almeno a livello delle membrane delle cellule gustative. Tale è il caso dell'ac. ginnemico, estratto dalla ginnema silvestre, che elimina elettivamente la sensazione del dolce.

Per quanto riguarda quest'ultima sensazione, Shallenberger e Acree suggeriscono l'ipotesi che ogni sostanza capace di fornirla debba possedere un atomo elettronegativo (A) unito per mezzo di un legame covalente ad un atomo di idrogeno, e un secondo centro o atomo elettronegativo (B) distante 3 Å dal primo:



I composti di sapore dolce potrebbero legarsi per mezzo di ponti idrogeno ad analoghi atomi o centri a livello del sito recettore del bottone gustativo:



Queste recenti ipotesi cercano di spiegare il sapore dolce di sostanze chimicamente molto diverse (monosaccaridi, oligosaccaridi, polisaccaridi, alcuni alcoli e chetoni, cloroformio, sali di berillio, saccarina, ciclamati, etc.; com'è noto, anche l'isomeria ottica ha la sua importanza: l' α -D-glicoso è più dolce del β -D-glicoso e l'aminoacido istidina ha sapore dolce nella forma D, amaro nella L).

La soglia per i sapori può essere, nella nostra specie, molto bassa: i calici gustativi della lingua percepiscono il sapore amaro del solfato di chinino ad una concentrazione di 50 μ g%. Il sapore « acido » è dato dagli acidi inorganici e organici, ed è riconducibile più allo ione H^+ che all'anione. Nei sali inorganici il sapore « amaro » (per es. sali di Mg, ammonio e Ca), il sapore tipico, è da ricondurre al catione.

Nella tab. I diamo gli indici relativi delle differenti sostanze sapide (valori reciproci delle soglie gustative), per l'uomo.

TAB. I. INDICI GUSTATIVI RELATIVI PER LE DIFFERENTI SOSTANZE

(le intensità delle quattro differenti sensazioni primarie appaiono poste in relazione all'intensità gustativa dell'HCl, della chinina, del saccarosio e dell'NaCl, posti eguali a 1)

Sostanze acide		Sostanze amare	
HCl	1	chinina	1
HCOH	1,1	brucina	11
Ac. lattico	0,85	stricnina	3,1
Ac. acetico	0,55	nicotina	1,3
Ac. citrico	0,46	caffeina	0,4
Ac. carbonico	0,06	atropina	0,13
Sostanze dolci		Sostanze salate	
Saccarosio	1	NaCl	1
1-propossi-2-amino-4-nitro benzene	5000	NaF	2
saccarina	675	CaCl ₂	1
fruttosio	1,7	NaBr	0,4
glicosio	0,8	NH ₄ Cl	2,5
		KCl	0,6

Non tutti gli impulsi provenienti dagli organi gustativi recettori periferici ascendono alla corteccia cerebrale e acquisiscono il valore di percezione; molti possono arrestarsi, ad es., a livello dei nuclei salivatori determinando, attraverso circuiti riflessi assoluti e condizionati, la secrezione di saliva.

Bibliografia

- Moruzzi G., *Fisiologia della vita di relazione*, I, 1975, UTET, Torino.
 Mounicastle V. B., *Medical Physiology*, 1974, Mosby, St. Louis.
 Wolstenholme G. E. W., Knight J. eds., *Taste and Smell in Vertebrates*, 1970, Churchill, London.

LUDOVICO GIULIO

SEMEIOTICA

Considerazioni generali

Un sia pur breve accenno alla semeiotica del g. non può prescindere da alcune considerazioni fondamentali preliminari. Come si vedrà, gli schemi d'esame sono tutt'altro che concordemente definiti; anche per ciò le considerazioni che seguiranno devono essere particolarmente presenti alla mente di chi si accinga ad una qualsiasi esplorazione funzionale.

La prima riguarda la stretta correlazione funzionale e psicologica che intercorre tra il g. e l'olfatto; anche se su questo punto, in linea generale, non sussistono dubbi, tuttavia l'accordo non è univoco circa i limiti e le modalità con le quali detta correlazione si realizza.

La seconda riguarda le strette correlazioni d'altro canto esistenti tra le sensazioni somatoestesiche della bocca e delle fauci e sensazioni gustative propriamente dette. Tale veduta, che acquista valore preminente nell'ipotesi di alcuni AA. (Bornstein), è in realtà sostenuta da argomenti derivati dalla fisiologia, dall'istologia e dalla neurologia. I recettori periferici del g. nei vertebrati superiori e nell'uomo sono distribuiti principalmente sulla lingua. È, d'altra parte, ben noto che sensazioni di tipo gustativo possono essere provocate da stimoli indotti sul palato, sulla faringe, sulle tonsille, sull'epiglottide, sulle aritenoidi, sull'ipofaringe fino a livello della regione cricoidea e, in misura minore, sulle labbra, mucosa delle guance, superficie inferiore della lingua e pavimento della bocca. La semeiotica del g.

deve tenere però conto in linea particolare della dislocazione e densità sulla superficie linguale dei corpuscoli gustativi a cui è demandata la recezione dei quattro sapori fondamentali: il *dolce*, il *salato*, l'*amaro* e l'*acido*. Il sapore alcalino, il sapore metallico, e così pure quello « liscivioso » sembra, infatti, debbano farsi rientrare fra le sensazioni olfatto-gustative o puramente olfattive. Va notato, inoltre, che, anche nel caso dei quattro sapori fondamentali suddetti, di pertinenza puramente gustativa, deve ammettersi che essi risultano dalla stimolazione gustativa propriamente detta e dalla stimolazione combinata dei recettori della sensibilità generale, dei quali gli organi in questione sono riccamente dotati.

Nonostante i molti contributi al riguardo, la questione dell'esistenza o meno di recettori specificamente deputati alla recezione di un solo tipo di sapore non è stata compiutamente risolta. Le teorie sulla discriminazione qualitativa del g. sono essenzialmente due: la *teoria dei recettori specifici* (Fick) e quella *degli spettri di percezione* (v. sopra: *fisiologia*). Si tenga valida o l'una o l'altra teoria, è importante definire le zone della lingua che si dimostrano sensibili a particolari sapori, e quelle che, per essere sprovviste di corpuscoli gustativi, sono da ritenere scarsamente sensibili o insensibili. Come già si è detto nel capitolo di fisiologia, la punta della lingua è sensibile ai quattro sapori fondamentali, ma principalmente al dolce e al salato; la porzione basale è sensibile ai sapori amari; i margini laterali sono maggiormente sensibili all'acido, ma possono anche esserlo, per quanto in minor misura, al salato; la regione del rafe è relativamente insensibile agli stimoli gustativi.

Metodi di esame

La misura della sensibilità gustativa (*geusimetria*) può compiersi attraverso la ricerca del minimo stimolo che può essere percepito come genericamente sapido (*soglia aspecifica*) o come sapore determinato e definito (*soglia specifica*).

I recettori del g. sono stimolati da un certo numero di sostanze che devono avere il requisito dell'idrosolubilità. Lo *stato liquido* e il *contatto diretto* con i recettori gustativi sono le due condizioni indispensabili per la stimolazione del g. Essi rispondono anche a *stimoli elettrici*.

Già antiche osservazioni (Sulzer, 1752; Hoffmann, 1897) descrissero la sensazione gustativa determinata da questo fattore e recenti sperimentazioni eseguite a partire dal 1964 dal Békésy ne chiariscono il meccanismo.

La sensazione gustativa (Békésy) risulta in tale accezione da due fenomeni associati: stimolazione chimica indiretta per fenomeno di elettrolisi a carico dei costituenti della saliva; stimolazione elettrica diretta dei recettori gustativi.

Il variare di definite condizioni sperimentali comporta una variazione dei processi in causa, e in ultima analisi dei risultati gustativi. Con elettrodo largo e stimolazione di durata lunga predominano i fenomeni di elettrolisi, e si apprezza sapore acido all'anodo; con elettrodo largo e stimolazione di breve durata si ottengono i quattro sapori fondamentali; con elettrodo molto sottile e tempi di stimolazione molto brevi si può realizzare la stimolazione di una singola papilla e ottenere la specifica risposta di ogni papilla per un singolo sapore. Quest'ultima modalità di ricerca esige l'uso del microscopio a 60 ingrandimenti.

Condizioni generali sperimentali da osservare in ogni e qualunque metodo di geusimetria sono l'assenza di apprezzabili stimoli olfattori nell'ambiente d'esame, la necessità di una preventiva presentazione delle sostanze sapide ove se ne voglia determinare la soglia specifica,

L'opportunità di non protrarre a lungo l'esperienza ad evitare il comparire dei ben conosciuti fenomeni di affaticamento. Dopo ciascuna stimolazione gustativa, comunque condotta, allorché si cambi la soluzione della sostanza sapida, e tanto più se se ne cambi il tipo, è necessario far risciacquare al soggetto la bocca con 10 ml di acqua pura e attendere qualche minuto prima di procedere ad una nuova stimolazione.

L'acqua distillata che viene impiegata nella preparazione delle singole soluzioni deve avere caratteri di assoluta purezza ed è bene che le soluzioni siano preparate estemporaneamente. Quanto alla temperatura delle soluzioni impiegate, Camerer determinò un *optimum* di sensibilità per temperature fra $+10$ e $+20^{\circ}\text{C}$.

Per saggiare la sensibilità gustativa di un soggetto, si può ricorrere a vari *metodi*. Allorché si voglia procedere alla definizione della sensibilità gustativa di una particolare zona della lingua può essere utilmente usato il metodo della *goccia*: si pongono 2 o 3 gocce di una soluzione previamente titolata e giudicata subliminale per il g. su un determinato punto della superficie linguale; via via si depongono nella stessa zona e con la medesima tecnica, osservando gli accorgimenti esposti, soluzioni aventi titolo crescente. In tal modo è possibile determinare la *soglia gustativa aspecifica* (definita dalla concentrazione della soluzione per la quale il soggetto dichiara di avvertire genericamente una sensazione gustativa) e quella *specificata* (definita dal titolo della soluzione per la quale il soggetto afferma di percepire il definito sapore della sostanza in esame).

Varianti di tali modalità di stimolazione sono costituite dall'applicazione sulla lingua di un minuscolo pezzetto di spugna imbevuta della soluzione sapida (Venier), dalla deposizione sulla lingua di cristalli o di particelle della sostanza (Wintschgau) o dall'uso di pennellini esissimi imbevuti delle varie soluzioni sapide (Oehrwall).

Allorché meno interessi la stimolazione topica di punti definiti della lingua e maggiormente la determinazione della soglia gustativa, può essere usato il metodo dell'*inghiottimento*: esso consiste nel far assaggiare e inghiottire al soggetto 10 ml di soluzione, provocando, così, un esteso contatto con i vari recettori del gusto, compresi quelli extralinguali. Detto metodo può, ovviamente, essere usato solo per pochi saggi e per pochi soggetti; esso anche mal si presta (Richter) al rilievo di minime variazioni delle sensazioni gustative.

Altra modalità è costituita dall'uso dei cosiddetti *metodi di scelta*. Nel primo il soggetto beve il contenuto d'un bicchiere d'acqua pura ogni volta che assaggi lo stesso quantitativo di soluzione sapida; nel secondo vengono consegnati al soggetto due bicchierini, in genere da 10 ml, l'uno dei quali contiene acqua distillata e l'altro la soluzione sapida. Da essi il soggetto sorreggia liberamente fino a discriminare bene, per confronto, le sensazioni gustative suscitate dai due diversi liquidi.

Altre modalità d'indagine sono costituite dalla *determinazione del tempo di reazione*, vale a dire dell'intervallo intercorrente tra la stimolazione del recettore periferico e l'insorgenza della sensazione gustativa. A tali fini sono stati predisposti vari dispositivi, per lo più elettrici (Wittich e Grünhagen; Henry; etc.). Il tempo di reazione non è equivalente per i vari sapori, ma è molto più lungo per le sostanze amare.

Lo studio della *cronassia* (v.) dell'apparato gustativo dell'uomo, oltre ad applicazioni di portata pratica in campo di geusimetria, ha sensibilmente contribuito ad accrescere le conoscenze sul g. e su alcuni problemi tuttora aperti di innervazione sensoriale.

L'*elettrogeusimetria* è un metodo di esame della sensibilità gustativa, semplice, rapido e « quantitativo », con riferimento ad una zona ben delimitata.

L'esame si svolgerà in ambiente tranquillo, dopo aver ben istruito il soggetto da esaminare sulle modalità dell'esame e sulle sensazioni gustative generate dalla stimolazione elettrica. L'apparecchiatura consiste di una sorgente elettrica capace di generare una corrente continua, di cui un potenziometro farà variare l'intensità, e di due elettrodi, catodico e anodico. Il catodo sarà applicato sulla pelle del braccio, mentre l'anodo si applicherà sui due terzi anteriori della lingua, a ca. 1,5 cm dal rafe mediano per evitare stimolazioni o risposte controlaterali. Al passaggio della corrente si determinerà la sensazione di sapore metallico. Poiché si possono osservare variazioni individuali, anche in rapporto all'età, la soglia normale — per caratteristiche costanti dell'apparecchiatura — varia da 10 a 60 micro-ampère (μA). Valori di soglia superiori a 300 μA indicheranno un'ageusia.

I metodi di esame ricordati sono tutti *subiettivi*, e richiedono pertanto la collaborazione del soggetto.

Si sono cercati quindi metodi *obiettivi* di esame della sensibilità gustativa, da impiegare in particolari circostanze.

Feller (1965) ha proposto la misura dell'*aumento della secrezione parotidea* dopo stimolazione gustativa. Le variazioni *fisiologiche* della secrezione parotidea sono però notevoli, indipendentemente dallo stimolo gustativo, e pertanto il metodo non può avere valore assoluto.

Borsani (1965) ha proposto l'uso del *metodo psico-galvanico* (studio delle variazioni della resistenza elettrica della cute per stimolazione gustativa).

Ma il metodo obiettivo più seducente — anche se da considerare, per alcune difficoltà specifiche e tecniche, ancora in fase sperimentale — è quello della ricerca dei potenziali evocati elettrogustativi: la *geusimetria elettroencefalografica*, analoga al metodo dei potenziali evocati in audiometria (Salomon, 1970; Platting e coll., 1966; Funakoshi, 1968). È questa da considerare una metodica fondamentale per la geusimetria obiettiva.

CENNI DI PATOLOGIA

I disturbi del g. possono essere divisi, in analogia con la classificazione adottata per altri apparati sensoriali, in disturbi d'ordine *quantitativo*, *qualitativo* e *tonale*.

Fra i primi (*disgeusie quantitative*) s'inquadrano le *ipogeusie*, le *ipergeusie* (v. *IPERGEUSIA* E *IPOGEUSIA*), le *ageusie*, che possono, interessare tutti i sapori (ad es. ipogeusia totale), alcuni sapori (ad es. ipergeusia parziale), o un solo sapore (ad es. monoipergeusia).

Fra i secondi (*disgeusie qualitative e tonali*) si comprende il vasto ed eterogeneo gruppo delle *parageusie* o *apogeusie* che inquadra interessanti disturbi d'*origine psichica* (perversioni, allucinazioni, illusioni gustative), e, oltre a queste, gli *errori di localizzazione*, i *ritardi di sensazione* (per aumento del normale tempo di reazione) e altri interessanti fenomeni, quali ad es. il *g. colorato*, che consiste nell'associarsi di una sensazione di colore a quella gustativa, etc. Il ritardo di sensazione può però, per molti aspetti, essere considerato come una manifestazione di ipogeusia.

Variazioni, in genere quantitative, del g. sono descritte come dipendenti da *effetti fisiologici*. In rapporto all'età, ad es., va notato che mentre l'acuità gustativa è notevole nel fanciullo, essa si riduce notevolmente nel vecchio; con il progredire degli anni è stata posta in evi-

denza una progressiva corrispondente riduzione del numero dei calici gustativi, che rende, almeno in parte, ragione della condizione funzionale. Le spiccate *variazioni individuali* possono essere attribuite, oltretutto a caratteristica peculiare dei singoli soggetti, anche a fattori di *specifico allenamento*, e trovano la loro massima espressione nei «degustatori professionali»; va, per converso, tenuto conto dell'esistenza delle cosiddette *ipogeusie da fatica* che possono verificarsi in seguito ad uso di cibi molto sapidi e che sono in genere reversibili. Il grado estremo delle variazioni individuali è costituito dalla cosiddetta *cecità gustativa*, studiata specialmente in rapporto alla feniltiocarbamide. Questo interessante capitolo trae origine da una fortuita osservazione di Fox e Noler (1931), i quali dimostrarono che la feniltiocarbamide, nettamente amara per la maggior parte degli individui, non lo è per ca. il 5% (ca. il 15% secondo altre statistiche). Successivamente Blakeslee poté dimostrare che tale caratteristica si trasmette come carattere mendeliano recessivo e consisterebbe nella trasmissione in via ereditaria della presenza, nella saliva, di una sostanza x capace di inibirvi la solubilità della feniltiocarbamide stessa (V. GENETICA UMANA, VI, 2404).

Possono determinarsi disturbi del g. in senso ipo- o ageusico per *cause locali* dovute a condizioni morbose della lingua (*lichen ruber planus*, moniliasi, tumori della lingua, atrofia della mucosa linguale) o perfino all'esistenza di una spessa patina linguale; a tumori del cavo orale; a terapia radiante del cavo orale; a sostanze chimiche (forti fumatori, lavoratori esposti a vapori di idrazina, benzolo, derivati dell'anilina); a protesi dentaria completa dell'arco palatino negli edentuli; a interventi che, come la laringectomia, comportino un tracheostoma permanente e, di conseguenza, una notevole iposmia con diminuzione o scomparsa della componente olfattiva della maggior parte dei sapori. La schisi del velo palatino non produce invece alterazioni del g.

Possono inoltre produrre disturbi del g. alcune sostanze *farmacologiche* come l'ac. acetilsalicilico (eleva la soglia del g. per l'amaro), il mentolo (a piccole dosi abbassa la soglia del g. mentre ad alte dosi la eleva), *additivi*, come l'alcol, e *carenze vitaminiche* (specie della Vit. A), che in genere elevano la soglia.

La cocaina e gli anestetici locali, per un effetto locale sui recettori, elevano anch'essi la soglia del g. con caratteri differenti per intensità e precocità.

Nelle lesioni di alcuni nervi che afferiscono al senso del g. possono, con vari caratteri, instaurarsi modificazioni della soglia gustativa.

Nelle *paralisi periferiche del facciale* vi può essere emiageusia del lato corrispondente. È questo un sintomo che subiettivamente può passare inosservato e rendersi evidente solo all'elettrogeusimetria. L'elettrogeusimetria ha in tali casi valore diagnostico (diagnosi di «altezza» della lesione), e, in certi limiti, anche prognostico: nelle forme lievi di paralisi, infatti, non si hanno alterazioni del g.

Si determinano alterazioni del g. (mono- o bilaterali) nei due terzi anteriori della lingua per una *lesione della corda del timpano* che può essere: operatoria (svuotamento petromastoideo, stapedectomia), traumatica (frattura della rocca), infiammatoria (otiti medie purulente croniche, complicate o meno), associata o non a paralisi del VII.

Si hanno ancora alterazioni del g. nei neurinomi dell'acustico (le fibre gustative del facciale sono interessate per prime senza alterazioni delle fibre motrici) e così anche nei gliomi, nei meningiomi, nei colesteatomi primitivi dell'angolo pontocerebellare.

Lesioni del *glossofaringeo* determinano alterazioni ipogeusiche dei due terzi posteriori della lingua e del suo dorso, della parte alta della faringe, dell'epiglottide. Un tale evento può manifestarsi anche dopo intervento di tonsillectomia.

Le lesioni del *trigemino* non determinano disturbi del g.; a volte può essere presente solo una transitoria ipogeusia dovuta ad alterazioni di vicinanza della corda del timpano o a stiramento del nervo petroso.

I disturbi del g. di *origine centrale* sono dovuti a lesioni traumatiche temporoparietali dell'opercolo, dell'*insula*, dell'*uncus*, che determinano un'emiageusia controlaterale, associata a turbe della sensibilità, ad anosmia, a volte ad emiplegia.

Analoghe turbe compaiono dopo una lobectomia temporale anteriore. Ipo- e ageusia si possono riscontrare nella sclerosi a placche, nei tumori del tronco cerebrale, nella paralisi cerebrale infantile, nella schizofrenia, nella miastenia.

Un tumore della parte media del nucleo arcuato determina ageusia unilaterale.

Nei *traumatismi cranici* commotivi si può rilevare ageusia totale associata ad anosmia senza alterazioni motrici del VII, del IX, del X, e senza turbe sensitive («anosmia d'area» localizzata?).

Disturbi del g. possono inoltre verificarsi in alcune *affezioni endocrine e metaboliche*. Nell'ipocorticosurrenalismo o morbo di Addison la soglia del g. si abbassa al di sotto dei valori normali (sotto l'azione del cortisone in poche ore ritorna alla norma); in alcune forme di ipoparatiroidismo la soglia del g. si eleva per il salato e per il dolce; nell'ipotiroidismo la soglia si eleva, mentre resta a valori normali nell'ipertiroidismo; nel diabete si rileva un notevole aumento della soglia per il dolce, e ciò indipendentemente dai valori della glicemia; nell'ipertensione essenziale di grado notevole che si accompagna alla riduzione anatomica delle papille del g., di cui restano solo quelle filiformi mentre mancano quelle caliciformi e fungiformi, si osserva marcata ipogeusia.

Disturbi del g. possono verificarsi in assenza di dimostrabile alterazione organica, specialmente in presenza di affezioni interessanti la *sfera psichica*, presentando in genere quadri variabili che vanno dalle ipogeusie, totali e parziali, alle ipergeusie parziali, dalle illusioni e allucinazioni gustative alla perversione gustativa, etc. Ciò si verifica soprattutto nell'isterismo, nella nevrastenia, nelle melanconie, nei deliri, etc.

Un capitolo estremamente interessante, infine, pur nel suo svolgimento appena iniziato, è costituito dallo studio delle variazioni della sensibilità gustativa in rapporto a manifestazioni morbose a carattere generale: ciò soprattutto per le osservazioni che possono compiersi circa la regolazione automatica della dieta in rapporto ai bisogni dell'organismo (funzione del g. come meccanismo omeostatico). Alle vecchie osservazioni di ordine clinico e alle interessanti ricerche sperimentali del Richter sull'animale si sono aggiunte ricerche sperimentali sull'uomo, fra le quali notevoli quelle della scuola di Lunedei (Valbranca e Pascucci).

In alcuni stati patologici si assiste alla comparsa di riflessi patologici che taluni AA. considerano, in tutto o in parte, ascrivibili ad una stimolazione gustativa.

Riflesso gustativo-lacrimale. - È una complicanza delle gravi paralisi periferiche del facciale. L'ingestione di sostanze acide e salate determina un'abbondante lacrimazione. (Il fenomeno è dovuto alla rigenerazione delle fibre del VII a livello del ganglio genicolato, per la quale

le fibre secretorie del facciale si portano lungo il tragitto delle fibre lacrimali).

Iperemia-iperidrosi gustativa cervico-facciale («sindrome del Frey» o «dell'auricolo temporale»). - Si manifesta con rossore e sudorazione nella regione parotidea durante la masticazione. La sindrome si osserva, in genere, dopo intervento di parotidectomia, anche parziale, ed è dovuta alla rigenerazione anomala delle fibre parasimpatiche.

Sudorazione del braccio, del torace, del petto. - Si manifesta durante la masticazione negli operati di simpaticectomia dorsale. È dovuta alle fibre parasimpatiche preganglionari del vago che reinnervano i recettori simpatici derivanti dal simpatico dorsale.

Bibliografia

- Békésy G. van, *J. Appl. Physiol.*, 1964, 19, 1107.
 Békésy G. van, *J. Gen. Physiol.*, 1965, 48, 484.
 Best C. H., Taylor N. B., *The Physiological Basis of Medical Practice*, 1966, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Blumenfeld, *Arch. Otorinolaringol.*, 1967, 86, 3.
 Boeckh J., *Geschmack*, in Gauer O. H., Kramer K., Jung R., *Physiologie des Menschen*, II, 1970, Urban & Schwarzenberg, München, p. 205.
 De Jong R. N., *The Neurological Examination*, 1950, Hoeber, New York, p. 929.
 Fons M., *Arch. Otolaryngol.*, 1966, 83, 541.
 Freyss G., *Rev. Prat.*, 1970, XX, 2278.
 Hansen R., Langer W., *Klin. Wochenschr.*, 1935, 14, 1173.
 Harbert F., *Arch. Otolaryngol.*, 1962, 75, 141.
 Henkin R. I., *Ann. Internal Med.*, 1969, 801.
 Kimura, Beidler L. M., *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1961, 58, 131.
 Moncrieff R. W., *The Chemical Senses* 3 ed., 1966, Leonard Hill, London.
 Moncrieff R. W., *Chimica del gusto in Enciclopedia della Chimica*, VI, 1977, 298, USES, Firenze.
 Mountcastle V. B., *Medical Physiology*, 1974, Mosby, St. Louis.
 Pfaffmann C., *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1941, 17, 243.
 Rossi, Balocco, *Minerva Otorinolaringol.*, 1968, 4, 151.
 Ruch T. C., Patton H. D., *Physiology and Biophysics*, 1966, Saunders, Philadelphia.

LEOPOLDO FIORI RATTI

GUTTAPERCA

F. guttapercha. - *I. gutta-percha.* - *T. Guttapercha.* - *S. guttapercha.*

La guttaperca è un materiale gommoso termoplastico che si ricava da alcuni alberi (*Isonandra gutta*, *Dichopsis gutta*, *Palaquium oblongifolia*) che crescono in Cina, Malaysia e Indonesia (il nome stesso deriva infatti dal malese *gētah* 'latice' e *pērchah* 'albero che produce la g.'). La linfa di questi alberi viene raccolta con gli stessi sistemi usati per il lattice del caucciù e viene poi coagulata mediante ebollizione.

Chimicamente è un carboidrato con la stessa formula empirica C_8H_8 della gomma di cui è un isomero. È insolubile in acqua ed in alcol mentre è solubile nel cloroformio; contiene varie resine naturali in percentuali diverse a seconda del tipo di albero e del paese da cui deriva. L'aggiunta di resine la rendono più soffice e ne abbassano la temperatura di rammollimento, che è di norma a 55 °C, e quella di fusione, che è intorno ai 60 °C. La g. è cattiva conduttrice di calore e di elettricità.

Per queste sue caratteristiche la g. è stata usata in diversi campi della medicina e particolarmente in odontoiatria dove se ne sfruttano le capacità termoplastiche a temperature diverse. Una varietà di g. che si ammorbidisce alla temperatura orale è usata per il ribasamento temporaneo delle protesi mobili e per prendere impronte di precisione nella costruzione di protesi destinate alla chiusura della palatoschisi.

Tipi diversi di g. sono usati per prendere impronte dentarie e per otturazioni provvisorie di cavità cariose, da cui può venire rimossa, vantaggiosamente, in un sol pezzo. Un uso particolare che se ne fa in odontoiatria consiste nell'otturazione sotto forma di sottili coni, dei canali radicolari al termine di una terapia canalare; bisogna però ricordare che proprio per le sue caratteristiche fisiche la g. non consente una stabile chiusura ermetica del canale radicolare stesso (v. OTTURAZIONI DENTALI).

GUIDO GRIPPAUDO

H

HABITUS: v. COSTITUZIONE (IV, 1242).

HAEMONCHUS GENERE

Genere della famiglia *Trichostrongylidae*, presentante i seguenti caratteri: labbra indistinte, cavità boccale piccola, munita di un piccolo dente, papille cervicali prominenti. Maschio con borsa caudale, a grandi lobi laterali e piccolo lobo dorsale asimmetrico, con coste ventrali separate distalmente, costa laterale anteriore divisa dalle altre due laterali, costa dorsale esterna lunga e sottile nascente separatamente, costa dorsale bifida a branche bidigitate nascente a sinistra, a lato della costa dorsale esterna sinistra; spicole relativamente corte ■ *gubernaculum* presente. Femmina con vulva, coperta da una sviluppata appendice digitiforme, nella regione posteriore del corpo; ovipara. Parassiti dello stomaco di ruminanti.

L'unica specie di questo genere finora segnalata nell'uomo è *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803); essa è stata trovata da De Magalhães in un individuo di Rio de Janeiro, da Swett in 3 indigeni dell'Australia occidentale e da Ghadirian ■ Arfaa nell'Iran, in una donna di 60 anni. Il suo potere patogeno sembra, per l'uomo, molto elevato: il caso citato da De Magalhães presentava, ad es., un'anemia grave che aveva fatto diagnosticare l'anchilostomiasi.

L'uomo contrarrebbe l'infestazione allo stesso modo degli animali, per ingestione, insieme ad erbe di larve strongiloidi incistate.

MARCELLO RICCI

HAEMOPHILUS GENERE (gr., 'amico del sangue')

Fanno parte di questo genere quei germi che per la coltivazione su terreni artificiali richiedono sostanze accessorie presenti nel sangue e nei tessuti vegetali freschi. Essi sono, cioè, eterotrofi esigenti nei riguardi di uno ■ più fattori di crescita (IV gruppo, secondo la classificazione metabolica di Knight). In realtà, per la maggior parte di questi germi, tali sostanze sono indispensabili soltanto all'atto dell'isolamento e nelle prime subcolture; esse vengono considerate, nei riguardi dei germi appartenenti

a questo gruppo, « fattori che condizionano la crescita al primo isolamento » ■ *facteurs de départ* (Lwoff).

Una più accurata discriminazione sistematica ha indotto a separare da questo genere le specie un tempo classificate come *Haemophilus pertussis*, *H. parapertussis*, *H. bronchisepticus*, che vengono ora raggruppate in un genere a parte (v. BORDETELLA GENERE), e *H. duplex*, agente della blefarocongiuntivite infettiva, che viene posto nel genere *Moraxella* (v. MORAXELLA GENERE; CONGIUNTIVITI).

Rimangono a far parte del genere *H.*, tra alcune altre, le seguenti sette specie, le uniche che abbiano un certo interesse clinico: *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. aphrophilus*, *H. aegyptius*, *H. ducreyi* (tab. I).

Tutti i membri del g. *H.* sono aerobi ■ facoltativamente anaerobi, immobili, asporigeni, non ciliati, gramnegativi, talvolta provvisti di una capsula ricca di un polisaccaride che ha valore di antigene tipo-specifico; si presentano morfologicamente come minuti bastoncelli con tendenza a notevole polimorfismo, potendosi riscontrare, nella stessa coltura, forme coccoidi accanto a forme allungate quasi filamentose.

Delle sostanze necessarie al primo isolamento sono state individuate: un *fattore X* termostabile, che è stato identificato con la porzione eme dell'emoglobina, e un *fattore V* termolabile, identificato con il nicotinamide-adenina-dinucleotide (NAD).

TAB. I. SPECIE DI EMOFILI COMUNEMENTE ISOLATE NELL'UOMO

Campioni	Specie
Tampone faringeo, sputo, aspirazione bronchiale	<i>H. influenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>H. haemolyticus</i> <i>H. parahaemolyticus</i> <i>H. aphrophilus</i>
Liquido cerebrospinale, sangue, pus Tampone ■ raschiamento congiuntivale Raschiamento di ulcera venerea	<i>H. influenzae</i> <i>H. aegyptius</i> <i>H. ducreyi</i>

HAEMOPHILUS GENERE

La differenziazione delle specie del genere *H.* è basata largamente sulla loro capacità di dare emolisi e sulla particolare esigenza dei fattori di crescita X e V nei terreni di coltura (tab. II).

TAB. II. RICHIESTA DI FATTORI DI CRESCITA E ATTIVITA' EMOLITICA

Microorganismo	Fattore di crescita		Emolisi
	X	V	
<i>H. influenzae</i>	+	+	—
<i>H. parainfluenzae</i>	—	+	—
<i>H. haemolyticus</i>	+	+	+
<i>H. parahaemolyticus</i>	—	+	+
<i>H. aphrophilus</i>	+	—	—
<i>H. aegyptius</i>	+	+	—
<i>H. ducreyi</i>	+	—	±

Haemophilus influenzae (sin.: bacillo di Pfeiffer; *Bacillus influenzae*).

Fu isolato nel 1892 da Pfeiffer e fino a pochi anni fa fu considerato l'agente etiologico dell'influenza epidemica; ora, essendosi dimostrato che l'influenza (v.) è dovuta ad un virus filtrabile, la denominazione *influenzae* non ha più alcun significato etiologico.

H. influenzae è essenzialmente un microbio di sortita e come tale è uno dei principali agenti della broncopolmonite influenzale e morbillosa. Esso può causare anche una grave forma di meningite purulenta (frequente soprattutto nell'infanzia), e in questo caso lo si può isolare facilmente dal liquor allo stato di coltura pura. Ad eccezione di questi casi, lo si riscontra comunemente come ospite saprofita delle vie respiratorie superiori nell'uomo. Non è stato mai isolato al di fuori dell'organismo umano.

Morfologia, coltura e potere patogeno. — In coltura presenta polimorfismo molto accentuato, tende a raccogliersi in piccoli ammassi, è capsulato; è uno dei germi più esigenti, in quanto richiede la presenza del fattore X e del fattore V per crescere. I terreni al sangue fresco (10%) sono i più adatti. Su terreno solido, le colonie sono lisce, con margini leggermente irregolari, di tinta grigiastria. Ha scarso potere patogeno, è molto sensibile ai disinfettanti e all'essiccamento. È pure generalmente molto sensibile alle tetracicline, alla penicillina, ai sulfamidici, al cloramfenicolo.

I vari ceppi di *H. influenzae* si possono differenziare in 6 tipi sierologici (tipi a, b, c, d, e, f), i cui antigeni responsabili sono polisaccaridi specifici (tipo-specifici) presenti nella capsula di questi germi. La tipizzazione si basa sul procedimento di agglutinazione o meglio sulla reazione di « rigonfiamento della capsula », che è rapida e accurata e può essere impiegata direttamente sui microrganismi presenti nel liquor o negli essudati.

Si ricorda che è *H. influenzae* di tipo b quello che usualmente si riscontra nel liquor e nel sangue: in questi casi la prima prova deve essere eseguita impiegando il siero anti-b. A tal proposito bisogna tenere presente che *H. influenzae* tipo a manifesta una reazione crociata con *Diplococcus pneumoniae* sottogruppo 6; *H. influenzae* tipo b manifesta una reazione crociata con *D. pneumoniae* gruppi 15 A e 35 B, così come con i sottogruppi 6 e 29, e *H. influenzae* tipo c con *D. pneumoniae* sottogruppo 11.

Anche la tecnica basata sull'immunofluorescenza diretta è molto rapida ed efficace ai fini dell'identificazione di *H. influenzae*.

Secondo Turk e May, *H. influenzae* può essere causa di tre differenti tipi di malattia.

1) Forme piogeniche acute, generalmente gravi, nelle quali *H. influenzae*, del tipo sierologico b, è la causa primaria. L'esempio più caratteristico è rappresentato dalla meningite purulenta, in cui il germe si può isolare in coltura pura dal liquor. Molto spesso tali forme vengono clinicamente diagnosticate come meningiti da meningococco, mentre invece se si procedesse ad una corretta coltura con terreni specifici, oltretutto necessaria per stabilire una terapia antibiotica mirata, ca. il 30% di tali meningiti risulterebbe sostenuto da *H. influenzae* del tipo b.

2) Malattie in cui *H. influenzae* rappresenta una complicazione secondaria, quali le bronchiti croniche e le bronchiectasie. Il tipo di *H. influenzae* predominante è costituito dalla forma non capsulata.

3) Malattie quali la polmonite e la broncopolmonite, l'otite media, che intervengono come complicazioni, spesso gravi, in malattie virali, soprattutto morbillo e influenza.

H. ducreyi (sin.: *Streptobacillus di Ducrey*; *Bact. ulceris cancris*).

Fu descritto da Ducrey, nel 1889, come agente dell'ulcera molle. Questo germe non è stato mai isolato allo stato saprofita, e mai dall'ambiente esterno.

Corto bastoncello piuttosto sottile, immobile, talvolta riunito in brevi catene; non capsulato, gramnegativo. Cresce sui terreni al sangue, forma piccole colonie grigie, brillanti, a margini lisci.

V. ULCERA VENEREA.

H. aegyptius (sin.: bacillo di Koch-Weeks, *H. conjunctivitis*, *Bacillus aegyptius*).

È un parassita obbligato patogeno per l'uomo in cui determina un'infezione acuta della congiuntiva. Il referto di *H. aegyptius* in casi di congiuntiviti acute e subacute, talvolta con lesioni ulcerose della cornea, è frequente nei climi tropicali e subtropicali. È difficilmente distinguibile da *H. influenzae* in quanto mostra morfologia simile, ha identico comportamento biochimico e possiede antigeni somatici comuni. La sua crescita dipende strettamente dalla presenza nei terreni di isolamento e di coltura del fattore V e del fattore X come per *H. influenzae*. Impiegando metodi sierologici sufficientemente discriminativi si può mettere in evidenza un comportamento omogeneo della specie *H. aegyptius* nettamente differenziato dalla specie *H. influenzae*. Inoltre tutti i ceppi di *H. aegyptius* contengono un'emoagglutinina capace di agglutinare i globuli rossi umani normali; tale agglutinina non è invece posseduta da *H. influenzae*.

In una completa monografia Pittman e Davis (1950) hanno dato una precisa chiave discriminativa fra le specie *H. aegyptius* e *H. influenzae*, includendo, oltre al test dell'emoagglutinazione con emazie umane normali, la produzione di indolo negativa per *H. aegyptius* e positiva per *H. influenzae* e la fermentazione dello xiloso negativa per *H. aegyptius* e positiva per *H. influenzae*.

Altro microrganismo da cui è necessario distinguere *H. aegyptius* è *Moraxella lacunata* (v. MORAXELLA GENERE), agente di una congiuntivite angolare. Anche la *moraxella* è gramnegativa e morfologicamente simile al gruppo degli emofili, da cui si distingue in quanto non richiede terreni al sangue per crescere e non ha necessità quindi dei fattori X e V. Si isola in terreni liquidi contenenti siero.

Bibliografia

- Buchanan R. E., Gibbons N. E., *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 1974, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
 Burrows W., *Textbook of Microbiology*, 1968, 19 ed., Saunders, Philadelphia.
 Lennette E. H., Spaulding E. H., Truant J. P., *Manual of Clinical Microbiology*, 1974, 2 ed., American Society for Microbiology, Washington.

Turk D. C., Holdaway M. O., *J. Med. Microbiol.*, 1968, 1, 79.
 Turk D. C., May J. R., *Hemophilus influenzae, Its Clinical Importance*, 1967, English Univ. Press, London.

DUCCIO ZAMPIERI

HAFF, MALATTIA DEL: v. EMOGLOBINURIA, *mioglobi-nurie* (V, 1449).

HAILEY-HAILEY, MALATTIA DI

Sin.: penfigo di Hailey-Hailey; penfigo cronico benigno familiare.

I primi 4 casi furono descritti da Hailey-Hailey nel 1939. Il primo caso europeo è quello di Cremer e Prakken (1947). Il primo caso italiano è del Ribuffo (1957).

Etiologia e patogenesi

Esiste in questa malattia cutanea una predisposizione ai microscollamenti intraepidermici, probabilmente dovuta ad un difetto nella sintesi e maturazione dei tonofilamenti e del sistema dei desmosomi.

Vengono giudicati favorevoli l'insorgenza delle manifestazioni: il clima caldoudido, la coesistenza di una candidosi, l'azione di frizioni e di microtraumi. Vari AA. hanno isolato stafilococchi coagulasi-positivi al posto di candida, il che giustificherebbe l'apparenza clinica impetiginosa della malattia e l'efficacia dell'antibiototerapia. L'infezione sperimentale della cute sana di questi pazienti con stafilococchi o candida è in grado di indurre la formazione di nuove bolle (Loewenthal).

Anatomia patologica

Scarsa è la somiglianza istologica del penfigo di Hailey-Hailey con il penfigo volgare. È evidente la formazione di una bolla flaccida, caratterizzata da scarsa acantolisi a fissurazione intraepidermica e con aspetto cellulare cosiddetto «a mattoni disgregati». Le singole cellule appaiono poco alterate e con presenza di elementi discheratosici, specie di tipo «grani». Lo strato basale appare intatto e la sua pigmentazione normale. Nel derma si nota un modico infiltrato cellulare di tipo linfomonocitario (fig. 1).

All'osservazione elettromicroscopica (Gottlieb e Lutzner) si notano alterazioni estese a tutti gli strati epidermici, consistenti in bizzarre abnormità dei microvilli intercellulari (allungamento, assottigliamento, frammentazione, ramificazione, aspetto clavato, distacco) e aspetti discheratosici cellulari. I tonofilamenti si staccano dai desmosomi e alcuni di questi ultimi si dissolvono portando così all'acantolisi intercellulare. I tonofilamenti dal canto loro si raggruppano in fasci abnormemente fitti che contri-

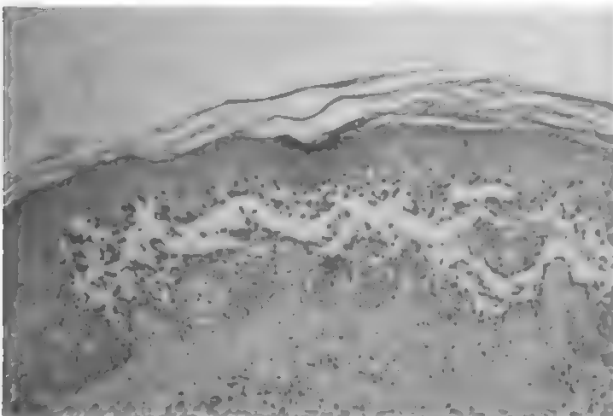
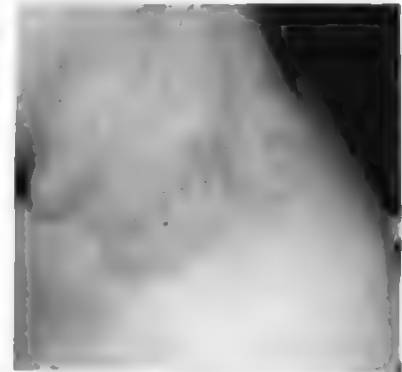


Fig. 1. Quadro istologico di una lesione bollosa di m. di H.-H. Si noti la fissurazione intraepidermica e l'infiltrato linfomonocitario nel derma.

Fig. 2. Rotture delle vescicole primarie con formazione di crostosità in regione laterocervicale destra, in un caso di m. di H.-H.



buiscono a formare vortici larghi e irregolari, quasi privi di cheratoialina.

Sintomatologia

La lesione primaria consiste in gruppetti di vescicole flaccide, prima a contenuto sieroso poi torbido, insorgenti su cute di colorito normale o eritematoso.

Segue la rottura delle vescicole con formazione di erosioni che si ricoprono di crostosità (fig. 2); il tutto è accompagnato da lievi sensazioni di prurito o di bruciore e, talvolta, da modica adenopatia consensuale.

Si può arrivare alla formazione di piccole fessure ragadiformi, mentre si assiste regolarmente alla diffusione lenta, con progressione periferica del bordo attivo, nettamente delimitato, spesso policiclico per fusione dei singoli elementi ovalari o rotondeggianti. La risoluzione parte dal centro e si completa in due o tre mesi, senza atrofia residua, ed è accompagnata da iperpigmentazione. Una nuova recidiva segue *in loco* a distanza di alcuni mesi, di solito in coincidenza con il periodo caldo dell'anno. Le gittate tendono a diminuire con l'avanzare dell'età del malato.

Vengono colpite preferenzialmente la nuca, le regioni laterali del collo e le grandi pieghe. Lo stato generale non è compromesso. Rare sono le localizzazioni endorali, al contrario di quanto si verifica nel penfigo volgare, e rarissime quelle endoesofagee.

È presente il segno di Nikolsky, cioè la possibilità di determinare uno scollamento sensibile della porzione superficiale dell'epidermide rispetto a quella più profonda, applicando un attrito «appoggiato» su pelle apparentemente sana.

La malattia s'inizia di solito dopo i 20 anni e prima dei 50. Colpisce ugualmente maschi e femmine e, di solito, la razza bianca. L'ereditarietà è presente, a tipo irregolarmente dominante, nei due terzi dei casi osservati. Nel kariogramma si evidenziano, in un'alta percentuale di mitosi, alterazioni patologiche della cromatina.

Diagnosi differenziale

Allorché la malattia è molto estesa può simulare una forma lieve di *penfigo volgare*, ma l'istologia e la familiarità dell'Hailey-Hailey soccorrono in questi casi. L'eczema è malattia più pruriginosa, meno bollosa, con maggiore componente flogistica e minore familiarità. Anche l'*intertrigine* presenta aspetti più vivaci, non è familiare, colpisce solo le pieghe, ha insorgenza più rapida, è più fastidiosa per il malato ed è più facilmente dominabile dalle cure.

La diagnosi differenziale più ardua è quella che si deve porre con la *malattia di Darier a varietà bollosa*. Quest'ultima, però, è forma rarissima ed è preceduta da una

lunga fase in cui si presenta sotto l'aspetto classico. Poi va osservato che la malattia di Darier insorge di solito in età infantile, presenta istologicamente un gran numero di « corpi rotondi » (cellule discheratosiche particolari), di lacune soprabasali non rivestite da cellule a tipo « mattoni disgregati »; un'accentuata pigmentazione basale, cheratoialina, abbondante nel corpo mucoso del Malpighi e un rapporto nucleo-plasmatico alto. Si notano inoltre nel Darier tipiche lesioni cheratosiche subungueali accompagnate da fragilità della lamina ungueale, elementi palmari di tipo paracheratosico, lesioni verrucoidi del dorso delle mani, inizio con papule cheratosiche (non con elementi bollosi) disposte preferenzialmente sulle zone seboreiche; infine una familiarità meno accentuata.

Esistono, è vero, casi intermedi e misti tra le due forme, ma si tratta di vere eccezioni. Interessante la coesistenza del penfigo di Hailey-Hailey con la psoriasi, ciò che fa pensare alla possibilità che una delle due malattie costituisca motivo di possibile affioramento isomorfo per l'altra.

Terapia

La terapia chirurgica, con asportazione della zona affetta e autotrapianto di cute sana, è stata recentemente consigliata per focolai limitati cronico-recidivanti.

Importante eradicare l'infezione da candida. È stata praticata sia l'antibioticoterapia che la corticosteroidoterapia per via locale e generale. Da ricordare che né gli antibiotici né i corticosteroidi recano visibili benefici in caso di malattia di Darier.

La Vit. A a forti dosi viene consigliata già da tempo e agirebbe come al solito in senso epiteliotrofico.

Infine la radioterapia locale antinfiammatoria, per mezzo di raggi limite (*grenz rays*), viene consigliata da Torsuev e coll. (1969).

Bibliografia

- Gottlieb S. K., Lutzner M. A., *J. Invest. Dermatol.*, 1970, 54, 368.
Lever W. F., *Pemphigus and Pemphigoid*, 1965, Thomas, Springfield.

CARMELO SCARPA

HALLERVORDEN E SPATZ, MALATTIA DI: v. ATE-TOSI (II, 1502).

HALLOPEAU, ACRODERMATITE CONTINUA DI: v. PUSTOLOSÌ ASETTICHE.

HAMMAN-RICH, SINDROME DI: v. FIBROSI POLMONARI DIFFUSE (VI, 1599).

HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, MALATTIA DI: v. ISTIOCITOSI X.

HANOT, MORBO DI: v. CIRROSI EPATICA, *cirrosi biliare* (III, 2443); v. anche: CIRROSI (III, 2399).

HARADA, MALATTIA DI

Generalità

Nel 1926 Harada descrisse un'uveite essudativa bilaterale, localizzata primariamente al segmento posteriore con distacco di retina, e associata a lesioni meninge e a volte cutanee (malattia di Harada). Già nel 1906 Vogt aveva descritto una forma di uveite analoga, caratterizzata da iridociclite essudativa e conseguente interessamento retinico, associata ad incanutimento precoce.

Koyanagi, nel 1929, ampliò la descrizione di Vogt mettendo in evidenza la frequente associazione in tale forma di uveite bilaterale, del distacco di retina essudativo, della vitiligo, dell'alopecia e dei disturbi auditivi (sindrome di Vogt-Koyanagi).

Questi due quadri clinici rappresentano indubbiamente gradi diversi di una singola sindrome (*sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada*). Infatti l'interessamento meningeale nella sindrome di Vogt-Koyanagi è spesso dimostrato dalla pleiocitosi del liquor, mentre poliosi, alopecia e vitiligo sono state spesso messe in evidenza nella forma di Harada, dove facilmente si può avere un progressivo interessamento del segmento anteriore e minimi segni di interessamento meningeale.

Per maggior chiarezza, nel trattare le manifestazioni cliniche, dopo aver descritto alcune caratteristiche comuni, manterremo distinte le due forme; va però tenuto sempre presente che esse rappresentano, come abbiamo detto, condizioni cliniche di una singola entità morbosa.

Manifestazioni cliniche

La malattia colpisce giovani adulti di entrambi i sessi, specie nel 3° decennio di vita. È bilaterale e compare contemporaneamente in entrambi gli occhi. Generalmente, l'infiammazione tende, dopo la fase acuta, a limitarsi da sola e la prognosi visiva, nonostante la gravità delle lesioni iniziali, è generalmente buona. Le manifestazioni sistemiche possono comparire in qualsiasi periodo della malattia, anche dopo diversi mesi dall'inizio della sintomatologia oculare.

1. *Malattia di Harada*. - In pieno benessere, o preceduta da cefalea e vomito, compare un'improvvisa, grave e progressiva diminuzione del *visus*, provocata, nel 90% dei casi, dalla localizzazione coroidale dell'infiammazione, che produce edema e sollevamento della macula, seguiti da un progressivo distacco di retina essudativo prevalentemente inferiore. All'esame del fondo oculare si mettono in evidenza, nei primi stadi, opacità diffuse giallastre, edematose, iperemia ed edema papillare; successivamente si ha il distacco di retina essudativo quasi totale (fig. 1, a sinistra).

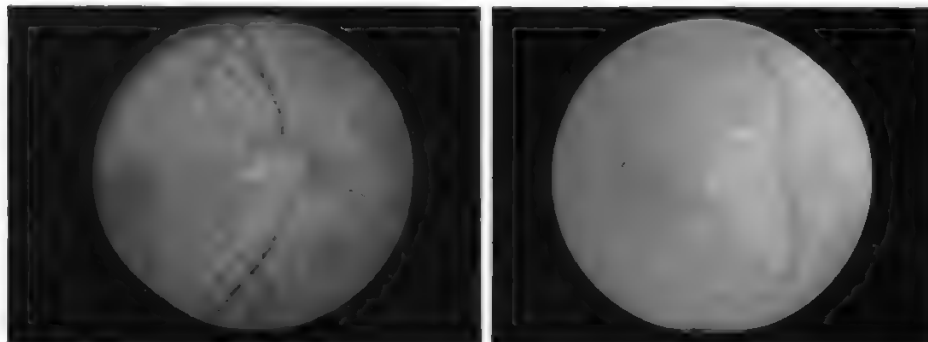
L'intorbidamento del vitreo è marcato, mentre l'interessamento del segmento anteriore è modesto. Dopo alcune settimane il distacco di retina diventa più pianeggiante, si ha un riassorbimento dell'essudato fino ad un completo riaccollamento della retina. Il fondo oculare assume un aspetto normale, ad eccezione di macchie irregolari di pigmento alternate a chiazze di atrofia coroidale circondate da pigmento (fig. 1, a destra). Si può avere una depigmentazione albinotica del fondo.

Il recupero visivo può essere totale (70% dei casi); nel 30% dei pazienti si ha perdita di parte della visione centrale per il danno maculare residuo.

Con l'angiografia a fluorescenza negli stadi precoci si osservano diversi foci di coroidite, della grandezza di 1/8 di diametro papillare, sparsi nel *fundus* posteriore. Le lesioni essudative sono dovute ad un aumento di permeabilità della membrana di Bruch e dell'epitelio pigmentato. La fluorescenza nelle fasi terminali della malattia mostra una normalizzazione della permeabilità della membrana di Bruch.

Tra le manifestazioni sistemiche, la più precoce è la *meningoencefalite* (che peraltro può mancare o essere molto sfumata) con cefalea, nausea, vomito e febbre. L'esame del liquor mette in evidenza un aumento della pressione con leucocitosi e linfocitosi, mentre le prove culturali sono negative. Dopo due o tre settimane, quando le alterazioni del fondo raggiungono la massima inten-

Fig. 1. *A sinistra*: fondo oculare di un paziente affetto da m. di H. (fase acuta): iperemia ed edema papillare, edema maculare e inizio di un distacco di retina essudativo inferiore. *A destra*: fondo oculare dopo 20 giorni dall'attacco acuto: rischiaramento dell'edema retinico e alterazioni pigmentarie della macula.



sità, si ha una scomparsa dei sintomi generali. In alcuni casi l'interessamento meningeale può essere marcato, comprendendo una diffusa disritmia elettroencefalografica e segni di ipertensione endocranica.

Sono spesso presenti *disturbi auditivi e alterazioni cutanee e dei capelli*.

2. *Sindrome di Vogt-Koyanagi* - La malattia s'inizia con una *iridociclite essudativa* ad andamento cronicizzante. L'infiammazione diventa ben presto diffusa con interessamento di tutta l'uvea; si ha pertanto una *retinite essudativa* con marcate opacità vitreali che non permettono un corretto esame del fondo oculare. Si possono mettere in evidenza, comunque, emorragie retiniche e a volte distacco di retina essudativo. *Sinechie posteriori* e *seclusione pupillare* sono spesso conseguenze inevitabili dell'iridociclite. L'*ipotonìa oculare* è la regola.

Quando il processo flogistico recede e il fondo oculare si può esplorare bene, si mette in evidenza una retina depigmentata con zone di colore giallastro e con pochi focoli pigmentati alternati ad aree atrofiche (fig. 2, *a sinistra*). Si può avere anche una depigmentazione totale dell'iride.

Il recupero funzionale è meno favorevole che nella forma di Harada; infatti ci sono casi con perdita permanente della visione per grave iridociclite plastica, seclusione pupillare, glaucoma secondario, cataratta complicata e ftsi del bulbo. Il 30-40% dei casi, però, recupera un *visus* completamente normale.

Le alterazioni cutanee sono molto comuni e possono comparire quasi simultaneamente ai sintomi oculari: l'*alopecia* dei capelli, delle ciglia e sopracciglia associata a *poliosi* si ha nel 90% dei casi (fig. 2, *a destra*) e può comparire anche dopo 2-5 mesi dall'instaurarsi della malattia oculare e in alcuni casi anche dopo 12 mesi. L'*alopecia* è generalmente temporanea, mentre la *poliosi* è spesso permanente. La *vittiligo*, normalmente simmetrica, al tronco e agli arti, si ha nel 50% dei casi e dura per periodi indefiniti.

I *disturbi auditivi* sono caratterizzati da ronzii, disacusia e ipoacusia di tipo percettivo; la lesione causale dovrebbe essere, pertanto, nel labirinto o nel S.N.C.

I segni di *interessamento meningeale* sono rari e caratterizzati da cefalea, vomito, vertigini e aumento del contenuto cellulare del liquor.

Anatomia patologica

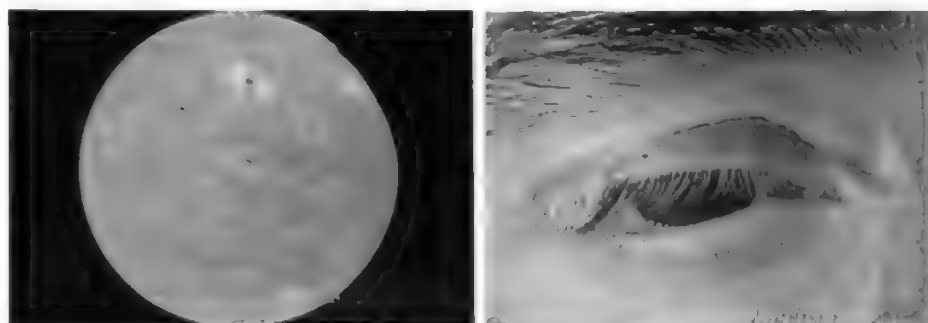
La lesione istologica caratteristica della sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada è analoga a quella presente nell'oftalmia simpatica ed è costituita da una reazione granulomatosa a carico dell'uvea. Si ha un'infiammazione diffusa con necrosi del pigmento dell'iride e del segmento posteriore e lesioni nodulari costituite da cellule epiteliodi e cellule giganti contenenti granuli di melanina e circondate da linfociti e plasmacellule. Marcata è l'iperplasia dell'epitelio pigmentato retinico con dispersione di pigmento e fagocitosi.

Etiopatogenesi

L'etiologia della sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada è sconosciuta. Scartate tutte le ipotesi più antiche che tendevano a dare valore ad un'etiologia batterica, l'insorgenza acuta del processo infiammatorio e la sua natura autolimitante hanno indicato la grande probabilità della presenza di un agente infettivo virale nell'etiologia di tale malattia. Però, nonostante i numerosi studi sperimentali, l'origine virale non si può dire dimostrata; infatti la presenza di un virus non è stata accertata né mediante inoculazioni in animali, né attraverso varie vie di trasmissione o colture di tessuti.

Data la somiglianza della malattia con l'uveite simpatica (lesioni istologiche, alterazioni del sistema pilifero, poliosi e alopecia associate), Weskamp ha prospettato l'ipotesi di un'ipersensibilità al pigmento uveale, applicando la teoria di Elschnig sull'oftalmia simpatica alla sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada. L'*alopecia* e la *vittiligo* sarebbero effetti di una reazione immunologica cellulo-mediata al pigmento uveale. D'altra parte numerosi studi, anche recenti, hanno prospettato il possibile ruolo del pigmento uveale nella patogenesi della sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada e dell'uveite simpatica, dimostrando l'esistenza di una risposta allergica di tipo ritardato al pigmento uveale con test cutanei positivi (McPherson

Fig. 2. *A sinistra*: fondo oculare di un paziente affetto da sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, aree di atrofia corioideale irregolarmente pigmentate. *A destra*: vittiligo perioculare e poliosi.



e Woods, 1948) correlati con l'attività della malattia (Kahán, 1964), e con una positività dei test di trasformazione blastica linfocitaria in presenza dell'antigene specifico (Hammer, 1971). Non appare invece tuttora ben definito il ruolo degli anticorpi rivolti verso il pigmento uveale riscontrabili nel siero di alcuni pazienti con metodiche di emoagglutinazione passiva.

In conclusione, l'etiologia di tale malattia oculare, che si presenta con un'evidente compromissione sistemica delle cellule pigmentate (l'alopecia, la poliosi, la vitiligo e la disacusia, quest'ultima per interessamento degli elementi pigmentati dell'organo del Corti che, come il pigmento uveale, derivano dalle creste neurali), viene variamente attribuita ad un'infezione da virus melanotropico o ad un processo autoimmune nei confronti dei melanociti. Le due ipotesi tuttavia non si escludono e, come per altre affezioni, si potrebbe anche prospettare la possibilità che la reazione autoimmune possa essere conseguente all'infezione virale (Masala, 1978).

Prognosi

Come è stato già sottolineato, attualmente, con l'introduzione della terapia steroidea, la prognosi di questa malattia è buona, in quanto il 70% dei soggetti colpiti riacquista una visione soddisfacente o normale.

La guarigione si verifica generalmente nell'arco di un anno e nei successivi 4-5 anni si possono avere recidive, di grado però modesto. Il disturbo diffuso e marcato del pigmento retinico conseguente al riaccollamento del distacco di retina sorprendentemente non influisce sul recupero di una buona funzione visiva.

Terapia

Il trattamento d'elezione è rappresentato dalla terapia corticosteroidica. I corticosteroidi possono essere somministrati per via periculare, per via endovenosa (a dosi equivalenti a 200 mg di prednisolone per i primi 4 giorni) o più comunemente per via orale alla dose di 50-100 mg di prednisone ogni mattina nella fase acuta e quindi riducendo in base alla risposta antiflogistica. Il trattamento va effettuato per lungo tempo onde prevenire le recidive. Se la terapia steroidea viene instaurata prontamente, si ha una risposta immediata con notevole riduzione del processo flogistico. La terapia con farmaci immunosoppressivi ha dato, invece, risultati contrastanti.

Per facilitare l'evacuazione del liquido sottoretinico sono stati usati anche gli agenti osmotici, come ad es. l'infusione di soluzione ipertonica di mannitolo per i primi cinque giorni di malattia (Masuda, 1970) o il glicerolo al 50% per via orale.

Alla terapia steroidea, generalmente, si associa una terapia antiessudativa con salicilati. Localmente sono indicati i miotropici e i cortisonici.

Bibliografia

- Aronson S. B., Elliot J. E., *Ocular Inflammation*, 1972, Mosby, St. Louis.
 Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, IX, 1966, Kimpton, London.
 Hammer H., *Br. J. Ophthalmol.*, 1971, **55**, 850.
 Hogan M. J., *Sinposio sulle uveiti - Messina*, 1969, 1969, Arte della Stampa, Roma.
 Masala C., in *Atti Riun. Sci. Soc. Ital. Allergol. Clin. Immunol.*, Napoli 11.6.1977, in *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1978, **25**, 113.
 Masuda K., Tanyama T., *Jpn. Clin. Ophthalmol.*, 1970, **23**, 553.
 Ohno S., Char D. H. et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 1977, **83**, 735.
 Rahi A. H. S., Garner A., *Immunopathology of the Eye*, 1976, Blackwell, London.

PAOLA PIVETTI PEZZI

HARTNUP, MALATTIA

Definizione

Rara malattia della 2ª e 3ª infanzia dovuta a un difetto congenito, trasmesso come carattere autosomico recessivo, del trasporto sia renale che intestinale degli aminoacidi monoaminomonocarbossilici ad eccezione della metionina (alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, tirosina, triptofano e istidina). Si manifesta clinicamente con esantema cutaneo pellagroide, atassia cerebellare intermittente e aminoaciduria continua.

Cenni storici

La sindrome fu descritta per la prima volta nel 1956 da Baron e coll. in quattro degli otto figli della famiglia Hartnup (da cui il nome). Sino a oggi ne sono stati riportati 53 casi in diversi paesi europei, negli U.S.A., in Australia, in India e in Giappone.

Fisiopatologia

Sebbene il difetto biochimico di base nella malattia Hartnup riguardi molti aminoacidi (glutamina, asparagina, leucina, alanina, serina, istidina, valina, isoleucina, tirosina, fenilalanina, treonina, triptofano), la sintomatologia clinica sembra debba essere attribuita prevalentemente al malassorbimento di uno solo di essi: il triptofano. Questo aminoacido essenziale viene assorbito nell'intestino tenue da specifici meccanismi di trasporto attivo e passivo; quindi segue due vie cataboliche. La prima, attraverso varie tappe intermedie (formilchinnurenina, chinurenina, 3-OH-chinurenina e ac. 3-OH-antranilico), porta alla sintesi di nicotinamide e NAD. La seconda via catabolica è quella in cui una piccola quantità di triptofano viene convertita in serotonina e in ac. 5-OH-indolacetico.

Un'altra quota di triptofano, però, non viene assunta come tale dalla mucosa intestinale, ma viene trasformata in indolo e ac. piruvico ad opera della flora batterica intestinale, che elabora l'enzima triptofanasi. L'indolo e il suo derivato metilico (3-metilindolo), assorbiti dall'intestino in quantità superiori alla norma, vengono escreti nell'urina dopo coniugazione con solfato.

In questa malattia, al contrario della cistinuria (v.), il difetto dell'assorbimento intestinale riveste maggior importanza dell'anomalia a livello del tubulo renale. Il carente trasporto intestinale del triptofano, e quindi la ridotta sintesi di nicotinamide, spiega la sintomatologia pellagroide. L'esaltata attività della flora batterica intestinale, che si trova in presenza di un eccesso di triptofano non assorbito, porta a un abnorme produzione di indolo. Tale aumento potrebbe inibire la sintesi di nicotinamide, che a sua volta svolge (come NAD) un ruolo importante nell'assorbimento del triptofano. Si creerebbe così un ciclo vizioso che aggraverebbe il blocco dell'assorbimento di questo aminoacido.

Di un certo interesse patogenetico è anche la notevole riduzione dell'assorbimento intestinale degli aminoacidi (circa il 25% del normale); non vi sono però segni di grave malassorbimento (l'aminoacidemia è ai limiti inferiori della norma), probabilmente perché l'assorbimento intestinale di peptidi rimane normale.

La costante aminoaciduria, se non sembra avere molta importanza nella patogenesi della malattia, è comunque di notevole significato diagnostico e fornisce la conferma dell'esistenza nel tubulo renale di uno specifico sistema di trasporto geneticamente determinato per gli aminoacidi monoaminomonocarbossilici.

Di un certo interesse clinico è il riscontro di un aumento dell'indoluria.

Non del tutto chiarita appare la patogenesi del quadro neurologico. Il fatto che l'atassia e il ritardo mentale compaiano generalmente dopo i 5 anni, che siano spesso associati a un peggioramento del rash pellagroide o a malnutrizione, indica l'importanza della carenza di nicotinamide, associata probabilmente all'azione tossica delle amine e dei derivati indolici in eccesso o a un aumento della produzione di triptamina.

Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche sono periodiche e variabili: il rash cutaneo, come nella pellagra, è generalmente a carico delle parti esposte ai raggi solari (viso ed estremità). La sintomatologia neurologica ha andamento critico, in genere concomitante con le esacerbazioni eritematose, ed è quella tipica dell'atassia cerebellare: andatura incerta, goffaggine, nistagmo, tremori e diplopia. I disturbi psichiatrici sono molto variabili e vanno dalla semplice instabilità emotiva al delirio conclamato. L'analisi critica dei casi descritti ha un poco ridimensionato l'associazione col ritardo mentale, che oggi appare molto meno stretta che in passato. Jepson su 43 casi ha evidenziato solo 9 casi di ritardo; nella serie descritta da Wilken su 15 casi non è stato descritto ritardo psicomotorio.

Diagnosi

Il riscontro di una aminoaciduria costante è caratteristica, a carico dei soli aminoacidi monoaminomonocarbossilici, è decisivo per la diagnosi differenziale: è assente infatti nella pellagra e in quelle affezioni, come la sindrome da carcinoide, in cui si ha una carenza di nicotinamide. Nella sindrome di Fanconi si ha escrezione nelle urine anche di glicosio e di fosfati.

Terapia

L'esiguo numero di casi descritti non ha permesso sino a oggi la sistematizzazione di uno schema terapeutico preciso. È bene evitare l'esposizione ai raggi solari nei periodi di acuzie della malattia. Sia le manifestazioni cutanee sia quelle neurologiche sembrano risentire favorevolmente della somministrazione quotidiana di 100-250 mg di nicotinamide. Alcuni AA. consigliano nelle fasi critiche della sindrome di limitare l'apporto proteico con la dieta. Ottimi risultati si sono ottenuti somministrando antibiotici orali, quali la neomicina, allo scopo di sterilizzare il tubo intestinale dalla flora batterica e limitarne quindi la produzione di indolo e suoi derivati a partire dal triptofano.

Bibliografia

- Baron D. N., Dent C. E. et al., *Lancet*, 1956, I, 421.
Jepson J. B., *Hartnup Disease*, in Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S. eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 1978, 4 ed., McGraw-Hill, New York, p. 1563.
Milne M. D., Crawford M. A. et al., *Q. J. Med.*, 1960, 29, 407.
Scriver C. R., Rosenberg L. E., *Amino Acids Metabolism and Its Disorders*, X, 1973, Saunders, Philadelphia, p. 187.
Wilcken B. J. S., Yu J. S., Brown D. A., *Arch. Dis. Child.*, 1977, 52, 38.

ITALO ANTONOZZI E PIER GIORGIO DEL CASTELLO

HASHIMOTO, TIROIDITE DI: v. TIROIDITI.

HASHISH: v. CANAPA INDIANA (III, 597); v. anche: ALLUCINOGENI (I, 1320).

HASSAL, CORPUSCOLI DI: v. TIMO.

HEBERDEN, NODULI DI

F. nodosités arthritiques d'Heberden. - 1. *Heberden's nodes.* - 2. *Heberdensche Knoten.* - 3. *nudosidades de Heberden.*

I noduli di Heberden (A. che per primo li descrisse nel 1802) sono tumefazioni ossee che si formano per un processo artrosico a livello delle articolazioni interfalangee distali delle mani.

Compaiono nell'età adulta, con frequenza dieci volte più elevata nel sesso femminile rispetto a quello maschile; sono abitualmente localizzati sul versante dorsale dell'indice o del medio, anche se frequentemente, con il tempo, interessano più di un dito, con tendenza alla simmetria nelle due mani.

I n. di H. sono abitualmente espressione di un'artrosi primaria generalizzata nella quale l'interessamento interfalangeo distale (n. di H.) o prossimale (noduli di Bouchard) costituisce una delle localizzazioni più frequenti (35% dei casi).

Va tuttavia rilevato che talora i n. di H. costituiscono l'unica manifestazione artrosica obiettivabile. Al riguardo può essere ricordato che i dati desunti da uno studio condotto da Lawrence su un vasto numero di pazienti affetti da artrosi primaria generalizzata — suddivisi in soggetti con n. di H. e soggetti senza tale localizzazione artrosica — e sui loro familiari, hanno consentito di prospettare l'esistenza di una differente regolazione genetica delle due forme. In particolare la tendenza a presentare n. di H. sarebbe regolata da un gene autosomico specifico, dominante nel sesso femminile e recessivo in quello maschile.

Il quadro istopatologico, con degenerazione articolare e produzioni osteolitiche, e i problemi connessi all'etiologia dei n. di H. sono sovrapponibili a quelli dell'artrosi (v.).

L'obiettività clinica è rappresentata dal riscontro, nelle sedi precedentemente descritte, di tumefazioni dapprima molli, talora fluttuanti, ricoperte da cute calda e arrossata. Successivamente le tumefazioni tendono ad acquistare consistenza più dura e perdono l'aspetto flogistico mentre compaiono deformità articolari con deviazione della falange distale.

La sintomatologia subiettiva, durante le prime fasi, è rappresentata da dolori puntori che tendono ad aggravarsi con il freddo, con i lavori manuali e spesso durante la notte. Possono talora associarsi acroparestesie e impaccio articolare.

Con la successiva evoluzione, la sintomatologia subiettiva tende a scomparire e, tranne episodiche riacutizzazioni flogistiche, è limitata al danno funzionale indotto dalle deformità articolari.

Il quadro radiologico, che mostra la presenza di una rima articolare ristretta e irregolare con presenza di speroni ossei, consente la diagnosi differenziale con le forme gottose e posttraumatiche.

Un trattamento farmacologico e fisico potrà essere effettuato durante le fasi flogistiche secondo le direttive abitualmente seguite per le altre manifestazioni artrosiche (v. ARTROSI). Nelle forme di particolare acuzie, l'aspirazione del contenuto delle tumefazioni può talora ridurre la sintomatologia dolorosa.

RED.

HEINE-MEDIN, MALATTIA DI: v. POLIOMELITE.

HERPANGINA: v. COXSACKIOSI (IV, 1293).

HERPES GESTATIONIS

r. herpes de gestation; herpes gestationis. - 1. gestational herpes; herpes gestationis. - T. Schwangerschaftsbläschen; Herpes Gestationis. - S. herpes gestacional.

Definizione

L'*herpes gestationis* è una rara dermatosi polimorfa insorgente in gravidanza (ca. un caso per 4000 gravidanze o più), o nei primissimi giorni del puerperio, che assomiglia moltissimo, nella sua estrinsecazione clinica, alla dermatite erpetiforme (v.), tanto che da alcuni AA. viene considerata una dermatite erpetiforme della gravidanza. Essa permette per lo più la conservazione di un ottimo stato generale delle pazienti, si accompagna a eosinofilia locale e generale.

Etiopatogenesi

Sulle cause capaci di determinare l'*h. g.* si è fondamentalmente all'oscuro, anche se il rapporto con la gravidanza ha spinto molti AA. a inquadrare questa forma morbosa tra le tossemie gravidiche.

Sintomatologia

Insorge per lo più dal III al IV mese di gravidanza, ma non sono infrequenti i casi nei quali s'inizia più tardi, fino a comparire, talora, nei primissimi giorni del puerperio.

La donna comincia ad avvertire in qualche tratto della superficie cutanea senso molesto di cocciore o di prurito, qualche volta addirittura senso di dolore superficiale che si esacerba a qualsiasi tocco.

Tale sintomatologia soggettiva è ben presto seguita dalla comparsa di eritemi piani, o rilevati (qualora si accompagnino a edema), sui quali insorgono rapidamente vescicole o bolle di dimensioni diverse (fig. 1).

Vescicole e bolle possono, qualche rara volta, insorgere su cute apparentemente normale, e non eritematosa, e presentano un contenuto giallo citrino, almeno inizialmente limpido, hanno un tetto epidermico resistente e teso, si dispongono in modo da formare semicerchi o giri, dando quindi alla dermatosi un aspetto figurato, che non manca neanche negli eritemi. Le manifestazioni bollose si dispongono, sovente, anche a grappolo.

In genere non tutta la superficie cutanea è colpita, ma zone malate si alternano simmetricamente con zone perfettamente sane, che si mantengono tali anche per lunghi periodi. La malattia ha un decorso irregolare a *poussées* subentranti, che cessano per lo più immediatamente dopo il parto, o nelle prime settimane di puerperio. Eccezionali sono i casi che persistono a lungo, anche mesi, dopo il

parto, o che si rinnovano in maniera meno violenta durante i successivi periodi mestruali.

La forma morbosa si ripete spessissimo nelle successive gravidanze, iniziandosi in un periodo sempre più precoce della gravidanza e presentando decorso più grave.

Come abbiamo detto, lo stato generale della donna è, di solito, ben conservato e non si ha di solito febbre, o solo qualche leggero rialzo termico. Non sono però del tutto eccezionali i casi nei quali compare una condizione di decadimento generale giungente fino ad uno stato sub-cachettico, o nei quali la paziente presenta altri disturbi di autointossicazione gravidica quali vomito incoercibile, ittero, albuminuria ed eclampsia. Si può avere interruzione spontanea della gravidanza per morte intrauterina del feto, o, se la gravidanza giunge a termine, i neonati sono spesso gracili e sofferenti, così che possono morire pochi giorni dopo la nascita.

Nel sangue, e ancor più nel liquido di bolla, si nota sempre una marcata eosinofilia; nel sangue si ha, per lo più, anche una condizione di leucocitosi.

Anatomia patologica

Nel derma compaiono vasodilatazione, edema e qualche infiltrato diffuso rappresentato, più che altro, da granulociti neutrofili ed eosinofili.

La bolla ha la medesima costituzione istologica che è stata descritta per la dermatite erpetiforme.

L'infiltrato dell'epidermide è costituito, in prevalenza, da granulociti eosinofili, che si ritrovano poi abbondanti nel liquido delle vescicole e delle bolle.

A differenza di quanto si rileva comunemente nella malattia di Dühring o dermatite erpetiforme, nell'*h. g.* non si osservano i caratteristici microascessi localizzati all'apice delle papille dermiche, costituiti da polinucleati neutrofili ed eosinofili. L'immunofluorescenza diretta ha permesso di mettere in evidenza, a livello della membrana basale, depositi di IgG e complemento; qualche A. ha invece evidenziato depositi di IgA, analoghi a quelli osservabili nella dermatite erpetiforme di Dühring. La ricerca di autoanticorpi circolanti ha dato finora risultati discordanti.

Diagnosi differenziale

Non si confonderà facilmente l'*h. g.* con infezioni piogene cutanee e follicoliti, caratterizzate dall'elemento eruttivo pustoloso, non presentanti andamento a *poussées*, non aventi disposizione simmetrica. Comuni epidermidermiti, o eczemi autotossici e orticaria, sono molto meno polimorfi nella loro estrinsecazione clinica di quanto non lo sia l'*h. g.* e, d'altra parte, non si può disconoscere che essi possono costituire la prima apparenza clinica di un successivo vero e proprio erpete della gravidanza.

Per gli AA. che considerano l'*h. g.* entità autonoma dalla dermatite erpetiforme, la diagnosi differenziale tra le due forme è particolarmente ardua e si basa essenzialmente sul fatto che la dermatite erpetiforme risponde sovente ai solfoni.

L'*impetigo herpetiformis* (v. PUSTOLOSÌ ASETICHE) è data da vaste chiazze eritematose, che ben presto si ricoprono di infinite piccole pustoline e che s'iniziano in corrispondenza delle grandi pieghe cutanee (ascelle, pieghe inguinocrurali); donde poi si espandono sempre più sulla cute sana circostante. Ma anche qui l'elemento caratteristico è la pustola; la dermatosi ha andamento continuo e progressivo, lo stato generale è fortemente compromesso e la malattia è spesso mortale.

Prognosi

Il prognostico è, quasi senza eccezione, buono per la madre, mentre deve essere riservato per il bambino.

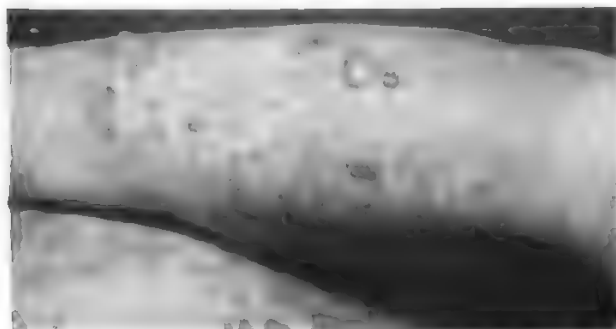


Fig. 1. Caratteristiche lesioni eritematose e bollose in un caso di *h. g.* (Osservazione Cerutti).

Terapia

Nulla è da aggiungere, per quanto si riferisce alla cura locale, a ciò che è stato già detto a proposito della dermatite erpetiforme (v.), clinicamente corrispondente all'erpete della gravidanza.

Per la cura generale bisognerà innanzi tutto indirizzarsi alla terapia della tossiemia gravidica.

Nel caso di prurito si potrà ricorrere alla somministrazione di antistaminici e, nelle manifestazioni morbose più gravi, di cortisonici non dimenticando i rischi che tale terapia comporta in gravidanza. Nei casi di infezione secondaria delle lesioni cutanee sono consigliabili gli antibiotici a largo spettro.

Bibliografia

- Degos R., *Dermatologie*, 1953; aggiornamento 1958, Flammarion, Paris, p. 423.
 Gottron H. A., Schönfeld W., *Dermatologie und Venereologie*, II, 1963; 1966, Thieme, Stuttgart, p. 731.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.

PIETRO CERUTTI

HERPES IRIS: v. ERITEMA POLIMORFO (VI, 66).

HERPES SIMPLEX

F. herpes simplex. - *I. herpes simplex.* - *T. Herpes simplex.* - *S. herpes simple.*

SOMMARIO

Definizione (col. 1001). - Etiopatogenesi (col. 1001). - Epidemiologia (col. 1002). - Anatomia patologica (col. 1003). - Sintomatologia e forme cliniche (col. 1003). - Diagnosi (col. 1005). - Terapia (col. 1006).

Definizione

Malattia a manifestazione prevalentemente cutanea o mucosa, a tipo vescicoloso, dovuta ad un virus filtrabile.

Etiopatogenesi

L'agente etiologico della malattia è il diffusissimo *Herpesvirus hominis* (HV), appartenente al gruppo tassonomico degli *Herpesvirus*.

Per più ampie informazioni sull'agente etiologico dell'*herpes simplex* si rinvia alla voce HERPESVIRUS.

In questa sede ricordiamo che del virus erpetico vengono distinti due sierotipi: il tipo 1 (HV-1), che causa comunemente l'*herpes labialis* ■ la cheratite erpetica, e il tipo 2 (HV-2), usualmente agente dell'*herpes genitalis* e trasmesso per via venerea.

Le cellule cutanee colpite da *H. s.* mostrano caratteristiche lesioni: per evidenziarle le cellule sono strisciate su un vetrino, fissate e colorate con il Giemsa: si ha la possibilità di osservare la presenza di cellule giganti sinciziali con citoplasma rigonfio (« palloniforme »), fenomeno presente però anche nelle lesioni da virus del gruppo varicella-zoster. Se si impiega la colorazione con ematossilina e eosina è possibile, spesso ma non sempre, identificare le inclusioni nucleari del tipo A di Cowdry (v. HERPESVIRUS), anch'esse presenti nelle lesioni da virus del gruppo varicella-zoster.

Le cellule ottenute dalle lesioni possono anche essere fissate con acetone e trattate con il metodo dell'immunofluorescenza: si tratta di una rapida procedura che consente, in ca. 2 h, la definitiva identificazione del virus coinvolto nella malattia cutanea.

Il liquido delle vescicole può anche essere esaminato al

microscopio elettronico che non consente di distinguere il virus dell'*H. s.* dai virus del gruppo varicella-zoster, ma permette l'immediata distinzione dai *poxvirus* (v.).

Per l'isolamento dell'*Herpesvirus hominis* molto adatti (rispetto, ad es., all'inoculazione su membrana corion-allantoidea dell'uovo embrionato di gallina, o alla scarificazione della cornea di coniglio) risultano le colture di fibroblasti di polmone di embrione umano (ceppo WI-38) sui quali i due tipi di HV producono un rapido effetto citopatico; ma molti altri tipi di cellule sono sensibili, come le colture primarie di cellule di rene di coniglio, quelle di fibroblasti di pollo e linee cellulari HeLa e KB.

L'identificazione del virus isolato si ottiene mediante l'impiego di sieri immuni tipospecifici, sia con il metodo della neutralizzazione, sia con il metodo dell'immunofluorescenza (sieri coniugati con isotiocianato di fluoresceina).

Per la sierodiagnosi, il metodo basato sulla deviazione del complemento è quello di scelta rispetto a quello della neutralizzazione. L'impiego della sierodiagnosi ha però un significato molto limitato nell'*H. s.*, in quanto un significativo aumento del titolo degli anticorpi si trova solo nell'infezione primaria, mentre nell'infezione secondaria non si hanno aumenti significativi del titolo. Si ricorda infine che pazienti affetti da *herpes zoster* possono avere un aumento del titolo degli anticorpi fissanti il complemento per *Herpesvirus hominis*.

Nella patogenesi della malattia si distinguono una prima infezione erpetica, alla quale possono seguire varie recidive, in genere di minore importanza clinica e di regola localizzate sempre nelle stesse aree cutanee. È oggi ammesso che le recidive derivino dalla riattivazione del virus, sempre presente nell'organismo, più che da contagio esterno, benché talora questa evenienza sia stata accertata anche nelle recidive. Si ipotizza che nell'uomo il virus viva allo stato di latenza nei gangli nervosi sensitivi e venga saltuariamente stimolato alla migrazione centrifuga lungo le fibre nervose. In tal modo raggiungerebbe la cute, causando le recidive; queste sono scatenate da fattori apparentemente del tutto aspecifici quali, ad es., mestruazioni, febbre, esposizioni al sole o al freddo, traumi, emozioni, interventi chirurgici. Nei soggetti affetti da *herpes* recidivante sono stati ipotizzati deficit immunologici vari (carenza di IgA, carenza di fattori d'immunità cellulare), ma tuttora non esistono dimostrazioni definitive in merito. Così dicasi per alcuni reperti, riferiti in letteratura, di deficit evidenziati con il test di inibizione della migrazione dei macrofagi e di citotossicità dei linfociti.

Epidemiologia

Il comportamento epidemiologico dell'infezione erpetica è legato a molti fattori riguardanti l'immunità nei confronti del virus. Questi fattori possono essere riassunti come segue.

Vi sono due tipi di malattie erpetiche che debbono essere chiaramente differenziate: l'*infezione primaria*, che si verifica in persone prive di anticorpi neutralizzanti, e l'*infezione ricorrente* o secondaria in persone che, in seguito al primo attacco, hanno sviluppato tali anticorpi.

Mentre l'attacco primario è una malattia sistemica che riveste talora caratteri di gravità, gli attacchi secondari sono, in genere, localizzati e lievi.

È importante il fatto che solo nel 10-30% delle persone che mostrano nel sangue anticorpi neutralizzanti vi sono state in precedenza le manifestazioni cliniche tipiche dell'attacco erpetico primario: bisogna, pertanto, am-

mettere che lo stato immunitario s'instauri il più delle volte con manifestazioni subcliniche.

Negli individui convalescenti dalla prima infezione, sia manifesta che subclinica, si stabilisce, dopo il 4°-5° giorno, uno stato immunitario che raggiunge il massimo verso il 16° giorno e si mantiene per tutta la vita. Questi individui diventano portatori del virus e sono soggetti, in seguito a stimoli aspecifici, quali la febbre, la mestruazione, etc., alle manifestazioni secondarie dell'infezione erpetica. Essi rappresentano la fonte permanente dell'infezione; infatti, si è potuto dimostrare la presenza del virus in un'alta percentuale di persone con anticorpi nel circolo e senza lesioni in atto.

Si è visto che i portatori sani costituiscono la maggioranza nella popolazione, e sono specialmente numerosi tra le classi sociali a basso livello economico (ca. il 90%), mentre nelle classi economicamente più agiate essi raggiungono appena il 37%.

Non si conoscono bene le modalità di diffusione della malattia: per es., se essa avvenga per mezzo di goccioline emesse con l'aria espirata, oppure per contatto.

Anatomia patologica

L'alterazione caratteristica consiste in una degenerazione delle cellule degli strati profondi dell'epidermide, che s'inizia con la comparsa di inclusioni intranucleari descritte da Lipschütz nel 1922. Le cellule, quindi, si rigonfiano, il protoplasma si fa scarsamente tingibile e i nuclei si frammentano; ne risulta la formazione di elementi giganti polinucleati.

Il quadro anatomopatologico, pertanto, compresa la *degenerazione palloniforme*, è simile a quello dell'*herpes zoster*.

A questi fenomeni segue la formazione della vescicola erpetica. Il liquido della vescicola contiene, oltre a cellule giganti polinucleate, cellule epiteliali esfoliate, leucociti e fibrina. Le vescicole che si formano sulle mucose differiscono da quelle della pelle per una relativa scarsità di liquido, una maggiore quantità di fibrina, e per la presenza di un ispessimento edematoso dello strato basale.

Il derma, sia della cute che delle mucose, presenta una marcata dilatazione dei capillari e un'infiltrazione di cellule infiammatorie, senza, però, fenomeni necrotici: il che spiega l'abituale guarigione delle vescicole, senza cicatrice.

Sintomatologia e forme cliniche

L'*h. s.* si localizza in qualsiasi parte del tegumento sotto forma di chiazze vescicolose, o eritemato-vescicolose (fig. 1), nelle quali i singoli elementi in parte si riuniscono a forma di grappolo, dando luogo alla formazione di vescicole più grandi a margini figurati.

L'eruzione si sviluppa in modo acuto ed è preceduta da sensazioni diverse: bruciore locale, formicolio, senso di tensione o di prurito e talora turbe nervose di tipo nevralgico con fatti di iperestesia.

La cute si fa congesta, leggermente eritematosa, e ben presto si nota la comparsa degli elementi vescicolosi, grandi come un grano di miglio, o poco più, contenenti siero limpido.

In generale, come si è accennato, elementi vescicolosi vicini confluiscono per formare vescicole più grandi e a margini polielicici. Avvenuta l'eruzione, i fenomeni soggettivi diminuiscono d'intensità; nello stesso tempo la cute si decongestiona e le vescicole ben presto si rompono mettendo in libertà il contenuto, che può essersi fatto torbido per infezioni secondarie. Si giunge così alla formazione di croste color giallognolo, giallo-bruno, o giallo-sporco, le quali cadono nel giro di qualche giorno mettendo allo scoperto una chiazza eritematosa che scompare senza lasciare cicatrici. I linfatici regionali possono essere leggermente tumefatti e dolenti. La guarigione avviene in 10-15 giorni.

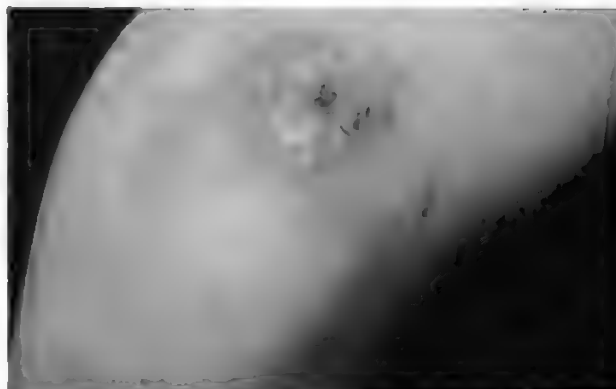


Fig. 1. Tipici elementi eritemato-vescicolosi confluenti in grappolo in un caso di *h. s.* (Osservazione Cerutti).

L'*h. s.* ha tendenza a recidivare nelle stesse zone colpite o in sedi contigue. Può rappresentare una malattia a sé (*erpete idiopatico*) oppure essere secondario a stati infettivi, tossici, febbrili, turbe intestinali, etc. (*erpete sintomatico*). In alcune donne precede e accompagna le mestruazioni (*erpete catameniale*). Alle volte insorge in seguito a stimoli locali vari, quali il traumatismo.

Si è già accennato che l'*h. s.* può insorgere su qualsiasi parte del tegumento. Esistono però due sedi colpite con particolare frequenza, tanto che si descrivono due tipi clinici ben definiti di erpete: l'*herpes labialis* (fig. 2) e lo *herpes progenitalis*. L'*herpes labialis* insorge sul margine libero delle labbra e può colpire simultaneamente, o separatamente, le superfici cutanee e mucose. In genere è circoscritto, può talora essere diffuso e invadere tutto il contorno della bocca; in questo caso le labbra si presentano edematose e ricoperte da vescicole e da croste. Lo *herpes progenitalis* colpisce con predilezione nell'uomo la faccia interna del prepuzio e il solco balanoprepuziale. Anche la cute del pene, sebbene con minore facilità, può essere interessata. Nella donna sono sedi preferenziali: la faccia interna delle grandi labbra, le piccole labbra, il clitoride. Da queste sedi, elementi vescicolosi possono sconfinare nella cute circostante e, in tal caso, i genitali si presentano tumefatti, gonfi e dolenti. Le vescicole dell'*herpes progenitalis*, al pari delle vescicole che insorgono sulla mucosa del cavo orale, in rapporto alla particolare costituzione dell'epitelio, si presentano effi-

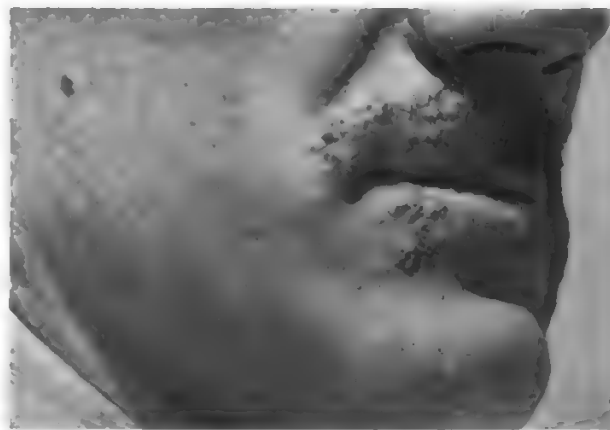


Fig. 2. Tipica localizzazione in sede labiale di *h. s.*

mere, si rompono facilmente, dando luogo a erosioni rotondeggianti, poliecliche e circondate da un lieve alone eritematoso. La loro superficie secerne un liquido sieroso che può divenire siero-purulento per infezioni secondarie. Caratteristica dell'*herpes progenitalis* è la facilità alle recidive, sia spontanee, sia in seguito a traumi (coito).

Fra le forme cliniche di *h. s.* rientra anche la *stomatite acuta erpetica* (v. anche: STOMATITI). Essa è caratterizzata da un processo infiammatorio della mucosa orale, pure di tipo vescicoloso, che si verifica essenzialmente nei bambini. Si ritiene che sia espressione di una prima infezione da virus; la malattia è rara prima del 6° mese di vita. È difficile cogliere la vescicola erpetica integra, per cui il quadro clinico è costituito da numerose abrasioni circolari o poliecliche che residuano dalla rottura delle vescicole stesse. Queste abrasioni, che sono circondate da un orletto infiammatorio, assomigliano alle lesioni della stomatite aftosa, sono dolenti e ostacolano la suzione. Le condizioni generali sono di solito compromesse: febbre, anoressia e dimagrimento sono i sintomi pressoché costanti.

Occorre ricordare il quadro dell'*h. s. cutaneo disseminato*. Descritto per la prima volta nel 1887 da Kaposi, fu soltanto nel 1941 che Seidenberg ne dimostrò la natura erpetica. I termini: eruzione varicelliforme di Kaposi, eczema erpetico, eczema erpetiforme, sono tutti sinonimi che, di volta in volta, sono stati usati per indicare il quadro che viene anche compreso sotto la denominazione di *h. s. cutaneo disseminato*.

Si tratta di una dermatosi rara ad osservarsi, che colpisce i bambini molto più frequentemente degli adulti, e che talora assume un decorso particolarmente grave, tanto che sono stati segnalati diversi casi ad esito letale per gravi complicanze, soprattutto a carico del sistema nervoso (encefalite). Nella grande maggioranza dei casi si è potuto dimostrare che l'erpate disseminato è preceduto da un erpate localizzato o, specialmente nei bambini, che vi sono stati contatti diretti con persone affette da tipico *h. s. eruttivo*.

La malattia insorge acutamente e, come regola pressoché assoluta, si localizza su cute già in precedenza lesa per forme eczematose, dermatiche o piogeniche. Su tali zone compaiono elementi vescicolosi, o vescicopustolosi, con una netta ombelicatura centrale che ricorda gli elementi eruttivi della varicella o del vaiolo. Disseccandosi, danno luogo a croste che vanno a guarigione non sempre senza esiti cicatriziali. Spesso è presente un risentimento linfoghiandolare regionale. L'eruzione si accompagna a notevole interessamento dello stato generale: febbre alta, anoressia, tumore di milza sono segni costanti. Nei casi favorevoli la guarigione si raggiunge in 12-15 giorni. Per una più ampia trattazione, v. ERUZIONE VARICELLIFORME DI KAPOSI.

La localizzazione corneale dell'infezione da virus dell'*h. s.* determina la *cheratite erpetica*, per la trattazione della quale si rinvia alla voce CHERATITI.

Per quanto concerne i rapporti tra virus dell'*h. s.* ed encefaliti, in particolare per quanto concerne l'encefalite temporobasale, si rimanda a quanto detto nella voce ENCEFALITI (V, 1669; 1706).

Diagnosi

L'erpate cutaneo potrebbe essere confuso con forme piogeniche, specie quando gli elementi vescicolosi si fossero intorbidati o trasformati in croste. Per la forma erpetica, però, sta la constatazione della netta circoscrizione, mentre le piodermiti con facilità danno luogo a

elementi pustolosi staccati per innesti secondari così frequenti nelle zone scoperte. Così dicasi per l'erpate delle labbra: quivi il dato anamnestico della preesistenza di elementi vescicolosi, la figurazione delle lesioni in atto e la compartecipazione delle mucose, sotto forma di abrasioni rotondeggianti, facilitano la diagnosi.

Maggiori difficoltà s'incontrano nella diagnosi differenziale dell'erpate dei genitali, soprattutto quando siano colpite esclusivamente le mucose. Occorrerà anzitutto escludere la possibilità di forme veneree. Dall'ulcera molle la differenziazione è facile, in quanto questa presenta vere ulcerazioni a margini sottominati e fondo purulento, dolentissime e autoinoculabili. Il sifiloma, anche nella varietà nana, è in genere unico e presenta un certo grado di durezza che manca sempre nella forma erpetica. I caratteri dell'adenite satellite potranno essere di notevole ausilio nei casi incerti. Volendo prendere in considerazione anche la lesione iniziale della linfogranulomatosi inguinale, che nel suo polimorfismo può talora assumere aspetto erpetico, noteremo che, anche in questo caso, la lesione è unica e difficilmente si nota un gruppo di abrasioni sul tipo dell'erpate dei genitali.

Per quanto concerne la stomatite acuta erpetica, essa può talora difficilmente differenziarsi dalla forma aftosa: in quest'ultima, in genere, l'inizio non è contemporaneo per tutti gli elementi; inoltre, più che di abrasioni, si tratta di vere ulcerazioni a fondo bianco-gialliccio, notevolmente dolenti al contatto e nei movimenti, e che possono assumere dimensioni di gran lunga superiori a quelle delle lesioni erpetiche.

Da ultimo, di fronte a un *h. s. cutaneo disseminato*, dovremo escludere soprattutto due evenienze: la varicella e il vaccinoderma (*eczema vaccinatum*). Per quanto concerne la varicella, osserveremo come essa sia più diffusa e non si limiti a superfici già in precedenza colpite da altra forma dermatologica. Il *vaccinoderma*, invece, al pari dell'erpate disseminato, insorge su cute lesa con elementi pustolosi ombelicati, tali, però, fin dall'inizio e di dimensioni forse maggiori. Si accompagna, inoltre, a turbe generali simili a quelle che s'incontrano nell'erpate disseminato. Spesso, però, i due quadri clinici appaiono perfettamente sovrapponibili, anche se l'etiologia è sostenuta da due virus ben distinti. Per il vaccinoderma ci potrà soccorrere il dato anamnestico di una recente vaccinazione antivaiolosa, o di contatti con persone vaccinate. In assenza di dati clinici e anamnestici sufficientemente dirimenti, soltanto il laboratorio, con l'identificazione dell'agente etiologico, potrà fornirci la diagnosi esatta.

Terapia

Non esiste terapia generale per l'*h. s.*, ad eccezione della iododesossiridina (v.) impiegata nel trattamento della cheratite erpetica (si ricordi che nella cheratite dendritica da *h. s.* sono assolutamente controindicati i corticosteroidi). Degni di interesse appaiono i risultati, ancora preliminari, ottenuti con l'isoprinosina (v.).

La cura dell'*h. s.*, cutaneo o delle mucose, si limita all'attuazione di provvedimenti locali atti ad evitare il sovrapporsi di infezioni secondarie e a favorire il processo di guarigione spontanea. Sarà quindi sufficiente l'apertura degli elementi vescicolosi integri, l'asportazione di quelli crostosi, aiutati in questo dall'azione emolliente e decongestionante di impacchi borici al 2%. Le abrasioni che così si mettono allo scoperto potranno essere toccate con soluzioni disinfettanti (acqua ossigenata, nitrato d'argento, etc.), indi cosparse di polveri inerti o contenenti antibiotici (ad es., neomicina-bacitracina).

HERPES SIMPLEX

Nel trattamento delle sovrainfezioni batteriche si può ricorrere all'uso delle tetraciline o di altri antibiotici sistemici.

È stato anche proposto l'impiego del vaccino antierpetico di recente allestito ad opera di Lépine, con risultati molto dubbi. Nei casi migliori serve a rendere più lunghi i periodi intervallari tra una recidiva e l'altra e a far sì che le recidive risultino più attenuate nella loro espressione clinica.

Per quanto concerne le forme ben più gravi della stomatite acuta erpetica e dell'h. s. cutaneo disseminato è bene servirsi di antibiotici (cloramfenicolo, tetraciline) e di somministrazioni anche ripetute di immunoglobuline.

Bibliografia

- Felman Y. M., Sonnabend J. A., *N. Y. State J. Med.*, 1979, 79, 179.
Gotttron H. A., Schönfeld W., *Dermatologie und Venereologie*, 1963; 1966, Thieme, Stuttgart.
Herrmann E. C., Rawls W. E., *Herpes simplex virus*, in Lennette E. H., Spaulding E. H., Truant J. P. eds., *Manual of Clinical Microbiology*, 1974, American Society for Microbiology, Washington.
Jucl-Jensen B. E., MacCallum F. O., *Herpes simplex, Varicella and Zoster, Clinical Manifestations and Treatment*, 1972, Heineman, London.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano.
54° Congr. Naz. SIDES - *Herpes simplex*, in *G. Ital. Dermatol.*, 1977, 112, 413.

PIETRO CERUTTI

HERPESVIRUS

Gli herpesvirus costituiscono uno dei gruppi tassonomici di virus meglio studiati, almeno per quanto riguarda alcuni dei suoi numerosi membri, i quali posseggono tutti in comune alcune proprietà, anche se poi possono presentare singolarmente elementi distintivi riguardanti non solo il corredo antigenico, ma anche in modo speciale il comportamento biologico. Le caratteristiche generali proprie di tutti i virus del gruppo erpetico, sia umani sia degli animali, si possono così riassumere:

a) l'ac. nucleico che sta al centro della particella virale o virione è DNA a doppia elica;

b) il capsido è un icosaedro regolare con simmetria cubica, costituito da 162 capsomeri che appaiono come prismi allungati e vuoti; i capsomeri posti ai 12 vertici dell'icosaedro hanno sezione pentagonale e sono circondati da 5 capsomeri, mentre tutti i rimanenti sono esagonali e sono circondati da 6 capsomeri identici;

c) il nucleocapside è per lo più circondato da una membrana avvolgente (vi possono essere anche forme prive di membrana, chiamate per questo forme nude [fig. 1]), nella quale sono contenuti lipidi non specificati dal genoma virale, ma di origine cellulare: la presenza dei lipidi spiega la sensibilità dei virus erpetici al trattamento con etere. Si può qui ricordare che è tuttora una questione controversa se la presenza della membrana sia necessaria perché il virus sia infettante, venga cioè adsorbito alle cellule sensibili per poi penetrarvi e portare la sua informazione genetica, che determinerà la produzione di nuove particelle virali: se così fosse le forme nude dovrebbero mancare di questa proprietà biologica fondamentale;

d) la particella nuda ha un diametro di ca. 110 nm, mentre le forme con membrana presentano una certa variabilità: la loro grandezza è compresa fra i 180 e i 250 nm;

e) il nucleocapside si forma nel nucleo e si circonda della membrana fuoriuscendo dal nucleo stesso: infatti la membrana che avvolge il nucleocapside deriva per lo più da una duplicazione del foglietto interno della membrana nucleare. È noto però che il nucleocapside può giungere come tale nel citoplasma e circondarsi della membrana ad opera di vescicole o vacuoli citoplasmatici facenti parte del reticolo endoplasmatico. La liberazione delle particelle dalle cellule infette avverrebbe o per un processo di «fagocitosi inversa» o direttamente attraverso la membrana citoplasmatica, per discontinuità che si produrrebbero nel punto di contatto fra la particella e la membrana stessa, oppure per gemmazione;

f) tutti i virus del gruppo determinano la comparsa nel nucleo della cellula ospite di inclusioni del tipo A di Cowdry: sono masse omogenee che si colorano con l'eosina e sono spesso separate mediante un alone più chiaro dalla cromatina, che nelle cellule infette è situata marginalmente, addossata cioè alla membrana nucleare.

Secondo i dati più recenti queste inclusioni non contengono particelle virali o materiale antigenico specifico del virus, ma sarebbero in definitiva espressione di una lesione degenerativa del nucleo.

È stata proposta da alcuni AA. la divisione dei virus erpetici in due sottogruppi: *sottogruppo A*, cui appartengono i virus che si liberano facilmente dalla cellula infettata e di cui fanno parte il virus dell'*herpes simplex* e il virus B della scimmia; *sottogruppo B*, in cui sono raccolti quei virus, come quello

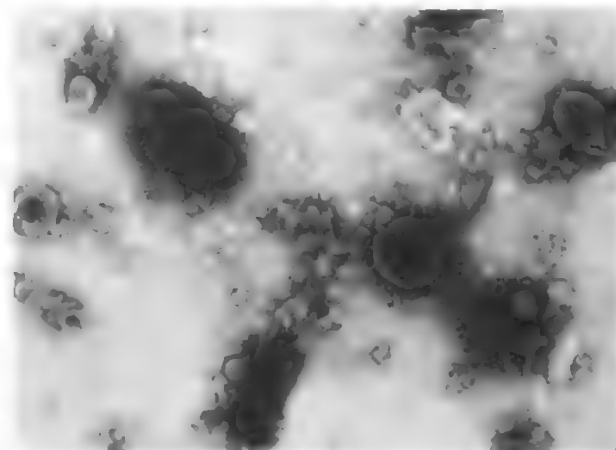
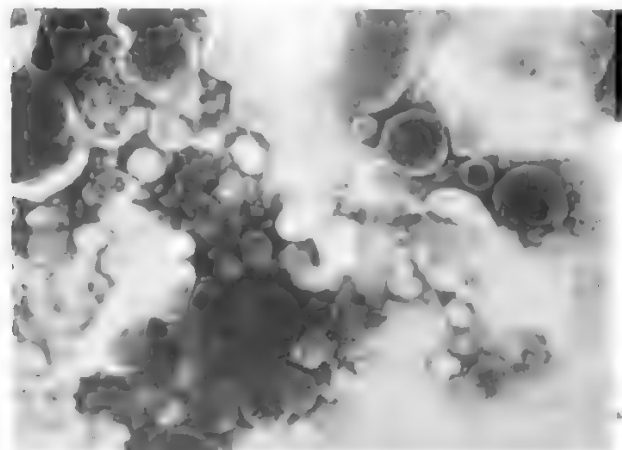


Fig. 1. Virus dell'*herpes simplex* isolato da un caso di encefalite erpetica: forme complete del mantello e forme nude. Nel preparato a destra in una delle forme nude sono visibili i capsomeri. (48.000 \times). (Osservazione M. Rapietta).

della varicella-herpes zoster e il citomegalico, che sono invece intimamente legati alla cellula in cui si sono moltiplicati, così che non è facile, a volte anzi apparentemente impossibile, mettere in evidenza il virus libero.

È importante ricordare che alcuni virus erpetici (il virus della malattia di Marek dei polli, l'*Herpesvirus saimiri* e l'*Herpesvirus ateles* della scimmia) sono sicuramente oncogeni; il virus di Epstein e Barr è certamente in qualche modo associato con il linfoma di Burkitt e il carcinoma nasofaringeo (v. sotto). Molto più problematico e non ancora sicuramente dimostrato è un rapporto etiologico del virus dell'*herpes simplex* tipo 2 umano con il carcinoma del collo dell'utero.

Come già detto, le nozioni sopra riportate riguardano tutti i virus del gruppo erpetico. Ora si considereranno con maggiore dettaglio quei virus erpetici che determinano malattie nell'uomo: *Herpesvirus hominis*, *Herpesvirus simiae*, *Herpesvirus varicellae*, virus citomegalico, virus di Epstein e Barr.

Sottogruppo A

Herpesvirus hominis o virus dell'*herpes simplex*

Causa lesioni sulle mucose dell'orofaringe e dei genitali, sulla cute e sulla cornea. Nella particella virale, oltre al DNA, vi sono proteine, lipidi e carboidrati. Il DNA ha un coefficiente di sedimentazione di 44S e un peso molecolare di 68×10^6 . Il virus è piuttosto sensibile al calore e perde il potere infettante in tempi più o meno brevi se conservato a 4 °C o anche a -20 °C. Mantiene invece la sua proprietà patogena a -70 °C, soprattutto se alla sospensione virale viene aggiunta una sostanza ricca di proteine (latte scremato, siero, etc.). Il virus dell'*herpes simplex* (v.) è stato forse uno dei più studiati per quanto riguarda il ciclo di sviluppo nella cellula infettata. Si riportano qui alcune delle conclusioni di tali studi, non sempre condivise da tutti i ricercatori, basate specialmente su osservazioni della scuola di Morgan: la particella virale aderirebbe alla cellula mediante legami fra la membrana del virus e proteine proprie della membrana citoplasmatica; dopo questo primo stadio la penetrazione avverrebbe per fusione di queste due membrane, per cui il nucleocapside libero si verrebbe a trovare nel citoplasma della cellula non per un processo di fagocitosi (da non escludere completamente), ma per semplice liberazione all'interno della cellula. I nuovi virioni formati nella cellula infetta uscirebbero dalla stessa per un processo di fagocitosi inversa e non per gemmazione sulla membrana citoplasmatica, come sostengono diversi ricercatori.

Il virus dell'*herpes simplex* si isola facilmente sulla membrana corionallantoidea dell'uovo embrionato di gallina, sulla quale dà luogo a piccole chiazze biancastre, corrispondenti ai focolai di sviluppo del virus. L'isolamento si può ottenere anche inoculando per scarificazione la cornea del coniglio, che presenterà una cheratocongiuntivite, oppure, meglio ancora, mediante l'uso delle colture di tessuto *in vitro* (ad es. fibroblasti di polmone di embrione umano). In queste ultime il virus produce effetti citopatici non sempre identici, ma sufficientemente caratteristici e tali da poter orientare il ricercatore. Il tipo della citopatogenicità è proprio del ceppo ed è legato al genoma virale, è cioè specifico.

Sino a poco tempo fa si riteneva che i ceppi di virus dell'*herpes simplex* fossero del tutto identici e costituissero un gruppo omogeneo, ma negli ultimi anni è stato dimostrato che esistono due sierotipi: il tipo 1 (HV-1),

il facciale, che si isola dalle lesioni del viso, e il tipo 2 (HV-2), o genitale, che viene isolato dalle lesioni che interessano i genitali. I virus appartenenti a questi due sierotipi si distinguono fra loro per caratteri di natura biologica, biochimica e immunologica.

Herpesvirus simiae o virus B della scimmia

È molto simile al virus dell'*herpes simplex* sia morfologicamente, sia per alcune proprietà biologiche; a differenza di quello, tuttavia, è abbastanza stabile e conserva la propria infettività per lunghi periodi a 4 °C o a -20 °C. La sua composizione antigenica è molto vicina a quella del virus dell'*herpes simplex*, anche se probabilmente è più complessa: infatti, mentre un antisiero preparato contro il virus B neutralizza il virus dell'uomo, a volte persino ad un titolo più elevato che non l'omologo, non è vero il contrario, poiché un antisiero contro *Herpesvirus hominis* o non neutralizza il virus B o lo fa ad un titolo molto basso.

Si isola facilmente nel topo neonato o nelle cellule renali di coniglio, sulle quali dà un effetto citopatico caratteristico. Cresce bene anche nelle cellule renali di scimmia. A differenza del virus dell'uomo si adatta con una certa difficoltà alla membrana corionallantoidea dell'uovo embrionato, per cui questo substrato non è consigliabile per ottenere l'isolamento del virus dal materiale infetto.

Sottogruppo B

Herpesvirus varicellae

È l'agente causale della varicella (v.) ed è identico a quello dell'*herpes zoster* (v.): è distinto invece, sia per le sue proprietà biologiche, sia dal punto di vista antigenico, dal virus dell'*herpes simplex* (v.; v. anche sopra). Il ciclo di sviluppo è sostanzialmente simile a quello degli altri virus erpetici. La caratteristica più rilevante, cui si è già accennato all'inizio e che distingue questo virus dai precedenti, è la stretta relazione con la cellula ospite, dalla quale non si dissocia, per lo meno nelle condizioni attuali di coltura: per questa ragione la propagazione del virus deve essere effettuata adoperando le cellule infette e non il solo soprannatante. Questo è anche il motivo per cui, data la difficoltà di ottenere il virus libero, si conosce relativamente poco sulla sua costituzione chimica.

La particella virale contenuta nel liquido delle vescicole proprie delle due malattie, la varicella e l'*herpes zoster*, conserva l'infettività per diversi anni se mantenuta a -70 °C, mentre il virus di coltura perde rapidamente l'infettività anche a temperature basse, a meno che non vengano usate quelle precauzioni idonee a mantenere vitali le cellule congelate.

A differenza di *Herpesvirus hominis*, *Herpesvirus varicellae* non è patogeno per gli animali di laboratorio né per l'uovo embrionato di gallina; si può però isolare in vari tipi di colture cellulari primarie e continue, sia umane sia di scimmie diverse: l'effetto citopatico è caratteristico, perché nettamente circoscritto, focale: infatti le alterazioni s'iniziano in un punto limitato e s'ingrandiscono radialmente per diffusione a cellule contigue. Nel nucleo delle cellule infette è presente la caratteristica inclusione propria di tutti i virus erpetici.

Virus citomegalico

Il virus citomegalico umano (v. CITOMEGALICA MALATTIA) appartiene ad un gruppo di virus detti anche delle ghiandole salivari in quanto presentano una particolare affi-

nità per questi organi; è altamente speciespecifico ed è stato isolato solamente in colture di fibroblasti umani derivati da svariati tessuti. Non è facile da coltivare e l'effetto citopatico, focale come quello del virus della varicella, si manifesta all'isolamento dopo parecchio tempo, anche diverse settimane; come *Herpesvirus varicellae* è intimamente associato con la cellula infetta; però quando, dopo un prolungato periodo d'incubazione, l'effetto citopatico è diffuso, lo si può trovare libero anche nel liquido soprannatante. L'aggettivo citomegalico è dovuto alla caratteristica risposta cellulare, sia *in vivo* sia *in vitro*, all'infezione con i virus di questo gruppo: le cellule colpite sono notevolmente ingrandite e nel nucleo sono presenti in modo particolarmente evidente le tipiche inclusioni. Questo virus è sensibile al calore ■ conserva irregolarmente l'infettività anche a temperature molto basse (-60°C).

Virus di Epstein e Barr

È stato evidenziato nel 1964 da Epstein e Barr da frammenti biotici di linfoma di Burkitt. Si tratta di un virus di grandissimo interesse in quanto è stato dimostrato che esso è l'agente etiologico della mononucleosi infettiva (v.), ed è stato messo in relazione con la genesi del linfoma di Burkitt (v. BURKITT, LINFOMA DI) e del carcinoma nasofaringeo (v. FARINGE). Per la sua importanza ha avuto trattazione in voce a sé stante (v. EPSTEIN E BARR, VIRUS DI).

V. anche: BURKITT, LINFOMA DI (III, 450); CITOMEGALICA MALATTIA (IV, 104); ENCEFALITI (V, 1706); EPSTEIN E BARR, VIRUS DI (V, 2460); HERPES SIMPLEX; HERPES ZOSTER; VARICELLA.

Bibliografia

- Andrews Ch., Pereira H. G., *Viruses of Vertebrates*, 1967, 2 ed., Baillière, London.
 Davis B. D., Dulbecco R. et al., *Microbiology*, 1973, 2 ed., Harper & Row, New York.
 de-Thé G., Epstein M. A., zur Hausen H., *Oncogenesis and Herpesviruses*, II, 1975, Iarc Scientific Publications.
 Horsfall F. L., Tamm I., *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 1965, 4 ed., Pitman, London.
 Kaplan A., *The Herpesviruses*, 1973, Academic Press, New York, London.
 Morgan C. et al., *J. Virol.*, 1968, 2, 507; 517; 1163; 1172.

ITALO ARCHETTI

HERPES ZOSTER

[lat. scient., già rinascimentale, dal gr. dei medici greci *hèrpēs* ('erpete, fuoco sacro') *zōstēr* 'cintura, cinto']. - *Sin.*: zona; fuoco sacro; fuoco di S. Antonio. - *F.* *herpēs zoster*; *zona*. - *I.* *herpes zoster*; *zona*. - *T.* *Herpes Zoster*. - *S.* *herpes zoster*; *zona*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1011). - Etiopatogenesi (col. 1012). - Anatomia patologica (col. 1013). - Sintomatologia e forme cliniche (col. 1014). - Diagnosi (col. 1016). - Terapia (col. 1016). - Herpes zoster oftalmico (col. 1017).

Definizione

L'*herpes zoster* è una malattia caratterizzata dall'infiammazione dei gangli nervosi e dei nervi che da essi si diramano, accompagnata dall'insorgenza di una dermatosi vescicolare nelle aree cutanee dipendenti dai nervi colpiti. I caratteri clinici delle vescicole sono simili a quelli della varicella. Nelle zone cutanee colpite compaiono alterazioni della sensibilità, più raramente della motilità. È una malattia fortemente dolorosa per i dolori nevralgici che ad essa si accompagnano.

L'*h. z.* è determinato da un virus filtrabile identico a quello che causa la varicella (v.; v. anche: HERPESVIRUS).

La medicina dei Greci ha conosciuto la malattia, ne ha lasciato le prime descrizioni e le ha dato il nome. La relazione tra aree cutanee colpite e radici nervose rachidee è stata notata da von Bärensprung (1863) e la sua natura infettiva è stata stabilita da Landouzy (1884). Lipschütz (1921) ha descritto il quadro istopatologico e Kundratitz ha operato la trasmissione della malattia da uomo ad uomo (1925).

Etiopatogenesi

L'osservazione epidemiologica che *h. z.* e varicella possono contemporaneamente insorgere in individui conviventi, che piccole epidemie zosteriane si accompagnano sovente con piccole epidemie di varicella, che sono stati descritti casi di contemporanea presenza, nello stesso individuo, di *h. z.* e varicella, e, infine, che l'ammissione in ospedale di un caso di *h. z.* in adulto provoca, dopo pochi giorni, l'insorgenza di varicella in bambini, e viceversa, ha fatto sospettare per lungo tempo che l'*h. z.* e la varicella fossero determinati da un identico virus filtrabile. Ciò è stato infine provato da ricerche virologiche e sierologiche: il virus che causa l'*h. z.* e la varicella è l'*Herpesvirus varicellae*.

Circa i rapporti tra i virus che determinano, rispettivamente, l'*herpes simplex* (v.) e l'*h. z.*, è ora noto che essi sono nettamente distinti, pur facendo parte entrambi del gruppo dei cosiddetti virus erpetici (v. HERPESVIRUS).

Tutti i tentativi di trasmissione del virus dell'*h. z.* dall'uomo agli animali sono falliti; la trasmissione è possibile solo dall'uomo adulto al bambino di età inferiore ai 5 anni, in cui si determina, dopo un'incubazione di 5-15 giorni, un'eruzione pustolosa o un esantema varicelliforme generalizzato (Kundratitz).

Il virus non è stato coltivato in uovo. Solo Goodpasture e Anderson (1944) hanno osservato lo sviluppo di inclusioni microscopiche simili a quelle della malattia naturale su frammenti di pelle umana innestati su membrana corionallantoidea di uovo embrionato. Weller, per primo, è riuscito ad ottenere la propagazione in serie del virus in colture cellulari di fibroblasti umani; attualmente esso può essere propagato in colture cellulari diverse, d'origine umana o di scimmia, sia primarie che continue (HeLa, KB). Le inclusioni sono perfettamente uguali a quelle del virus della varicella. Schmidt ha impiegato con grande successo cellule umane fetali diploidi di rene (HFDK).

A causa delle difficoltà che offre la trasmissione del virus negli animali e per la difficoltà di ottenere virus libero, esso è poco conosciuto; Rake (1948) ha osservato al microscopio elettronico, nel liquido proveniente da vescicole dell'*h. z.* e della varicella, elementi tipici, delle dimensioni di 150-250 mμ.

La diagnosi etiologica presuntiva più rapida di infezione da *h. z.* (o da varicella [v.]) si basa sull'esame al microscopio elettronico di materiale tratto dalle lesioni cutanee, o sull'esame al microscopio ottico di materiale cellulare prelevato dalla base delle lesioni vescicolari, strisciato su vetrino e colorato con il Giemsa. Ciò consente però solo di identificare i membri appartenenti al gruppo degli *herpesvirus* (v.), ma non di distinguere, ad es., il virus dell'*h. z.* da quello dell'*herpes simplex* (v.); di contro questi esami consentono di porre la diagnosi differenziale con il virus del vaiolo (v.).

Una presuntiva identificazione del virus dell'*h. z.* può essere anche fatta sulla base delle caratteristiche colturali in quanto la crescita è molto più lenta e l'effetto citopatico molto più tardivo rispetto al virus dell'*herpes simplex*.

La specifica identificazione di antigeni dei virus del gruppo varicella-zoster, presenti nelle cellule epiteliali infettate, si basa soprattutto sull'impiego dell'immunofluorescenza diretta e, in seconda istanza, sul test d'immunodiffusione nel quale si utilizzano, come antigene, il fluido delle vescicole o estratti delle croste e, come antisiero, un siero concentrato di un paziente affetto da zoster, privo di anticorpi anti-herpes simplex.

Per la diagnosi sierologica le tecniche maggiormente impiegate sono quelle basate sulla fissazione del complemento e sulla immunofluorescenza indiretta.

Quanto alla patogenesi della malattia si pensa che il virus possa trovarsi nell'organismo allo stato latente e possa virulentarsi per un qualche fattore traumatizzante in senso lato. Questo spiegherebbe perché fattori atmosferici e termici siano spesso capaci di determinare l'insorgenza di un *h. z.*, che, del resto, sappiamo essere più frequente in primavera e in autunno.

Anatomia patologica

L'elemento istopatologico fondamentale nella vescicola dello *h. z.* e della varicella consiste nella cosiddetta *degenerazione palloniforme* di Unna, che colpisce soprattutto le cellule dello strato basale dell'epidermide. Nei primi stadi dell'alterazione i nuclei delle cellule infettate contengono inclusioni sferoidali eosinofile, facilmente colorabili, descritte da Lipschutz nello *h. z.* e da Tyzzer nella varicella. In un secondo tempo si formano, per mitosi, cellule multinucleate rigonfie (palloniformi) che presto si disintegrano. Come risultato di queste alterazioni si formano le vescicole. La degenerazione reticolare, che è l'elemento fondamentale della vescicola vaiolosa, è, nell'*h. z.*, molto scarsa.

Secondo Feyrter la malattia è costituita da un processo infiammatorio che il virus di provenienza ematica induce sulle vie di innervazione terminale. Si hanno una capillarite e una arterite zosteriana che non possono essere facilmente differenziate dalla periarterite nodosa, così che si è parlato di una periarterite nodosa zosteriana.

Il virus dello zoster non è solo dermatropo e neurotropo: alterazioni citologiche analoghe a quelle cutanee si possono riscontrare in altri organi degli individui colpiti (esofago, pancreas, fegato, rene, ureteri, vescica, surrene).

Il virus dell'*h. z.* produce una caratteristica reazione infiammatoria nelle radici posteriori dei nervi spinali e nei gangli, consistente in: infiltrazione di piccole cellule rotonde, emorragie, degenerazione e necrosi di cellule e fibre nervose; le fibre del midollo spinale corrispondenti ai nervi colpiti vanno anch'esse incontro a degenerazione. Raramente l'infiammazione si estende alle corna anteriori del midollo: in tal caso dà luogo a paralisi temporanee o permanenti.

Sintomatologia e forme cliniche

La dermatosi insorge solitamente in maniera improvvisa, preceduta da disturbi della sensibilità in corrispondenza della zona cutanea che sarà sede delle lesioni, e da manifestazioni di ordine generale, quali decadimento delle forze, anoressia e stato febbrile, che può raggiungere talvolta i 39 o i 40 °C.

Ben presto compaiono sulla superficie cutanea, disposte unilateralmente e a decorso metamero (fig. 1), chiazze eritematose, che per lo più sono leggermente rilevate sul piano della cute circostante. Tali chiazze hanno forma ovalare, col massimo diametro orientato lungo il decorso del tragitto nervoso, sono a margini netti e bene evidenziate le une dalle altre, così che il territorio colpito presenta ampie zone di cute sana. Se confluiscono in parte fra loro, l'eritema assume aspetto a carta geografica, figurato.

Dopo qualche ora dalla comparsa, la superficie delle chiazze eritematose mostra l'insorgenza di piccole vescicole, grandi come un grano di miglio e fino a un grano di mais. Le vescicole contengono inizialmente un liquido chiaro sieroso e hanno, pertanto, apparenza madreperlacea; il loro tetto è teso e resistente, sono disposte a grappolo e possono fra loro confluire formando vescicole più grosse o addirittura assumendo parvenza di bolle. Qualche volta si notano vescicole aberranti con sede all'infuori delle chiazze eritematose e localizzate su cute apparentemente sana.

Con l'andare del tempo le vescicole tendono ad essicarsi, onde il loro tetto si fa rilasciato ed è poi sostituito da una squamo-crosta. Il liquido contenuto si è frattanto intorbidato o anche si è fatto nettamente purulento. Talvolta il liquido delle vescicole contiene sangue ed è di colore rossastro; si parla, in tal caso, di *h. z. emorragico*.

Lentamente, nello spazio di 10-12 giorni, l'evoluzione della chiazza zosteriana si compie e al posto delle vescicole rimangono cicatrici superficiali, depigmentate al centro ed iperpigmentate alla periferia: tali alterazioni residue sono quasi sempre indelebili. Nel decorso dello *h. z.*, però, le singole manifestazioni eritematovescicolose non compaiono tutte contemporaneamente in una unica gittata eruttiva, ma si possono seguire a breve distanza l'una dall'altra, onde si osservano nello stesso momento alterazioni in differente stadio evolutivo (fig. 2, a destra).

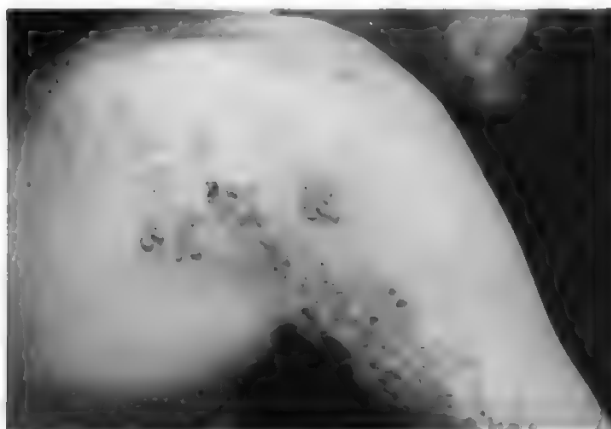


Fig. 1. A sinistra: localizzazione brachiale. A destra: localizzazione ischio-pubica. Si noti il differente stadio evolutivo delle singole lesioni. (Osservazione Cerutti).

Non sono rari i casi, specie nei vecchi o in individui defedati, in cui la vescicola è seguita da una intensa pustolizzazione, talché essa finisce per assumere, per necrosi dei tessuti circostanti, un colore nerastro. In tal caso la perdita di sostanza che ne segue è maggiore e la cicatrice molto più deturpante; si parla allora di *h. z. necrotico*.

Subiettivamente i segni sono rappresentati da dolori nevralgici a localizzazione lungo il decorso del nervo colpito, che possono precedere o seguire l'esantema cutaneo, persistendo anche per lunghissimo tempo dopo la sua risoluzione. I dolori mancano quasi sempre nello *h. z. infantile*, mentre sono molto intensi nei vecchi e negli individui debilitati o sovraffaticati. Possono presentare periodi di quiescenza e periodi di esacerbazione a tipo persino lancinante. Qualche volta, invece di dolori veri e propri, si hanno parestesie a tipo di bruciore o di pizzicore e, nei casi di cosiddetto *h. z. abortivo* (contrassegnato dalla assoluta scarsità della obiettività cutanea, o persino dalla sua assenza) la sintomatologia subiettiva rappresenta l'unica manifestazione della malattia. Sul territorio cutaneo colpito possono rendersi evidenti zone di anestesia più o meno pronunciate e talora anestesi dissociate a tipo siringomielico. Le esacerbazioni dolorose sono di solito concomitanti a strapazzi fisici o a improvvise variazioni della temperatura e della umidità atmosferiche.

L'*h. z.* si accompagna a tumefazione delle linfoghiandole tributarie della zona cutanea colpita: tale tumefazione di solito precede l'*h. z.*, e non si accompagna a dolore.

La più frequente localizzazione è quella intercostale e toraco-addominale, che segue il decorso dei nervi intercostali e di quelli che si irradiano lungo la parete addominale. Seguono in ordine di frequenza l'*h. z. cervicale* o cervico-brachiale, quello occipito-cervicale, quello lombo-femorale e via dicendo. Pure i nervi cranici sono frequentemente colpiti e tra questi particolarmente la branca superiore del trigemino, con la comparsa del cosiddetto *h. z. oftalmico* (v. sotto), essendo in tale caso facilmente colpito l'occhio con l'instaurarsi di congiuntiviti, cheratiti, iridocicliti e persino retiniti e neuriti ottiche. Si può avere interessamento anche dei nervi mascellari, superiore e inferiore, con compartecipazione della mucosa del cavo orale, dal palato duro e molle alle guance e alla lingua.

L'invasione, da parte dello *h. z.*, del ganglio genicolato (VII paio di nervi cranici) e dell'VIII paio, determina otalgia, ipoacusia, vertigini e paralisi del nervo facciale (cioè la cosiddetta *sindrome di Ramsay Hunt*).

Come abbiamo detto, uno dei caratteri tipici dello *h. z.*, seguendo esso il decorso di un nervo, è la sua monolateralità. Si trovano però, più di qualche volta, vescicole aberranti che oltrepassano la linea mediana longitudinale del corpo, così come si possono avere due *h. z.* controlaterali associati e qualche rarissimo caso di *h. z.* generalizzato.

L'*h. z.* insorge di solito spontaneamente e indipendentemente da altre manifestazioni morbose, e si parla allora di *h. z. idiopatico*. Qualche volta esso compare durante il decorso di malattie infettive, a carattere acuto o cronico, o durante la somministrazione di determinate sostanze chemioterapiche (soprattutto preparati arsenicali della serie organica, o preparati d'oro): in tal caso si parla di *h. z. sintomatico*.

L'*h. z.* evolve nel giro di 2-4 settimane. Secondo la maggior parte degli AA. la malattia conferisce uno stato di immunità permanente e le recidive sarebbero estremamente rare e per lo più associate a condizioni di immuno-

deficienza primitiva o secondaria ad altri stati morbosi (ad es. malattie neoplastiche). Altri AA. avrebbero invece constatato che la probabilità di una recidiva è circa uguale a quella di contrarre la malattia per la prima volta.

Per quanto concerne le encefaliti da *h. z.*, si rinvia a quanto trattato sotto tale esponente (v. ENCEFALITI, V, 1707).

Diagnosi

Talvolta l'*h. z.* può essere confuso con l'eczema vescicoloso in chiazze ma alcuni caratteri distintivi permettono di formulare la giusta diagnosi. Nell'eczema infatti le vescicole sono minime ed effimere, manca la localizzazione unilaterale, è sempre presente un essudato più o meno abbondante, si ha prurito e non dolore; l'istologia infine è assai diversa.

L'erisipela, difficilmente vescicolosa e più frequentemente bollosa, presenta un eritema più vivo e più rilevato e mostra il classico orletto a scalino. Così, tenendo conto dei caratteri clinici, del decorso e soprattutto dell'unilateralità, della mancanza di recidive e di dolore, non sarà facile confondere l'*h. z.*, con l'eritema polimorfo, con la dermatite erpetiforme di Dühring e con il penfigo.

Qualche volta dovrà essere posta la diagnosi differenziale con l'erpate semplice (v. HERPES SIMPLEX): le vescicole, infatti, possono mostrare caratteri molto simili. Ma nell'erpate semplice l'eritema di base manca, è molto limitato e poco o niente rilevato; la lesione, per lo più, è in un'unica chiazza e non in molte; più facilmente che l'*h. z.*, esso presenta carattere sintomatico accompagnandosi ad altre manifestazioni morbose, infettive o tossiche. Inoltre, nell'erpate semplice non è rispettata l'unilateralità, mancano o sono molto scarsi i dolori ed è tipico il carattere della recidività; la sua localizzazione alle mucose o alle pseudomucose è preminente. Va ricordato ancora che l'erpate semplice determina facilmente nel coniglio una cheratite dendritica, ciò che non accade nell'*h. z.*

Terapia

Non esiste terapia specifica; di recente è stato sperimentato l'uso dell'isoprinosina (v.). Per uso locale conviene utilizzare polveri inerti e, nei casi d'infezione secondaria delle vescicole, impacchi con liquidi detergenti e lievemente disinfettanti. In caso di dolori, persistenti a lungo nei vecchi, si può ricorrere a qualche applicazione di raggi röntgen in corrispondenza dei gangli e delle radici spinali posteriori.

Per la terapia generale possono giovare i comuni preparati antireumatici, quali: ac. acetilsalicilico, salicilato di sodio, etc. Per calmare, o anche prevenire, i dolori trovano indicazione i corticosteroidi (ad es., prednisone mg 50 per giorno e per os nell'adulto, e per un periodo che non ecceda le 3 settimane), gli analgesici e la clorpromazina. Se i dolori nevritici fossero particolarmente intensi, può essere utile ricorrere alla novocainizzazione dei gangli spinali corrispondenti ai tronchi nervosi colpiti. Alcuni AA. avrebbero ottenuto qualche risultato con l'uso del cloramfenicolo e soprattutto della clortetraciclina.

Nei soggetti con immunodeficienze è opportuna la somministrazione di immunoglobuline.

Bibliografia

- Gotttron H. A., Schönfeld W., *Dermatologie und Venereologie*, 1963; 1966, Thieme, Stuttgart.
Juel-Jensen B. E., MacCallum F. O., *Herpes simplex, Varicella and Zoster, Clinical Manifestations and Treatment*, 1972, Heinemann, London.

- Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
- Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J. G., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.
- Schmidt N. J., *Varicella-Zoster Virus*, in Lennette E. H., Spaulding E. H., Truant J. P. eds., *Manual of Clinical Microbiology*, 1974, American Society for Microbiology, Washington.

PIETRO CERUTTI

Herpes zoster oftalmico

Quando il virus dell'h. z. interessa il ganglio di Gasser (v. TRIGEMINO NERVO), omologo dei gangli radicolari dorsali, si ha un quadro clinico caratteristico, patognomonico, descritto per la prima volta da Hutchinson nel 1865: il cosiddetto h. z. oftalmico.

Il periodo d'incubazione è sconosciuto e la riattivazione del virus avviene senza un fattore scatenante specifico; piccoli traumi, infezioni generali (come l'influenza), il freddo o un difetto d'immunità sistemica possono esserne la causa occasionale. L'h. z. oftalmico predilige gli anziani, ma non risparmia i giovani.

Clinicamente è caratterizzato da una eruzione di vescicole nel territorio cutaneo del nervo oftalmico, prima branca del trigemino, di un solo lato, associata nel 70% dei casi a manifestazioni oculari (fig. 2). La sintomatologia s'inizia bruscamente con modica febbre, mai superiore ai 38 °C, brividi, adenite preauricolare e raramente reazione meningeale. Dopo 48 h, lungo la branca nervosa affetta, compaiono i dolori nevralgici accompagnati da bruciore cutaneo. Dopo due giorni si ha l'eruzione cutanea, limitata ai dermatomeri corrispondenti al ramo sensoriale interessato e caratterizzata da gruppi di successive placche maculopapulose, quindi da vescicole che si fondono e si rompono a formare delle pustole e delle croste in 1-3 settimane, ed infine da cicatrici avvalate su una zona cutanea liscia, depigmentata e anestetica (processo necrotico del derma).

L'eruzione, se è interessato il nervo frontale, si estende sulla fronte e sul cuoio capelluto della regione parietale, mentre si localizza alla radice del sopracciglio e del naso, se è interessato il nervo nasale, e alla regione temporale con intensa lacrimazione se è in causa il nervo lacrimale; in ogni caso si arresta nettamente sulla linea mediana.

Sono state anche descritte forme con interessamento del nervo mascellare superiore o associate a h. z. del ganglio genicolato (sindrome di Ramsay Hunt) con paralisi del facciale (v. sopra; v. FACCIALE NERVO).

Le manifestazioni cutanee, che non differiscono da quelle descritte per le altre localizzazioni dello zoster, si accompagnano o sono precedute da edema rosato molle delle palpebre dei due lati, tale da doversi porre a volte la diagnosi differenziale con l'erisipela.

Durante il periodo dell'eruzione i dolori nevralgici sono molto intensi, continui giorno e notte, aggravati da ogni contatto e dall'aria e possono durare dopo la defervescenza anche per mesi o anni (nevralgie post-zosteriane, anestesia dolorosa).

Le manifestazioni oculari, secondo la legge di Hutchinson, si hanno quando è colpito il nervo nasociliare; in realtà si possono avere alterazioni corneali senza interessamento di questo ramo del nervo oftalmico; possono precedere, accompagnare o seguire le manifestazioni cutanee e sono diverse a seconda del segmento oculare colpito.

a) *Congiuntiva*: oltre all'iperemia della congiuntiva palpebrale e dei fornici, molto comune, eventualmente associata a petecchie emorragiche, sono state descritte, seppure raramente, delle vere e proprie vescicole congiuntivali, con conseguente fotofobia e lacrimazione, e dei noduli bianco-grigiastri perilimbri di breve durata.

b) *Cornea*: nel 50-60% dei casi si ha interessamento corneale, in massima parte con lesioni secondarie alla temporanea denervazione sensoriale della cornea. Tipici sono i piccoli infiltrati grigi rotondeggianti al centro della cornea nella membrana di Bowman e nello stroma superficiale, associati ad anestesia corneale.

Frequente è la cheratite puntata superficiale che può comparire anche prima dello sviluppo delle nevralgie e delle lesioni cutanee e rappresentare l'invasione virale delle cellule epiteliali. Le lesioni diventano poi sottoepiteliali con infiltrati rotondi grigiastri, edema del parenchima circostante e pieghe della Descemet.

In altri casi si ha una vera e propria eruzione vescicolare dell'epitelio corneale, con ulcerazioni superficiali tipo cheratite dendritica (caratteristica dell'*herpes simplex*), per rottura e confluenza delle vescicole.

La cheratite disciforme è più rara. La sensibilità corneale generalmente riprende lentamente dopo molti mesi o anni, potendosi instaurare una cheratite neuroparalitica tardiva di tipo metaerpetico.

L'infezione secondaria delle lesioni corneali epiteliali può portare ad ulcere torpide, cherato-ipoion, perforazione della cornea.

Fig. 2. Due casi di localizzazione oftalmica di h. z. (A sinistra: osservazione Cerutti; a destra: osservazione Pivetti Pezzi).



c) *Sclera*: la sclerite rappresenta una rara complicanza tardiva, in genere associata a iridociclite e a midriasi paralitica. È caratterizzata da noduli rotondeggianti molto dolorosi della grandezza di una lenticchia, ricoperti da congiuntiva iperemica lucida e tesa, che possono durare per molti mesi con esacerbazioni subentranti. Relinquano cicatrici ardesiache, espressione dell'assottigliamento della sclera che, se pronunciato, può portare alla formazione di uno stafiloma intercalare o alla perforazione del bulbo oculare.

d) *Uvea*: quando è interessata la cornea, una lieve e transitoria irite è la regola, probabilmente di tipo tossico-irritativo. Nella maggior parte dei casi di uveite si tratta, però, di una grave iridociclite non dipendente dalla cheratite, ma concomitante (cheratouveite) o isolata. Generalmente compare tardivamente rispetto all'eruzione cutanea e può essere di due tipi: 1) *iridociclite di tipo essudativo* diffuso ad andamento torpido, plastico, a volte con ipopion e ipoema, e ipotonia marcata. Dopo la flogosi residuano delle chiazze di atrofia e depigmentazione iridea; 2) *herpes iridis*, vere e proprie lesioni eruttive recidivanti localizzate, circondate da una zona di vasodilatazione iridea che tende a circoscrivere il focolaio flogistico e da cui si possono avere stravasi ematici nell'iride e in camera anteriore. L'irite acuta violenta che accompagna queste lesioni può durare 6-12 mesi. Relinquano delle cicatrici atrofici (*vittiligo iridis*).

Le complicanze coroideali sono molto rare e rappresentate soprattutto da stravasi ematici.

e) *Retina*: sono state descritte diverse alterazioni del fondo oculare interessanti soprattutto la retina, come papillite, corioretinite, retinopatia emorragica bilaterale, secondarie ad una vasculite retinica generalizzata che può interessare le arterie con manifestazioni tipo arterite granulomatosa o il sistema venoso con manifestazioni tromboflebitiche.

f) *Nervo ottico*: sono stati riportati alcuni casi di neurite ottica iuxtabulbare e retrobulbare, concomitanti con l'eruzione cutanea. Tali neuriti esitano in atrofia ottica con grave deficit visivo.

g) *Pressione endoculare*: 1) *ipotensione*: è quasi la regola quando si ha partecipazione della cornea e dell'iride al processo flogistico. A volte è grave e irreversibile, forse per atrofia del corpo ciliare, e porta alla tisi del bulbo; 2) *ipertensione*: si può avere per glaucoma secondario a iridociclite oppure per un vero e proprio glaucoma acuto primario, la cui patogenesi è ancora discussa, probabilmente in relazione ad un meccanismo vasomotorio da stimolazione del trigemino.

h) *Motilità oculare*: la midriasi paralitica è frequente e può durare per molti mesi dopo l'attacco acuto e diventare irreversibile. Le paralisi estrinseche (più comune è quella totale o parziale del III nervo cranico) sono invece sempre transitorie; si hanno nel 10-15% dei casi e durano al massimo alcuni mesi. Sono da mettere in relazione con una meningite basale o, più spesso, sono di origine nucleare.

Sono state anche descritte emianopsie e una sindrome di Horner per interessamento del simpatico.

Il quadro *istologico* è caratterizzato da un'infiltrazione diffusa, soprattutto linfocitaria, attorno ai nervi ciliari e ai vasi. La perineurite e la periarterite portano a necrosi complete localizzate. I fatti infiammatori reattivi alla necrosi sono costituiti da elementi linfocitari, cellule epitelioidee e plasmacellule e negli ultimi stadi fibrociti. Il virus dell'h. z. non è ancora stato isolato in alcun segmento oculare.

La *diagnosi* generalmente non è difficile, tenendo pre-

sente il carattere e la localizzazione dell'eruzione cutanea, la stretta unilateralità e il dolore. La diagnosi differenziale si pone con l'erisipela e l'erpate febbrile zosteriforme, più raramente con l'impetigine e l'eczema.

La *prognosi* non è sempre buona, se si tiene presente che le lesioni cutanee guariscono in 2-3 settimane lasciando cicatrici indelebili e algie tenaci per mesi e anni e che le manifestazioni oculari durano molto a lungo, incidendo, spesso notevolmente, sulla funzione visiva. La malattia non recidiva, salvo rare eccezioni.

Per la *terapia* generale si rimanda al capitolo precedente. Per le lesioni oculari la terapia è sintomatica: nelle lesioni corneali profonde e interstiziali e nelle iridociclititi sono indicati l'atropina e i corticosteroidi locali, associati a farmaci antivirali come la iododesossiridina (v.), l'ARA-ipoxantina e la citarabina, mentre nelle cheratiti superficiali dendritiche, oltre ai suddetti farmaci antivirali per via topica e all'atropina, sono indicati i riepitelizzanti corneali associati ad antibiotici e *sconsigliati tassativamente i corticosteroidi*. Nelle cheratiti neurotrofiche bisogna proteggere la cornea dai traumi e dalle sovrainfezioni mediante tarsorrafia o lenti a contatto idromorbide. La cheratoplastica è generalmente inefficace.

L'ipertensione endoculare richiede preferibilmente una terapia medica, in quanto gli interventi chirurgici anti-glaucomatosi danno spesso esito poco favorevole.

La durata delle nevralgie post-zosteriane sembra essere più breve se si è instaurato un trattamento con steroidi sistemici per 3 settimane durante il periodo acuto dell'infezione; in caso di nevralgie ribelli si può essere costretti a ricorrere alla roentgenterapia o all'alcolizzazione del ganglio di Gasser e alla gangliectomia.

Bibliografia

- Bonamour G., *Ophthalmologie clinique*, 1970, Doin-Deren, Paris.
Cavara V., Bietti G. B., *Le manifestazioni oculari delle malattie da virus e da rickettsie*, 1952, Cappelli, Bologna.
Duke-Elder S., *System of Ophthalmology*, VIII:1; 1965; IX, 1966, Kimpton, London.
Hesse R. J., *Am. J. Ophthalmol.*, 1977, **84**, 329.
Locatcher-Khorazo D., Carrier Soegal B., *Microbiology of the Eye*, 1972, Mosby, St. Louis.
Pierce L. E., Jenkins R. B., *Arch. Ophthalmol.*, 1973, **89** 21.

PAOLA PIVETTI PEZZI

HERS, MALATTIA DI: v. GLICOGENOSI.

HERXHEIMER, REAZIONE DI

Sin.: reazione di Jarisch-Herxheimer.

Il fenomeno dell'acutizzarsi momentaneo delle manifestazioni sifilitiche, sotto l'influenza della terapia, fu descritto per la prima volta, più di mezzo secolo fa, da Herxheimer il quale osservò in un individuo affetto da roseola luetica l'intensificarsi della roseola stessa, per 4-5 giorni, dopo una prima iniezione di *olio grigio* (mercurio).

Si dette quindi il nome di *reazione di Herxheimer* al fenomeno dell'acutizzazione improvvisa delle manifestazioni infiammatorie nei focolai sifilitici a carattere roseolico, che segue all'inizio di una energica terapia antiluetica (ad es., dopo una prima iniezione di penicillina).

Nella r. di H. le singole macchie della roseola si allargano ed assumono una colorazione più intensa, più viva; non di rado esse diventano prominenti, sporgono dal livello cutaneo circostante acquistando un aspetto orticarioide (*roseola urticata*).

Le corrispondenti alterazioni istologiche non sono di per sé caratteristiche e variano a seconda dell'intensità della r. di H.; di regola si osserva iperemia, edema dei

tessuti ed infiltrati perivasali e sottopapillari composti prevalentemente da linfociti, leucociti polinucleati ed anche plasmacellule.

La r. di H. (che in genere si sviluppa dopo 2-12 h dall'inizio del trattamento e generalmente si risolve entro 1-2 h) non si manifesta esclusivamente nella sifilide, ma reazioni simili si osservano anche in altre malattie (ad es. eosinofilia tropicale [v.], leptospirosi, etc.); e nella lue stessa si possono avere manifestazioni non solo a carico della cute, ma anche di altri organi: così, ad es., un sifiloma iniziale del prepuzio può tumefarsi e determinare una fimosi (Gougerot); una lieve cefalea può diventare violenta; dolori muscolari, articolari, peristali possono esacerbarsi; un'irite può acutizzarsi, una albuminuria aumentare; i soggetti con paralisi generale possono presentare emiplegia e monoplegia, e così via.

Onde evitare l'esplosione violenta della r. di H. è ottima cosa associare al trattamento con penicillina un preparato steroideo (ad es. prednisone: 5 mg *per os* ogni 6 h per 24 h prima dell'inizio della somministrazione di penicillina e durante i primi 2 giorni di ciascun ciclo di terapia).

Molto discussa è stata la specificità o meno della reazione: Hesse, Buschke ed altri AA. la consideravano aspecifica; Ehrlich la riteneva dovuta alle tossine prodotte dal treponema sotto lo stimolo della cura; Wechselmann, Gennerich, Beck, sostenevano che la reazione fosse dovuta ad endotossine rese libere in seguito a distruzione delle spirochete; Milian vedeva nella reazione la risultante di un conflitto tra il treponema ed il medicamento.

Delle varie teorie proposte per spiegare il meccanismo patogenetico della r. di H. la più accreditata è oggi quella che fa dipendere il fenomeno dall'azione treponemica esercitata dai medicamenti, specialmente da quelli a forte potere parassitotropo; la reazione è quindi tanto più intensa quanto maggiore è il numero dei treponemi. In seguito alla lisi dei corpi treponemici verrebbero liberate in quantità notevole delle sostanze tossiche (endotossine) le quali sarebbero, in ultima analisi, la causa prima delle manifestazioni della r. di H.

V. anche: SIFILIDE.

ITALO LEVI-LUXARDO*

HETEROPHYES GENERE: v. DISTOMATOSI (V, 411).

HIPPEL-LINDAU, SINDROME DI

Sindrome malformativa complessa costituita dalla presenza di angiomiatosi retinica che precede la comparsa di manifestazioni cerebellari dovute ad angioblastoma del cervelletto, quest'ultima tipica espressione della malattia di Lindau. Per quanto concerne il problema dei rispettivi limiti della sindrome di Hippel-Lindau e della malattia di Lindau propriamente detta, si rinvia alla voce LINDAU, MALATTIA DI.

V. anche: FACOMATOSI (VI, 635).

RED.

HIRUDO GENERE

Genere della famiglia *Hirudinidae* (*Hirudinea*: *Anellida*) comprendente soltanto forme acquicole; le 3 mascelle sono provviste di 50-100 denti aguzzi disposti su un'unica fila; il 24° somite è formato da 3 anelli; l'*habitat* è dato da paludi, stagni, pozzanghere. Due specie interessano la medicina venendo talora utilizzate in terapia, anche se sempre più raramente: *Hirudo medicinalis* L., 1758; *H. troctina* Johnson, 1861.

H. medicinalis, lunga 8-13 cm e larga 1-2 cm, presenta il dorso di colore grigio-olivastro con 6 bande rosse e il

ventre bordato da una linea nera rettilinea. Questa colorazione tipo presenta però variazioni che hanno dato luogo all'identificazione di parecchie varietà, qualcuna delle quali è anzi ritenuta, da qualche A., specie a sé stante come, ad es., *H. officinalis*. Comune in Europa e nel Nord Africa, questa specie è, da giovane, carnivora, solo in un secondo tempo divenendo ematofaga; come tale si attacca di preferenza ai mammiferi, ma in assenza di questi si nutre anche su rane e pesci. Ricerche sperimentali hanno dimostrato che essa è capace di conservare nel suo stomaco numerosi agenti patogeni (batteri, rickettsie, spirochete, tripanosomi, plasmodi) per un periodo di tempo talvolta abbastanza lungo (ad es., 60 giorni nel caso del *Mycobacterium tuberculosis*); pur mancando per tutti questi agenti la possibilità di evolvere finché sono nella sanguisuga, è possibile, e in qualche caso è stata dimostrata, una trasmissione meccanica di essi.

H. troctina, lunga da 8 a 20 cm e larga 1-1,5 cm, ha il dorso di colore verde-vivo con 6 file di macchioline nere bordate di arancione e il ventre con bande marginali a zig-zag. È una specie di origine nordafricana, che si trova anche in Francia e in Italia (Sardegna).

V. anche: ANELLIDI (I, 1809); SANGUISUGIO.

MARCELLO RICCI

HIS, FASCIO DI: v. CIRCOLATORIO APPARATO (III, 2307; 2308; 2313); CUORE (IV, 1658); MIOCARDIO.

HISTOPLASMA GENERE

Il genere *Histoplasma* Darling, 1906, è un fungo fortemente patogeno che determina gravi micosi sistemiche, diffuse prevalentemente nell'America meridionale e settentrionale (v. ISTOPLASMOSI). Attualmente si riconoscono in questo genere due specie: *H. capsulatum*, Dar., diffuso, come abbiamo detto, nelle Americhe, e *H. duboisii*, diffuso prevalentemente in Africa. È un fungo geofilo che si può trovare facilmente nel suolo, specie se questo è contaminato da feci di animali, o nei nidi di uccelli. Si coltiva agevolmente nei comuni terreni di coltura (agar-glicosio-peptone). È un fungo dimorfico, ossia in coltura pura (a 27 °C) le colonie sono rappresentate da ife miceliali che portano lateralmente conidi di due tipi; *in vivo*, oppure se coltivato a 37 °C, assume un aspetto levuliforme, caratterizzato cioè da cellule isolate gemmanti.

In laboratorio deve essere isolato con tutte le precauzioni del caso.

ANTONIO TONOLO

HLA

SOMMARIO

Sistema HLA (col. 1022): *Definizione, cenni storici e generalità.* - Regione HLA. - Antigeni del sistema HLA. - Aspetti clinici della tipizzazione HLA (col. 1028): HLA e trapianti. - HLA e malattia. - HLA e accertamento della paternità - HLA ed emotrasfusioni.

Sistema HLA

Definizione, cenni storici e generalità

Con la sigla HLA (v. sotto) viene attualmente designata una particolare regione del genoma umano, o complesso sistema poligenico, responsabile del controllo di numerose specificità antigeniche, solo in parte definite, tra le quali primaria importanza rivestono, al momento, gli antigeni di istocompatibilità.

L'impulso agli studi che hanno condotto alla precisazione delle caratteristiche e del significato biologico del sistema HLA nacque con l'identificazione da parte di Dausset (1958), e successivamente di Van Rood (1964) e di Payne e coll. (1964), di alcune specificità antigeniche situate sulla membrana leucocitaria e geneticamente controllate. Le sempre più numerose acquisizioni sull'argomento (favorite dall'introduzione di nuove tecniche quale quella di microinfocitotossicità di Terasaki e McLelland, 1964), assunsero un particolare rilievo quando divenne evidente che le specificità antigeniche individuate sui leucociti rappresentavano antigeni di istocompatibilità e appartenevano ad un sistema genetico, provvisoriamente denominato da Dausset Hu-1 e successivamente indicato, per convenzione internazionale, con la sigla HL-A (da *Human Leucocyte-system A*).

Nel periodo dal 1964 al 1975, anno in cui la denominazione del sistema venne cambiata da HL-A in HLA, in occasione degli Workshops internazionali sull'istocompatibilità (*Histocompatibility Testing* 1965-1977), altri loci vennero identificati nell'ambito di quello che era ormai divenuto il maggiore sistema di istocompatibilità (MHC: *Major Histocompatibility Complex*) dell'uomo.

Negli stessi anni, d'altra parte, il riscontro di frequenti associazioni tra particolari antigeni del sistema HLA e determinate affezioni, aprì nuove prospettive allo studio di tale sistema, il quale, oltre a fornire preziosi dati per la valutazione della sopravvivenza o del rigetto dei trapianti, s'impose all'interesse degli studiosi quale *marker* genetico della suscettibilità-resistenza nei confronti di numerose malattie.

Le analogie esistenti tra l'MHC dell'uomo e i sistemi analoghi di altre specie animali, quali il sistema H-2 del topo, suggerirono peraltro la possibilità che anche nell'uomo a tale regione spettasse un compito particolarmente complesso quale quello della regolazione qualitativa e quantitativa della risposta immune (v. ISTOCOMPATIBILITÀ). La dimostrazione durante il VII Workshop Internazionale di Istocompatibilità svoltosi ad Oxford nel 1977 di antisieri capaci di reagire con alloantigeni dei linfociti B (v. sotto) analoghi agli antigeni Ia (*I region-associated*) del topo, costituisce uno degli esempi più validi delle nuove prospettive che si aprono nello studio dell'HLA e che rendono oggi ancor più attuale la definizione di «protagonista dell'immunologia» che Ceppellini ha voluto dare a questo complesso sistema.

Dopo brevi cenni sulle caratteristiche della regione HLA e dei suoi prodotti (più diffusamente trattati sotto l'esponente ISTOCOMPATIBILITÀ [v.]), verranno principalmente trattati alcuni aspetti relativi all'importanza clinica della tipizzazione HLA, con particolare riguardo ai rapporti esistenti tra antigeni del sistema HLA e malattie.

Regione HLA

La regione HLA è posta sul braccio corto del cromosoma 6. Viene calcolato che essa rappresenti ca. 1/1000 dell'intero genoma umano e che possa contenere fino a 1000 geni.

Nell'ambito della regione HLA vengono attualmente localizzati quattro loci riferibili al MHS dell'uomo: il locus HLA-A (già 1° locus o LA nella vecchia terminologia), il locus HLA-B (già 2° locus o FOUR), il locus HLA-C (già 3° locus o AJ) e il locus HLA-D (già locus MLC o *Mixed Lymphocyte Culture*).

Studi condotti su famiglie hanno dimostrato che i geni dei quattro loci del sistema HLA non segregano indipendentemente, ma che la loro trasmissione avviene *in blocco*, ossia che ciascuno dei genitori trasmette l'insieme dei quattro geni presenti su uno stesso cromosoma (aplotipo). Eccezione a questa regola è rappresentata dal fenomeno di ricombinazione in cui, in seguito a *crossing-over*, vengono trasmessi geni posti su cromosomi omologhi (fig. 1). Va ricordato che la frequenza del fenomeno di ricombinazione viene utilizzata per stabilire la distanza esistente tra due loci.

Il sistema costituito dai geni ai loci A, B, C e D presenta uno spiccato polimorfismo genetico; sulla base di una delle più recenti trattazioni sull'argomento infatti, 19 alleli possono essere rappresentati al locus A, 26 al B, 6 al C, 8 al D (Bodmer e Thomson, 1977).

Poiché ciascun allele codifica per uno specifico antigene con il principio della codominanza (ossia entrambi gli alleli allo stesso locus posti su cromosomi omologhi vengono espressi fenotipicamente) ne risulta un'estrema variabilità del sistema. Sulla base delle possibili combinazioni è stato infatti calcolato che nella popolazione caucasica si rendano possibili 26.676 aplotipi, 355.817.826 genotipi e 33.194.624 fenotipi (Bodmer e Thomson, 1977).

Va rilevato che, in relazione alle sempre nuove acquisizioni che emergono dagli studi sierologici in corso sull'argomento presso molti laboratori, il numero di specificità conosciute tende continuamente a modificarsi e nuovi antigeni sono stati già riportati (tab. 1).

Oltre ai loci HLA-A, B, C e D, nella regione HLA hanno sede anche i geni che controllano altri antigeni, tra cui alcune componenti del sistema complementare (C2, C4, e Bf; fig. 2).

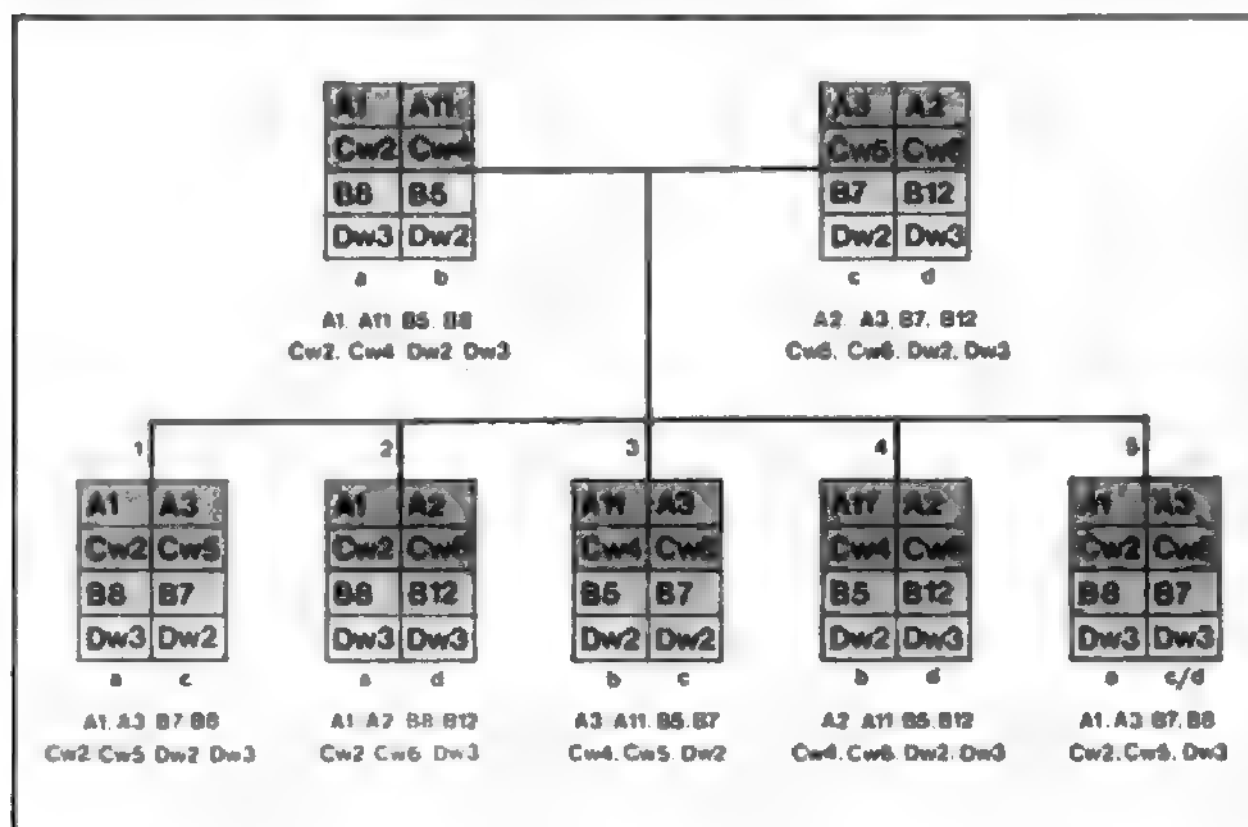


Fig. 1. Esempio di trasmissione degli antigeni HLA. I figli n. 1, 2, 3 e 4 rappresentano le quattro possibili combinazioni degli aplotipi presenti nel padre (a, b) e nella madre (c, d). Nel figlio n. 5 è avvenuto un fenomeno di ricombinazione per un *crossing-over* nella madre tra i geni ai loci A, B, C e il gene al locus D. I figli 1 e 5 risultano HLA SD-identici ma D-diversi, mentre i figli 1 e 4 sono D-identici ma A, B e C-diversi. Poiché tutti i geni presenti nel genotipo si esprimono fenotipicamente, la tipizzazione tessutale (riportata in basso per ciascun soggetto) rivelerà la presenza di otto specificità per il padre, la madre e i figli n. 1 e 4, di sole 7 specificità nei figli 2, 3 e 5 che presentano lo stesso allele al locus D. Il mancato riscontro di una specificità di una serie, tuttavia, non indica necessariamente la presenza di due alleli uguali ad un locus nel genotipo, dato il frequente riscontro di *blanks*, ossia di specificità non riconoscibili con gli antisieri disponibili.

TAB. I. ELENCO DELLE SPECIFICITÀ ANTIGENICHE HLA (VII Histocompatibility Workshop, Oxford, 1977)

HLA-A	HLA-B		HLA-C	HLA-D	HLA-DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Bw42	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DRw1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Bw44	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DRw2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Bw45	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DRw3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Bw46	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DRw4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-Bw47	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DRw5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Bw48	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Bw49		HLA-Dw7	HLA-DRw7
HLA-Aw23	HLA-Bw16	HLA-Bw50		HLA-Dw8	
HLA-Aw24	HLA-B17	HLA-Bw51		HLA-Dw9	
HLA-A25	HLA-B18	HLA-Bw52		HLA-Dw10	
HLA-A26	HLA-Bw21	HLA-Bw53		HLA-Dw11	
HLA-A28	HLA-Bw22	HLA-Bw54			
HLA-A29	HLA-B27				
HLA-Aw30	HLA-Bw35				
HLA-Aw31	HLA-B37				
HLA-Aw32	HLA-Bw38				
HLA-Aw33	HLA-Bw39				
HLA-Aw34	HLA-B40				
HLA-Aw36	HLA-Bw41				
HLA-Aw43					
	HLA-Bw4				
	HLA-Bw6				

Gli antigeni contrassegnati con il solo numero arabo sono chiaramente definiti e riconosciuti dalla WHO; quelli la cui sigla presenta il w (workshop), attendono ancora conferma ufficiale.

Recenti osservazioni tendono inoltre a identificare in corrispondenza del locus D alcuni geni responsabili del controllo di alloantigeni leucocitari posti sui linfociti B e analoghi agli antigeni Ia (*I region-associated*) del topo. La verifica di tale analogia tra MHS dell'uomo e H-2 del topo rende peraltro ancor più suggestiva e attuale l'ipotesi che anche nell'uomo, come già dimostrato per il topo, i geni responsabili del riconoscimento e della risposta ad antigeni *not-self* (geni *Ir* o *Immune response* e geni *Is* o *Immune suppression*) abbiano sede in tale regione.

V. anche: ISTOCOMPATIBILITÀ.

Antigeni del sistema HLA

1. **Antigeni HLA.** — Sebbene con il termine « antigeni del sistema HLA » debbano essere indicate, sulla base di quanto riferito, tutte le specificità antigeniche controllate da geni situati nella regione HLA, tale denominazione viene abitualmente riferita, in maniera restrittiva, ai soli

antigeni codificati dagli alleli ai loci A, B, C e D. Gli antigeni HLA A, B e C sono rappresentati sulla membrana cellulare di tutte le cellule nucleate dell'organismo (e delle piastrine) di cui costituiscono ca. il 5% dell'intera quota proteica.

Gli antigeni HLA-DR hanno, invece, una rappresentazione più ristretta sulle membrane cellulari, essendo presenti sui linfociti B e sui monociti, ma non sui linfociti T e su altri tipi di cellule quali fibroblasti e neuroblasti (Barnstable e coll., 1977).

Nella tab. I vengono riportate le specificità antigeniche riconosciute nella più recente classificazione ufficiale (VII Histocompatibility Workshop, Oxford, 1977).

La frequenza con cui i vari antigeni vengono riscontrati varia in rapporto alle diverse nazioni e ai gruppi etnici studiati. Le specificità più frequenti in Italia (secondo i dati del VI Histocompatibility Workshop) sono rappresentate dagli antigeni: A2 (45%), Aw19 (38%), B5 (20%), Bw35 (25%), Cw4 (26%).

Gli antigeni HLA vengono distinti in sierodefinibili (SD) e linfocitodefinibili (LD) in relazione alle modalità tecniche con cui attualmente vengono posti in evidenza.

Gli antigeni codificati dai loci A, B e C sono *antigeni sierodefinibili* in quanto vengono identificati mediante l'impiego di alloantisieri.

I metodi più comunemente usati per la loro rilevazione sono rappresentati dal test di microlinfocitotossicità di Terasaki e McLelland (1964) e da quello di citotossicità di Kissmeyer e Nielsen (1967) nei quali i linfociti del soggetto da tipizzare vengono cimentati con un *panel* di antisieri ottenuti da donne plurigravide o da soggetti politrasfusi o immunizzati con trapianti cutanei o con sospensioni leucocitarie. Il test è positivo in presenza di lisi linfocitaria svelabile mediante coloranti sopravvitali, fluoresceina diacetato o cromo radioattivo.

Va rilevato che, poiché ciascun antigene possiede in realtà più determinanti antigenici, alcuni « privati » — specifici per determinati antisieri — altri « pubblici » — riconosciuti cioè da più antisieri —, è frequente il riscontro di reazioni crociate che rendono particolarmente complesse le tipizzazioni sierologiche.

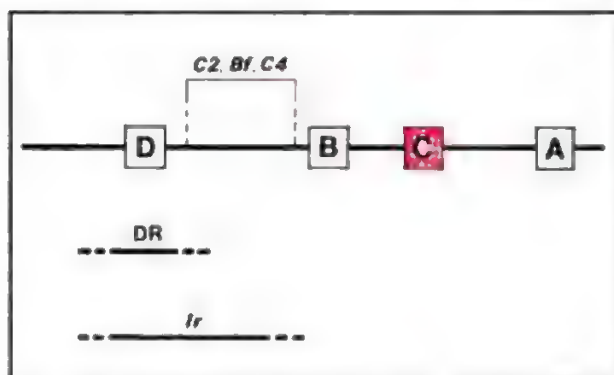


Fig. 2. Rappresentazione schematica della regione HLA. Per il significato dei simboli e per le note esplicative, cfr. testo (Da Payne, modificata).

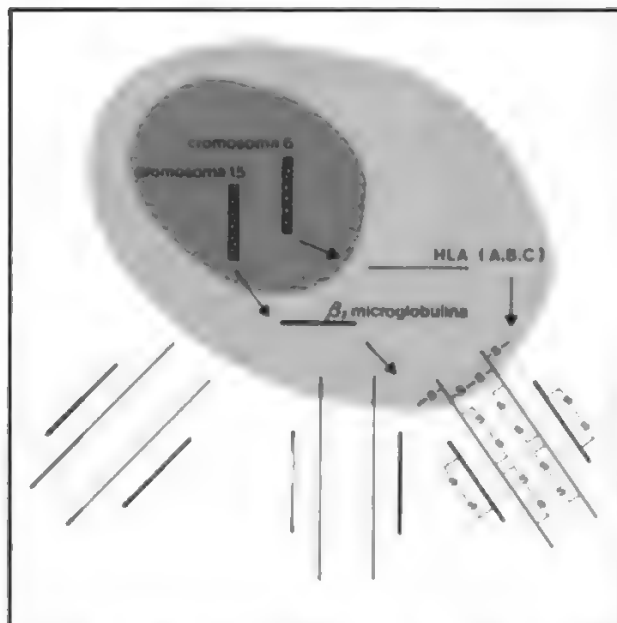


Fig. 3. Rappresentazione schematica della struttura delle specificità antigeniche controllate dai loci A, B e C e del loro turnover a livello cellulare. (Da Clerici, modificata e ridisegnata).

Tra le altre metodiche impiegate per la tipizzazione degli antigeni SD, attualmente poco usato è il test di fissazione del complemento, che utilizza come substrato da tipizzare le piastrine in luogo dei linfociti, mentre particolarmente sensibile, anche se più complessa, si è rivelata la più recente metodica di «interazione linfocitolitica tra anticorpi e linfociti» (LALI: *Lymphocyte Antibody Lymphocytolytic Interaction*; Trinchieri e coll., 1973).

Da un punto di vista biochimico, gli antigeni sierodefinibili sono costituiti da glicoproteine e risultano formati da due subunità non collegate da legami covalenti: una catena pesante, costituita da tre *domains* (v. IMMUNOGLOBULINE), di ca. 43.000 dalton, codificata dalla regione HLA e specifica per ciascun *locus*; una catena leggera, rappresentata da una β -microglobulina di ca. 12.000 dalton, comune alle varie specificità e codificata dal cromosoma 15. Le specificità HLA sono fissate alla superficie cellulare mediante la catena pesante e si rinnovano costantemente in un periodo di ca. 6 h, passando successivamente nell'ambiente extracellulare e quindi nel plasma e nelle urine (fig. 3).

Gli antigeni del *locus* D sono detti linfocitodefinibili in quanto il loro riconoscimento è avvenuto mediante colture miste leucocitarie (MLC: *Mixed Lymphocyte Culture*).

In particolare uno dei metodi attualmente più usati per la loro identificazione è rappresentato dal «One way MLC test» secondo Bach e Voynow (1976) nel quale le cellule del soggetto da tipizzare (*responder*) sono poste in contatto con cellule «tipizzanti» (*stimulator*) omozigoti per il *locus* D, pretrattate con mitomicina C per inibire la blastizzazione.

Un'altra metodica impiegata per mettere in evidenza le specificità LD e rappresentata dal *Primed Lymphocyte Typing* (PLT) che prevede l'impiego di cellule già coltivate in coltura mista in presenza di determinanti conosciuti e che è basata pertanto sul riconoscimento di un'eventuale risposta secondaria.

Tali metodiche appaiono tuttavia particolarmente complesse e spesso forniscono risultati di incerta interpretazione.

Particolare interesse riveste pertanto la recente dimostrazione di marcate correlazioni tra antigeni del *locus* D e allo-

antigeni dei linfociti B. Gli studi in corso sull'argomento potranno forse rendere possibile, nel prossimo futuro, l'identificazione sierologica anche per tale gruppo di specificità.

2. Alloantigeni dei linfociti B o antigeni HLA-DR (D-Related). - Costituiscono una serie di antigeni di recente individuazione, posti sulla membrana dei linfociti B ma non delle piastrine; il loro significato biologico deve essere ancora definito. Nell'ambito di tale gruppo vengono attualmente riconosciute 7 specificità. È stato affermato che tali antigeni rappresenterebbero prodotti di geni analoghi ai geni *Ia* del topo.

L'identificazione delle specificità dei linfociti B viene effettuata mediante metodiche di linfocitotossicità, immunofluorescenza, citotossicità mediata da anticorpi e inibizione della blastizzazione in coltura mista utilizzando antisieri di donne plurigravide o di soggetti politrasfusi o immunizzati con cellule B (previo adsorbimento su piastrine per allontanare gli anticorpi rivolti verso gli antigeni dei loci A, B e C).

Sono in corso studi rivolti all'identificazione biochimica di tali specificità antigeniche. Secondo Snary e coll. (1977), gli antigeni HLA-DR sarebbero privi della frazione β -microglobulinica e costituiti da due polipeptidi a p. m. rispettivamente, 28.000 e 33.000.

3. Fattori del complemento. - Studi familiari hanno dimostrato che i livelli sierici di alcune frazioni complementari umane sono controllati da geni che segregano con altre componenti del sistema HLA. I fattori del complemento regolati da tale sistema appartengono sia alla via classica (C2 e C4) che alla via alternativa (*B factor* [Bf] o proattivatore del C3). Non sembra che i livelli del C8 siano, come ritenuto in passato, sotto il controllo della regione HLA.

Aspetti clinici della tipizzazione HLA

Le numerose acquisizioni derivate dagli studi, di ordine prevalentemente biologico, sul sistema HLA hanno condotto ad interessanti prospettive nel campo clinico-pratico, delineando un settore d'indagine e di applicazione di comune interesse per biologi, genetisti e clinici.

Tale settore, dapprima limitato ai soli trapianti d'organo, tende oggi ad estendersi, in relazione principalmente alle osservazioni sui rapporti esistenti tra HLA e malattie, a numerose branche della medicina clinica.

L'estremo polimorfismo del sistema ha fornito, peraltro, nuove applicazioni nell'ambito della medicina legale, con riferimenti soprattutto ai problemi di accertamento o esclusione della paternità.

HLA e trapianti

Il sistema HLA rappresenta il maggiore sistema di istocompatibilità dell'uomo. L'esistenza pertanto, tra donatore e ricevente, di identità per gli antigeni codificati da tale sistema, costituisce un fattore di primaria importanza per l'esito favorevole di un trapianto d'organo.

La speranza tuttavia che con la tipizzazione HLA si potessero superare completamente i problemi relativi al rigetto dei trapianti, non ha trovato tuttora pratica attuazione, soprattutto per quanto riguarda i trapianti di organo tra individui non imparentati.

Le perplessità tuttora esistenti sull'argomento sembrano derivare in gran parte dalle non conclusive conoscenze tuttora esistenti sui meccanismi immunologici responsabili del fenomeno di rigetto nonché, soprattutto, sui rapporti esistenti tra tali meccanismi e i prodotti dei diversi geni del sistema HLA.

Rinviamo alle voci ISTOCOMPATIBILITÀ e TRAPIANTI

per una più diffusa trattazione dello stato attuale delle conoscenze sull'argomento e del significato della tipizzazione HLA in relazione a diversi trapianti d'organo, ci si limiterà in questa sede ad alcune considerazioni di ordine generale.

Per quanto riguarda gli antigeni sierodefinibili (loci A, B e C) può essere affermato che il riscontro di una diversità tra antigeni del donatore e antigeni del ricevente costituisce senza dubbio un fattore prognostico sfavorevole per l'esito del trapianto. Il riscontro di una reazione positiva dovuta ad anticorpi anti-HLA è seguito, infatti, da rigetto iperacuto nell'80% dei casi; il trapianto renale tra fratelli diversi per due aplotipi HLA, inoltre, ha una prognosi sfavorevole eguale a quella da cadavere HLA-incompatibile.

L'esistenza di un'identità per gli antigeni HLA-SD, d'altra parte, non appare, di per sé sufficiente a garantire l'esistenza di un'istocompatibilità tra donatore e ricevente non imparentati, anche se esiste una chiara correlazione tra grado di identità HLA e percentuale di successo del trapianto.

Studi prospettici condotti in soggetti sottoposti a trapianto renale da cadavere hanno infatti dimostrato che la sopravvivenza a distanza di 6 anni in soggetti HLA-identici per le specificità A e B è solo del 65%, nei confronti del 30% osservato in soggetti HLA-incompatibili rispetto alle stesse specificità; nei soggetti HLA-identici per un solo aplotipo la percentuale di sopravvivenza risulta intermedia.

Nei soggetti imparentati l'accertamento di un'identità per le specificità HLA-SD appare di maggiore rilievo ai fini di un giudizio prognostico sugli esiti di un trapianto in quanto, in questo caso, all'identità tra gli HLA A e B corrisponde frequentemente un'identità dell'intera regione HLA. Nei gemelli HLA-identici la percentuale di successo di un trapianto renale è infatti del 95% pari a quella osservabile in gemelli monozigoti.

Un ruolo di maggiore importanza per la formulazione di un giudizio di istocompatibilità sembra debba essere riservato agli antigeni HLA linfocitodefinibili. La sopravvivenza di trapianti cutanei in soggetti identici per il locus D ma diversi per le specificità HLA A e B appare infatti maggiore di quella osservata in soggetti HLA A e B identici ma differenti per l'HLA-D. Va tuttavia rilevato che l'esistenza di un'identità per le specificità HLA A, B e C rende migliore la prognosi di trapianti tra soggetti con MLC positiva (e perciò differenti per il locus D; fig. 4).

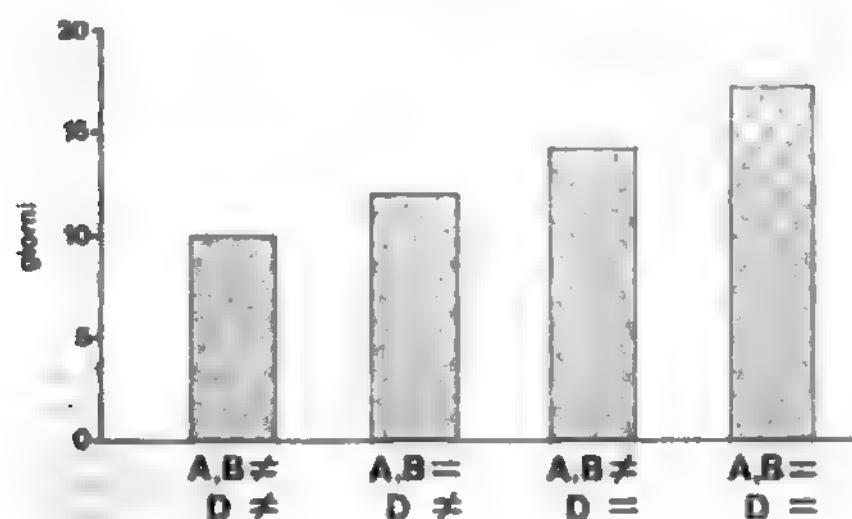


Fig. 4. Sopravvivenza di trapianti cutanei in relazione a differenti situazioni d'istocompatibilità tra donatore e ricevente. (Dati di Koch e coll. e di Blussé e coll. riportati da Dausset e Fradelizi).

Tale fenomeno è stato attribuito al differente ruolo svolto dai diversi prodotti del sistema HLA nei meccanismi di rigetto. Agli antigeni del locus D sarebbe correlato il riconoscimento delle specificità antigeniche non compatibili, con conseguente attivazione di cloni linfocitari T ad attività citotossica. I prodotti controllati dai loci A, B e C rappresenterebbero invece le specificità antigeniche «bersaglio» che, se differenti tra ricevente e donatore, sono responsabili dell'aggressione citotossica da parte dei linfociti T attivati.

Lo studio degli eventi, che secondo tale ipotesi interpretativa si verificherebbero *in vivo*, può essere effettuato *in vitro* mediante il test di linfolisi mediata da cellule (CML; Cell Mediated Lympholysis) che viene pertanto diffusamente impiegato nella pratica clinica.

Il test è basato su due fasi successive. Nella prima fase, che consiste in una *one-way MLC*, i linfociti del ricevente vengono posti a contatto con i linfociti del donatore previamente trattati con mitomicina C per impedirne la blastizzazione.

L'esistenza di una diversità per gli antigeni HLA-D sarà seguita dalla attivazione dei linfociti del ricevente con formazione di cloni ad attività *killer*.

Nella seconda fase i linfociti così attivati vengono posti in contatto con altri linfociti del donatore marcati con ^{51}Cr e previamente stimolati con fitoemoagglutinina.

L'esistenza di differenze per le specificità HLA A, B e C sarà seguita da una linfolisi dei linfociti del ricevente svelabile mediante la determinazione di cromo radioattivo liberato.

Del tutto recentemente, inoltre, è stato segnalato che anche la presenza nel ricevente di anticorpi rivolti verso gli alloantigeni dei linfociti B del donatore costituisce un fattore prognostico sfavorevole per la sopravvivenza dei trapianti.

Sulla base di quanto riferito risulta pertanto evidente che i fenomeni di sopravvivenza o di rigetto di un trapianto, come d'altra parte quelli di *graft versus host*, sono sotto il controllo dell'intera regione HLA e che quindi il giudizio di istocompatibilità attende tuttora il conforto di ulteriori conoscenze sui prodotti di tale sistema e sul loro significato biologico.

HLA e malattia

Nel 1967 Amiel riportava che, nei pazienti affetti da morbo di Hodgkin, la specificità antigenica allora denominata 4c poteva essere riscontrata con una frequenza maggiore, in maniera statisticamente significativa, di quella dimostrabile in una popolazione sana di controllo.

L'osservazione, che peraltro non appare oggi confermata, dava l'impulso a numerosi altri studi volti a precisare l'esistenza di eventuali associazioni tra antigeni di istocompatibilità e alcune condizioni morbose, analogamente a quanto già in precedenza osservato per altri antigeni presenti a livello delle cellule ematiche, quali gli antigeni del sistema ABO.

I risultati conseguiti nell'indagine sperimentale — i quali dimostravano che, nel topo, il sistema di istocompatibilità appariva correlato allo stato di «suscettibilità-resistenza» nei confronti di vari agenti morbosi, prevalentemente di natura virale — contribuivano, d'altra parte, a fornire a tali studi una base speculativa ben più significativa del puro rilievo statistico.

Il primo *Simposio Internazionale su HLA e malattia*, svoltosi a Parigi nel 1976, ha consentito una valutazione sintetica dei risultati conseguiti in dieci anni di ricerca in tale settore.

L'approfondita rassegna fatta da Svegaard e Ryder di oltre trecento pubblicazioni ha permesso di documentare l'esistenza di significative associazioni con specifici anti-

geni HLA per ben 66 delle 147 condizioni morbose studiate.

Al di là tuttavia dei dati numerici riferiti, soggetti ad un tumultuoso aumento per il diffuso e crescente interesse per l'argomento esistente in ogni parte del mondo, gli studi su HLA e malattia suggeriscono oggi utili indicazioni di ordine speculativo e clinico-pratico.

Va tuttavia rilevato che i risultati finora conseguiti, talora contraddittori, non consentono considerazioni conclusive sulla reale esistenza di alcune delle associazioni descritte e che, soprattutto, non appare tuttora ben definito il significato biologico di tali associazioni, con particolare riferimento all'eventuale ruolo patogenetico svolto dai prodotti della regione HLA.

Modalità di studio. - Lo studio dell'eventuale esistenza di specifiche associazioni tra antigeni del sistema HLA e malattie può essere effettuato secondo due principali modalità: studi popolazionistici e studi familiari.

1. **Studi popolazionistici:** costituiscono la metodologia più largamente impiegata e consistono nel valutare la frequenza di particolari antigeni di istocompatibilità in un gruppo omogeneo di pazienti affetti da una determinata affezione, confrontando quindi le frequenze riscontrate con quelle desunte dalla tipizzazione di un gruppo comparabile di soggetti sani non imparentati. I risultati conseguiti vengono sottoposti ad analisi statistica, rappresentata abitualmente dal test di Fisher o dalla determinazione del χ^2 .

Poiché tale significatività varia in relazione al numero di specificità antigeniche studiate, è opportuno prendere in considerazione anche tale dato, «correggendo» opportunamente il p trovato (p corretto).

Particolarmente utile risulta anche la determinazione della «forza» dell'associazione mediante il calcolo del *rischio relativo*, un valore numerico che indica il rapporto tra la frequenza con cui l'affezione in esame si presenta nei soggetti con una determinata specificità nei confronti di quella con cui la stessa affezione si manifesta in soggetti con altre specificità antigeniche. Il rischio relativo può essere calcolato in base alla formula:

$$RR = \frac{a d}{b c}$$

dove *a* e *b* rappresentano il numero di pazienti rispettivamente con e senza una determinata specificità antigenica, e *c* e *d* i corrispondenti controlli.

Valori di rischio relativo superiori a 1 (associazioni positive) indicano pertanto che l'antigene di istocompatibilità in esame risulta associato ad una maggiore «suscettibilità» alla malattia, mentre valori inferiori ad 1 (associazioni negative) a condizioni di «resistenza».

Con particolari formule (Woolf, Haldane) è possibile integrare i risultati di studi differenti pervenendo così a stime combinate di rischio relativo per una determinata malattia.

Gli studi popolazionistici, sebbene utili e indicativi, possono tuttavia dar luogo a conclusioni inesatte, e pertanto contraddittorie, in relazione soprattutto allo scarso numero di osservazioni sulle quali viene basata l'analisi statistica o a differenze di età, sesso o gruppo etnico di appartenenza del campione studiato. Tale metodologia, inoltre, consente di fare riferimento soltanto ad «associazioni genetiche» ma non a «legami genetici» (Dausset, 1976).

Un altro metodo di studio delle associazioni tra antigeni HLA e malattie, basato su indagini di tipo trasversale, è quello che prevede la determinazione delle frequenze con cui i vari antigeni di istocompatibilità si presentano in popolazioni a differente morbilità per l'affezione in esame.

Tale metodologia non risulta peraltro particolarmente dimostrativa, se non quale indagine complementare per confermare l'esistenza di associazioni prospettabili in base a studi popolazionistici.

2. **Studi familiari:** sono basati sulla tipizzazione di famiglie in cui più membri risultano affetti da una determinata affezione. Gli studi familiari consentono di stabilire, anche con un basso numero di osservazioni, l'esistenza di eventuali rap-

porti tra determinati antigeni o aplotipi HLA e la suscettibilità alla malattia nonché il carattere (dominante o recessivo) con cui tale suscettibilità si trasmette.

Gli studi familiari si rendono peraltro possibili solo per affezioni con carattere di spiccata familiarità e richiedono lo studio di nuclei familiari sufficientemente numerosi.

Associazioni. - Le malattie per le quali è stata finora descritta l'esistenza di significative associazioni positive con specificità del sistema HLA rispondono, da un punto di vista generale, ad alcune precise caratteristiche che hanno consentito a Dausset (1977) di prospettare l'esistenza di un *identikit* comune: sono ad etiologia sconosciuta, anche se spesso viene supposto l'intervento di agenti infettivi, prevalentemente virali; non presentano una patogenesi tuttora nota; sono molto spesso ereditarie ma a bassa penetranza (probabilmente per l'esistenza di meccanismi di controllo genetico polifattoriale o poligenici) con trasmissione nell'ambito familiare che non segue le classiche leggi mendeliane; mostrano, dal punto di vista clinico, un decorso subacuto o più spesso cronico che non influenza abitualmente la prognosi *quoad vitam* prima dell'età adulta (con conseguente scarso «nullo potere selettivo»); sono caratterizzate da molteplici anomalie immunologiche quali, soprattutto, la presenza di lesioni istologiche d'infiltrazione linfoplasmacellulare e di anomalie sierologiche con elevati titoli anticorpali o autoanticorpali.

Accanto alle caratteristiche comuni descritte è inoltre possibile riconoscere alcune peculiarità correlate alle differenti serie antigeniche cui la malattia si presenta associata (Dausset, 1977). Mentre infatti per le associazioni con antigeni del *locus A* le indicazioni sono scarse (ove si eccettui l'associazione tra HLA-Aw24 e sclerodermia), suggestiva risulta invece l'analisi delle forme morbose per cui è stata riscontrata un'associazione con antigeni appartenenti rispettivamente ai *loci B, C e D*.

Le malattie associate ad antigeni della serie B (di cui sono tipici esempi la spondilite anchilosante, la malattia di Reiter, il morbo di Behçet, etc.) sono abitualmente familiari a penetranza incompleta e trasmissione di tipo dominante; colpiscono prevalentemente soggetti di sesso maschile; pur essendo ad etiologia sconosciuta, presentano spesso caratteristiche patogenetiche o cliniche che depongono per la possibile importanza di agenti infettivi batterici; non presentano abitualmente anomalie immunologiche particolarmente significative.

Per tali forme viene spesso prospettata la possibilità che gli stessi prodotti della regione HLA intervengano, più o meno direttamente, nel determinismo della malattia.

Le condizioni morbose associate ad antigeni del *locus C* presentano una familiarità spiccata e penetranza pressoché completa. Non esiste predominanza legata al sesso. L'etiopatogenesi non può essere ricondotta all'effetto diretto o indiretto dei prodotti del *locus C* ma a quello di mutazioni patologiche di geni diversi, posti nella stessa regione o in prossimità di essa. Tipici esempi di tali tipi di associazioni sono le malattie caratterizzate da deficit delle frazioni C2 (alcune forme di lupus eritematoso sistemico), o C4 del complemento e forse i casi familiari descritti di allergopatie con iperproduzione di IgE.

Le associazioni con antigeni del *locus D* e con alloantigeni dei linfociti B sono quelle che forse presentano le caratteristiche più peculiari. In tali condizioni esiste una spiccata familiarità con penetranza incompleta. Il sesso preferito è quello femminile. Il ruolo etiopatogenetico degli agenti virali e di meccanismi (auto)immunologici è preminente e consente di prospettare l'ipotesi che l'associazione dipenda da un disordine della risposta immuno-

logica dovuto ad anomalie dei geni *Ir* o *Is* in *linkage-disequilibrium* con geni del locus D (v. sotto: *significato biologico delle associazioni*).

A tale gruppo appartengono infatti numerose malattie a prospettabile o certa patogenesi autoimmune, quali alcune forme di diabete mellito giovanile, il morbo di Basedow, il morbo di Addison, la sindrome di Sjögren, l'epatite cronica attiva autoimmune, l'artrite reumatoide, forse il lupus eritematoso sistemico, il morbo celiaco, la miastenia grave, etc.

Con riferimento alle singole associazioni finora descritte, la maggior parte dei dati attualmente disponibili si riferisce ad associazioni positive desunte da studi popolazionistici, anche se alcune associazioni prospettate sulla base di studi familiari (quali quelle tra HLA e psoriasi, HLA e spondilite anchilosante, HLA e allergia a particolari allergeni) costituiscono tuttora gli esempi di maggiore interesse e significato biologico.

La tab. II presenta alcune delle associazioni riportate in letteratura limitatamente alla popolazione caucasica e

sulla base di indagini particolarmente probative o diffusamente confermate.

Procedendo ad un'analisi delle associazioni descritte, con riferimento alle differenti branche della medicina clinica, è possibile rilevare che i risultati più significativi sono stati conseguiti nel settore della *reumatologia*.

L'HLA-B27 rappresenta senza dubbio l'antigene principale in tale settore essendo presente nel 90% ca. dei pazienti con spondilite anchilosante e nel 75% ca. di quelli con morbo di Reiter. L'HLA-B27 è stato inoltre riscontrato con una frequenza significativamente più elevata di quella con cui si presenta nella popolazione sana caucasica (8% ca.) anche in corso di alcune artriti (psoriatriche, da *Yersinia*, da *Salmonella*), nella sindrome della *frozen shoulder*, nonché in pazienti con uveite anteriore acuta, affezione spesso associata a malattie reumatologiche.

La sindrome di Sjögren, in analogia con altre affezioni autoimmuni, presenta una marcata associazione con B8 e Dw3 mentre meno significative appaiono le associazioni con antigeni A, B, C e D descritte per le altre due affe-

TAB. II. ASSOCIAZIONI TRA ANTIGENI HLA E MALATTIE

(Dati desunti da Svejgaard e Ryder, 1977)

Malattia	Antigene riscontrato	Frequenza percentuale nei malati	Rischio relativo	Malattia	Antigene riscontrato	Frequenza percentuale nei malati	Rischio relativo
Cardiologia				Gastroenterologia			
Malformazioni congenite cardiache	A2	80	4,92	Gastrite cronica atrofica	B7	37	2,55
Cardiopatie reumatiche	A2	46-55	1,68	Epatite cronica attiva autoimmune	B8	9-68	2,85
Dermatologia				Emocromatosi idiopatica	Dw3	68	6,80
Psoriasi	B13	2-34	4,67		A3	76-78	8,34
	B17	12-36	4,69	Nefrologia			
	Bw37	4-16	6,35	Rene policistico	B5	23-32	2,64
Penfigo	A10	10-61	2,80	Neurologia			
Dermatite erpetiforme	B8	58-87	8,74	Sclerosi multipla	B7	12-46	1,73
	Dw3	62-93	13,50		Dw2	47-70	4,30
Alopecia areata	B12	18-86	7,43	Miastenia grave	B8	18-31	4,40
Endocrinologia					Dw3	14-19	2,30
Diabete giovanile insulinodipendente	B8	19-55	2,42	Oculistica			
	B18	5-50	1,65	Uveite anteriore acuta	B27	37-58	9,43
	Bw15	2-26	1,89	Malattia di Behçet	B5	18-86	7,43
	Dw3	21	3,80	Neurite ottica	B7	27-29	1,58
	Dw4	19	3,50		Dw2	18-30	2,90
Morbo di Addison idiopatico	B8	20-69	3,88	Pneumologia			
Ipercorticosurrenalismo	Dw3	70	8,80	Alveolite fibrosante criptogenetica	B12	80	9,39
Morbo di Basedow	A1	49	2,45	Asbestosi	B27	18-27	3,69
	B8	25-47	2,34	Psichiatria			
Tiroidite subacuta	Dw3	52-54	4,40	Schizofrenia	A28	0-19	2,25
	Bw35	63-73	16,81	Psicosi maniacodepressiva	Bw16	0-14	2,29
Ematologia				Reumatologia			
Morbo di Hodgkin	A1	39	1,42	Spondilite anchilosante	B27	71-100	90,09
	B5	16	1,59	Sindrome di Reiter	B27	65-100	35,89
	B8	26	1,33	Sindrome di Sjögren	B8	38-58	3,15
	B18	13	1,85		Dw3	69	19,00
Leucemia linfatica acuta	A2	63	1,34	Lupus eritematoso sistemico	B5	11-34	1,83
Gastroenterologia				Artrite reumatoide	A2	49-67	1,45
Morbo celiaco	B8	45-89	8,63		B27	4-49	1,81
	Dw3	96	73,00		Dw4	45	3,90

La forza dell'associazione può essere ricavata dal rischio relativo riportato, mentre le frequenze percentuali dei vari antigeni nei pazienti rivestono importanza solo in rapporto a quelle presenti in soggetti sani di controllo (omesse nella tabella per motivi di semplicità).

zioni autoimmuni di competenza reumatologica: il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide. Del tutto recentemente, tuttavia, è stato prospettato che entrambe tali affezioni possano presentare marcate associazioni con antigeni DR (Panagi e Wooley, 1977; Reinertsen e coll., 1978).

Con riferimento poi all'artrite reumatoide, va rilevato il frequente riscontro di forme giovanili B-27 positive che, sulla base di alcuni studi di ordine prospettico, andrebbero ricollegate più alla spondiloartrite anchilosante che all'artrite reumatoide classica dell'adulto.

Gli studi finora condotti inducono ad escludere l'esistenza di associazioni significative per la febbre reumatica, per la gotta, per la condrocalcinosi e per la malattia di Paget.

Nel settore dell'*endocrinologia* i dati più significativi riguardano quelle affezioni (diabete mellito giovanile insulino-dipendente con anticorpi anti-insula pancreatica, morbo di Addison idiopatico, morbo di Basedow), per le quali è ammessa una patogenesi autoimmune. Tali endocrinopatie associano strettamente con gli HLA B8 e soprattutto Dw3 *markers* caratteristici di una intensa risposta anticorpale verso svariati antigeni e in particolare verso quelli d'organo. Va tuttavia rilevato che per la più tipica forse delle malattie endocrine autoimmuni, la tiroidite di Hashimoto, non è stato finora possibile dimostrare alcuna associazione.

L'assenza di associazioni significative rappresenta una caratteristica di altre endocrinopatie non autoimmuni (diabete mellito giovanile non autoimmune e dell'adulto, morbo di Addison tubercolare, etc.); ulteriori conferme sono necessarie per le associazioni descritte in pazienti affetti da ipercorticosurrenalismo e da tiroidite subacuta.

Anche nell'ambito della *gastroenterologia* gli antigeni di istocompatibilità B8 e Dw3 rappresentano le specificità più frequentemente interessate in associazioni positive, comparando nel 78% ca. dei casi di morbo celiaco e nel 68% ca. dei pazienti con epatite cronica attiva HB_sAg negativa. È interessante rilevare che la gastrite cronica atrofica, associata o meno ad anemia perniziosa, pur rientrando tra le principali forme autoimmuni organospecifiche, non presenta la tipica associazione con B8 e Dw3 ma risulta associata a B7, un antigene correlato a risposte (auto)anticorpali di modesta entità.

Gli studi condotti in pazienti affetti da stenosi pilorica, colite ulcerosa, malattia di Crohn, cancro del colon, appendicite acuta, cirrosi biliare primitiva ed epatite virale acuta non hanno dimostrato l'esistenza di associazioni significative.

L'*ematologia*, pur rappresentando il settore nel quale sono state riportate le prime osservazioni di associazioni tra antigeni HLA e malattie, non offre attualmente al riguardo dati di particolare rilievo. Per il morbo di Hodgkin (A1, B5, B8, B18) e per la leucemia linfatica acuta (A2, B12) sono state infatti descritte associazioni con rischio relativo di poco superiore all'unità mentre i linfomi non Hodgkin, gli altri tipi di leucemia, il mieloma multiplo, la porpora trombocitopenica idiopatica e le anemie emolitiche acquisite non sembrano presentare alcuna associazione.

Anche per quanto riguarda le *malattie infettive* finora studiate (lebbra, mononucleosi infettiva, rosolia, febbre mediterranea familiare, infezioni da *Haemophilus influenzae*, epatite virale e poliomielite anteriore acuta) i risultati ottenuti sembrano deludere le aspettative scaturite dai numerosi studi sperimentali che avevano posto in evidenza l'esistenza di chiare correlazioni tra antigeni di istocompatibilità del topo e suscettibilità-resistenza nei confronti

di diversi agenti infettivi. Un dato di un certo interesse al riguardo è tuttavia rappresentato dalla dimostrazione che il riscontro dell'antigene Bw41 è particolarmente frequente nei portatori sani di HB_sAg.

Le associazioni riportate nel settore dell'*allergologia* e dell'*immunologia clinica*, prescindendo dai dati relativi alle malattie autoimmuni e alla patologia da complessi, già esposti, costituiscono tuttora un argomento di difficile interpretazione e di larga discussione.

Il dato di maggiore rilievo al riguardo appare l'associazione tra deficit delle frazioni C2 e C4 del complemento e HLA-B18, Dw2 riscontrabile in alcuni casi di lupus eritematoso sistemico, di glomerulonefrite e di malattie dovute a immunoreazioni patologiche di I tipo.

Con riferimento a queste ultime affezioni, numerose indagini, di tipo prevalentemente familiare, sembrano indicare che anche la risposta reaginica nei confronti degli allergeni risulta, almeno in parte, correlata alla regione HLA.

In *dermatologia* associazioni significative sono riportate per il pemfigo (A10), la dermatite erpetiforme (B8, Dw3), il morbo di Behçet (B5), l'alopecia areata (B12), l'herpes labiale ricorrente (A1, B8), la psoriasi (B13, Bw17, Bw37 nella forma volgare, B27 nella forma pustolosa).

Risultati negativi sono stati invece ottenuti per la sclerodermia, la stomatite aftosa ricorrente, la dermatite atopica, la vitiligine, l'acne conglobata, il *lichen planus*, le cicatrici ipertrofiche e i cheloidi, la malattia di Hailey-Hailey.

In *oculistica*, oltre alle associazioni già riportate per l'uveite anteriore acuta (B27) e il morbo di Behçet (B5), i risultati di maggiore interesse si riferiscono alla sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (Bw22) e al glaucoma, limitatamente alle sole forme primarie ad angolo aperto (A3, B7, B12).

Nell'ambito della *neurologia* e della *psichiatria* associazioni significative sono state documentate per la miastenia grave (B8, Dw3), la sclerosi multipla (B7, Dw2), la poliomielite anteriore acuta (Bw16), la schizofrenia (A28, B5) e la psicosi maniacodepressiva (Bw16), mentre senza successo sono state studiate la panencefalite subacuta sclerosante, la sclerosi laterale amiotrofica, la neuromiopia da carenza di Vit. B₁₂, la corioretinite e la malattia di Eales.

I risultati finora conseguiti in *cardiologia* (malformazioni cardiache congenite, cardiopatie reumatiche, cardiopatia ischemica, ipertensione essenziale, aortite, malattia di Horton, tromboarterite obliterante), in *pneumologia* (alveolite fibrosante criptogenetica, alveoliti allergiche estrinseche, fibrosi cistica, sarcoidosi, asbestosi, tumori polmonari), in *nefrologia* (rene policistico, glomerulonefriti croniche), in *ginecologia* (cancro dell'utero), in *otorinolaringoiatria* (carcinoma nasofaringeo), in *odontoiatria* (parodontiti) e nel settore delle *malattie congenite* (sindrome di Down, spina bifida, labbro leporino e palatoschisi, malattia di von Willebrand) non hanno finora messo in evidenza l'esistenza di significative associazioni o necessitano di ulteriori conferme.

Significato biologico delle associazioni. - Il significato biologico delle associazioni tra antigeni HLA e malattie non è tuttora noto.

Poiché, tuttavia, anche nelle malattie con associazione più stretta, la frequenza dell'antigene riscontrato non raggiunge mai il 100% dei casi e, d'altra parte, esistono numerosi casi in cui la presenza di un antigene ad elevato rischio per un'affezione non risulta associata allo stato di malattia, si ritiene comunemente che le specificità HLA finora note non costituiscano di per sé un fattore patogeno-

tico necessario e sufficiente allo svilupparsi del processo morboso.

Maggior credito riveste invece la teoria del *linkage disequilibrium*, secondo la quale i prodotti del sistema HLA attualmente riconosciuti come associati alle varie malattie non sarebbero direttamente coinvolti nel determinismo dell'affezione ma rappresenterebbero dei marcatori genetici di altri geni, non ancora conosciuti, più direttamente responsabili dell'instaurarsi della malattia.

Il *linkage disequilibrium* è un fenomeno genetico, probabilmente legato a fenomeni selettivi, definibile come la tendenza di alleli a loci differenti a presentarsi sullo stesso aplotipo con una frequenza maggiore di quella che si verificherebbe per puro caso (rappresentata, in una popolazione in equilibrio genetico, dal prodotto delle frequenze con cui si presentano i singoli alleli).

Il fenomeno del *linkage disequilibrium* è spesso osservabile per gli antigeni del sistema HLA, verificandosi ad es. tra le specificità A1-B8-Dw3, A3-B7-Dw2, A1-Bw17, A11-B5; è pertanto possibile ammettere che tale fenomeno possa verificarsi anche tra alcune specificità antigeniche e i geni responsabili del determinismo della malattia.

Va peraltro rilevato che, se la migliore conoscenza della regione HLA dimostrerà valida la teoria del *linkage disequilibrium*, appare tuttavia improbabile che il gene responsabile della suscettibilità della malattia possa rappresentare l'unico fattore determinante del suo manifestarsi, dal momento che per la maggior parte delle affezioni è prospettabile l'intervento anche di altri fattori genetici o ambientali.

Con riferimento alle modalità con cui le specificità HLA o, più probabilmente, specificità controllate da geni in *linkage disequilibrium* con esse, possono causare l'insorgenza della malattia, numerose ipotesi sono state prospettate (cfr. Amos e Ward, 1977; Zinkernagel e Doherty, 1977), nessuna delle quali, tuttavia, riceve un consenso unanime. Tra le ipotesi più accreditate vanno ricordate quelle dell'esistenza di geni della risposta immune in *linkage disequilibrium* con gli antigeni HLA, l'ipotesi recettoriale e quella del mimetismo.

a) *Geni Ir o Is*. - L'ipotesi dell'esistenza anche nell'uomo di geni *Ir* o *Is* con alleli in *linkage disequilibrium* con quelli ai loci HLA conosciuti è stata prospettata sulla base dei numerosi dati sperimentali sull'esistenza, negli animali, di geni analoghi strettamente associati al sistema d'istocompatibilità e capaci di controllare la risposta immune nei confronti di numerosi antigeni.

Tale ipotesi appare particolarmente plausibile per alcune malattie, come le malattie autoimmuni, nelle quali l'intervento di meccanismi immunologici appare determinante. Va rilevato, inoltre, come tali condizioni morbose mostrino le più strette associazioni con gli antigeni del locus D, una regione che appare per alcuni aspetti assimilabile alla regione I del topo nella quale hanno sede i geni che codificano per gli antigeni la nonché quelli che controllano la responsività immunologica (*Ir*) o l'immunosoppressione (*Is*).

b) *Ipotesi del recettore*. - In accordo con tale ipotesi, antigeni del sistema HLA potrebbero costituire recettori cellulari per i fattori etiologici della malattia. Il meccanismo recettoriale, che è stato chiamato in causa soprattutto per le infezioni virali nonché recentemente nel morbo celiaco (recettore per la gliadina), non appare tuttavia confortato da sufficienti dati di ordine sperimentale.

c) *Ipotesi del mimetismo*. - Una somiglianza dei determinanti antigenici tra i prodotti del sistema HLA e agenti infettivi o, eventualmente, tessuti tumorali, porterebbe ad uno stato di tolleranza verso questi ultimi, con conseguente maggiore suscettibilità alla malattia. Tale ipotesi è confortata a livello sperimentale dal riscontro di reazioni crociate tra antigeni d'istocompatibilità e antigeni batterici, prevalentemente

streptococcici, nonché dalla possibilità d'indurre, mediante antigeni streptococcici, uno stato d'ipersensibilità ad allotrapianti cutanei indistinguibile da quella ottenibile pretrattando il ricevente con tessuto allogenico.

L'esistenza, d'altra parte, di una spiccata diversità tra antigeni HLA e agente patogeno porterebbe a stati di resistenza nei confronti della malattia.

È peraltro probabile, data l'eterogeneità delle forme morbose considerate, che l'una o l'altra delle varie ipotesi possa rendersi di volta in volta operante in rapporto alle diverse malattie.

Implicazioni cliniche. - L'esistenza di significative associazioni tra antigeni HLA e malattie consente interessanti considerazioni di ordine classificativo-nosografico, diagnostico, prognostico e terapeutico (Dausset, 1977).

Con riferimento agli *aspetti nosografici*, può essere ricordato come il riscontro di associazioni con lo stesso antigene d'istocompatibilità possa indurre a riunire, con interessanti implicazioni di ordine etiopatogenetico, forme cliniche abitualmente inserite in settori nosologici separati. È questo il caso, ad es., delle malattie a certa o probabile origine autoimmunitaria (associate agli antigeni HLA-D8, Dw3) o delle affezioni che presentano un'associazione con l'HLA-B27 (quali la spondiloartrite anchilosante, la sacroileite, la sindrome di Reiter, l'uveite anteriore acuta, etc.).

È d'altra parte evidente come sia anche possibile pervenire, sulla base dell'esistenza di differenti associazioni, a suddivisioni di elevato interesse speculativo e clinico-pratico nell'ambito di quadri clinici disomogenei ma classicamente compresi sotto la stessa denominazione.

È nota al riguardo la distinzione tra forme di epatite cronica attiva HB_eAg-negative con autoanticorpi circolanti (associate agli HLA-B8, Dw3) e forme HB_eAg-positive che non presentano autoanticorpi e significative associazioni; la necessità di distinguere tra diabete mellito dell'adulto e diabete mellito giovanile e nell'ambito di quest'ultimo tra forme HLA-B8, Dw3-positive, e forme HLA-B8, Dw3-negative; l'esistenza nell'ambito dell'artrite reumatoide giovanile di forme HLA-B27-positive ad evoluzione verso la spondiloartrite anchilosante piuttosto che verso l'artrite reumatoide classica dell'adulto; la suddivisione tra psoriasi pustolosa e volgare e tra pazienti psoriasici senza manifestazioni articolari e soggetti con manifestazioni articolari (nei quali è particolarmente frequente, almeno nelle forme a localizzazione assiale, la presenza dell'HLA-B27).

La tipizzazione HLA può essere di un certo interesse anche ai fini diagnostici, anche se deve essere rilevato che in relazione alla scarsa forza delle associazioni finora conosciute in nessun caso tale criterio può rivestire carattere decisivo.

La spondiloartrite anchilosante, in cui HLA-B27 è presente nel 95% ca. dei casi, costituisce senza dubbio l'esempio più dimostrativo al riguardo.

Utili indicazioni possono anche derivare dallo studio di pazienti affetti da morbo di Addison idiopatico, in cui la distinzione tra forme autoimmuni (HLA-B8, Dw3-positive) e forme tubercolari non risulta sempre agevole sulla base di comuni dati clinici e di laboratorio; il riscontro dell'HLA-B5 può essere di qualche utilità nelle forme iniziali o « minori » di malattia di Behçet, la cui diagnosi, come è noto, non può essere sostenuta da dati laboratoristici peculiari; la presenza infine dell'HLA-Bw35 può talora facilitare la diagnosi differenziale tra tiroidite di De Quervain e tiroidite di Hashimoto.

Non esistono dati che consentano *speculazioni prognostiche* sufficientemente attendibili sulla base del riscontro

di antigeni a rischio più o meno elevato per una particolare malattia. Lo *screening* di massa risulterebbe pertanto, al momento attuale, non solo privo di significato, ma anche causa di ingiustificate ansie.

Va tuttavia rilevato che la tipizzazione HLA può rivestire un certo valore in indagini su famiglie con uno o più casi di soggetti in cui la malattia risulti associata all'antigene rischio o nella diagnosi precoce di quadri clinici spesso associati ad una malattia in atto (è noto, ad es., come l'HLA-B27 sia presente nel 50% dei soggetti affetti da morbo di Crohn o da colite ulcerosa, in cui si sia successivamente manifestata una spondiloartrite anchilosante o un morbo di Reiter).

Sulla base di quanto riferito, la tipizzazione HLA può anche presentare interessanti implicazioni di *ordine terapeutico*, anche se i dati al riguardo sono attualmente scarsi e rivestono più valore teorico che reale riscontro pratico.

Solo l'individuazione di ulteriori e più strette associazioni potrà forse fornire il substrato speculativo per nuove e vantaggiose applicazioni in tale settore.

HLA e accertamento della paternità

La possibilità di esprimere un giudizio di accertamento, o di esclusione della paternità, sulla base di un sistema genetico polimorfo, è in relazione al numero di alleli del sistema e alla loro frequenza nella popolazione alla quale i soggetti appartengono (Schacter e coll., 1977).

Il sistema HLA, dato il suo estremo polimorfismo, rappresenta pertanto il sistema di maggiore interesse al riguardo.

Secondo Albert, Mickey e Terasaki la sola tipizzazione HLA consente un giudizio di esclusione di paternità nel 92,4% dei casi nella razza caucasica e nell'89,5% nella razza negra.

Qualora alla tipizzazione venga associato lo studio di altri sistemi (quali l'ABO, l'Rh, il Kell, il Duffy, il Kidd, l'MNS, il P) le percentuali si elevano al 97,1% e al 95,5%, rispettivamente nella razza caucasica e nella razza negra.

V. anche: PATERNITÀ, RICERCA DELLA.

HLA ed emotrasfusioni

Sono state descritte reazioni indesiderate non emolitiche dopo trasfusioni di sangue intero in soggetti con elevati titoli di anticorpi anti-HLA. È stata anche riportata in letteratura la possibilità di una reazione trasfusionale dopo trasfusione di sangue intero con anticorpi linfocitotossici ad alto titolo. Per gli aspetti relativi al ruolo negli antigeni HLA in campo trasfusionale, v. TRASFUSIONE.

Un particolare interesse riveste il problema dell'opportunità di una terapia trasfusionale in pazienti in attesa di essere sottoposti a trapianto. È noto infatti che rigetti iperacuti possono verificarsi in soggetti che hanno sviluppato anticorpi linfocitotossici in seguito a trasfusioni. Va tuttavia rilevato che le trasfusioni di sangue sembrano favorire la sopravvivenza dei trapianti renali e che pazienti trasfusi, anche se con anticorpi anti-HLA, mostrano periodi di sopravvivenza più prolungati di pazienti non trasfusi (v. TRAPIANTI).

Bibliografia

- Aiuti F., Pandolfi F., *Prog. Med.*, 1977, 33, 569.
Amos D. B., Ward F. E., *Theoretical Considerations in the Association between HLA and Disease*, in Dausset J., Svejgaard A. eds., *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen, p. 269.
Bach F. H., van Rood J. J., *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 806; 872; 927.
Bertrams J., *Behring Inst. Res. Comm.*, 1978, 62, 69, *bibl.*
Bias W. B., Chase G. A., *Transplant. Proc.*, 1977, 9, 531.
Bodmer W. F. ed., *Br. Med. Bull.*, 1978, 34, *bibl.*

Bull. WHO, 1975, 52, 261.

Carbonara A. O., De Marchi M., Trucco M., *Genetica e biologia del sistema HLA*, in Bonomo L., Tursi A., Dammacco F. eds., *Argomenti di immunologia*, 1976, Pensiero Scientifico, Roma, p. 119.

Carpenter C. B., Miller W. V., *Transplant. Proc.*, 1977, 9, Suppl. 1.

Ceppellini R., *Old and New Facts and Speculations about Transplantation Antigens in Man*, in *Progress in Immunology*, 1, 1971, Academic Press, New York, p. 973.

Cohen R. J., Eisen H. N., *Cell. Immunol.*, 1977, 32, 1.

Dausset J., *Nouv. Presse Méd.*, 1976, 5, 1301; 1353; 1413; 1477.

Dausset J., *Transplant. Proc.*, 1977, 9, 523.

Dausset J., Fradelizi D., *Histocompatibility Antigens, Mixed Lymphocyte Reaction Genes and Transplantation*, in Loo F., Roelants G. E. eds., *B and T Cells in Immune Recognition*, 1977, Wiley, London, p. 407.

Dausset J., Svejgaard A. eds., *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen.

Eggerhard D. A., *The HLA System: Serologically Defined Antigens*, in Bach F. H., Good R. A. eds., *Clinical Immunobiology*, III, 1976, Academic Press, New York, p. 237.

Festenstein H., Démant P., *HLA and H-2*, 1978, Arnold, London, *bibl.*

Joysey V. C., *The HLA Antigens and Their Significance*, in Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, Blackwell, Oxford, p. 215.
Histocompatibility Testing, I-VII, 1965-1977, Munksgaard, Copenhagen.

Katz D. H., Benacerraf B. eds., *The Role of Products of the Histocompatibility Gene Complex in Immune Responses*, 1976, Academic Press, New York.

Mackay I. R., *HLA and Liver Disease*, in *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen, p. 186.

McDevitt H. O., *Conclusions and Prospects*, in Dausset J., Svejgaard A., *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen, p. 311.

McDevitt H. O., Bodmer W. F., *Lancet*, 1974, I, 1269.

Moller G. ed., *Transplant. Rev.*, 1975, 22, *bibl.*

Murphy G. P. ed., *HLA and Malignancy*, 1977, Liss, New York.

Panayi G. S., Wooley P. H., *Ann. Rheum. Dis.*, 1977, 36, 365.

Payne R., *The HLA Complex: Genetics and Implications in Immune Response*, in Dausset J., Svejgaard A. eds., *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen, p. 20.

Ricci M., *Aspetti genetici dell'autoimmunità organo-specifica*, in Serafini U., Masala C., Ricci M. eds., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organo-specifica*, 1978, Pozzi, Roma, p. 110.

Reinertsen J. L. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 315.

Ryder L. P., Svejgaard A., *Histocompatibility Associated Diseases*, in Loo F., Roelants G. E. eds., *B and T Cells in Immune Recognition*, 1977, Wiley, London, p. 437.

Sasazuki T., McDevitt H. O., Grumet F. C., *Ann. Rev. Med.*, 1977, 28, 425.

Schacter B. Z., Hsu S. H., Bias W. B., *Transplant. Proc.*, 1977, 9, Suppl. 1, 233.

Seignalet J., *J. Med. Montpellier*, 1974, 8, 488.

Svejgaard A., Ryder L. P., *Association between HLA and Disease*, in Dausset J., Svejgaard A. eds., *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen, p. 46.

Terasaki P. I., Mickey M. R., *Transplant. Rev.*, 1975, 22, 105.

Thorsby E., *Transplant. Rev.*, 1974, 18, 51.

Zinkernagel R. M., Doherty P. C., *Possible Mechanisms of Disease-Susceptibility Association with Major Transplantation Antigens*, in Dausset J., Svejgaard A. eds., *HLA and Disease*, 1977, Munksgaard, Copenhagen, p. 256.

SERGIO BONINI E CELIA COLLOTTI

HODGKIN, MORBO DI

La controversia, durata fino a qualche decennio fa, sulla natura del morbo di Hodgkin e in particolare sulla natura « granulomatosa » o « tumorale » della malattia, ha portato all'impiego di vari nomi per indicare questa forma morbosa (granuloma di Hodgkin, granuloma o linfogranuloma maligno, linfoma di Hodgkin). La prima descrizione della malattia si fa risalire alla comunicazione presentata con il titolo « On Some Morbid Appearance of Absorbent Glands and Spleen » da Thomas Hodgkin alla Medical Society di Londra nel gennaio 1832. La comunicazione si riferiva allo studio anatomopatologico di 7 pazienti deceduti con il quadro di poliadenopatia e splenomegalia.

Le osservazioni condotte sui pazienti indussero Hodgkin ad ammettere che l'iperplasia linfoghiandolare di questi casi fosse espressione di un processo patologico primitivo del tessuto linfoghiandolare.

Il quadro anatomopatologico descritto da Hodgkin non era tuttavia riferibile ad un singolo processo morboso e, oltre al linfogranuloma, vi erano inclusi casi nei quali le alterazioni erano ricollegabili ad altre malattie.

Le osservazioni di Hodgkin furono riesumate dopo molti anni da Samuel Wilks (1856), il quale, riesaminando i casi riportati da Hodgkin, reputò che almeno 4 di essi corrispondessero ad un'entità nosologica particolare. Wilks aggiunse la descrizione di 11 casi di sua osservazione personale, caratterizzati, dal punto di vista anatomopatologico, da un enorme aumento del volume dei linfonodi «dalla presenza di depositi biancastri nella milza. Egli propose di dare a questa forma morbosa il nome di Hodgkin (*morbus Hodgkini*).

Particolare importanza ha avuto, nell'individuazione nosografica del m. di H., lo studio delle caratteristiche citologiche del tessuto che in questa malattia sostituisce il normale parenchima dei tessuti linfatici (v. LINFOMI).

Notevole importanza ha avuto anche la descrizione delle particolari cellule giganti, osservate da vari AA., ma studiate soprattutto da Sternberg (1898) e da Dorothy Reed (1902): le cellule di Sternberg-Reed, che ancora oggi costituiscono il cardine della istodiagnostica del m. di H.

Il m. di H. viene oggi considerato una neoplasia del sistema linforeticolare e inquadrato nel capitolo dei linfomi (v.), che vengono suddivisi fondamentalmente in due gruppi: a) linfoma di Hodgkin; b) linfomi non-Hodgkin.

Si rimanda pertanto al capitolo dei linfomi per la descrizione dettagliata del m. di H.

V. LINFOMI; v. anche: GRANULOMA MALIGNO.

Bibliografia

- Baserga A., *Recenti Prog. Med.*, 1973, 55, 267.
Hodgkin T., *Trans. Med. Soc. Lond.*, 1832, 17, 68.
Lagarde C., Chauvergne J., Hoerni B., *La maladie de Hodgkin*, 1971, Masson, Paris.
Reed D. M., *Johns Hopkins Hosp. Rep.*, 1902, 10, 133.
Smithers D. ed., *Hodgkin's Disease*, 1973, Churchill Livingstone, Edinburgh.
Sternberg C., *Z. Heilk.*, 1898, 19, 21.
Wilks S., *Guy's Hosp. Rep.*, 1865, 11, 56.

GIUSEPPE CARDINALI

HOFFA, MALATTIA DI

È un'affezione descritta da Hoffa nel 1904 e caratterizzata da iperplasia fibrosa infiammatoria del cuscinetto o corpo adiposo anteriore del ginocchio.

Il cuscinetto adiposo occupa lo spazio a forma conica che esiste fra tendine rotuleo, tibia e condili femorali, e s'insinua come un cuneo nello spazio intercondiloideo; è rivestito dalla sinoviale, che forma il cosiddetto legamento adiposo che dall'apice del batuffolo adiposo va a fissarsi nella gola intercondiloidea; la sinoviale, lateralmente alla rotula, forma le due pliche alari che si dirigono verso il legamento adiposo.

Durante i movimenti del ginocchio questa formazione fibroadiposa si adatta alle modificazioni morfologiche articolari: nella flessione s'incunea fra femore e tibia, nell'estensione viene compressa in un piccolo compartimento «pertanto tende a sporgere ai lati del tendine rotuleo. Nella grande maggioranza dei casi la malattia di Hoffa è di origine traumatica: in seguito a caduta o a distorsione si determinerebbe, secondo Hoffa, una compressione, o schiacciamento, del legamento adiposo, con

emorragia. Nel contesto di quest'ultimo il processo riparativo fibroso che ne consegue troverebbe, nelle sollecitazioni funzionali, uno stimolo all'ipertrofia.

Così il corpo adiposo si ispessisce e si ipertrofizza presentando aree fibrose a tipo cicatriziale accanto a esiti di piccole emorragie, e tali alterazioni possono estendersi alle pliche alari anch'esse ispessite. La sinoviale mostra i segni di una reazione infiammatoria.

Il cuscinetto adiposo può presentare ipertrofia diffusa e uniforme e aumentare di volume in maniera considerevole; altre volte può assumere aspetti «a grappolo» o «a cresta di gallo».

La suddivisione anatomopatologica in tre varietà: iperplasia fibrosa, lipoma solitario, lipoma arborescente, non è condivisa da tutti gli AA.

I sintomi più evidenti sono il dolore, spontaneo o provocato, e la tumefazione, laterale al tendine rotuleo e al di sotto dell'interlinea articolare. Si nota il persistere dei dolori, che scompaiono col riposo e che si ripresentano ogni qual volta il ginocchio torni a muoversi, accentuandosi con l'aumento della sua attività.

Sono riferiti casi con idrartri recidivanti o con blocco in semiflessione del ginocchio. Più frequentemente si constata una tumefazione pseudofluttuante, dolorosa alla palpazione, che solleva il tendine rotuleo. Le regioni pararotulee e il cul di sacco sinoviale sottoquadricipitale si presentano normali. Non si ha aumento del calore locale. Un'atrofia del quadricipite, più o meno pronunciata, non manca mai.

L'interposizione del corpo adiposo ipertrofico fra i capi articolari può determinare una limitazione dell'estensione e in genere i gradi estremi della flessioestensione sono limitati e dolorosi.

Con la radiografia talvolta si mette in evidenza una losanga d'ipertrasparenza sottorotulea, in altri casi si osserva invece un maggior addensamento in dipendenza della maggiore o minore quantità della componente fibrotica. In qualche caso si possono notare piccole calcificazioni diffuse.

La diagnosi differenziale va posta con le lesioni meniscali traumatiche, le cisti meniscali e il menisco discoide.

La terapia è chirurgica: la resezione del legamento adiposo ipertrofico porta alla guarigione completa dell'affezione.

Bibliografia

- Busanelli T., Trabucchi L., *Chir. Organi Mov.*, 1958, 65, 308.
De Palma A. F., *Diseases of the Knee*, 1954, Lippincott, Philadelphia.
Guidanich I. F., *Compendio di ortopedia e traumatologia*, II, 1961, Calderini, Bologna.
Hoffa A., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1904, 10, 337.
Levin P., *The Knee*, 1952, Kimpton, London.

RAFFAELE ZANOLI E SILVIO ZANOLI

HOFMEIER, PRESSIONE DI

F. *pression de Hofmeier*. - I. *Hofmeier's pressure*. - T. *Hofmeiersche Impression*. - S. *impulsión de Hofmeier*.

Per pressione secondo Hofmeier s'intende quella manovra mediante la quale si cerca di ottenere l'impegno della testa fetale, situata a livello dello stretto superiore, nella parte alta dello scavo, per rendere possibile un'applicazione alta di forcipe. Eseguita con una sola mano da Hofmeier, è stata modificata da von Franqué, suo allievo, con l'impiego di entrambe le mani, che premono con le estremità delle dita sulle regioni sottomascellari e sottoccipitali della testa fetale.

Condizioni permissive sono la dilatazione completa, la mancanza di una sproporzione feto-pelvica e di una minac-

cia di rottura d'utero. Per eseguire la manovra è meglio porre la gestante anestetizzata in posizione di Walcher.

Attualmente, l'applicazione alta di forcipe non viene più praticata, ma la manovra di Hofmeier-von Franqué trova ancora la sua indicazione quando si renda necessario un intervento embriotomico, in particolare una craniotomia (v. EMBRIOTOMIE), a parte presentata ancora mobile.

TOMASO MAGGIORA VERGANO

HOGBEN, REAZIONE DI

Va sotto questo nome una reazione biologica fondata sul fenomeno, scoperto dallo zoologo L. T. Hogben (1930), per il quale la somministrazione di estratti dell'ipofisi anteriore provoca l'ovulazione nella femmina del rospo sudafricano *Xenopus laevis*. L'applicazione del fenomeno ai fini diagnostici della gravidanza umana, è dovuta a Bellerby (1934).

La tecnica della reazione di Hogben consiste nell'iniettare nei sacchi linfatici dell'animale, sessualmente maturo, urina, o siero di sangue, del soggetto in esame. Se il materiale iniettato contiene principi gonadotropici e, in particolare, la gonadotropina corionica, in quantità adeguata, dopo 6 ÷ 12 h dall'iniezione si ha la deposizione di uova in numero più o meno grande (6 ÷ 200) che appaiono come perline biancastre.

La r. di H., per la relativa difficoltà di disporre della specie test e, ancor più, per essere stata superata non solo dalla prova di Galli Mainini (v. GALLI MAININI, REAZIONE DI) ma soprattutto dai test immunologici di gravidanza (v.), non viene più usata per la diagnosi di gravidanza, nonostante la sua elevata attendibilità.

Bibliografia

Hogben L., *Proc. R. Soc. South. Afr.*, 1930, March.

RED.

HOWARD, TEST DI: v. PARATIROIDI GHIANDOLE.

HUNTER, SINDROME DI: v. MUCOPOLISACCARIDOSI.

HUNTINGTON, COREA DI: v. COREE (IV, 1075).

HURLER, SINDROME DI: v. MUCOPOLISACCARIDOSI.

HUTCHINSON, TRIADE DI: v. SIFILIDE.

HUTCHINSON-GILFORD, SINDROME DI: v. PROGERIA.

HYDROA AESTIVALE: v. LUCITI.

HYDROA VACCINIFORME

[lat. scient., dal gr. *hidrōa* (o *hidrōa*), neutro plur., 'pustole', 'eruzione pustolosa', con -y- per influenza del gr. *hydro-* 'acqua', con riferimento al liquido sieroso]

Definizione

La *hydroa vacciniforme* di Bazin è una dermatosi a tipo vescicoloso e a localizzazione preferenziale sulle regioni scoperte, che compare, sotto l'azione dei raggi solari, in individui predisposti.

Descritta per la prima volta da Bazin nel 1860, fu da questi chiamata *hydroa* in quanto l'elemento vescicoloso contiene all'inizio un liquido sieroso simile all'acqua; l'aggettivo vacciniforme si riferisce alla morfologia delle vescicole che, spesso ombelicate centralmente, ricordano da vicino l'aspetto della vescicola-pustola del vaiolo.

Etiologia

È ancora oscura. Senza dubbio la causa che dà luogo al manifestarsi della *h. v.* è l'esposizione all'irradiazione solare. Tuttavia essa può comparire anche in inverno sotto lo stimolo di un vento vivo e freddo (White). Sono colpiti abitualmente soggetti giovani, in prevalenza di sesso maschile.

Patogenesi

Non è possibile interpretare l'*h. v.* come una semplice dermatosi da causa esterna (radiazioni solari). Il riscontro abbastanza frequente di un aumento delle porfirine nei liquidi organici di questi malati, di solito collegato con alterazioni del fegato, e la dimostrazione sperimentale dell'attività fotodinamica di queste sostanze, sembrava avere risolto, in un primo tempo, la questione etiopatogenetica dell'*h. v.* Ad una ricerca sistematica non fu però sempre possibile mettere in evidenza un aumento delle porfirine, né nel siero di sangue, né nelle urine, per cui è verosimile che in alcuni casi la sensibilizzazione della cute avvenga per opera di altre sostanze capaci di agire come sensibilizzatori fotodinamici. D'altra parte è noto che non tutte le porfirine possiedono la stessa attività fotodinamica, essendo a questo riguardo più attive le uro- che le coproporfirine; e questo potrebbe in parte spiegare perché esistano stati patologici o tossici che, pur accompagnandosi a porfirinurie talora imponenti, di rado danno luogo a fotosensibilizzazione.

Esistono forme gravi di *h. v.* legate alla porfiria congenita di Günther. In questi casi si può arrivare oltre alla necrosi delle parti malate anche a mutilazioni delle parti acroposte.

Epstein avvicina, infine, l'*h. v.* alle dermatosi fotoallergiche ammettendo che la luce, anziché agire tramite mediazione di sostanze fotodinamiche, provochi nella cute la formazione di antigeni verso i quali è rivolta la reazione.

Anatomia patologica

Il processo fondamentale che porta alla formazione delle vescicole è rappresentato da una degenerazione e necrosi delle cellule dello strato malpighiano. Le cellule colpite, dapprima presentano una diminuita colorabilità dei nuclei, poi una vacuolizzazione con fatti colliquativi del protoplasma. Si formano così tante piccole cavità che, per rottura dei sepiamenti interposti, confluiscono in cavità maggiori. A queste alterazioni dell'epitelio si accompagnano fatti infiammatori del derma consistenti in vasodilatazione, infiltrazione leucocitaria e passaggio di elementi figurati anche negli spazi intercellulari e nelle cavità vescicolose. Le alterazioni dei piccoli vasi possono portare alla trombosi e alla necrosi dei tratti corrispondenti irrorati.

Sintomatologia

Le lesioni cutanee, che si localizzano quasi esclusivamente alle zone scoperte, insorgono d'estate dopo una esposizione al sole o, più di rado, d'inverno sotto l'azione di venti freddi, e sono precedute da sensazione di malessere generale, nausea e bruciore locale. Talora può essere presente anche un movimento febbrile. Queste lesioni sono a carattere vescicoloso e i singoli elementi, che non confluiscono tra di loro e che possono raggiungere la grandezza di un pisello e oltre, sono contornati da un alone eritematoso che può essere limitato o diffuso, accompagnandosi, in tal caso, a edema intenso. Mentre il contenuto delle vescicole in un primo tempo è di aspetto acquoso o sieroso-citrino, oppure siero-emorragico (tanto che spesso attraverso di esso è possibile osservare il fondo delle vescicole, che appare leggermente bluastrò al centro), in seguito si intorbidano e trasformano la vescicola in vescico-



Fig. 1. Esiti crostoso-cicatrizziali delle vescicole in un caso di h. v. (Osservazione Meineri).

pustola con frequente ombelicatura centrale. Si giunge così alla formazione, per essiccamento, di una crosta aderente, alla cui caduta residua in genere una cicatrice indelebile (fig. 1); altre volte si osserva un'atrofia che può correggersi con il tempo. I pochi elementi che in tal caso si osservano nelle parti coperte hanno per lo più carattere abortivo.

L'eruzione può esaurirsi in una o poche gettate della durata di 15-20 giorni ciascuna; più frequentemente persiste con gettate successive per tutta l'estate e si spegne (talora non completamente) nell'autunno o nell'inverno. Spesso si ripete negli anni successivi per cessare con la pubertà. È rara negli adulti.

Diagnosi

Assai facile. Basta tenere presente il precedente anamnestico di una esposizione al sole; la localizzazione, esclusiva delle parti scoperte; la morfologia degli elementi vescicolosi che si fanno ben presto ombelicati; gli esiti cicatrizziali che spesso sono reperibili per pregresse gettate.

Terapia

È opportuno indagare circa la presenza di turbe epatiche o intestinali con eventuale aumento della porfirinuria: in caso positivo si procederà a seconda dei reperti. Utile riesce comunque la somministrazione di amide nicotinica, di Vit. PP, di vitamine B₁ e B₁₂. Si possono aggiungere anche cure desensibilizzanti con iposolfito di Na, di Ca e di Mg.

Cure locali avranno più che altro carattere profilattico nel senso di evitare l'azione dei raggi attinici: si consiglieranno polveri inerti o meglio creme e paste contenenti sostanze antiattiniche a base di salicilato di metile e di ac. *p*-aminobenzoico.

Estratti epatici e sostanze ad azione epatoprotettiva associati alla cloroquina e all'idrossicloroquina potranno trovare una opportuna indicazione.

Bibliografia

Degos R., *Dermatologie*, 1953, Flammarion, Paris, p. 374.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.

PIETRO CERUTTI

HYMENOLEPIS GENERE

Genere della famiglia *Hymenolepididae* (*Cyclophyllidae*; *Cestoda*) dotato delle seguenti caratteristiche: scolice con rostello armato da una corona semplice di 8-10 o più uncini con manico lungo e lama e guardia corte; proglottidi sempre più larghe che lunghe, con pori genitali unilaterali; sempre 3 soli testicoli; canale deferente con due vescicole seminali, una interna e una esterna alla tasca del cirro; utero sacciforme; uova provviste di due involucri; larva cisticeroide. Parassiti allo stato adulto di mammiferi e uccelli. Due specie interessano la parassitologia umana: *Hymenolepis nana* (von Siebold, 1852) e *H. diminuta* (Rudolphi, 1819).

Hymenolepis nana

H. nana è una specie di piccola mole, lunga da 7 a 80 mm e larga 0,27-0,80 mm; ha rostello con una corona di 20-26 uncini lunghi 14-18 μ ; il collo è abbastanza lungo; lo strobilo è costituito da 100-200 proglottidi, le prime cortissime e le seguenti progressivamente più lunghe; le uova, ialine, rotondeggianti, presentano un involucro esterno chiaro con diametro maggiore di 40-50 μ , e un involucro interno, del diametro maggiore di 30 μ , con mammelloni polari provvisti di caratteristici filamenti; nell'oncosfera sono ben visibili 3 coppie di uncini a lancetta. Habitat del verme, sia allo stato larvale che a quello adulto, è l'intestino tenue di uno stesso ospite; *H. nana* è infatti, condizione eccezionale tra i cestodi, un parassita monoxeno (cisticercoidi riferibili a questa specie sono stati però osservati naturalmente in *Xenopsylla cheopis*, e sono stati ottenuti sperimentalmente in alcune specie di coleotteri del genere *Tenebrio*; per cui, a lato dello sviluppo in un solo ospite, ne è possibile anche uno con passaggio attraverso un ospite intermedio).

L'uomo s'infesta per ingestione delle uova. In base a quanto emerso dagli studi effettuati sulla varietà murina della specie (*H. nana fraterna*), l'oncosfera, schiusa dall'uovo nel duodeno, attraversa l'epitelio della prima porzione del tenue localizzandosi in un villo; qui si ac-

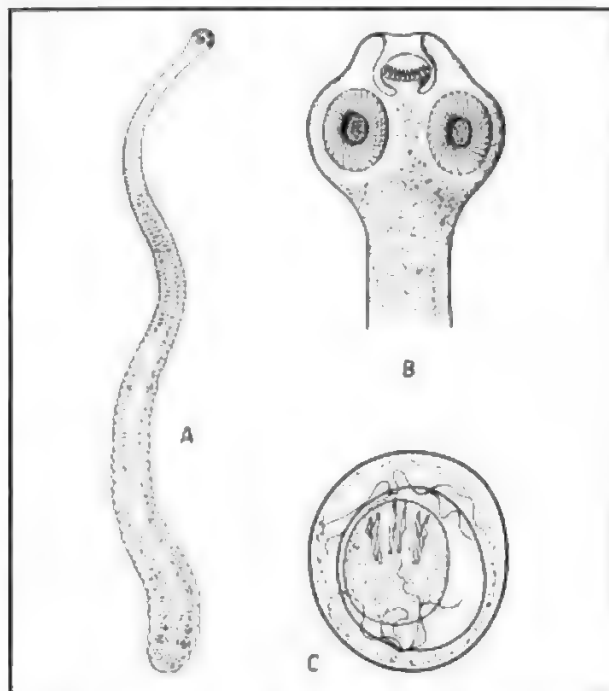


Fig. 1. *Hymenolepis nana*. A) Animale intero. B) Scolice. C) Uovo. (Da Blanchard e Brumpt, ridisegnata).

crebbe e, in 4-5 giorni, si trasforma in un cisticercoide che a completo sviluppo migra di nuovo nel lume intestinale, si fissa alla parete del terzo posteriore del tenue e dà luogo all'adulto. Le prime uova, che vengono liberate nell'intestino a seguito della dissoluzione delle proglottidi terminali del verme, compaiono nelle feci a ca. 2 settimane dall'infestazione.

H. nana è un parassita piuttosto frequente nell'uomo, specialmente nel bambino fino a 12 anni, e si trova talora in numero di parecchie migliaia di individui. Data la biologia del verme, la frequenza dell'imenolepiasi è un importante indice di contaminazione fecale e quindi di assai precarie condizioni igieniche. La distribuzione geografica della parassitosi è cosmopolita, ma irregolare: in Europa è ad es. molto diffusa nel sud, mentre è piuttosto rara nel nord. In particolare in Italia l'infestazione risulta poco frequente e di lieve entità nelle regioni settentrionali, e abbastanza diffusa, con prevalenze tra l'1 e il 10% (ma non mancano punte maggiori) e anche con cariche intense, in quelle meridionali.

Non ancora del tutto definiti sono i rapporti, interessanti ai fini epidemiologici, tra *H. nana umana* e *H. nana fraterna*, la varietà presente con grandissima frequenza nel ratto e nel topo; specialmente in base al fatto che le esperienze d'infestazione crociata danno solo raramente esito positivo, si ritiene tuttavia dai più che ci si trovi in presenza di due razze biologiche in via di completo adattamento ciascuna ad un ospite.

Rinviando alla voce TENIASI per la parte clinica, ci si limiterà qui a ricordare che *H. nana* può svolgere allo stato adulto, compensando le piccole dimensioni con il numero elevato dei parassiti, un'azione patogena importante.

Hymenolepis diminuta

Questa specie ha dimensioni sensibilmente maggiori di quelle di *H. nana*, potendo andare dai 20 ai 60 cm di lunghezza, ed è caratterizzata dal possesso di un rostellum privo di uncini; le uova, di colore giallastro e con membrana esterna trasparente, misurano 50-70 μ di diametro. Il suo ciclo si svolge tra il ratto e il topo, ospiti definitivi, e insetti granivori (*Tribolium*, *Tenebrio*, etc.) che ne sono gli ospiti intermedi. La distribuzione geografica è cosmopolita.

H. diminuta viene repertata saltuariamente anche nell'uomo, che contrae la parassitosi per occasionale ingestione dei cisticercoidi con gli ospiti intermedi. Non sono state segnalate particolari manifestazioni patologiche dovute a questo parassita.

Bibliografia

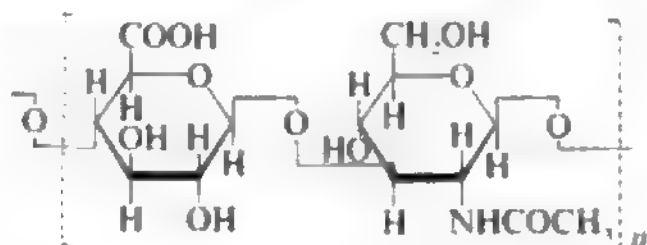
- Costillo M., *Intestinal Taeniasis*, in Marcial-Rojas R. E. ed., *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases*, 1971, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 618.
 Faust E. C., Russel P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
 Jeffrey H. C., Leach R. M., *Atlas of Medical Helminthology and Protozoology*, 1968, Livingstone, Edinburgh.
 Manson-Bahr P. H., *Manson's Tropical Diseases*, 1968, 16 ed., Baillière, Tindall & Cassell, London.

MARCELLO RICCI

IALURONICO ACIDO

F. *acide hyaluronique*. - I. *hyaluronic acid*. - T. *Hyaluronsäure*. - S. *ácido hialurónico*.

L'ac. ialuronico è un polisaccaride composto di quantità equimolecolari di ac. D-glicuronico e di 2-acetamido-2-deossi-D-glicoso (N-acetilglicosamina), uniti da legami glicosidici β , 1-3 e β , 1-4 alternati.



Messo in evidenza per la prima volta nel 1934 in umor vitreo bovino: a tale origine (gi. *hyalo-* 'vitreo') e al suo contenuto di ac. uronico deve il proprio nome. In base alla composizione chimica soprattutto, ma anche alla distribuzione e al ruolo biologico, il polisaccaride è classificato generalmente nel gruppo dei mucopolisaccaridi (v.) o glicosaminoglicani acidi; ma si distingue dagli altri componenti del gruppo per diverse singolari caratteristiche: è innanzitutto l'unico mucopolisaccaride la cui presenza non sia limitata esclusivamente a tessuti animali (soprattutto connettivi): cordone ombelicale, liquido sinoviale, pelle, cervello e midollo spinale; e ancora: cornea, valvole cardiache, pareti arteriose, osso, liquidi tumorali; ma che si trovi anche, e che sia prodotto, in streptococchi del gruppo A e C e in altri batteri. Tra i mucopolisaccaridi esso si distingue poi anche per il grado di polimerizzazione, nettamente più elevato. Tale grado di polimerizzazione è però anche molto vario: innanzi tutto esso non è lo stesso per i vari ac. i. ottenuti da fonti diverse: l'umor vitreo bovino contiene infatti un polimero a p. m. relativamente basso, ca. 80.000, mentre l'ac. i. da coltura di streptococchi, pur avendo un p. m. non di molto inferiore al milione, pure è ancora piccolo se paragonato all'ac. i. del liquido sinoviale normale, che raggiunge un p. m. di svariati milioni. Le macromolecole ottenute dal medesimo tessuto non mostrano poi tutte un grado di polimerizzazione perfettamente uguale: al contrario,

esiste per ogni tipo di ac. i. tutta una famiglia di molecole che si differenziano, riguardo al grado di polimerizzazione, in modo continuo, e spesso anche di molto, dal valore medio. È il fenomeno della polidispersità, molto frequente nelle macromolecole biologiche. La determinazione esatta del p. m. dell'ac. i. dipende poi anche dai metodi di estrazione e purificazione: è molto difficile preparare intatto e puro un polisaccaride avente un alto grado di polimerizzazione.

Gli ac. i. ottenuti da fonti diverse, se mostrano differenze nel grado di polimerizzazione, hanno invece tutti una struttura lineare, non ramificata; essa era stata dedotta dallo studio chimico della molecola, e venne comprovata poi da un'elegante visualizzazione al microscopio elettronico nel 1966. La molecola si presenta quindi come una lunghissima catena che in soluzione acquosa si avvolge a formare un gomitolo statistico. La presenza lungo la catena di numerose cariche negative, sui gruppi carbossilici, che si respingono reciprocamente e che tendono invece a interagire con le molecole del solvente fa sì che il volume idrodinamico della molecola sia mille volte maggiore dello spazio occupato dalla catena polisaccaridica disidratata, e che quindi il gomitolo statistico sia fortemente solvatato ed espanso. La sua forma è molto simile a quella di una sfera, e le sue dimensioni, e anche la forma, sono influenzate dalla forza ionica del mezzo. A causa della loro struttura espansa, le catene flessibili della molecola di ac. i. s'intersecano fra loro anche a basse concentrazioni: cosicché si viene ad ottenere in soluzione un reticolo tridimensionale continuo, in cui è persa l'identità delle singole molecole. Tale reticolo presenta una forte resistenza al flusso del solvente (acqua); ed è probabile che sotto tale forma l'ac. i. sia presente *in vivo*. Tale struttura che l'ac. i. assume in soluzione determina le sue proprietà chimicofisiche, in base alle quali è possibile interpretare le sue funzioni biologiche. Il volume di acqua, infatti, che la macromolecola assume per solubilizzarsi, e che fa parte integrante del volume idrodinamico della molecola stessa, in quanto è rinchiuso nel reticolo tridimensionale che la catena del polisaccaride determina, non ha più le medesime proprietà del restante solvente, ma rappresenta nel solvente un « volume escluso », indisponibile per altre sostanze

presenti in soluzione. Il volume di solvente che invece è disponibile per le molecole di tali sostanze dipende ovviamente, a parità di volume totale di solvente, dalla concentrazione e dalla grandezza molecolare dell'ac. i., la cui maggior presenza determina un maggior « volume escluso »; ma dipende anche dalle dimensioni delle molecole stesse: molecole piccole potranno infatti ancora utilizzare il solvente intrappolato nel reticolo tridimensionale, perché potranno penetrare tale reticolo; non così invece molecole grosse, che saranno perciò completamente escluse dal solvente, che rientra nel « dominio » del soluto-ac. i. Una tale esclusione limita ovviamente la diffusione e la sedimentazione di queste molecole, e al di sopra di una certa concentrazione di ac. i., limita la loro stessa presenza. Questa potrebbe essere la ragione per cui nel liquido sinoviale normale le proteine plasmatiche sono assenti, mentre sono presenti in quei liquidi sinoviali patologici (artrite reumatoide, artriti secondarie) in cui il grado di polimerizzazione dell'ac. i. è notevolmente ridotto.

Il fenomeno di esclusione di macromolecole da un solvente per effetto di una loro diminuita solubilità non è limitato alle soluzioni di ac. i. ma è dato pure da altri polisaccaridi, tra i quali gli altri mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale del tessuto connettivo. A tale fenomeno sono probabilmente legati i processi fisiologici e patologici di precipitazione a livello del tessuto connettivo (formazione delle fibre collagene, mineralizzazione dell'osso, precipitazione di urati nella gotta, deposito di lipidi nell'aterosclerosi), e anche il fatto che molte sostanze dotate di attività biologica, ad es. proteine plasmatiche, sono confinate al sistema vascolare e non si diluiscono nello spazio extracellulare del tessuto connettivo. Le funzioni più specifiche dell'ac. i. sono ancora correlate alla sua capacità di legare una grande quantità di acqua, così da dare origine a soluzioni altamente viscosi, dotate di notevoli proprietà viscoelastiche, che fungono da agenti lubrificanti nelle articolazioni, dove costituiscono un sottile strato che serve come superficie di scorrimento e di ammortizzamento per i capi articolari; e da matrice gelatinosa, capace di legare insieme le cellule, negli spazi intercellulari del tessuto connettivo. Si pensa anche che la permeabilità stessa del tessuto connettivo dipenda dall'ac. i. e più esattamente dal suo grado di polimerizzazione, dal momento che quando questo è minore del normale, come avviene in alcuni disordini del tessuto connettivo, la permeabilità è accresciuta.

Certo è che l'effetto sull'integrità del tessuto connettivo dell'azione di enzimi che degradano l'ac. i. (ialuronidasi [v.]) è drammatico: è sufficiente la scissione di pochi legami, e cioè una depolimerizzazione anche relativa dell'ac. i., per rendere il tessuto perforabile. Un tipico esempio visivo di questo effetto è dato dall'iniezione nel derma di una soluzione sterile di materiale colorato inerte, ad es. inchiostro di China, cui non sia o sia stato aggiunto l'enzima ialuronidasi: in assenza di enzima si ottiene una macchia simmetrica e poco diffusa; in presenza di enzima la macchia è asimmetrica e molto più diffusa, e dimostra che l'enzima ha facilitato la dispersione del colorante nel derma (v. anche: IALURONIDASI, col. 1053).

Un'altra differenza sostanziale che distingue l'ac. i. nel gruppo dei mucopolisaccaridi è il fatto che mentre tutti gli altri esistono nei tessuti legati con legame covalente a proteine, a formare complessi polisaccaride-proteina che vengono chiamati proteoglicani (v. GLICO-PROTEINE), non è invece ancora chiaramente dimostrato che lo stesso accada per l'ac. i. Le sue preparazioni da tessuti di mammiferi contengono sempre l'1-2% di pro-

teina, e questo fa pensare che realmente questa possa essere parte integrante della molecola dell'acido; nessuna ipotesi può essere ancora accettata riguardo l'identità dello zucchero e dell'aminoacido impegnati nel legame: alcuni AA. hanno riportato l'isolamento dal cervello di un ialuronato-peptide contenente arabinoso; altri hanno isolato, tra i prodotti di degradazione enzimatica dell'ac. i. da cordone ombelicale, glicopeptidi contenenti glicosio e galattosio: questo farebbe pensare ad una struttura del legame polisaccaride-proteina simile a quella di altri mucopolisaccaridi.

Se è probabile che l'ac. i. esista nei tessuti dei mammiferi legato covalentemente a piccole frazioni proteiche, l'ac. i. ottenuto da batteri pare invece essere completamente libero da proteine, anche se non tutti i risultati concordano e se occorre ammettere che in una molecola di p. m. così elevato la presenza di un piccolo peptide possa anche sfuggire. La presenza o meno di una parte proteica legata covalentemente è importante in relazione alla biosintesi del polisaccaride. Infatti la biosintesi degli altri mucopolisaccaridi segue un processo, comune nelle sue linee essenziali, che comunque sempre prevede la preesistenza della parte proteica, o al minimo di quella interessata al legame col polisaccaride, e poi la formazione della zona di legame, l'allungamento della catena, la solforazione e la terminazione della catena. È ovvio che tale processo non può essere applicato all'ac. i. batterico, per cui è dimostrato che la biosintesi non prevede la preesistenza di parte proteica; e il processo biosintetico può perciò differire da quello degli altri mucopolisaccaridi anche per quanto riguarda il meccanismo d'inizio, di allungamento e di terminazione della catena. Più aderente allo schema degli altri mucopolisaccaridi sembra essere la biosintesi dell'ac. i. nei tessuti dei mammiferi, che invece prevede la presenza di parte proteica. Tuttavia anche in questo caso si sa poco, soprattutto per quanto concerne la sintesi della zona di legame polisaccaride-proteina e il meccanismo di terminazione della catena. È dimostrato invece che entrambi i componenti dell'ac. i. sono sintetizzati sotto forma di precursori attivi, a partire dal D-glicosio, esattamente come per gli altri mucopolisaccaridi che li contengono (v. MUCOPOLISACCARIDI).

Bibliografia

- Brimacombe J. S., Webber J. M., *Mucopolysaccharides*, 1964, Elsevier, Amsterdam.
 Jeanloz R. W., *Mucopolysaccharides of Higher Animals*, in Pigman W., Horton D. eds., *The Carbohydrates*, 11B, 1970, 2 ed., Academic Press, New York, p. 592.
 Laurent T. C., *Chemistry of Hyaluronic Acid*, in Balazs E. A. ed., *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*, 11, 1970, Academic Press, London, p. 703.
 Roden L., *Biosynthesis of Acidic Glycosaminoglycans*, in Fishman W. H. ed., *Metabolic Conjugation and Metabolic Hydrolysis*, 11, 1970, Academic Press, New York, p. 349.
 Stacey M., *Enciclopedia della Chimica*, VI, 1977, USES, Firenze.

ALBERTO CALATRONI

IALURONIDASI

f. *hyaluronidase*. - i. *hyaluronidase*. - t. *Hyaluronidase*. - s. *hialuronidasa*.

Con tale nome si indicano enzimi, di provenienza varia, che hanno come specifico substrato un mucopolisaccaride, l'ac. ialuronico (v. IALURONICO ACIDO), che è un polimero ad elevato p. m. di N-acetilglicosamina e ac. glicuronico in proporzioni equimolecolari, uniti da legami glicosidici. Le ialuronidasi agiscono idrolizzando l'ac. ialuronico, cioè rompendo il legame glicosidico e

liberando l'N-acetilglicosamina e l'ac. glicuronico. L'effetto dell'enzima si manifesta all'inizio con modificazioni fisiche del substrato: perdita della viscosità come risultato della depolimerizzazione del substrato stesso; a tale perdita è dovuto, *in vivo*, l'effetto diffusore della i. Successivamente il substrato viene ulteriormente scisso, con liberazione dei due componenti della molecola.

L'ac. ialuronico si trova nell'organismo animale come normale componente della sostanza fondamentale del tessuto connettivo collageneo, del liquido sinoviale, cui conferisce la caratteristica viscosità, dell'umor vitreo, della gelatina di Wharton del cordone ombelicale; si trova anche, e talora in abbondanza, in tessuti e materiali patologici (tumori umani e animali, tessuti e liquidi flogistici). Ac. ialuronico è stato identificato anche in alcuni microrganismi; ad es., nei gruppi A e C dello streptococco emolitico esso è il costituente della capsula.

Il fenomeno della diffusione e i fattori diffusori

Studiando l'effetto degli estratti d'organo sul virus vaccinico, per il che occorre mescolare il virus a estratti di fegato, rene, muscolo, testicolo, etc., e poi iniettare la miscela nel derma del coniglio, Duran-Reynals constatò che nel punto ove era stato iniettato il virus con estratto di testicolo si producevano lesioni costantemente più gravi e soprattutto più estese di quelle prodotte dal virus mescolato ad estratti di altri organi. La spiegazione del fenomeno in principio non fu chiara; ma quasi contemporaneamente, nel 1930, ad opera di Hoffmann e Duran-Reynals e di McClean, fu stabilito che esso era dovuto ad un'azione dell'estratto sui tessuti nei quali era iniettato. Infatti essi osservarono che, iniettando nel derma di coniglio estratto di testicolo cui fosse stato aggiunto un po' d'inchiostro di China, la macchia prodotta dalla diffusione del liquido nel derma era parecchie volte più grande della macchia che si formava iniettando la stessa quantità di soluzione fisiologica resa visibile con aggiunta d'inchiostro di China (per inciso, questa reazione diffusoria è utilizzata come uno dei metodi biologici di determinazione dell'attività ialuronidasi). Fu così precisata l'esistenza, nel testicolo, di un ignoto « fattore diffusore ».

Fattori diffusori dotati di proprietà biologica identica a quella del testicolo (e di cui quest'organo nei mammiferi è molto ricco) sono stati dimostrati in seguito (1967) nel fegato e in altri tessuti. Sono stati trovati anche in grande abbondanza nei veleni dei serpenti, delle api, degli scorpioni e dei pesci muniti di organi veleniferi, e nella testa della sanguisuga; anche estratti acquosi di ragni e zanzare hanno effetto diffusore, non dimostrabile, invece, in animali non pungitori e privi di organi veleniferi (formiche, farfalle). Forse il fattore è presente in *Ancylostoma duodenale*; lo si trova in alcune specie di microrganismi, quali lo stafilococco, lo streptococco, il pneumococco tipo 1; il filtrato di colture di *Clostridium welchii* ha un'intensa attività diffusoria, che posseggono anche, sebbene con intensità minore, i filtrati di colture degli altri microrganismi del gruppo della gangrena gassosa, in particolare *Cl. chauvoei* e *Cl. septicum* (*Cl. oedematis maligni*). Anche in uno stipite non virulento di *Treponema pallidum* e in un diplococco non patogeno isolato dall'aria è stata constatata attività diffusoria.

Natura enzimatica dei fattori diffusori

Un'esperienza di Chain e Duthie (1939) aprì la strada alle indagini che dovevano stabilire l'identità dei fattori diffusori con gli enzimi che idrolizzano l'ac. ialuronico. Questi AA. osservarono che il liquido sinoviale perde rapidamente la caratteristica viscosità per aggiunta di estratto acquoso di testicolo; successivamente sono dimostrabili N-acetilglicosamina e ac. glicuronico, liberati dall'idrolisi dell'ac. ialuronico. Questa osservazione fu subito confermata; in breve tempo fu accertato che la proprietà di idrolizzare l'ac. ialuronico è comune a tutti i fattori diffusori.

La i. ha un *optimum* di pH intorno a 5,4; è molto resistente all'invecchiamento e all'essiccamento; il riscaldamento a + 65 °C distrugge la i. testicolare, sebbene in determinate condizioni (presenza di gelatina, grado di purezza) una parte dell'attività rimanga anche dopo l'azione di temperature più elevate.

Numerose sostanze hanno azione *inibente* sull'attività dell'enzima; alcune, come l'*eparina* (v.), agiscono probabilmente con meccanismo competitivo; altre, ad es. i *metalli pesanti* (v.), formano con l'enzima complessi inattivi reversibili; altre, come alcuni *polifenoli*, lo inattivano irreversibilmente. Un inibitore della i., agente con meccanismo sconosciuto, è presente nel siero.

Sorvolando sui complessi problemi che riguardano il meccanismo e la cinetica dell'azione enzimatica della i., basterà ricordare che l'attività dell'enzima diminuisce col diminuire del grado di polimerizzazione del substrato.

Proprietà biologiche della ialuronidasi

McClean e Rowlands (1942) dimostrarono che la colloquazione della massa gelatinosa e la dispersione delle cellule del cumulo nel quale è contenuto l'uovo entro la tuba uterina sono operate dalla i. Poiché gli spermatozoi contengono una notevole quantità di i., anzi sono le cellule che ne sono più abbondantemente provviste, è chiaro che l'enzima è un importante fattore della fecondazione (v.). È stato però osservato, in seguito, che la i. è soltanto uno dei fattori necessari per il denudamento dell'uovo, poiché per la dispersione delle cellule della corona radiata sembra dover intervenire, almeno in alcune specie di mammiferi, un secondo fattore di provenienza tubarica. Il testicolo immaturo non contiene, o contiene pochissima i.; l'enzima è ceduto dagli spermatozoi al plasma del liquido seminale, che ne contiene pertanto una quantità approssimativamente proporzionale al numero degli spermatozoi. Il liquido seminale azoospermico non ha alcuna attività. Poiché l'attività ialuronidasi del liquido seminale varia notevolmente da soggetto a soggetto, mantenendosi invece costante in ciascun individuo, è stato proposto di utilizzare la sua determinazione per scopi medicolegali.

La presenza della i. in alcune specie batteriche è stata considerata con particolare attenzione dal punto di vista della virulenza dei microrganismi patogeni.

Duran-Reynals attribuì grande importanza all'azione di fattori diffusori nelle infezioni provocate da microrganismi che ne sono provvisti e fissò il concetto di invasività quale risultato della diffusione dei microrganismi patogeni in un tessuto, con la conseguenza, per l'effetto lesivo, di manifestarsi su un'area più estesa. Non c'è dubbio che l'invasività rappresenta uno dei fattori determinanti la virulenza di un ceppo batterico; anch'essa, tuttavia, è legata a proprietà diverse dei microrganismi, e sino ad oggi non è stato dimostrato che la i. abbia un ruolo importante nel favorire la diffusione di un'infezione naturale. Teoricamente, anzi, essa potrebbe anche limitare l'infezione nel senso che i microrganismi, facilitati a diffondersi su un'area più vasta, potrebbero non essere in nessun punto in concentrazione sufficiente a determinare lesioni. Nel caso particolare dello streptococco piogeno con capsula di ac. ialuronico, la i. liberata dal microrganismo durante la sua moltiplicazione potrebbe degradare la capsula e quindi sopprimere la capacità di diffondere invece di aumentarla.

È stata ricordata la presenza di i. nei veleni di serpenti e negli organi veleniferi di animali appartenenti a varie specie: è evidente che l'azione dell'enzima in questi casi consente un più facile assorbimento del veleno, sia faci-

litandone la diffusione su una superficie più estesa del tessuto in cui il veleno è stato inoculato, sia per un'eventuale, anche se indiretta, azione sulla permeabilità della parete dei capillari.

La i. è stata molto utilizzata, come rivelatore dell'ac. ialuronico, in indagini dirette a rivelare la presenza di questa sostanza, o le sue alterazioni quantitative, in varie condizioni patologiche. Il metodo principale si fonda sulla possibilità di dimostrare l'ac. ialuronico istochimicamente (colorazioni metacromatiche, metodo di Hotchkiss) e sul fatto che le reazioni istochimiche non avvengono dopo che si sia verificata la distruzione dell'ac. ialuronico ad opera della i.

È stato possibile constatare un aumento di ac. ialuronico nel *granuloma reumatico*, nella parete delle arterie colpite da *arteriosclerosi*, nei tessuti in *rigenerazione flogistica*, nello stroma di *tumori maligni* di origine epiteliale. È stato anche possibile precisare la natura chimica delle alterazioni del connettivo in seguito a turbamenti della funzione della tiroide; ad es., nell'*esoftalmo sperimentale*, ottenuto mediante trattamento con ormone tirootropo, e nel *mixedema*, sia diffuso che localizzato, vi è un accumulo di ac. ialuronico nel derma.

L'uso della i. come rivelatore dell'ac. ialuronico ha permesso l'identificazione di questo nei liquidi flogistici: l'aggiunta di i. a essudati pleurici ne fa costantemente diminuire la viscosità, mentre ciò non accade se si tratta di liquidi non flogistici. Questi interessanti reperti stanno probabilmente ad indicare che il tessuto connettivo del focolaio flogistico elabora una maggior quantità di mucopolisaccaridi, la cui presenza nei liquidi essudatizi molto verosimilmente è la causa della cosiddetta *reazione di Rivalta*, già attribuita in passato alla presenza di non meglio precisate sostanze mucoidi.

Come è ovvio, la i. può anche essere utilizzata per svelare *in vivo* ac. ialuronico presente nella sostanza fondamentale dei connettivi: ciò è possibile per mezzo della prova della diffusione (v. sopra). In varie condizioni fisiologiche e morbose la reazione diffusiva è aumentata o diminuita rispetto ai soggetti normali: così è stato osservato che essa è aumentata nei *diabetici*, nelle *donne gravide* e probabilmente nei soggetti colpiti da *reumatismo acuto*; è diminuita, invece, nei soggetti con *edemi da stasi*, nei *nefritici* e negli individui *traumatizzati* che hanno subito un intervento chirurgico. La diffusione è di modesta intensità nel bambino nel 1° anno di vita e aumenta poi negli anni successivi; aumenta negli animali surrenalectomizzati, diminuisce notevolmente negli animali trattati con ormone corticosurrenale.

La proprietà della i. di aumentare la diffusione di sostanze nonché l'assorbimento di liquidi iniettati per via ipodermica o comunque in tessuti ricchi di connettivo collageneo ha trovato svariate applicazioni. Si fa attualmente uso dell'enzima per rendere più estesa l'azione degli anestetici locali, per accelerare l'assorbimento di sieri antitossici e antiolidici, di farmaci, di vaccini, etc. L'uso parenterale della i. ha dato luogo a volte a reazioni di tipo allergico-anafilattico.

Sono state tentate altre applicazioni della i. per scopi clinici e terapeutici più o meno logici e giustificati; tali tentativi non hanno condotto a risultati di particolare rilievo.

Bibliografia

- Caselli P., *Biol. Méd. (Paris)*, 1963, **52**, 94.
 Chain E., Duthie F. S., *Nature*, 1939, **144**, 977.
 Davis B. D., Dulbecco R., et al., *Microbiology*, 1968, Harper & Row, New York.
 Duran-Reynals F., *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 1928, **99**, 6.
 Duran-Reynals F., *Bacteriol. Rev.*, 1942, **6**, 197.
 Duthie F. S., *Biol. Méd. (Paris)*, 1963, **52**, 7.

- Favilli G., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1940, **19**, 481.
 Fishman M. M., *Hyaluronidase, an Annotated Bibliography*, part II, 1955-1966, Technical Service Laboratories, River Edge, New Jersey.
 Gibian H., *Biol. Méd. (Paris)*, 1963, **52**, 53.
 Leaback D. H., *Hydrolysis of Hexosaminide Linkages*, in Fishman W. H. ed., *Metabolic Conjugation and Metabolic Hydrolysis*, 1970, 2 ed., Academic Press, New York.
 McLean D., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1931, **34**, 459.
 McLean D., Rowlands J. W., *Nature*, 1942, **150**, 627.
 McLean D., *Biol. Méd. (Paris)*, 1963, **52**, 13.
 Meyer K., Palmer J. W., *J. Biol. Chem.*, 1936, **114**, 689.
 Meyer K., Rappaport M. M., *Adv. Enzymol.*, 1952, **13**, 199.
 Meyer K., *Enciclopedia della Chimica*, VI, 1977, USES, Firenze.
 Walter J. B., Israel M. S., *Patologia generale*, 1977, E.M.S.I., Roma.

GIOVANNI FAVILLI

IATROPATOLOGIA

fr. pathologie iatrogénique. - i. iatrogenic diseases. - T. iatrogene Pathologie. - s. patologia iatrogena.

SOMMARIO

Definizione (col. 1056). - **Iatropatologia da tecniche diagnostiche invasive** (col. 1056). - **Iatropatologia da tecniche diagnostiche non invasive** (col. 1058). - **Iatropatologia da trattamenti chirurgici** (col. 1060). - **Iatropatologia da errate prescrizioni nelle diete** (col. 1061). - **Iatropatologia da errori diagnostici** (col. 1062). - **Aspetti di iatropatologia da omissione di interventi sanitari** (col. 1062). - **Iatropatologia da farmaci** (col. 1063): *Premessa e cenni storici. - Definizione ed entità del problema. - Metodologia di raccolta dei dati sulla iatropatologia da farmaci. - Le basi farmacologiche della iatropatologia da farmaci. - Fattori predisponenti all'insorgenza degli effetti indesiderati dei farmaci. - Quadri clinici della iatropatologia da farmaci. - Prevenzione e controllo.*

Definizione

Col nome di iatropatologia si intendono tutti gli eventi dannosi causati dall'intervento del medico. I limiti della i. sono abbastanza vasti poiché vanno dagli incidenti causati da negligenza, imprudenza e imperizia e che cadono nei rigori della legge, a quella serie di risposte atipiche che si possono avere in conseguenza della somministrazione di un dato farmaco o dell'esecuzione di un certo intervento.

La grande incidenza della i., spesso misconosciuta, è da attribuire in gran parte all'uso improprio e indiscriminato di farmaci, considerati l'unico rimedio per il recupero della salute, spesso irrimediabilmente compromessa dall'attuale patologia che è, in forte prevalenza, di tipo cronico-degenerativo; ma è dovuta anche alla diffusione, non sempre corretta, di moderne tecniche diagnostiche e operatorie. Una i. da farmaci è dunque largamente ammessa; meno riconosciuta è la i. da tecniche diagnostiche, cruenta o incruente, da trattamenti terapeutici non farmacologici. Alcuni AA. aggiungono la i. da errori di omissione o di informazione, da carenze socio-sanitarie.

Iatropatologia da tecniche diagnostiche invasive

Lo sviluppo tecnologico ha permesso di raggiungere, in molte circostanze, una riduzione delle temute complicazioni e pertanto ha comportato una estesa diffusione di manovre strumentali cruenta. Si ritengono *invasive* tutte le tecniche — radiologiche, endoscopiche, biopsiche, tensiometriche — che richiedono una penetrazione di strumenti in visceri cavi o compatti, oppure una introduzione profonda di aghi o cateteri, con o senza immissione di mezzi di contrasto.

Il tentativo di precisazione diagnostica è necessario, o comunque opportuno, quando è ragionevolmente prevedibile una *correzione terapeutica*. Diversamente rimane un non senso, una « curiosità diagnostica », talvolta persino crudele, senza vantaggio per la persona e talora nemmeno per il progresso scientifico. Per questi procedimenti, una seconda giustificazione all'espletamento potrebbe essere la possibilità di formulare una prognosi meno incerta; ma in questa evenienza, come e più che nella precedente, è indispensabile un *consenso informato* da parte del soggetto. È difficile, nella pratica, raggiungere la sicurezza di avere fornito chiaramente tutte le informazioni necessarie al riguardo e di ricevere una risposta consapevole, e non predeterminata dall'informatore.

Le *angiografie* sono di uso corrente in ambienti specialistici. Non solo risulta possibile lo studio delle cavità cardiache (cardioangiografia), ma in particolare se ne fa largo impiego per le circolazioni distrettuali; la coronarografia selettiva, la carotidografia e l'angiografia vertebrobasilare, l'arteriografia degli arti e dei reni (per lo più separata, raramente simultanea) e infine, meno frequentemente, la splenoportografia sono adoperate per la risoluzione di specifici quesiti diagnostici; si tratta, soprattutto, di stenosi e, in certe evenienze, displasie, aneurismi, dislocazioni vascolari e circoli collaterali.

Con recenti accorgimenti tecnici e con adatta assistenza anestesiológica e rianimatrice, gli incidenti mortali sono scesi nell'ultimo decennio da 2,5% a cifre prossime allo zero (0,7‰). Gli altri incidenti, però, anche se spesso lievi e transitori, permangono nell'ordine di 3,5% - 9,4%; si possono avere arresti cardiaci transitori, con ischemia du-revole, e ancora aritmie protratte, paresi persistenti e gravi insufficienze vascolocerebrali (distalìa, turbe psichiche).

Per evitare abusi di « sperimentazione clinica », l'applicazione di queste tecniche richiede una risposta sicuramente positiva alla domanda: l'esame proposto può fornire utili precisazioni, che non siano evidenti con altre tecniche, giudicate generalmente innocue? Procedendo in questo modo, nello specifico, si osserva una notevole riduzione nel numero di tali indagini, che danno prestigio e spesso denaro a chi le esegue, mentre per contro forniscono risultati concreti che possono risultare privi di applicazioni vantaggiose per il malato e inconsistenti sotto il profilo scientifico.

Per es., l'angiografia cardiaca e distrettuale può essere sostituita, a parte gli alti costi, dalla più innocua *angiografia radiolotopica*, che fornisce nitide e apprezzabili immagini; l'arteriografia cerebrale deve essere preceduta, e può essere sostituita in alcune evenienze, dalla reografia, dalla scintigrafia e dalla tomografia assiale computerizzata; la coronarografia deve essere preceduta da metodi incruenti, come la poligrafia, l'ecocardiografia, la vettocardiografia, vantaggiosamente usati in valutazioni comparative; le *arteriografie renali e degli arti* sono gli ultimi esami da eseguire, prima di una prospettata correzione chirurgica (ipertensioni nefrogeniche, amputazioni); l'utilità di una *splenoportografia* è fortemente ridotta dalla prospettiva che un intervento chirurgico di *shunt* portocavale non aumenta la sopravvivenza nelle cirrosi epatiche, ma limita soltanto la rapida formazione di ascite, forse dominabile con adatte cure mediche, provocando « aggravando d'altra parte l'encefalopatia portosistemica ».

Inconvenienti analoghi, ma con minore incidenza, si hanno con i semplici *cateterismi cardiaci*, soprattutto per il sinistro; invece, prossimi allo zero sono i danni per il cateterismo destro, che pure può fornire utili chiarimenti nella diagnosi e talvolta nella correzione cardiocirurgica.

Per contro, più severa è la incidenza dei danni da *linfografie*, con embolie polmonari (16% dei casi secondo alcuni AA.), linfedema locale (8%), infezioni (6%). Per le *broncografie* la mortalità è quasi nulla (meno di 0,5‰) ma è da valutare la possibilità di un temporaneo arresto respiratorio e/o circolatorio (ca. 8%); inoltre, si hanno reliquati di atelettasie zonali, anche estese, nel 2,5% dei casi, che salgono sino al 25% proprio nelle zone più lese di pazienti con stenosi bronchiale, provocando in conseguenza un aggravamento dell'insufficienza respiratoria.

In contrasto con alcune opinioni, la i. da *endoscole* e *biopsie digestive* è da considerare rarissima: gastroduodenoscopia e coloscopia, con biopsie mirate, e biopsie epatiche « a cielo coperto » offrono un rischio prossimo allo zero (0,75‰ di perforazione viscerale, ma nessun incidente per esperienza personale in 25 anni). Il rischio sale apprezzabilmente per la *laparoscopia* (ultimo esame da eseguire nella diagnostica addominale) permanendo a poco più del 2%, compresi gli incidenti lievi; le perforazioni intestinali o vascolari irrefrenabili, che erano l'1,6%, sono ridotte oggi a meno dell'1‰. Sono però da considerare le infezioni, anche tardive e pertanto misconosciute (batteriemie, sepsi, epatiti), anche perché raramente è richiesto un accertamento preventivo in questo senso a pazienti da sottoporre a endoscopia. Comunque, rimane indispensabile una preselezione dei malati, soprattutto per il rischio di emorragie.

Analoghe considerazioni possono essere tratte da una regolare esperienza di *sternomiopunture*. Al contrario, più frequenti sono i danni da *biopsie renali* (e da altre, qui non menzionate, ad es. quella splenica) al punto che, giudicandole quasi sempre inutili ai fini terapeutici, illustri nefrologi non ne consigliano più l'esecuzione. La *cistoscopia* e il cateterismo ureterale separato possono provocare, anche con la più attenta asepsi, infezioni locali protratte e aggravamento della malattia urologica (dallo 0,5 al 5% nelle diverse casistiche).

Iatropatologia da tecniche diagnostiche non invasive

È opinione corrente che gli esami incruenti non provochino danno: da qui, la irrazionale estensione delle « indagini a tappeto » anziché degli esami « mirati » per la risoluzione di uno specifico problema diagnostico; da qui *check-up* e *screening* per prevenzioni vere e false; da qui, ancora, « prove diagnostiche » che non provano nulla se non sono guidate e interpretate da un rigoroso ragionamento clinico.

L'estensione di questi procedimenti spesso trae origine dalla necessità di promuovere una vasta utenza per giustificare, e remunerare, l'uso di costose apparecchiature. Molti esami sono spesso richiesti per una certa inerzia o fretteolosità della medicina attuale nel formulare un orientamento diagnostico, che guidi e indirizzi le ricerche di laboratorio. Rimane però evidente, specie considerando il fallimento dei rapporti costi-benefici, che in questo modo i vantaggi per la salute sono in larga parte trascurabili, mentre prosegue la « cosificazione » del malato, resa più raffinata col mito di una tecnologia moderna.

Opportunamente, è stato affermato che « la sedia del dentista » è tra le principali *fonti di infezione* nella nostra società; ma lo stesso rilievo può essere posto per il ginecologo, l'otoliriatra e così via enumerando le diverse specialità sino alle ricordate tecniche endoscopiche. È stato prospettato che la notevole diffusione di epatiti virali HB_{Ag}-positive possa essere attribuita alla indiscriminata proliferazione di esami di laboratorio, con prelievi di campioni di sangue non correttamente eseguiti.

Le radiazioni ionizzanti sono riconosciute come fattori sicuramente cancerogeni e mutageni: la enorme diffusione della *radiodiagnostica*, la crescente estensione della diagnostica con *radioisotopi* (e così pure la radioterapia nelle diverse applicazioni) non sono probabilmente estranee, assieme ad altri riconosciuti fattori ambientali, al constatato aumento di tumori a varia localizzazione, e di malformazioni congenite, con displasie che si manifestano spesso a estrinsecazione tardiva (tra il terzo e il quarto decennio di vita).

La possibilità di un controllo preventivo, e persino successivo, sui danni radiodiagnostici sfugge quasi sempre non solo all'inconsapevole esaminato ma anche al distratto esaminatore: a fronte della incalcolabile diffusione di questi esami, una correlazione, precisa o anche approssimata, tra esposimetria a raggi X (α , β , o γ) e malattie conseguenti è raramente segnalata in termini di accettabile certezza. Ancora meno esiste un cosciente giudizio tra i vantaggi derivanti da una diagnosi che richiede tecniche radiodiagnostiche e i possibili danni che ne possono essere provocati, anche tardivamente. Pure, non mancano indicazioni per una « rara » i. (« morti intestinali » da enteropatia arigenerativa, lesioni del S.N.C. e periferico, gravi alterazioni renali). Ma, in generale, considerando empiricamente l'incidenza di mielopatie, ci si limita a sporadici controlli ematologici, soltanto per gli operatori e per i malati sottoposti a radioterapia protratta.

Può essere opportuno soffermarsi appena su un esempio, quasi paradigmatico.

E. G., donna, 24 anni, con riacuzie di una dispepsia gastro-duodenale iperstenica (nausea, pirosi, dolori epigastrici a digiuno e postprandiali) in assenza di oggettività patologica; immediata richiesta di esame radiologico per stomaco e duodeno, con risultato negativo; dopo due settimane, positività degli esami di laboratorio per gravidanza; anche se i moderni apparecchi offrono una discreta protezione (ad es. griglie mobili per la schermatura dei raggi diffusi), si presenta un'alternativa dolorosa: aborto o prosecuzione di gravidanza a rischio?

Particolarmente sotto accusa, per l'elevato numero di rad, sono alcuni esami radiologici: per la *mammografia* non ne è consigliata la ripetizione in donne con meno di 60 anni (considerando la lunga latenza di cancerogenicità!) mentre la *schermografia* è tuttora sfortunatamente diffusa in molte scuole e fabbriche. Notoriamente, altre tecniche diagnostiche, del resto più precise, possono essere suggerite in alternativa, con rischio quasi trascurabile.

Una recente legislazione limita alcuni esami radiologici con mezzi iodati radiopachi (*urografia*, *colangiografia*): è fatto obbligo di eseguire preventivamente una serie di esami ematologici, la cui selezione peraltro non appare del tutto convincente. L'incidenza di mortalità, per queste indagini radiologiche, è trascurabile (0,03‰) ma gli incidenti, anche se spesso transitori, rimangono elevati, dell'ordine di 4-8‰.

In buona sostanza, la richiesta di ogni esame, anche il più innocuo, deve essere preceduta dalla risposta positiva a questa domanda: quale quesito diagnostico s'intende portare a soluzione sulla base della risposta per l'esame richiesto?

Inoltre, l'osservatore e l'osservato devono conoscere preventivamente se il test proposto risulta: a) *innocuo* con quali possibili rischi; b) *sensibile* (« falsi negativi » meno del 2‰); c) *specifico* (« falsi positivi » meno del 2‰).

È ancora da valutare, per gli esami proposti, che l'abu-

sato concetto di *diagnosi precoce* non costituisce prevenzione. Bisogna sapere, *prima*, se la fase preclinica, asintomatica o oligosintomatica, consenta la guarigione o il decorso favorevole della malattia, ormai già presente di fatto, attraverso tempestivi interventi di efficace terapia. È possibile in questo modo, con ragione e fatica, discernere tra l'utilità di un Pap-test e l'inutilità di uno *screening* per cancro polmonare. Si darà minore enfasi ai pochi vantaggi nella diagnosi precoce del diabete e si discuterà più seriamente sul riconoscimento e trattamento di ipertensioni giovanili. I cosiddetti fattori di rischio nelle coronaropatie saranno ridimensionati, come incerti e non determinanti, mentre potranno essere rivalutati alcuni fattori ansiogeni ambientali.

Un'ultima osservazione, apparentemente deontologica ma in realtà strettamente tecnica, è questa: il proponente, posto in analoghe condizioni, sarebbe disposto a eseguire l'esame indicato a sé stesso o a persone care? È prevedibile che una risposta negativa o dubbia a tale domanda, oltre a limitare lo spreco di esami inutili, ridurrebbe un danno iatrogenico che spesso rimane occulto.

Iatropatologia da trattamenti chirurgici

Alcune terapie, soprattutto chirurgiche, possono essere causa di successive malattie. Gli incidenti da *anestesia*, anche mortali, si verificano per opera di specialisti anche esperti. A questo proposito è difficile offrire cifre sicure e concordanti, che non siano inevitabilmente protette da una visione monodimensionale del proprio lavoro.

Atti chirurgici di inutile mutilazione provocano conseguenze peggiori delle condizioni morbose precedenti: dopo *colecistectomia*, le sequele discinetiche biliari (il cosiddetto « domani doloroso ») sono dieci volte più frequenti nei soggetti operati per colecistopatia non litiasica, nei confronti dei soggetti operati per calcoli biliari; in questi ultimi, il coledoco aveva già assunto una funzione parzialmente vicaria, mentre nella prima evenienza l'intervento risulta peggiorativo perché le dissinergie colecisto-parieto-sfinterali risultano aggravate dopo interventi chirurgici.

Sfortunatamente, in Italia la legislazione non prevede l'obbligo di un riscontro dei visceri asportati. In questo modo sfuggono a ogni controllo le inutili *appendicectomie*, lasciando il giudizio di un doveroso esame istologico alla discrezionalità dell'operatore. Parimenti grave è l'opinione, scaturita da un'inchiesta, secondo cui almeno due chirurghi e ginecologi nordamericani su tre consigliano « l'appendicectomia incidentale », cioè svolta anche senza motivi precisi, in occasione di altri interventi. La conseguenza di periviscerite aderenziali, con aggravamento della dispepsia dolorosa, è quasi la regola per molte appendicectomie ingiustificate.

Conseguenze in genere meno gravi derivano dalla « facile » *tonsillectomia*, quando non vi sono segni di sepsi focale; ma la recente abitudine all'anestesia totale fa rientrare questi interventi nei rischi predetti.

Molto più mutilanti, e con comprensibile danno iatrogenico, sono l'*ovariectomia* (diffusa, ad es., nel cancro mammario), l'*isterectomia* non compiutamente giustificata, per climaterio prematuro, la *splenectomia* sistematica, dai risultati contraddittori in alcune condizioni proposte (cirrosi splenomegaliche, linfogranuloma maligno).

Non dovrebbero nemmeno essere ricordati, perché sprovvisti di base scientifica e densi di conseguenze dannose, i crudeli e immotivati interventi di *psicocirurgia*, dalla lobotomia prefrontale alla elettrocoagulazione stereotassica.

Del resto, per quanto attiene «alla lucida follia della scienza», è sufficiente ricordare interventi ormai abbandonati, come la legatura delle arterie mammarie interne negli anginosi, in un assurdo tentativo di aumentare il flusso coronarico (i risultati spacciati come favorevoli risultarono frutto di un effetto placebo). Ovviamente iatrogenica, oltre che illegale, è la legatura di trombe uterine a donna inconsapevole.

E infine, per quanto attiene alla neuropsichiatria, sono da ricordare i danni psichici, spesso irreversibili, da *elettroshock* e *shock insulinico*, sfortunatamente ancora molto diffusi e incontrollati, specie in cliniche private.

Per altri interventi, spesso indispensabili, quali la *cardioversione* e l'innesto di *pace-makers*, la più recente tecnologia consente di ridurre notevolmente l'incidenza di danni iatrogenici; permangono tuttavia, per la prima, i rischi di embolismi (dal 5,3% all'8% in pazienti senza terapia anticoagulante) e, per i secondi, le malposizioni e perforazioni (meno dello 0,5%), le sepsi stafilococciche, prima considerate mortali (4,6%) e i guasti meccanici dell'apparecchio (ca. lo 0,4%).

Si ricorda, ancora, che l'incidenza di epatiti virali HBsAg positive è in media dieci volte maggiore tra pazienti *emodializzati*, e medici di tali reparti, nei confronti di altre circostanze (nel 72% dei centri di emodialisi sono ospitati pazienti con HBsAg); l'infezione, talvolta mortale, è frequente nello *staff* medico, in rapporto col numero di pazienti emodializzati (1:24).

Dall'altro versante, alcuni *interventi chirurgici* sono iatrogenici perché insufficienti: la vagotomia cosiddetta *superselettiva* nell'ulcera peptica, la mancata asportazione, con paziente ricerca, di tutti i linfonodi satelliti nei carcinomi (soprattutto mammario), la resezione gastrica per tumore se vi sono già metastasi epatiche, la pneumectomia per cancro bronchiale senza una preventiva ricerca di metastasi (cerebrali, ossee, etc.) sono soltanto pochi esempi di interventi inutili e dannosi.

L'esecuzione di punture cavarie è molto semplice e quasi sempre innocua: *paracentesi* addominali, *tora-centesi* (meno le *pericardiocentesi*) e *rachicentesi* sono di facile esecuzione e comportano trascurabili rischi, anche se sono descritte emorragie interne e «morte vagale», riflessa (meno dello 0,1%). Queste manovre, tuttavia, devono essere eseguite soltanto se la diagnosi circostanziata non risulta altrimenti possibile; oppure se, fallite le terapie mediche, si richiede da questi interventi una evacuazione meccanica delle rispettive cavità.

Nei brillanti interventi di *cardiochirurgia*, molti dei quali peraltro a riconosciuto alto rischio, si tace abitualmente che, dopo l'operazione più riuscita, il malato rimane pur sempre un cardiopatico: tranne per alcuni vizi congeniti, gli interventi negli adulti — protesi valvolari e *by-pass* coronarico — conducono, nella migliore ipotesi, a un ripristino di più favorevoli condizioni emodinamiche, con persistenza della cardiopatia primitiva.

Iatropatologia da errate prescrizioni nelle diete

Rimangono appena da accennare le errate prescrizioni nelle *diete*, ma molto più spesso si tratta di mancate o approssimate indicazioni; oggi non sono tanto le carenze o disnutrizioni, quanto gli eccessi alimentari a provocare malattie: diete ipercaloriche, iperlipidiche, non sufficientemente iposodiche, diete dimagranti (spesso del tutto cervellotiche) rendono inutili le terapie farmacologiche in cardiopatici, ipertesi, diabetici e dismetabolici, epato- e nefropazienti. È raro che un medico «perda tempo» a concordare col malato, seguendo anche le abitudini dell'interessato, diete scritte, fruibili e adatte alla persona, ben prima e invece di prescrivere farmaci.

Iatropatologia da errori diagnostici

Una diagnosi sbagliata è dovuta più spesso a omissione di un compiuto atto medico che a specifica ignoranza: il principale errore della medicina attuale sembra essere la *terapia senza diagnosi*. È quasi sempre la frettevolezza nella valutazione diagnostica che comporta errori vistosi, a volte sino a provocare la morte.

Per la verità, questa non sarebbe propriamente i. perché la malattia esiste già prima dell'intervento medico; ma il mancato riconoscimento o lo scambio diagnostico provocano complicazioni e/o decorso sfavorevole per effetto di tale errore. Non è raro che in reparti specialistici (anche di «altissima» specializzazione, ma segnatamente, per evidenti ragioni, in cliniche psichiatriche) rimangano misconosciute malattie curabili, come diabete, broncopneumite, ulcera, e persino fratture, condizioni quindi diverse, e spesso più rilevanti per la salute e la vita, della malattia che ha indotto alla richiesta di degenza o di visita ambulatoriale.

Per contro, l'antica presunzione, talvolta sollecitata dal malato, per un *medico onnisciente* in tutte le discipline conduce agli stessi errori: un ricorso «guidato» verso singoli specialisti, a cui si pongono problemi specifici, evita il mancato riconoscimento di malattie.

Si è già osservato che un *iperattivismo diagnostico* può produrre malattie; più spesso, l'estensione delle «indagini» non permette di scoprire nuove e ignorate patologie, che del resto sono ben rare; ma piuttosto, l'eccesso di zelo, o come si dice la «medicalizzazione», contribuisce a creare malati «organici» da soggetti con devianze fisiopatologiche minimali; ne deriva un prolungamento dei disturbi e delle sofferenze, con la ostinazione di indicare e seguire cure inutili.

Aspetti di iatropatologia da omissione di interventi sanitari

Sembra doveroso, ancora, ricordare che una rigida separazione tra tecnicismo medico e interventi di politica sanitaria non solo espropria l'operatore della salute dall'azione di conoscenza dell'ambiente, per la prevenzione e la precoce riparazione dei danni, ma produce, direttamente e diacronicamente, un'estensione incommensurabile della patologia ecologica, che sotto questo profilo diventa i. da omissione di interventi medici.

Il disinteresse e l'assenza fisica, per questi problemi, sono assai frequenti nella medicina attuale. Ciò si osserva non tanto nelle fabbriche, dove qualche attività di rinnovamento è stata proposta e attuata, ma soprattutto negli ambienti di lavoro terziario, dove pure esistono omissioni e abusi reciproci tra amministratori e «soggetti» della propria salute, e nei quartieri delle megapoli, dove è largamente diffusa quella che è stata chiamata la nuova «malaria urbana» (G. Berlinguer), la «nuova peste»; ancora, con evidenza, questi aspetti di ignorata i. sono presenti nelle condizioni di abitudini e di vita, sempre più atomizzate e alienanti, certo causa di malessere e di malattie.

In questo modo, da una parte sfugge, ovviamente, il riconoscimento di una oggettività clinica per malattie che si presentano come individuali, spesso senza apparenti lesioni, ma che coinvolgono inconsapevolmente, per le stesse cause patologiche, larghe masse di popolazione; e d'altra parte, si mantiene oscura, anche in un approccio di ricerca scientifica, un'impressionante soggettività di *patologia collettiva*, il cui mancato riconoscimento ostacola le conoscenze e la partecipazione dei «soggetti», unica premessa per la prevenzione e la risoluzione di questi problemi.

Per questi motivi, ancora più diffuse degli errori diagnostici, più propriamente di pertinenza iatropatologica, sono le conseguenze di un comportamento, medico e sociale, che tende sempre più a *medicalizzare il malessere*: un disturbo, patito individualmente ma con chiare cause e ripercussioni collettive, diventa malattia, anche a livello di massa, nel momento in cui assume l'etichetta di una «categoria medica», spesso dettata arbitrariamente, senza alcun supporto scientifico.

Di questa situazione, purtroppo, vanno ritenute in certa misura responsabili anche le Facoltà mediche, dove, in molti casi si insegna a «cercare le malattie» e non a «produrre salute». Troppo spesso l'università non fornisce cultura, non si «pone problemi» come avviene invece nei periodi di rinnovamento e di espansione della ricerca. Troppi studenti, dapprima inconsapevolmente, poi con furbizia, usano l'università come semplice strumento di rilascio del diploma di laurea, e poi di specializzazione.

Da questa situazione discende lo specifico difetto d'informazione: è ben lontana una «educazione permanente», enfatizzata ma non sollecitata da alcun incentivo culturale e professionale: il mancato aggiornamento deriva dall'accettazione di un ruolo abitudinario al servizio di interessi troppo spesso estranei alla conservazione e al recupero della salute.

Bibliografia

- AA. vari, *Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europe*, VI, 1975, Dasco, Mendolia.
 Baserga A., *Concetti medici generali in tema di affezioni iatrogeniche*, in Bonati B., *Patologia e malattie iatrogeniche*, 1971, Wassermann, Milano.
 Berlinguer G., *La malaria urbana*, 1976, Feltrinelli, Milano.
 Bert G., *Sperimentazione umana in generale*, in *La salute e i diritti dell'uomo*, 1978, Pensiero Scientifico, Roma.
 Bjerkelund C. J., Orning O. M., *Am. J. Cardiol.*, 1969, 23, 208.
 Bonati B., *Patologia e malattie iatrogeniche*, 1971, Wassermann, Milano.
 Cochrane A. J., *L'inflazione medica (efficacia ed efficienza nella medicina)*, 1978, Feltrinelli, Milano.
 Dannini G., *La laparoscopia nella diagnostica clinica*, 1978, Piccin, Padova.
 Débray C., Paolaggi J. A., *Ann. Méd. Interne*, 1976, 127, 689.
 Gaglio M., *Boll. Soc. Med. Chir. (Catania)*, 1976, 99, 605.
 Gaglio M., Gallus G., *Supere*, 1976, 749, 28.
 Illich I., *Nemesi medica*, 1977, Mondadori, Milano.
 Reubi F., *Nefrologia medica*, 1971, Piccin, Padova.
 Stray N., Midtvedt T. et al., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1978, 13, 345.
 Teodori U., Beretta Anguissola A. et al., *Errori da difetto di visione globale del malato*, in *Atti 78° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1977, Pozzi, Roma.
 Toniolo G., *Radial. Med.*, 1977, 63, 143.
 Villardell F., *Peritoneoscopia*, in Bockus H. L., *Trattato di gastroenterologia*, 1968, V, Universo, Roma, p. 3107.

MASSIMO GAGLIO

Iatropatologia da farmaci

Premessa e cenni storici

Da quando l'uomo ha cercato di utilizzare, sia pure in modo empirico, pratiche terapeutiche atte a lenire i sintomi e le malattie più varie, è viva la consapevolezza che gli interventi terapeutici possono essere fonte di danno; consapevolezza espressa nel detto «*primum non nocere*».

Quando, nella seconda metà del XIX secolo e ancor più all'inizio di questo secolo, a seguito dei progressi compiuti dalla scienza biomedica da un lato e dall'industria chimica dall'altro, sono stati messi a disposizione dei medici delle sostanze chimiche, estrattive e sintetiche, realmente efficaci (basterà ricordare gli alcaloidi dell'oppio, l'ac. salicilico, l'aminopirina, l'etere e il cloroformio) il problema della tossicità potenziale dei farmaci

si è fatto ancor più evidente ed è divenuto oggetto dei primi studi sistematici. Le atrofie gialloacute del fegato indotte dal Salvarsan[®] e le morti improvvise da induzione anestetica con cloroformio, sono stati i primi fenomeni ad essere indagati e chiariti.

L'esplosione dello sviluppo dei nuovi farmaci, avvenuta negli anni '30-'60, che ha portato il loro numero a cifre sempre più elevate, ha contemporaneamente contribuito ad arricchire la storia della i. di episodi tragicamente significativi, a testimoniare come la tossicità dei farmaci richiedesse un'analisi specifica e soluzioni adeguate che dovevano interessare tutte le tappe del processo di produzione, commercializzazione ed uso del farmaco. Tali episodi sono stati: negli U.S.A., nel 1906, la morte di diversi bambini a seguito dell'uso di un siero antidifterico contaminato con il bacillo del tetano; ancora negli U.S.A. nel 1930, la morte di almeno 100 persone a seguito dell'ingestione di uno sciroppo a base di sulfamidici in soluzione con glicole dietilenico; nel 1933 e nel 1950, il riconoscimento che l'aminopirina e il cloramfenicolo, rispettivamente, potevano determinare discrasie ematiche letali; in Francia, nel 1954, la morte di più di 100 persone che avevano fatto uso di un composto organico a base di stagno e infine, nel 1961, il disastro della talidomide, che ha interessato tutto il mondo occidentale, Italia inclusa.

Di fronte a questi avvenimenti, l'opinione pubblica e gli scienziati più consapevoli hanno sollecitato interventi sempre più precisi da parte dell'autorità di controllo nel settore farmaceutico e terapeutico, al fine di garantire una maggiore sicurezza nell'uso dei farmaci. La pubblicazione delle Farmacopee Ufficiali e la definizione di tutta una serie di norme legislative che stabilivano i criteri di fabbricazione, sperimentazione e commercializzazione dei farmaci in quasi tutti i paesi, sono stati i principali provvedimenti tesi a fornire una risposta a tali richieste.

Malgrado ciò il problema degli effetti indesiderati dei farmaci non poteva ritenersi risolto. La comparsa degli effetti indesiderati è correlata infatti a tre ordini di fattori: 1) la tossicità intrinseca del farmaco, legata al fatto di essere una sostanza biologicamente attiva; 2) la variabilità di risposta interindividuale, che dipende da tutta una serie di fattori che in seguito verranno esaminati e 3) l'uso corretto del farmaco stesso.

Non esiste un farmaco «atossico». Il sogno di avere a disposizione una sostanza attiva e contemporaneamente priva di effetti indesiderati, è rimasto e rimarrà tale probabilmente anche in futuro. D'altro canto la conoscenza della potenziale tossicità di un farmaco è materia complessa, non esauribile comunque nella fase di sperimentazione subita dal farmaco prima della sua immissione sul mercato. I dati ricavabili in questa fase sono infatti insufficienti a garantire una conoscenza adeguata del suo profilo tossicologico. Infatti, non solo i dati ricavabili dalla sperimentazione tossicologica animale non sono trasferibili all'uomo, ma il numero limitato di casi e la durata di trattamento troppo breve non consentono neppure la osservazione di effetti indesiderati infrequenti o che compaiono solo dopo un uso protratto. Inoltre, da questa sperimentazione sono in genere esclusi gruppi di pazienti affetti da malattie particolari (diabete, epatopatie, etc.) e certe fasce di età (anziani, bambini) che invece verranno esposte al farmaco una volta che quest'ultimo verrà immesso in commercio. È durante quest'ultima fase perciò che avviene il completamento delle conoscenze in merito alla sicurezza di un farmaco.

D'altra parte non è neppure pensabile che il singolo medico possa riuscire ad acquisire dalla propria esperienza personale le conoscenze conclusive sull'indice terapeutico dei farmaci che usa quotidianamente. La casistica da lui osservata è infatti troppo limitata, le manifestazioni cliniche troppo simili alle più comuni malattie o sintomi e il rapporto causale col farmaco troppo spesso assai poco chiaro. Al medico pertanto non può essere attribuita l'intera responsabilità dell'approccio al problema della patologia da farmaci.

È ovvio perciò che per accumulare, il più precocemente e nel modo più attendibile possibile, le conoscenze necessarie per valutare con precisione il rapporto rischio/beneficio connesso all'uso di un certo farmaco e per poter mettere in atto quelle precauzioni atte ad evitare l'insorgenza o a ridurre la gravità di eventuali effetti indesiderati, si sia via via fatta strada la convinzione della necessità di stabilire su base nazionale ed internazionale sistemi di sorveglianza (monitoraggio) specifici.

Anche così però il problema non può ritenersi risolto. Risulta infatti inutile accumulare una conoscenza dettagliata del profilo tossicologico di un farmaco se quest'ultimo non viene poi utilizzato in modo corretto, in quanto i benefici, e ovviamente anche i rischi, da esso derivabili dipendono, oggi più che mai, dal modo come esso viene usato.

Numerose sono invece le prove che denunciano un eccessivo e irrazionale uso dei farmaci. L'esistenza di un tale abuso è denunciato infatti dalla presenza « dal consumo di un numero di medicamenti estremamente variabile nelle diverse nazioni e tra gruppi di medici all'interno dello stesso paese, diversità non giustificabili da differenze esistenti nelle necessità delle popolazioni interessate, ma espressione soltanto di interessi economici che spingono a canalizzare o a creare bisogni nelle direzioni commercialmente più redditizie. Allo stesso modo l'incremento continuo del numero delle prescrizioni *pro capite*, registrabile ovunque, non si correla ad un aumento del numero o della gravità delle malattie, né si accompagna ad una minore richiesta di altre prestazioni sanitarie, ma è in stretto rapporto col numero dei medici che prescrivono.

L'esistenza di un uso errato o irrazionale dei farmaci è denunciato con ancor maggiore precisione da studi *ad hoc* compiuti in diversi paesi, Italia compresa (Del Favero, 1977). Il quadro che esce da tali indagini è spesso assai preoccupante e denuncia l'incapacità di una larga parte dei medici ad usare in modo corretto farmaci di ogni tipo, compresi talora in categorie terapeutiche che, per la rilevanza degli effetti e la delicatezza delle condizioni morbose cui sono diretti, richiederebbero la più grande accuratezza di prescrizione (ad es. antibiotici e cardiovascolari). Le ragioni di tale situazione sono sicuramente molteplici: il numero eccessivo di farmaci in commercio, le carenze e le distorsioni del processo formativo a livello universitario e postuniversitario, l'assenza di una informazione continua scientificamente corretta che permetta al medico di tenersi aggiornato in un settore in continuo rinnovamento, il modo di lavorare improprio imposto da una struttura sanitaria distorta, la mancanza di un'educazione sanitaria della gente nonché la politica promozionale dell'industria farmaceutica tesa a indurre con ogni mezzo un sempre maggiore consumo di farmaci. Sono questi i fattori che fanno sì che il medico si trovi oggi in condizione di non sapere scegliere la misura terapeutica più appropriata né di sapere usare i farmaci a sua disposizione nel modo più corretto, con conseguenze facilmente immaginabili.

Definizione ed entità del problema

Il problema della i. da farmaci è solo di recente divenuto oggetto di attenzione sistematica. Ciò è dovuto a tre fatti:

1) la presenza sul mercato di un numero di farmaci sempre più vasto e prescritti sempre più diffusamente, il che ha ovviamente accresciuto la popolazione esposta al rischio e, di conseguenza, il numero assoluto degli effetti indesiderati riscontrati;

2) i risultati ottenuti da numerose ricerche epidemiologiche;

3) l'approfondirsi delle conoscenze teoriche sui meccanismi che stanno alla base degli effetti indesiderati, che ha consentito di correlare l'uso di certi farmaci a manifestazioni cliniche a prima vista non ad essi imputabili, sia per le loro caratteristiche atipiche, sia per i lunghi intervalli che separavano l'esposizione al farmaco e il manifestarsi della sintomatologia (ad es. gli effetti teratogenetici e carcinogenetici di diverse sostanze, o quelli degli analgesici e degli antipsicotici).

Quando si parla di danni iatrogenici connessi all'uso dei farmaci, si possono rilevare reazioni di tipo opposto: v'è chi sottolinea in termini drammatici la gravità del problema, e chi invece tende a minimizzare lo stesso.

La ragione di questa disparità di giudizi è identificabile nella carenza e disomogeneità dei dati raccolti, a sua volta connessa a numerose cause: al diverso significato dato alla espressione «effetti indesiderati» da parte dei numerosi ricercatori, alla difficoltà di identificare con certezza un rapporto di causalità tra uso di un farmaco e un certo effetto collaterale o tossico, al tipo particolare di casistica studiata e alle diversità metodologiche esistenti nella raccolta dei dati.

Per effetto indesiderato si deve intendere un qualsiasi effetto di un farmaco che sia nocivo e non voluto e che si verifichi alle dosi in genere usate nell'uomo a scopo profilattico, diagnostico o terapeutico, escludendo il fallimento del raggiungimento del fine che l'uso del farmaco si poneva.

Con questa definizione si escludono dunque gli effetti legati all'abuso intenzionale di farmaci (tossicomania, suicidio) come pure i fallimenti terapeutici, che sono qualitativamente diversi dalle reazioni indesiderate vere e proprie.

Così definiti, i criteri per identificare e valutare un effetto indesiderato sembrano semplici e chiari, ma le difficoltà sorgono quando si tratta di dar loro pratica applicazione.

La prima difficoltà risiede nell'aspecificità delle reazioni, per cui è spesso assai difficile distinguere se un certo sintomo è dovuto alla malattia di per sé o al farmaco usato. Il giudizio diventa ancor più arduo se, invece di modificazioni in qualche modo obiettivamente soggettivi (quali, ad es. vertigini, cefalea, senso di malessere generale, turbe dispeptiche, etc.). Questi ultimi infatti sono spesso presenti ancor prima dell'inizio della terapia o riscontrabili anche in individui trattati con placebo, e risulta perciò difficile la loro corretta interpretazione.

Una seconda difficoltà sta nell'identificazione del farmaco responsabile, dato il frequente uso di poliprescrizioni, oltretutto in grado di moltiplicare le probabilità di comparsa di effetti indesiderati.

La terza, fondamentale, difficoltà risiede infine nel riuscire a stabilire un chiaro rapporto di causa ed effetto tra farmaco e reazione indesiderata osservata. Tale giu-

dizio lascia infatti, purtroppo spesso, ampi margini di incertezza per il fatto che non esistono a tutt'oggi tecniche di laboratorio sufficientemente sensibili e specifiche in grado di stabilire con sicurezza tale rapporto di causalità. Quest'ultimo deve risultare perciò da una complessa e attenta valutazione clinica ed epidemiologica del fenomeno, oggettivamente difficile e carente.

Questa difficoltà di giudizio è rispecchiata nella stessa classificazione degli effetti indesiderati adottata dai sistemi di registrazione *ad hoc* di alcuni paesi europei, che definisce una reazione indesiderata come:

a) *certa*: quando l'evento segue la somministrazione del farmaco con una sequenza temporale ragionevole, o nel quale le concentrazioni del farmaco sono state determinate in liquidi organici o tessuti; quando presenta caratteristiche riconosciute come tipiche per quel farmaco; la cui causalità è confermata dal miglioramento che consegue alla sospensione del farmaco e alla nuova comparsa dell'evento indesiderato alla sua ripresa;

b) *probabile*: quando le condizioni cliniche del paziente non giustificano di per sé la comparsa dell'evento anormale e sono presenti le condizioni sopra illustrate salvo una: la dimostrazione della ricomparsa dell'effetto indesiderato alla ripresa del farmaco;

c) *possibile*: quando l'evento segue temporalmente in modo ragionevole la somministrazione, esibendo

caratteristiche tipiche della sostanza sospettata, ma che potrebbe anche essere spiegato con lo stato clinico del paziente o attribuibile ad altri farmaci somministrati contemporaneamente;

d) *incerta*: quando l'evento segue temporalmente in modo ragionevole la somministrazione ma non presenta caratteristiche riconosciute tipiche del farmaco incriminato, ma che, d'altra parte, non può essere spiegato dallo stato clinico del paziente o dalla terapia concomitante eseguita (tutti i nuovi effetti indesiderati ricadono inizialmente in questa categoria);

e) *dubbia*: ogni altro evento che non risponde alle caratteristiche di cui sopra.

Ortene, se durante uno studio sull'entità della i. da farmaci vengono considerate solo le prime due categorie, sicuramente sottostimiamo la sua reale incidenza, includendo anche la quarta e la quinta il fenomeno invece verrà probabilmente sovrastimato.

Dopo quanto abbiamo detto è chiaro che dell'entità del problema, specie per il nostro paese, non potremo dare che una valutazione approssimativa. Sarà utile comunque riferire i dati epidemiologici a nostra disposizione perché ci si possa meglio rendere conto che, anche se difficilmente quantificabile, il fenomeno della i. da farmaci non va certamente sottovalutato.

1. *Morbosità*. - La tab. I illustra le percentuali di effetti indesiderati rilevate in pazienti ospedalizzati da diversi ricercatori. Come si può notare, la variabilità dell'incidenza è notevole, andando da un minimo di 1,1% ad un massimo del 35% e riferibile ai motivi sopra riferiti.

I farmaci più incriminati sono gli antibiotici, alcuni cardiovascolari (digitale, chinidina, antipertensivi e diuretici), alcuni farmaci del S.N.C. (ipnotici, sedativi, ansiolitici e antidepressivi), l'insulina e gli analgesici (Aspirina[®]). Ovviamente tale elenco risente del fatto che la maggior parte degli studi ha interessato malati acuti, ricoverati in reparti medici, dove l'esposizione ai suddetti farmaci è prevalente.

Gli studi che hanno preso in considerazione gli effetti indesiderati dovuti a interazioni tra farmaci forniscono percentuali tra il 2 e 7% degli effetti indesiderati riscontrati.

Se esaminiamo invece quanti ricoveri ospedalieri sono determinati da effetti tossici da farmaci (tab. I), ritroviamo dati meno discordi (3-7% dei ricoveri), mentre non si hanno cifre sicure sull'entità del prolungamento della degenza che ad essi sicuramente consegue. I dati sopra indicati riguardano reazioni indesiderate di grado moderato o severo (rispettivamente 60 e 40%).

2. *Mortalità*. - Anche in questo caso i dati sono derivabili da pochi studi che stimano tali eventi attorno allo 0,1-0,3% dei pazienti ricoverati in reparti medici. L'estrapolazione di questi tassi di mortalità al totale della popolazione ospedalizzata statunitense ha portato alcuni ricercatori a stimare, in quel paese, dai 30.000 ai 40.000 i morti l'anno per effetti indesiderati, con un costo, per la sola degenza, di 5 miliardi di dollari (1975).

L'industria farmaceutica ha contestato vivacemente l'attendibilità di tali cifre e, a sua volta, stima in non più di 2-3000 per anno i decessi, considerando solo gli effetti indesiderati che interessano i pazienti che non soffrono di affezioni di per sé letali. Più recentemente, estrapolando i dati disponibili presso il «Registry of Tissue Reactions to Drugs of the Armed Forces Institute of Pathology» e inserendo una serie di fattori correttivi che cercavano di ovviare alle incertezze già segnalate, Irey ha indicato il numero delle morti, per i soli pazienti ospe-

TAB. I. EFFETTI INDESIDERATI RILEVATI IN PAZIENTI OSPEDALIZZATI

Ricercatore	Tipo di patologia	Effetti indesiderati %	Bibliografia
Seidl	medica	13,6	<i>Bull. J. Hopkins Hosp.</i> 1966, 119, 299
Smith	medica	10,8	<i>Ann. Intern. Med.</i> , 1966, 65, 629
Hoddinott	medica	15,0	<i>Can. Med. Ass. J.</i> , 1967, 97, 1001
Ogilvie	medica	18,0	<i>Can. Med. Ass. J.</i> , 1967, 97, 1450
Borda	medica	35,0	<i>J.A.M.A.</i> , 1968, 205, 645
Gardner	medica	10,5	<i>Cl. Pharm. Ther.</i> , 1970, 11, 802
Levy	medica	27,0	<i>Isr. J. Med. Sci.</i> , 1973, 9, 617
Miller	medica	28,0	<i>Am. J. Hosp. Pharm.</i> , 1973, 30, 584
Gray	medica	23,0	<i>J. Clin. Pharm.</i> , 1973, 13, 61
Hurwitz	varia	1,5-13,5	<i>Br. Med. J.</i> , 1969, 1, 531
Wang	varia	1,5	<i>J. Clin. Pharm.</i> , 1971, 11, 14
Smidt	varia	1,1-6,4	<i>N.Z. Med. J.</i> , 1972, 76, 397

PAZIENTI OSPEDALIZZATI A CAUSA DI EFFETTI INDESIDERATI DA FARMACI

Ricercatore	% del pazienti	Bibliografia
Cluff	5	<i>J.A.M.A.</i> , 1964, 188, 976
Ogilvie	7	<i>Can. Med. Ass. J.</i> , 1967, 97, 1450
Miller	3,7	<i>Am. J. Hosp. Pharm.</i> , 1973, 30, 584
Caranassos	2,9	<i>J.A.M.A.</i> , 1974, 228, 713
Hurwitz	2,9	<i>Br. Med. J.</i> , 1969, 1, 531

(da F.E. Kark, L. Lasagna, *J.A.M.A.*, 1975, 234, 1236, modificata)

dalizzati, in 5600-11.500 l'anno. I farmaci più incriminati sono gli antiblastici, l'eparina, le soluzioni per via endovenosa, la digitale e i sali di potassio.

L'unica conclusione che da questa ridda di cifre è lecito trarre è che sicuramente il problema della i. da farmaci merita la più attenta considerazione e che è assolutamente necessario approfondire le ricerche in questo settore, perfezionando le metodologie di rilevazione oggi esistenti, evidentemente inadeguate a fornire dati completi e obiettivi.

Metodologie di raccolta dei dati sulla iatropatologia da farmaci

Ove non esiste alcun sistema di rilevazione adeguato, gli effetti indesiderati connessi alle pratiche diagnostiche e terapeutiche vengono ignorati. Questa è la situazione del nostro paese, che pare risparmiato dalle malattie iatrogene proprio perché non esistono, se non in modo sporadico e non rilevante, sistemi di rilevazione e ricerca nel settore.

Pur senza entrare in eccessivi dettagli tecnici, vediamo di esporre brevemente le metodologie più usate (tab. II).

È ormai opinione largamente condivisa che non esiste un'unica metodologia corretta, ma che i diversi problemi richiedano approcci diversi e specifici.

TAB. II. METODOLOGIE DI RACCOLTA ED ANALISI (MONITORAGGIO) DEGLI EFFETTI INDESIDERATI DA FARMACI

- 1) Osservazioni cliniche (pubblicate su riviste)
- 2) Sistemi di segnalazione volontaria
- 3) Analisi delle statistiche di morte, malattia, etc.
- 4) Monitoraggio intensivo ospedaliero
- 5) Ricerche *ad hoc*: studio caso-controllo; sperimentazioni cliniche controllate; studi prospettici per «coorte»
- 6) «Record Linkage Drug Surveillance»

Essi seguono due vie: la prima si basa sulla segnalazione spontanea da parte del medico degli effetti indesiderati riscontrati nella sua pratica quotidiana. La seconda sulla ricerca attiva degli effetti indesiderati a livello ospedaliero o ambulatoriale, utilizzando tecniche di ricerca diverse.

Sistemi di rilevazione, basati sulla segnalazione spontanea degli effetti indesiderati da parte dei medici a dei centri di raccolta specificamente organizzati, sono oggi presenti in diversi paesi. Essi operano sotto il coordinamento della Organizzazione mondiale della Sanità, che sin dal 1967 aveva in merito iniziato un progetto pilota e che nel 1972 ha creato a Ginevra un Centro di Farmacovigilanza, invitando tutti gli Stati membri a costituire analoghi centri nazionali.

In Italia ne esiste uno ad Ancona che però, lavorando nel più completo isolamento, non ha potuto sinora far sentire concretamente la sua presenza.

L'efficacia di questi programmi volontari di segnalazione si è dimostrata però modesta, non riuscendo essi a costituire un efficace e precoce sistema di allarme per i motivi seguenti:

1) solo una piccola parte delle reazioni indesiderate venute all'osservazione dei medici viene segnalata (*under reporting*), può essere registrata e fatta conoscere.

Le ragioni di questo fatto sono varie e vanno dalla incapacità a capire la correlazione tra un sintomo denunciato dal paziente e l'assunzione di una certa sostanza, a causa della sua novità o della correlazione temporale atipica (lontananza), sino al timore di conseguenze me-

dicolegali, al desiderio di pubblicare in merito una propria casistica personale o al semplice disinteresse del medico.

2) Le segnalazioni sono spesso incomplete e richiedono ulteriori indagini, non essendo spesso possibile stabilire se l'associazione tra effetto indesiderato e farmaco è accidentale o causale e non potendosi ricavare notizie sufficienti su quei fattori in grado di influenzare la comparsa e la severità degli effetti indesiderati quali: l'età, il sesso, il tipo di malattia e alcune abitudini di vita (fumo, alcol, etc.).

3) Non è possibile stabilire l'incidenza di un certo effetto indesiderato, e valutarne quindi appieno l'importanza, non essendo possibile calcolare il numero delle persone che hanno assunto il farmaco incriminato.

D'altro lato i vantaggi di tale approccio metodologico sono ovvi: il sistema di sorveglianza interessa, perlomeno potenzialmente, tutti i pazienti che usano un determinato farmaco, il costo di gestione è contenuto e, soprattutto, i dati raccolti possono essere ulteriormente elaborati ed approfonditi, possono cioè costituire il punto di partenza di ricerche *ad hoc* con una delle metodologie sotto illustrate. In quei paesi dove il sistema di segnalazione volontaria si appoggia ad un efficiente apparato organizzativo e là dove esiste la possibilità di correlare i dati ottenuti con altre informazioni derivanti dalle statistiche dei consumi dei farmaci, dai registri di malattia e di morte, esso è in grado di contribuire fattivamente alla conoscenza degli effetti tossici dei farmaci. Le esperienze inglesi e svedesi in merito sono esemplificative.

Tra gli schemi di monitoraggio «intensivo», basati sull'ospedale, il più noto è quello del «Boston Collaborative Drug Surveillance Program», che così rilevanti contributi ha portato alla conoscenza della epidemiologia degli effetti collaterali.

Questo gruppo di ricercatori ha iniziato il suo programma di «Comprehensive Prospective Drug Surveillance» nel 1972, con lo scopo di scoprire e valutare le reazioni da farmaci partendo dal presupposto che ogni effetto indesiderato di una certa entità (ad eccezione di un evento letale improvviso), è quindi significativo dal punto di vista pratico, inevitabilmente doveva condurre il paziente in ospedale e perciò, tramite un monitoraggio intensivo ospedaliero, poteva essere riconosciuto, purché non fosse eccessivamente raro.

Lo studio ha interessato più di 26.000 pazienti degenti in numerosi ospedali di 7 nazioni, ed è stato in grado di fornire notizie accurate sulla incidenza degli effetti collaterali, sulle loro caratteristiche, sulla loro correlazione con alcuni parametri fisiologici o patologici dei pazienti, sulle possibili interazioni dannose, e ha evidenziato effetti tossici prima insospettati.

Indubbiamente questa tecnica di valutazione ha contribuito a far compiere un salto qualitativo alle nostre conoscenze nel settore.

In base alle esperienze accumulate coi sistemi di monitoraggio sopra descritti ci si è resi conto però che non esiste un unico sistema di sorveglianza valido in assoluto, ma che ogni problema richiede un approccio specifico.

Jick ha recentemente riassunto le caratteristiche delle più importanti metodologie ritenute atte a fornire informazioni rapide ed attendibili sull'incidenza delle malattie indotte da farmaci. Esse sono essenzialmente di due tipi:

1) l'approccio retrospettivo o «caso-controllo» nel quale i pazienti che hanno presentato un certo episodio morboso vengono paragonati ad un gruppo di controllo.

che non ha sofferto di tale disturbo, valutando il diverso uso del farmaco sospettato nei due gruppi;

2) l'approccio prospettico (sperimentale o sperimentazione clinica controllata e non sperimentale o coorte) nel quale i pazienti oggetto di studio vengono divisi in due gruppi: uno che usa il farmaco oggetto d'indagine e un altro non trattato, ed entrambi vengono seguiti nel tempo rilevando l'incidenza di uno o più eventi patologici, ricercando in tal modo l'esistenza di eventuali differenze attribuibili al farmaco.

Il primo approccio ha il chiaro vantaggio di poter utilizzare gruppi di pazienti relativamente poco numerosi, di richiedere un tempo limitato per la sua esecuzione, di non presentare eccessive difficoltà organizzative e di essere relativamente poco costoso. Per contro presenta lo svantaggio di non fornire dati sull'assoluta incidenza del fenomeno, ma solo del rischio relativo tra i due gruppi, di dover raccogliere la « storia terapeutica » dai pazienti, cosa non sempre fattibile, e di presentare delle difficoltà nella scelta del gruppo di controllo.

Il secondo approccio ha il vantaggio di poter fornire dati precisi sulla incidenza assoluta dei fenomeni studiati e di presentare minori problemi nella scelta del gruppo di confronto, ma, a sua volta, presenta gli svantaggi di essere molto costoso, di difficile organizzazione, lungo e di richiedere un numero di pazienti elevato.

Un tipo particolare di monitoraggio prospettico è rappresentato dal « Rekord Linkage Drug Surveillance », nel quale si seguono nel tempo tutte le prescrizioni di farmaci assunte da una certa popolazione e si correlano questi dati sui consumi con le diagnosi di ammissione in ospedale e con quelle dei registri di morte. In questo modo si possono rilevare reazioni che portano appunto ad una ospedalizzazione o a morte, anche se queste si presentano dopo anni dall'assunzione di un farmaco. Uno studio pilota di questo tipo è in attuazione in Inghilterra.

In realtà tutti i metodi sopra considerati ritrovano una loro utilizzazione specifica a seconda del problema che si è chiamati ad affrontare. Il problema di una malattia indotta da farmaci (intendendo per malattia una affezione che mette in pericolo la vita o che crea un danno

evidente al paziente) è definito infatti dalla grandezza di due rischi: il rischio aggiuntivo di malattia indotta dal farmaco in chi lo usa e il rischio « di base », esistente in assenza d'uso del farmaco. Ciascuno di questi due rischi può essere arbitrariamente definito, secondo Jick, come elevato, basso o intermedio, a seconda dell'incidenza del fenomeno. In questo modo il tipo di approccio più efficace può essere definito in base alla probabilità che i meccanismi di osservazione spontanea o la sperimentazione clinica prima dell'immissione sul mercato del farmaco, siano in grado di evidenziare il fenomeno e in base alla possibilità che una certa malattia, in ogni categoria d'incidenza, possa essere correlata all'uso dei farmaci. La tab. III illustra appunto alcuni esempi di malattie indotte da farmaci, la metodologia che ha portato alla loro scoperta e l'approccio più corretto per affrontare problemi analoghi in futuro.

Le basi farmacologiche della iatropatologia da farmaci

Gli effetti indotti da un farmaco sono il risultato di una interazione tra la sostanza, le caratteristiche del paziente e altri fattori, solo in parte conosciuti, in grado di modificare la risposta dell'organismo al medicamento.

Questa interazione interessa sia gli effetti terapeutici che quelli indesiderati e permette di comprendere perché i meccanismi patogenetici responsabili degli effetti indesiderati siano così complessi e ancora poco conosciuti. È possibile comunque cercare di spiegare perché alcuni individui, a differenza di altri, presentino una reazione indesiderata ad un certo farmaco, in base alle differenze quantitative e qualitative, di ordine farmacodinamico o farmacocinetico, esistenti tra i diversi individui.

Un primo gruppo di effetti indesiderati (di tipo A) deriva infatti semplicemente da una esagerata risposta alla normale azione farmacologica, spesso multipla, del medicamento; essi sono perciò in genere prevedibili, usualmente dose-dipendenti e rappresentano quelli di più frequente riscontro. Per ogni farmaco esiste infatti una qualche dose capace di causare un effetto spiacevole, e, spesso, la dose tossica è assai vicina o addirittura parzialmente sovrapponibile alla dose terapeutica, o esiste

TAB. III. METODOLOGIA DI RICERCA DELLE MALATTIE INDOTTE DA FARMACI

(da H. Jick, *The Discovery of Drug Induced Illness*, N. Engl. J. Med., 1977, 296, 481, modificata)

Incidenza della malattia acquisita		Esempio	Modalità di scoperta	Approccio di scelta		Malattie di particolare interesse
Indotta dal farmaco	spontanea			farmaci vecchi	farmaci nuovi	
Alta	Bassa	Focomelia (talidomide)	Osservazione clinica	Caso-contr.	Studi per «coorte»	Qualsiasi malattia rara
Bassa	Alta	—	Non possibile	—	—	—
Bassa	Bassa	Aplasia midollare (cloramfenicolo)	Osservazione clinica Ricerca <i>ad hoc</i>	Caso-contr.	Studi per «coorte»	Qualsiasi malattia rara
Alta	Alta	Infarto (tolbutamide)	Ricerca <i>ad hoc</i>	Sper. clin. Caso-contr. Studi per «coorte»	Sper. clin. Studi per «coorte»	Infarto miocardico Morte improvvisa
Intermedia	Intermedia	Carcinoma dell'endometrio (estrogeni)	Ricerca <i>ad hoc</i>	Caso-contr.	Studi per «coorte»	Alcune forme di cancro

Incidenza alta: > 1/200 Incidenza bassa: < 1/10.000/anno

un individuo che reagisce in modo esagerato a dosi usualmente scevre di effetti spiacevoli nella maggior parte delle persone.

Questa variabilità di risposta in una popolazione assume in genere una forma di distribuzione unimodale, continua (gaussiana), meno frequentemente di tipo polimodale (discreta). La prima configurazione è determinata da un polimorfismo genetico, mentre la distribuzione discontinua (in genere bimodale) è indotta da caratteristiche genetiche più semplici. Questo primo gruppo di effetti indesiderati si manifesta generalmente in individui che si trovano alle estremità della curva dose-risposta per gli effetti farmacologici, per motivi di ordine farmacocinetico o farmacodinamico, come avremo modo di vedere.

Data la molteplicità delle azioni farmacologiche, questi effetti indesiderati possono consistere in una semplice, esagerata estensione dell'effetto terapeutico voluto, e quindi essere facilmente identificabili (ad es. le emorragie in corso di terapia con anticoagulanti, l'ipotensione ortostatica nella terapia antipertensiva, la comparsa di anemia, diarrea e alopecia nell'uso degli antitumorali), oppure altre volte, possono invece conseguire ad azioni farmacologiche normalmente non correlate allo scopo terapeutico e per tale ragione esistono talora delle difficoltà ad identificare per essi un rapporto di causa ed effetto (ad es. le emorragie in corso di terapia con ac. acetilsalicilico, la comparsa di nefrotossicità con gli antibiotici aminoglicosidici, le discromie dentarie da tetraciclina).

Oltre a questo primo gruppo di effetti indesiderati, che consistono, come abbiamo detto, in una semplice esagerata estensione quantitativa dell'effetto terapeutico voluto o di altre azioni farmacologiche, normalmente non correlate allo scopo per il quale il farmaco viene usato, ve ne è un secondo gruppo (effetti indesiderati di tipo B) che trae la sua origine da una risposta dell'organismo al farmaco non correlata alla normale azione farmacologica, ma totalmente aberrante.

Questi effetti indesiderati sono perciò in genere imprevedibili, eterogenei, indipendenti dalla dose e, anche se di più raro riscontro, più preoccupanti per la gravità delle loro manifestazioni cliniche. Anch'essi trovano la loro origine in alterazioni di ordine farmacocinetico o farmacodinamico.

Il quadro sopra delineato, relativamente semplice, è però complicato dal fatto che, frequentemente, alla base di un effetto indesiderato, sta più di un meccanismo patogenetico e non sempre risulta chiaro qual è il momento scatenante più rilevante. È così spesso impossibile classificare una data reazione nell'una o nell'altra delle due categorie sopra identificate. Si tratta di difficoltà, peraltro, che interessano tutte le diverse classificazioni proposte, le quali risultano perciò criticabili, al pari di quella qui seguita.

1. *Patogenesi degli effetti indesiderati di tipo A.* - Può essere fatta risalire a modificazioni quantitative di tipo farmacocinetico o di tipo farmacodinamico.

Alterazioni di tipo quantitativo che interessano la farmacocinetica possono causare la comparsa di effetti indesiderati determinando una concentrazione eccessiva del farmaco nella sede d'azione tramite modificazioni, singole o multiple, dell'assorbimento, della distribuzione o dell'eliminazione del farmaco.

a) *Alterazioni dell'assorbimento.* - Sia l'entità che la velocità di assorbimento sono in grado di influenzare la risposta dell'organismo al farmaco, anche se solo la prima variabile è qui considerata in quanto la più importante per l'etiopatogenesi degli effetti indesiderati.

La quantità di farmaco attivo che raggiunge il circolo, a sua volta, dipende, oltre che dalla dose somministrata, dalle caratteristiche chimicofisiche della sostanza, dalla formulazione farmaceutica, dalla capacità di assorbimento gastrointestinale dell'individuo, dalla entità dei processi metabolici eventualmente subiti dal farmaco prima di raggiungere la circolazione sistemica, dalla dose realmente assunta dal paziente e dall'eventuale interazione con altri medicinali assunti contemporaneamente (problema, quest'ultimo, che verrà trattato successivamente).

L'assorbimento dal lume gastrointestinale avviene facilmente solo per i farmaci liposolubili, venendo gli altri assorbiti in modo incompleto ed estremamente variabile. Ciò spiega, ad es., la grande diversità delle dosi individuali di guanetidina, il cui assorbimento varia appunto anche di 10 volte, e la conseguente facile evenienza di fenomeni ipotensivi riscontrabili con questo farmaco se la dose non viene accuratamente individualizzata.

La formulazione farmaceutica può influenzare in modo significativo l'assorbimento, interessando tutte le fasi di questo processo (disintegrazione, dissoluzione e assorbimento propriamente detto; v. anche: FARMACEUTICHE FORME). Ad es., piccole modificazioni nella formulazione farmaceutica di preparati quali chemioterapici (vedi il caso dei sulfamidici già citato), digitale, anticoagulanti orali, difenilidantoina, tutti farmaci a basso indice terapeutico, hanno portato alla comparsa di effetti collaterali anche seri, per sovradosaggio del farmaco stesso. D'altra parte, per altri composti con indice terapeutico più favorevole, e indirizzati verso affezioni meno rilevanti, tali differenze nella biodisponibilità possono essere clinicamente meno importanti.

Anche la metabolizzazione subita da alcuni farmaci a livello epatico prima di raggiungere la circolazione sistemica può essere rilevante al fine della comparsa di effetti indesiderati. È ciò che accade ad es. in presenza di uno *shunt* portosistemico da cause varie, per il nifedipato.

La regolare assunzione del farmaco è altrettanto importante in quanto errori e dimenticanze sono frequenti, specie per alcuni gruppi di pazienti (anziani) e per terapie complesse, di lunga durata e accompagnate da disturbi per il paziente. Basta pensare all'infarto miocardico e alle crisi ipertensive precipitate, rispettivamente, dall'interruzione brusca della assunzione del propranololo e della clonidina.

b) *Alterazioni della distribuzione.* - Una volta raggiunta la circolazione sistemica, il farmaco viene distribuito ai vari tessuti in funzione di numerose variabili (legame alle proteine plasmatiche e tissutali, flusso sanguigno regionale, presenza di barriere funzionali) tutte rilevanti ai fini della comparsa di eventuali effetti indesiderati.

L'entità e il tipo di legame che il farmaco ha con le proteine plasmatiche dalle quali è veicolato è il fattore più importante, in quanto solo la quota libera può essere distribuita ed essere biologicamente attiva. Una diminuzione del legame proteico indurrà perciò facilmente effetti indesiderati, descritti infatti per numerosi farmaci (fenitoina, prednisone, diazepam, clordiazepossido) in rapporto all'ipoalbuminemia riscontrabile in diverse condizioni morbose. Anche il legame con le proteine o altre strutture tissutali può essere importante. Ad es., il legame che le tetraciclina sono in grado di avere con l'osso in accrescimento a formare un complesso colorato tetraciclina-calcio-ortofosfato, provoca, nel bambino, un arresto della crescita tessutale e la comparsa di

discromie dentarie irreversibili. Ancora, il legame tra clorochina e melanina suggerisce un rapporto causale tra le lesioni retiniche conseguenti all'uso protratto di questo farmaco. Ma l'esempio più noto di tossicità correlata a tale meccanismo è quello della epatotossicità da paracetamolo. Questa sostanza viene metabolizzata nel fegato (idrossilata) con la creazione di composti intermedi (epossidi) instabili e in grado di legarsi facilmente ai gruppi -SH del glutathione ridotto per essere così escreti. In assenza di glutathione essi interreagiscono con i gruppi -SH di altre macromolecole delle cellule epatiche con conseguente accumulo e necrosi centrolobulare.

Una riduzione del flusso regionale a livello epatico può ridurre il metabolismo di numerosi farmaci, ed effetti indesiderati, dovuti a questo meccanismo sono stati descritti per la lidocaina e l'aminofillina.

Una maggiore permeabilità delle barriere funzionali presenti nell'organismo può essere responsabile di alcuni effetti indesiderati. L'imaturità della barriera ematoliquorale nel bambino è responsabile dei disturbi indotti da numerosi farmaci (oppiacei, anestetici, sedativi, etc.) in questa fascia d'età.

c) *Alterazioni della eliminazione.* - Sono molto importanti, per l'ovvia ragione che una ridotta escrezione porta inevitabilmente ad un accumulo del farmaco nell'organismo.

La via principale di eliminazione dei farmaci è il rene, attraverso un processo di filtrazione glomerulare e/o secrezione attiva tubulare, cui spesso si associa un riassorbimento tubulare che tende a trattenere i farmaci nell'organismo. I farmaci liposolubili, che vengono estesamente riassorbiti a livello tubulare, vanno incontro, generalmente nel fegato, ad un processo di trasformazione (di solito coniugazione con ac. glicuronico o con gruppi metilici e acetici) in composti idrosolubili più facilmente eliminabili.

È ovvio perciò come, sia una compromissione della funzione renale che una modifica di tali tappe metaboliche, possano ridurre l'eliminazione di un farmaco con conseguenti possibili effetti indesiderati. Inoltre i processi di metabolizzazione possono indurre la comparsa di reazioni tossiche anche attraverso la trasformazione del farmaco in composti aventi maggiore tossicità. L'esempio del paracetamolo già citato è in merito calzante, e altri esempi sono riportati nella tab. IV.

Esistono vistose differenze interindividuali nella capacità metabolica dei diversi farmaci, per la presenza di fattori in grado di influenzare i sistemi enzimatici responsabili dei processi di trasformazione (alterata funzione epatica, alcol, fumo, altre terapie) e per l'esistenza di differenze geneticamente determinate nella capacità stessa di metabolizzazione. L'esempio più noto di quest'ultima evenienza è rappresentato dal processo di acetilazione, che interessa numerosi farmaci, e per il quale esistono due gruppi di individui: i rapidi e i lenti acetilatori, la rapida acetilazione essendo trasmessa come carattere autosomico dominante. I lenti acetilatori eliminano i farmaci soggetti a questa trasformazione molto più lentamente e presentano perciò, più facilmente dei rapidi acetilatori, effetti indesiderati quali il lupus eritematoso sistemico (L.E.S.) da idralazina, la neuropatia periferica da isoniazide e gli effetti tossici della sulfasalazina. I rapidi acetilatori, invece, sono più soggetti al danno epatico da isoniazide e al L.E.S. da procainamide, in quanto responsabili di questi quadri morbosi non sono i due farmaci di per sé ma i loro metaboliti, che più rapidamente vengono a formarsi in questi individui.

Alcuni effetti indesiderati non sono legati a modifi-

TAB. IV. EFFETTI TOSSICI CAUSATI DA METABOLITI

Farmaco	Metaboliti	Effetti tossici
Paracetamolo Benzodiazepine	Epossido N-desmetildiazepam	Necrosi epatica Sedazione, stordimento, bocca secca, tremori, sudorazione
Clorpromazina	Numerose sostanze	Effetti indesiderati specifici
Glutetimide	4-idrossiglutetimide	Coma (sovradosaggio), atassia
Isoniazide Iproniazide Procainamide	Acetilidrazina Isopropilidrazina Derivato acetilato	Necrosi epatica Necrosi epatica Lupus eritematoso sistemico
Metildopa	Chinone o semichinone	Epatite
Metossifluorano Ciclofosfamide	Ione fluoruro? Idrossiciclofosfamide	Danno renale Depressione midollare
Petidina	Norpetidina	Irritabilità, convulsioni
Nitrofurantoina*	?	Neuropatia periferica
Lidocaina* Clofibrato*	Glicina-xilidide Ac. clorofenossibutirico	Sedazione, cefalea Miopatia
Sulfamidici*	Derivati acetilati	Nausea, vomito

* In pazienti con ridotta funzionalità renale

cazioni di ordine farmacocinetico, come quelle sin qui descritte, bensì di natura farmacodinamica. Traggono la loro origine cioè da un'aumentata sensibilità di organi e tessuti per ragioni ancora poco conosciute, forse da ricondurre alla presenza di un numero variabile di recettori tissutali specifici o, meno probabilmente, ad una diversa sensibilità degli stessi. La concomitante somministrazione di altri farmaci e la presenza di alcune malattie possono favorire la comparsa di alcuni effetti indesiderati di questo tipo, attraverso una specie di « sensibilizzazione », in parte di natura non ancora conosciuta (aumentata affinità per il farmaco?), dei recettori. Esempi di tal genere sono il potenziamento dell'effetto anticoagulante del warfarin da parte del clofibrato, la comparsa di broncocostrizione in corso di terapia con propranololo in pazienti affetti da una broncopneumopatia ostruttiva o l'effetto bloccante neuromuscolare degli antibiotici aminoglicosidici nei pazienti affetti da miastenia grave.

2. *Patogenesi degli effetti indesiderati di tipo B.* - Queste reazioni, che non sono spiegabili in base alle conoscenze delle normali proprietà farmacologiche dei farmaci interessati, sono caratterizzate, come abbiamo detto, da una risposta qualitativamente aberrante da parte dell'organismo, risposta che deve essere fatta risalire a differenze qualitative di ordine farmacocinetico e farmacodinamico.

Le differenze di ordine farmacocinetico sono attribuibili principalmente ad anomalie nella composizione del farmaco, essendo i processi di assorbimento, distribuzione ed eliminazione principalmente di tipo passivo. Basterà ricordare in proposito il noto caso della tetraciclina che, conservata in modo inappropriato, si degrada parzialmente ad anidrotetraciclina e ad epianidrotetraciclina, prodotti in grado di indurre una sindrome Fanconi simile assai grave.

Ma gli effetti indesiderati più rilevanti di questo tipo vanno fatti risalire ad anomalie « costituzionali » del paziente, che così risponde in modo anormale alla somministrazione del farmaco. Ciò può avvenire per l'esistenza di una predisposizione genetica in senso lato o a causa di fenomeni immunologici.

a) *Cause genetiche.* - Molte delle reazioni comunemente dette « idiosincrasiche » sono classificabili entro questo gruppo di effetti indesiderati, ed è probabile che, man mano che le nostre conoscenze nel settore della farmacogenetica (v.) progrediranno, un gruppo sempre più vasto di effetti indesiderati potrà esservi incluso. Gli esempi più noti sono rappresentati da:

1) la carenza di G-6-P-deidrogenasi: tale enzima ha il compito di mantenere il glutatione eritrocitario in forma ridotta al fine di proteggere l'emazia dagli agenti ossidanti. È ovvio perciò che gli individui affetti da tale carenza, specie se rilevante, siano particolarmente predisposti all'emolisi indotta da tutta una serie di farmaci dotati di potere ossidante (sulfamidici, ac. acetilsalicilico, fenacetina, chinidina, probenecid, cloramfenicolo, PAS, nitrofurantoina, solfoni, primachina);

2) la metemoglobinemia ereditaria: affezione che trae origine da una deficienza dell'enzima metemoglobina-reduttasi. Anche in questo caso la somministrazione di farmaci ossidanti a individui omozigoti per questo carattere ereditario porta ad una metemoglobinemia ed ad una cianosi conseguente;

3) le emoglobine instabili: alcuni individui portatori di particolari tipi di emoglobina (Hb Zurigo e Torino) presentano la stessa anormale sensibilità agli agenti ossidanti e vanno incontro ad emolisi se trattati coi farmaci già ricordati;

4) le porfirie ereditarie epatiche: numerosi farmaci (barbiturici, sulfamidici, estrogeni, benzodiazepine, etc.) sono in grado di provocare una riacutizzazione di queste rare affezioni, agendo probabilmente come fattori inducenti dell'ALA-sintetasi epatica, l'enzima regolatore della catena biosintetica porfirinica. La sensibilità dei pazienti è molto variabile, sia in rapporto alla dose che al tipo di farmaco, il che presuppone l'intervento di altri fattori patogenetici ancora poco conosciuti;

5) l'iperpiressia maligna: in questa condizione ereditaria, trasmessa come carattere autosomico dominante, la somministrazione di alotano o di succinilcolina determina una sintomatologia caratterizzata da un aumento rilevante della temperatura corporea, da rigidità muscolare, ipertensione, acidosi e iperkaliemia. La ragione di tale reazione, che è spesso letale, è probabilmente da ricercare in un difetto nel trasporto intracellulare del calcio. Una sintomatologia analoga si ha anche nei pazienti affetti da osteogenesi imperfetta, ma la sintomatologia è meno grave;

6) il glaucoma da corticosteroidi: la pressione endoculare è sotto il controllo genetico di due alleli, il che porta ad una frequenza di distribuzione nella popolazione di tipo trimodale. Negli individui geneticamente predisposti (pressione endoculare più elevata) la somministrazione protratta di cortisonici per via topica oculare può portare alla insorgenza di un glaucoma;

7) la paralisi periodica: nella forma iperkaliemica è la somministrazione di cloruro di potassio che il più spesso è in grado di evocare la sintomatologia paretica; nella forma ipokaliemica, invece, insulina, alcol, adrenalina e cortisonici ne sono i maggiori responsabili;

8) l'aplasia midollare da cloramfenicolo: a seguito del riscontro di tale quadro in due gemelli monovulari trattati con questo farmaco, alcuni ritengono che distinta

dalla aplasia dose-correlata ve ne sia un'altra alla cui origine dovrebbe esservi una predisposizione genetica consistente in un'anomalia nella sintesi del DNA.

È probabile, come già abbiamo avuto modo di dire, che tale lista si allungherà man mano che le nostre conoscenze sull'etiopatogenesi delle numerose reazioni indesiderate descritte in letteratura si andranno completando.

b) *Cause immunologiche.* - Perché un farmaco possa evocare una reazione allergica devono essere soddisfatti due presupposti: 1) deve agire come antigene ■ 2) tale antigene deve essere in grado di evocare una risposta allergica.

Poiché la maggior parte dei farmaci è rappresentata da sostanze a basso peso molecolare (p. m. < 1000), il più spesso essi agiscono come apteni e si trasformano in antigeni solo legandosi con alcune macromolecole (peptidi, polisaccaridi, polinucleotidi) o con la membrana di alcune cellule, con legami covalenti. Spesso non è il farmaco ma un suo metabolita o altri prodotti di degradazione che acquisiscono quella reattività chimica necessaria a legarsi a dette proteine. Queste ultime, a loro volta, possono anch'esse essere dotate di capacità immunogenica diversa. Talora, infine, sono gli ingredienti (veicoli, eccipienti, additivi) contenuti nelle specialità medicinali ad essere i veri responsabili della capacità allergizzante del farmaco. Questi fatti rendono estremamente difficile l'identificazione dell'antigene responsabile di una eventuale reazione immunologica, come è dimostrato dal fatto che, per la maggior parte dei farmaci capaci di indurre una reazione allergica, non si conosce la via metabolica che conduce alla formazione di anticorpi.

I farmaci differiscono tra loro in modo notevole nella capacità di evocare risposte di tipo allergico. Va inoltre sottolineato come non sia sufficiente che un farmaco sia in grado di agire come antigene evocando una reazione anticorpale perché si abbia una manifestazione clinica di allergia. Si possono infatti riscontrare anticorpi farmaco-specifici in individui che non svilupperanno mai una reazione allergica clinicamente rilevabile.

Le manifestazioni cliniche di allergia da farmaci sono aspecifiche e sono diverse a seconda del meccanismo interessato. Spesso però i meccanismi patogenetici sono multipli, evocando un farmaco più di una risposta allergica. Il tipo di manifestazione e la sua severità dipendono inoltre oltre che dal farmaco anche dalla via di somministrazione, dalla terapia concomitante e dalle caratteristiche del paziente, che presuppongono una sorta di predisposizione genetica (tab. V). Alcuni esempi di reazioni allergiche a farmaci sono illustrate nella tab. VI.

TAB. V. FATTORI DETERMINANTI UNA MAGGIORE INCIDENZA DI REAZIONI ALLERGICHE

Caratteristiche del farmaco

- Peso molecolare elevato
- Capacità allergizzante intrinseca
- Presenza di veicoli o eccipienti allergizzanti
- Durata protratta e numero elevato di cicli terapeutici
- Dosi elevate e via di somministrazione parenterale (→ disseminazione antigene)

Caratteristiche del paziente

- Predisposizione genetica (→ produzione composti reattivi)
- Atopia (predisposizione a → produzione IgE o composti reattivi?)
- Età adulta, sesso femminile (per causa ignota)
- Pregresse manifestazioni allergiche (per causa ignota)
- Alcune malattie: virosi, iperuricemia, insufficienza renale, leucosi linfatica cronica (per causa ignota)

TAB. VI. MANIFESTAZIONI CLINICHE D'ALLERGIA A FARMACI

(da Avery G. S., *Drug Treatment*, Adis Press, Sydney, 1976, 173, modificata)

Manifestazione clinica	Farmaci più comunemente interessati
Anafilassi	Penicillina G, mezzi di contrasto iodati, anestetici e miorilassanti endovena, sieri immuni, destrani
Malattia da siero	Penicilline ritardo, sulfamidici, sulfaniluree, tiazidici, nitrofurantoina, tiouracilici
Anemia immunoemolitica	Penicilline, cefalosporine, rifampicina, sulfamidici, PAS, fenacetina, chinidina
Anemia autoimmune	Metildopa
Trombocitopenia	Rifampicina, sulfamidici, tiazidici, chinidina, tiouracilici
Granulocitopenia	Aminopirina, fenilbutazone, sulfamidici, clorpropamide, tiouracilici, cloramfenicolo (?)
Orticaria	Aspirina, penicilline
Dermatite maculopapulare, varie altre	Sulfamidici, barbiturici, fenolftaleina, aminopirina, fenitoina
Dermatite da contatto	Parabeni, neomicina, gentamicina
Febbre	Penicilline, PAS, tetraciline, amfotericina B, chinidina, fenitoina
Epatite	Fenotiazine, alotano, PAS, sulfamidici
Polmonite eosinofila	Nitrofurantoina, PAS, sulfamidici
Nefrite interstiziale	Meticillina
Vasculiti	Penicilline, sulfamidici, tiouracilici
Lupus eritematoso sistemico (L.E.S.)	Ildalazina, procainamide, isoniazide, fenitoina

A conclusione di quanto sinora detto a proposito dell'etiopatogenesi degli effetti indesiderati, va ancora ribadito che la classificazione da noi adottata non è onnicomprensiva. In essa sono difficilmente inquadrabili reazioni anche importanti, quali ad es. gli effetti teratogeni, cancerogeni, e fenomeni particolari, quale la modificazione della flora microbica in rapporto all'uso degli antibiotici. Ciononostante essa è sufficientemente completa e soprattutto di pratica utilizzazione, specie se si tengono presenti gli altri fattori che predispongono l'organismo all'insorgenza di effetti indesiderati.

Fattori predisponenti all'insorgenza degli effetti indesiderati dei farmaci

Numerosi sono i fattori in grado di facilitare la comparsa di effetti indesiderati, tramite uno o più dei meccanismi etiopatogenetici sopra esposti. Quelli ritenuti più importanti meritano una trattazione specifica, al fine della prevenzione e controllo dei fenomeni iatropatologici.

1. Le caratteristiche del farmaco. - Le caratteristiche

farmacologiche, la dose e le modalità di somministrazione sono in grado di influenzare la comparsa di eventuali effetti indesiderati.

Sono infatti i farmaci dotati di molteplici azioni farmacologiche, di un indice terapeutico mediocre, somministrati a dosi elevate, per lunghi periodi di tempo e per via parenterale, quelli che più facilmente creano problemi. Le ragioni sono ovvie: la molteplicità delle azioni fa sì che accanto all'effetto desiderato si manifestino contemporaneamente uno o più degli effetti non correlati allo scopo terapeutico e quindi indesiderati. La vicinanza tra dose terapeutica e dose tossica, associata alla grossa variabilità individuale di risposta, facilita la comparsa di fenomeni tossici altrimenti evitabili per numerosi farmaci (vedi ad es. la digitale, l'aminofillina, la nortriptilina, etc.). Così pure la necessità di somministrare un farmaco a dosi elevate e per lunghi periodi di tempo fa sì che rischi altrimenti marginali si manifestino in tutta la loro evidenza (vedi ad es. il caso dei corticosteroidi, dei contraccettivi orali e dei β -bloccanti). La stessa via di somministrazione può essere rilevante, in quanto la somministrazione parenterale, ad es., permette ad una grande quantità di farmaco di trovare accesso direttamente al circolo e facilita così l'insorgenza di detti effetti indesiderati o ne aggrava l'intensità (vedi ad es. gli effetti correlati all'uso delle soluzioni elettrolitiche endovena, del glicerolo, etc.).

2. Le caratteristiche del paziente. - Esistono diverse variabili da prendere in considerazione: le più rilevanti sono rappresentate dall'età, dal sesso, dalla presenza di una gravidanza e di numerose malattie, tutte in grado di modificare la risposta dell'organismo ai farmaci somministrati.

L'età: i dati epidemiologici evidenziano come gli effetti indesiderati siano più frequenti nei bambini e nei vecchi e ciò è da attribuire a numerosi fattori concomitanti (presenza di patologie spesso multiple, politerapia, scarsa compliance, etc.) e alle differenze di ordine farmacocinetico e farmacodinamico esistenti in queste estreme fasce di età. La tab. VII riassume gli esempi più significativi di tali peculiarità.

Il sesso: è sicuramente meno importante come fattore in grado di determinare variazioni di incidenza di effetti indesiderati importanti. Alcune diversità tra i due sessi comunque esistono e sono riassunte nella tab. VIII.

La gravidanza: la sua presenza invece pone dei problemi del tutto particolari. La gestazione sembra infatti alterare la risposta dell'organismo a taluni farmaci, per motivi in parte comprensibili (espansione del volume plasmatico, modificazioni ormonali), in parte meno chiari (alterata sensibilità dei recettori: ad es., la sensibilità del fegato all'effetto epatotossico della tetraciclina sembra aumentata). Ma il vero problema è costituito dalla presenza del feto e dalle caratteristiche della barriera placentare. La placenta infatti non costituisce un ostacolo al trasferimento dei farmaci e questo accentua i rischi di comparsa di effetti indesiderati a carico del feto. Quest'ultimo infatti presenta alcune peculiarità anatomico-funzionali che possono influenzare l'effetto dei farmaci, quali: la presenza di un apparato circolatorio particolare, una maggiore permeabilità della barriera ematoliquorale, la presenza del liquido amniotico che viene continuamente ingerito ed eliminato, una immaturità enzimatica a livello di più organi, un aumento del compartimento liquido extracellulare, un diminuito tasso di proteine plasmatiche, un'immaturità di alcuni recettori d'organo e, soprattutto, uno stato di delicata differenziazione tissutale, specie nei primi mesi di gravidanza. In aggiunta

TAB. VII. L'ETÀ COME CAUSA DI PIÙ FACILE INSORGENZA DI EFFETTI INDESIDERATI: NEL BAMBINO (0-8 ANNI)

Causa	Farmaci interessati
↑ Compartimento liquido extracellulare	Sulfamidici, succinilcolina
↑ Assorbimento	Corticosteroidi topici
↓ Legame proteico	Fenitoina, salicilati, sulfamidici
Accrescimento tessutale	Tetraciclina
Incompletezza barriera ematoliquorale	Anestetici, sedativi, oppiacei
Aumentata sensibilità dei recettori	Miorilassanti curarosimili, fenotiazine, metoclopramide
↓ Metabolizzazione	Cloramfenicolo, ac. nalidissico, barbiturici, diazepam, lidocaina, salicilati
↓ Escrezione renale	Aminoglicosidi, sulfamidici, digossina

NELL'ANZIANO (> 65 ANNI)

Causa	Farmaci interessati
↓ Compartimento liquido extracellulare	Digossina, diazepam
↓ Legame proteico	Fenitoina, warfarin, carbenoxolone
↑ Sensibilità recettori	Barbiturici, oppiacei, fenotiazine, tricyclici, antipertensivi, warfarin
↓ Escrezione renale	Aminoglicosidi, nitrofurantoina, digossina, solfaniluree

↑ = aumento ↓ = diminuzione

a ciò va tenuto presente che, durante la gestazione, un farmaco, in genere, non si accumula nel feto, in quanto alla sua escrezione provvede l'apparato emuntore materno. Al momento del parto, però, la situazione muta radicalmente ed il neonato si vede costretto a provvedersi autonomamente. L'eliminazione è però compromessa dalla scarsa efficienza dei suoi meccanismi di escrezione. I farmaci e gli effetti indesiderati più comuni sono illustrati nella tab. IX.

V. anche: GRAVIDANZA, *farmaci e gravidanza*.

Una situazione parzialmente sovrapponibile si ha durante l'allattamento (tab. X).

Malattie associate o intercorrenti: talora lo stato di malattia è in grado di aumentare la suscettibilità del paziente al manifestarsi degli effetti indesiderati in quanto è capace di indurre modificazioni di ordine farmacocinetico o farmacodinamico. Sarebbe impossibile fare un elenco completo delle segnalazioni comparse in letteratura. La tab. XI esemplifica le condizioni morbose e i farmaci maggiormente interessati.

TAB. VIII. EFFETTI INDESIDERATI CHE SI PRESENTANO CON MAGGIORE FREQUENZA IN UNO DEI DUE SESSI

Sexo	Farmaco	Effetto indesiderato
♀	Eparina	↑ Rischio di emorragie
	Minociclina	↑ Effetti vestibolari
	Protossido N Alotano Mepivacaina	↑ Incidenza nausea e vomito
	Clorpromazina	↑ Incidenza colestasi, acatisia, discinesia, tremori, reazioni cutanee e sistemiche
♂	Clorpromazina	↑ Incidenza reazioni extrapiramidali, ipotensione ortostatica

TAB. IX. FARMACI IN GRADO DI DANNEGGIARE IL FETO

Farmaco	Effetto indesiderato
Aminopterina	Malformazioni
Anticoagulanti	Emorragie
Fenitoina	Malformazioni, ipotermia
Litio	Malformazioni, gozzo (?)
Oppiacei	Sindrome d'astinenza
Barbiturici	Depressione neonatale
Anestetici	Depressione neonatale
Aminoglicosidi	Danno acustico
Tetraciclina	Discromie dentarie
	Ritardo accrescimento osseo
Sulfamidici	Ittero
Metiltestosterone	Pseudoermafroditismo, virilismo
Estrogeni	Neoplasie (♀), femminilizzazione (♂)
Tiouracile	Ipotiroidismo, gozzo
Betabloccanti	Bradycardia, ipoglicemia neonatale
Reserpina	Bradycardia, letargia
Diuretici	Turbe elettrolitiche
Idrossiclorochina	Tossicità per occhio e orecchio

TAB. X. FARMACI ECRETI NEL LATTE MATERNO E IN GRADO DI PROVOCARE EFFETTI INDESIDERATI NEL LATTANTE

Farmaco	Effetto indesiderato
Lassativi antrachinonici, cascara, senna	Diarrea
Diazepam	Sonnolenza, rash
Oppiacei	Sindrome d'astinenza
Anticoagulanti orali	Emorragie
Sulfasalazina	Rash
Sulfisossazolo	Kernittero
Estroprogestinici	Ginecomastia
Fenitoina	Metemoglobinemia
Derivati dalla segale cornuta	Ergotismo
Salicilati	Rash

TAB. XI a. MALATTIE IN GRADO DI ACCENTUARE IL RISCHIO DI EFFETTI INDESIDERATI

(da Avery G. S., *Drug Treatment*, 1976, Adis Press, Sydney, 164, modificata)

Tipo di malattia	Meccanismi d'azione	Farmaci interessati	Conseguenze
<i>Malattie renali</i> Insufficienza renale	↓ Legame proteico	fenitoina, sulfamidici, clofibrato, prednisone, diazossido	↑ Effetti indesiderati specifici
	↓ Eliminazione	antibiotici, aminoglicosidici, digossina, nitrofurantoina	↑ Effetti indesiderati specifici
Ipertrofia prostatica	Farmacodinamico	tetraciclina, ac. etacrinico, furose-mide, colimicina	Nefrotossicità, ototossicità, alterazioni psichiche
Ipertrofia prostatica	Farmacodinamico	anticolinergici	Ritenzione urinaria
<i>Malattie epatiche</i> Cirrosi ed epatiti gravi	↓ Metabolismo	ergotamina, lidocaina, solfaniluree, aminofillina, ipnotici, sedativi	↑ Effetti indesiderati specifici
	↓ Legame proteico	v. sopra: <i>malattie renali</i>	* Effetti indesiderati specifici
	Farmacodinamico	androgeni, contraccettivi orali, metotrexate, azatioprina, eritromicina estolato, tetraciclina, paracetamolo, rifampicina.	Epatotossicità
<i>Malattie gastrointestinali</i> Diarrea (↓ Na, K, H ₂ O) Ulcera peptica Pancreatite (↓ Ca) Stipsi Intolleranza al lattoso	Farmacodinamico Idem Idem Idem Idem	antipertensivi, digitale antinfiammatori tubocurarina antidepressivi triciclici farmaci contenenti lattoso	Ipotensione, tossicità digitale ↑ Rischio emorragie ↑ Effetto curarizzante Ileo Diarrea
<i>Malattie cardiovascolari</i> Cardiopatía ischemica	Farmacodinamico	digossina, antidepressivi triciclici	Aritmie
Difetti di conduzione	Farmacodinamico	procainamide, chinidina, propranololo, lidocaina, betanecolo, etc.	Aggravamento difetti di conduzione
Scompenso congestizio	Farmacodinamico	fenilbutazone, corticosteroidi, carbenoxolone, farmaci ricchi in Na, betabloccanti	Aggravamento scompenso
	Farmacocinetico	lidocaina, aminofillina	↑ Effetti indesiderati specifici
Iperensione	Farmacodinamico	fenilbutazone, corticosteroidi, carbenoxolone, contraccettivi orali	Aggravamento ipertensione
Arteriopatia periferica aterosclerotica	Farmacodinamico	betabloccanti	Aggravamento ischemia
Encefalopatia aterosclerotica	Farmacodinamico	sedativi, solfaniluree, ergotamina	↑ Effetti indesiderati specifici Aggravamento ischemia
<i>Malattie respiratorie</i> Asma	Farmacodinamico	betabloccanti, aspirina	Aggravamento asma
Broncopneumopatie croniche	Farmacodinamico	oppiacei, sedativi	Depressione respiro
Cuore polmonare	Farmacodinamico	digossina	Aritmie
<i>Malattie del sangue</i> Diatesi emorragica	Farmacodinamico	aspirina, antiaggreganti piastrinici	Emorragie
Tromboembolie	Farmacodinamico	estrogeni	Tromboembolie
Hb instabili, carenza G6PD	Farmacodinamico	farmaci autossidanti	Anemia emolitica
Anemia megaloblastica	Farmacodinamico	cotrimoxazolo	Aggravamento anemia

↑ : aumento ↓ : diminuzione

TAB. XI b. MALATTIE IN GRADO DI ACCENTUARE IL RISCHIO DI EFFETTI INDESIDERATI

(da Avery G. S., *Drug Treatment*, 1976, Adis Press, Sydney, 164, modificata)

Tipo di malattia	Meccanismi d'azione	Farmaci interessati	Conseguenze
<i>Malattie endocrine</i>			
Diabete	Farmacodinamico	diuretici, corticosteroidi, contraccettivi	Aggravamento diabete
Ipotiroidismo	↓ Metabolismo	digossina	↑ Effetti indesiderati specifici
Iperitiroidismo	Farmacodinamico	betastimolanti	Aritmie
Ipoparatiroidismo	Farmacodinamico	fenotiazine	↑ Effetti indesiderati specifici
Ipopituitarismo	Farmacodinamico	oppiacei	Coma
<i>Malattie neurologiche</i>			
Iperensione endocranica	Farmacodinamico	barbiturici, oppiacei	Aggravamento ipertensione endocranica
Parkinson	Farmacodinamico	fenotiazine, butirrofenoni	Aggravamento sintomi extrapiramidali
Miastenia	Farmacodinamico	tetraciclina, aminoglicosidi, procainamide, chinidina	Aggravamento sintomi miastenici
Epilessia	Farmacodinamico	ac. nalidissico, fenotiazine, antistaminici, antiMAO, triciclici, contraccettivi orali	Aggravamento epilessia
<i>Malattie psichiche</i>			
Crisi maniacali	Farmacodinamico	corticosteroidi, cicloserina, niridazolo, triciclici, L-dopa, isoniazide	Aggravamento crisi
Crisi depressive	Farmacodinamico	reserpina, metildopa, clonidina, L-dopa, betabloccanti	Aggravamento crisi
<i>Malattie reumatiche</i>			
Gotta	Farmacodinamico	diuretici tiazidici	Aggravamento gotta
Lupus eritematoso sistemico (L.E.S.)	Farmacodinamico	numerosi farmaci	Aggravamento L.E.S.
<i>Malattie oculari</i>			
Glaucoma a angolo chiuso	Farmacodinamico	anticolinergici	Attacco acuto
Glaucoma a angolo aperto	Farmacodinamico	corticosteroidi	Aggravamento glaucoma
<i>Malattie infettive</i>			
Virali	Farmacodinamico	ampicillina	Rash cutanei
<i>Turbe metaboliche</i>			
Acidosi	Farmacodinamico	tubocurarina	Effetti indesiderati specifici
Alcalosi respiratoria	Farmacodinamico	catecolamine	Effetti indesiderati specifici
Anossia	Farmacodinamico	barbiturici, digossina	Effetti indesiderati specifici
Ipokaliemia	Farmacodinamico	digossina	Effetti indesiderati specifici
Ipocalcemia	Farmacodinamico	tubocurarina	Effetti indesiderati specifici

↑ : aumento ↓ : diminuzione

3. *Fattori addizionali.* - Tra i fattori esterni che possono predisporre alla comparsa di alcuni effetti indesiderati sono infine da ricordare i seguenti.

La *malnutrizione*: può facilitare la comparsa di alcuni effetti indesiderati per le modificazioni che è in grado di indurre a carico del quadro sieroproteico. L'ipoalbuminemia ad essa conseguente può infatti, per le ragioni già accennate, alterare la cinetica di alcuni farmaci e

permettere il raggiungimento di elevati tassi ematici del farmaco attivo.

Il *fumo di sigarette*: può costituire un rischio aggiuntivo nell'uso di certi farmaci assunti cronicamente, a causa della possibile induzione di alcuni enzimi microsomiali e conseguente modificazione del metabolismo di certi farmaci. È il caso dell'aminofillina i cui livelli ematici possono elevarsi sino a provocare fenomeni tossici

a seguito dell'interruzione del fumo e della conseguente minore metabolizzazione epatica del farmaco.

L'alcol: può predisporre alla comparsa di effetti indesiderati con un analogo meccanismo di induzione e inibizione dei sistemi enzimatici microsomiali epatici. L'ingestione di una quantità massiva di alcol esercita infatti un'azione «tossica» su detti enzimi, con conseguente rallentamento del metabolismo di alcuni farmaci (sedativi, ad es.) e potenziamento della loro azione. Giaché l'alcol ha di per sé un'azione depressiva sul S.N.C. non meraviglia il fatto che la contemporanea assunzione di alte dosi di alcol e di barbiturici risulti frequentemente letale. L'ingestione cronica porta invece ad una induzione degli stessi sistemi enzimatici, con conseguente tolleranza dell'organismo all'azione di molti farmaci (tranquillanti, sedativi). L'alcol può interferire con l'azione di altri farmaci attraverso meccanismi diversi da quelli illustrati e questo fatto fa sì che spesso esso venga chiamato in causa per l'insorgenza di effetti indesiderati (vedi il caso dell'acidosi lattica da fenformina, le reazioni *antabuse*-simili con il metronidazolo o l'ipoglicemia con gli ipoglicemizzanti orali).

L'uso concomitante di altri farmaci: sicuramente costituisce un importante fattore predisponente all'insorgenza di effetti indesiderati. Questi ultimi infatti aumentano in modo rilevante con il numero dei medicamenti utilizzati. Solo una parte relativamente modesta (2-7%) degli stessi sembra comunque dover essere attribuita ad una interazione tra farmaci vera e propria. Le opinioni sulla importanza del fenomeno sono comunque assai diverse e

l'incertezza del giudizio è da attribuire al fatto che le conoscenze sul problema delle interazioni e sulla sua rilevanza clinica sono ancora insufficienti. La pubblicazione acritica di lunghe liste di interazioni, ipotizzate solo in base a studi in laboratorio o sull'animale, ha creato ulteriore confusione, in quanto non solo i risultati di tali studi non sono estrapolabili all'uomo, ma spesso anche un'interazione verificata in una situazione terapeutica reale, non si ritrova in altri pazienti. Esistono infatti differenze interindividuali, di ordine farmacocinetico e farmacodinamico, tali da modificare in modo rilevante l'interazione tra due farmaci. Infine non sempre un'interazione va considerata un evento pericoloso o clinicamente significativo. Sono i farmaci a basso indice terapeutico (quali gli anticoagulanti, gli ipoglicemizzanti orali, gli antitumorici, gli anticonvulsivi, i tricyclici) d'uso molto frequente e spesso usati in combinazione per il trattamento di specifici quadri morbosi, quelli che assumono un'importanza pratica consistente.

Va infine sottolineato come gli effetti indesiderati conseguenti ad un'interazione si possono manifestare sia nel corso del trattamento concomitante (ed è questo il caso di meccanismi che implicano o il potenziamento di fenomeni tossici o un aumento della biodisponibilità del farmaco), sia al momento della sospensione di uno dei farmaci (ed è il caso di meccanismi che tendono invece a ridurre la quantità di farmaco attivo e sospendono il controllo di alcuni effetti collaterali). Al fine della prevenzione di queste reazioni va tenuta presente questa peculiarità perché implica la necessità di sorvegliare il paziente sia al momento della somministrazione che al momento della sospensione di un farmaco.

TAB. XII. ESEMPI DI INTERAZIONE TRA FARMACI CAUSA DI POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Livello della interazione	Farmaci interessati		Meccanismo d'azione	Effetto indesiderato
	A	B		
Assorbimento	Propantelina	Digossina	Ritardo motilità gastro-int. indotta da (A)	Tossicità digitale
Distribuzione (legame proteico)	Warfarin	Fenilbutazone	Spiazzamento di (A) da parte di (B)	Emorragie
Recettori o sistemi fisiologici identici	Warfarin	Anabolizzanti (steroidi)	Alterata affinità recettori	Emorragie
	Warfarin	Salicilati	Potenziamento	Emorragie
	Antipertensivi	Sedativi S.N.C.	Potenziamento	Ipotensione
	Guanetidina	Triciclici	Interferenza con uptake amine adrenergiche	Ipertensione
	Metossiflurano	Tetraciclina	Farmacodinamico (?)	Nefrotossicità
	Aminoglicosidi	Cefaloridina	Idem	Nefrotossicità
	Aminoglicosidi	Furosemide o ac. etacrinico	Idem	Ototossicità
Metabolismo	Contraccettivi orali	Rifampicina	↑ Metabolismo di (A)	Gravidanza possibile
	Fenitoina	Isoniazide	↓ Metabolismo di (A)	Tossicità fenitoina
Escrezione	Clorpropamide	Fenilbutazone	↓ Clearance renale di (A)	Ipoglicemia
	Clorpropamide	Dicumarolo	Idem	Idem

↑ : aumento ↓ : diminuzione

Non è questa la sede per approfondire specificamente il problema delle interazioni in generale; sono qui forniti soltanto alcuni esempi ritenuti clinicamente rilevanti, prendendo in considerazione quegli effetti indesiderati derivanti dall'uso concomitante di due o più farmaci (tab. XII).

Quadri clinici della iatropatologia da farmaci

I quadri clinici iatropatologici da farmaci sono sovrapponibili a quelli dovuti ad altri agenti causali, interessando tutti i tessuti e apparati dell'organismo. Questo

fatto, oltre a rendere difficile il riconoscimento del rapporto causale con il farmaco nel singolo paziente, fa sì che sia praticamente impossibile elencare tutte le possibili manifestazioni patologiche attribuibili ai numerosissimi farmaci in commercio.

Lungi quindi dall'essere completa, l'esposizione che seguirà in tab. XIII si limiterà ad elencare gli esempi più importanti ed interessanti di questa patologia attribuibili ai farmaci d'impiego più comune, scelti in rapporto alla loro frequenza, gravità e interesse pratico.

TAB. XIII a. QUADRI CLINICI DELLA IATROPATOLOGIA DA FARMACI

Manifestazioni cardiovascolari		Manifestazioni ematologiche			
Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati	Farmaci interessati	anemia aplastica	agranu- locitosi	trombo- citopenia
Aritmie varie	antiaritmici simpaticomimetici anticolinergici alotano tricielici fenotiazine litio	Citostatici	+	-	+
		Antibatterici cloramfenicolo sulfamidici tetraciline	+	+	+
			+	+	+
			—	—	—
Danno miocardico	doxorubicina metisergide ergotamina vasopressina sulfaniluree(?)	Analgesici - antinfiammatori fenilbutazone e ossifen- butazone indometacina ac. acetilsalicilico aminopirina e analoghi	+	+	+
			+	+	+
			+	—	+
			—	+	+
Diminuita funzionalità del miocardio	betabloccanti	Anticonvulsivanti	-	+	+
Tromboembolie	contraccettivi estroprogestinici estrogeni antifibrinolitici	Antitiroidei	+	+	+
		Antidiabetici orali sulfaniluree	-	—	+
		Diuretici tiazidici	—	+	+
		Cardiovascolari chinidina procainamide digitossina	—	—	+
			+	+	—
			—	—	+
		Psicofarmaci fenotiazine tricielici	+	-	+
			+	+	+
		Altri farmaci sali d'oro penicillamina	-	+	+
			—	+	+
Manifestazioni cutanee		Manifestazioni endocrine			
Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati	Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati		
Sindrome di Stevens-Johnson	barbiturici sulfamidici idantoinici fenilbutazone - ossifenbuta- zone fenolfaleina	Secrezione inappropriata di ADH	vincristina ciclofosfamide clorpropamide diuretici tiazidici ossitocina		
Sindrome di Lyell	barbiturici fenilbutazone - ossifenbuta- zone idantoinici fenolfaleina tetraciline penicilline allopurinolo	Iperitiroidismo e crisi tiro- tossiche Ipotiroidismo	mezzi di contrasto iodati		
			tiazidici litio fenilbutazone		
Dermatite esfoliativa	fenilbutazone - ossifenbuta- zone idantoinici practololo sulfamidici sali d'oro				
Fotodermatiti	tetraciline (demetilclortetra- ciclina) griseofulvina sulfamidici fenotiazine ac. nalidissico estroprogestinici				

TAB. XIII b. QUADRI CLINICI DELLA IATROPATOLOGIA DA FARMACI

Manifestazioni endocrine		Manifestazioni neoplastiche	
Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati	Farmaci interessati	Sede della neoplasia
Iperaldosteronismo	litio estroprogestinici lassativi (uso cronico)	Contraccettivi orali Estrogeni	fegato utero (corpo) vagina
Crisi addisoniane	corticosteroidi (sospensione) anticoagulanti	Anabolizzanti steroidei	fegato
Ginecomastia - galattorrea	fenotiazine benzodiazepine triciclici reserpina sulpiride metildopa estroprogestinici androgeni spironolattone digitalici	Idantoinici Ferro-destrano (?) (ferro i.m.) Ciclofosfamide Antiblastici	tessuto linfatico muscolo vescica numerosi sedi
Manifestazioni gastrointestinali		Manifestazioni neurologiche	
Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati	Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati
Ulcera peptica o gastriti erosive e enterorragie	salicilati fenilbutazone - ossifenbutazone indometacina altri antinfiammatori non steroidei corticosteroidi ac. etacrinico ac. mefenamico reserpina KCl gastroprotetto	Neuropatia periferica	vincristina vinblastina etambutolo isoniazide clioquinolo nitrofurantoina fenitoina idralazina
Colite pseudomembranosa	lincomicina clindamicina ampicillina	Sindromi extrapiramidali (discinesie)	fenotiazine tioxanteni butirrofenoni triciclici metoclopramide L-dopa metildopa reserpina
Malassorbimento	colchicina neomicina (e altri antibiotici) colestiramina lassativi anticonvulsivanti	Ictus	contraccettivi estroprogestinici
Pancreatiti	sulfamidici corticosteroidi	Manifestazioni oculari e otologiche	
Epatiti e colestasi	paracetamolo (dosi elevate) sulfamidici eritromicina estolato tetraciclina antitubercolari antiblastici triciclici fenotiazine benzodiazepine androgeni e anabolizzanti estroprogestinici solfaniluree antinfiammatori non steroidei anticonvulsivanti alotano	Manifestazioni cliniche	Farmaci interessati
		Danno corneale	practololo
		Cataratta	fenotiazine corticosteroidi
		Glaucoma	corticosteroidi anticolinergici simpaticomimetici
		Retinopatia	idrossiclorochina fenotiazine
		Neurite ottica	etambutolo cloramfenicolo clioquinolo indometacina e altri antinfiammatori non steroidei penicillamina
		Sordità	diidroestreptomicina kanamicina e altri aminoglicosidi ac. etacrinico furosemide salicilati

TAB. XIII c. QUADRI CLINICI DELLA IATROPATHOLOGIA DA FARMACI

Manifestazioni oculari e otologiche		Manifestazioni respiratorie	
<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>Farmaci interessati</i>	<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>Farmaci interessati</i>
Vertigini (danno vestibolare)	chinidina streptomina fenitoina carbamazepina clonazepam minociclina	Broncocostrizione (asma)	ac. acetilsalicilico indometacina altri antinfiammatori non steroidei betabloccanti aerosoli (qualsiasi tipo)
Manifestazioni psichiche		Infiltrazioni polmonari e fibrosi	nitrofurantoina antiblastici practololo sulfamidici
<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>Farmaci interessati</i>	Edema polmonare acuto	liquidi per via e. v. eroina
Stati confusionali e deliranti	farmaci depressivi il S.N.C. digitale anticolinergici corticosteroidi L-dopa isoniazide	Infezioni	antiblastici immunosoppressori
Stati depressivi	contraccettivi orali estroprogestinici antipertensivi L-dopa reserpina	Depressione respiratoria	barbiturici benzodiazepine
Stati allucinatori	pentazocina propranololo ketamina	Manifestazioni sistemiche	
Manifestazioni renali		<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>Farmaci interessati</i>
<i>Manifestazioni cliniche</i>	<i>Farmaci interessati</i>	Febbre	penicilline PAS amfotericina B barbiturici antistaminici difenilidantoina chinidina
Insufficienza renale acuta	mezzi di contrasto iodati farmaci in grado di causare emolisi o miolisi massiva tetraciline cefaloridina aminoglicosidi paracetamolo aminopirina	Malattia da siero	sieri penicilline streptomina sulfamidici vaccini aspirina tiouracilici
Glomerulonefrite e sindrome nefrosica	sali d'oro penicillamina	Shock anafilattico	sieri enzimi penicilline destrani aminopirina mezzi di contrasto iodati bromosulfaleina
Necrosi papillare e nefrite cronica interstiziale	analgesici (fenacetina; paracetamolo; ac. acetilsalicilico?) meticcillina		

Prevenzione e controllo

Da quanto detto risulta chiaro che non tutte le reazioni indesiderate sono prevedibili o controllabili. Sicuramente però, all'atto pratico, una parte probabilmente rilevante degli effetti indesiderati che oggi appesantiscono il quadro iatropatologico potrebbe essere evitata se fossero tenuti presenti alcuni principi fondamentali:

1) il rischio di un effetto indesiderato è un'inevitabile conseguenza dell'uso di farmaci attivi e quindi dovrebbe essere sempre tenuto presente;

2) il rischio della comparsa di un effetto indesiderato deve essere sempre confrontato con i possibili benefici derivabili dal trattamento, in rapporto al tipo di affezione per la quale il farmaco viene prescritto;

3) è essenziale conoscere perfettamente le caratteristiche del farmaco impiegato per poter valutare correttamente tale rapporto rischio/beneficio e per poter mettere in atto tutte le precauzioni necessarie a evitare o a ridurre i potenziali rischi;

4) la usuale risposta al farmaco può essere modificata da tutta una serie di fattori, tra i quali le caratteristiche fisiopatologiche del paziente assumono particolare rilevanza: esse vanno perciò attentamente considerate;

5) il rischio di effetti indesiderati aumenta con il crescere del numero dei farmaci prescritti e il loro numero va perciò contenuto il più possibile;

6) gli effetti delle reazioni non prevedibili (allergia, anafilassi) possono essere contenuti nella loro gravità mettendo in atto semplici precauzioni nel corso della terapia;

7) in presenza di un quadro clinico difficilmente inquadrabile, che interessa un paziente in trattamento con farmaci, va presa in seria considerazione l'ipotesi di una malattia indotta dalla terapia. Quest'ultima andrà perciò sospesa e il malato attentamente sorvegliato;

8) è compito del medico riconoscere la presenza di un effetto indesiderato, far conoscere le proprie osservazioni in merito e educare il paziente sul modo di prevenire quelli già noti.

Anche se l'entità della patologia da farmaci è, come abbiamo già avuto modo di dire, difficilmente quantificabile e senza voler mettere in discussione i benefici procurati dai moderni presidi terapeutici farmacologici, quando essi siano efficaci, razionali e impiegati in modo appropriato (presupposti ben lungi dall'essere realizzati), va comunque sottolineata la necessità di affrontare in modo scientificamente corretto il problema, specie nel nostro paese, tuttora privo di qualsiasi efficiente attività specifica di monitoraggio.

Il quadro epidemiologico degli effetti indesiderati è soprattutto del modo con il quale l'uso dei farmaci si espande, spesso in modo ingiustificato e irrazionale, impone al medico, al farmacista, all'industria farmaceutica, all'autorità di controllo e allo stesso pubblico un serio ripensamento sul problema, per le implicazioni economiche e sociosanitarie che esso presenta. Ripensamento che deve tramutarsi in atteggiamenti concreti volti a correggere le distorsioni esistenti a livello della produzione, delle procedure di immissione in commercio, del controllo, dell'informazione e dell'uso dei farmaci.

Bibliografia

- Avery G. S. ed., *Drug Treatment*, 1976, Adis Press, Sydney.
 Cluff L. E., Caranasos G. J., Steward R. B., *Clinical Problems with Drugs*, 1975, Saunders, London.
 Davies D. M. ed., *Textbook of Adverse Drug Reactions*, 1977, Oxford Univ. Press, Oxford.
 Del Favero A., *Il problema dei farmaci*, 1977, Pensiero Scientifico, Roma.
 Dukes M. N. G. ed., *Meyler's Side Effects of Drugs*, 1976 e segg., Excerpta Medica, Amsterdam.
 Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York.
 Hansten P. D., *Drug Interactions*, 1975, Lea & Febiger, Philadelphia.

ALBANO DEL FAVERO

IBERNAZIONE

f. hibernation, - i. hibernation, - T. Winterschlaf, - s. hibernation.

Per stretta etimologia ibernazione significa « modo di superare l'inverno », ma in senso più lato anche « modo di superare condizioni ambientali avverse ». I viventi, infatti, sono spesso chiamati a superare altre gravi situazioni sfavorevoli, diverse dai rigori invernali, quali le alte temperature (estivazione) o il disseccamento. In tutte queste condizioni alcune specie ricorrono allo stesso espediente, cioè quello di cadere in uno stato di vita sospesa, latente, ridotta alle pure necessità di sopravvivenza cellulare.

Come può ben intendersi da queste premesse, il problema naturalistico è tra i più vasti e include numerosi viventi appartenenti alle più disparate categorie sistematiche animali e vegetali; tuttavia, per limitare la trattazione a quelli che sono i più vicini interessi biologici del medico, in questa sede verrà esposto solo ciò che riguarda l'i. in senso stretto dei vertebrati terrestri. Al riguardo va detto che la maggior parte degli AA. circoscrivono il termine i. naturale a quei Mammiferi capaci di presentare una depressione metabolica generalmente stagionale con

ritorno spontaneo ai livelli di omeotermia al termine del ciclo, parlando di *letargo* per gli altri viventi con analogo comportamento ciclico.

L'inverno nell'ambiente aereo delle regioni climatiche temperate e fredde rappresenta sempre una stasi nel ciclo dei produttori primari, siano essi piante erbacee stagionali ovvero piante perenni caducifoglie; di conseguenza diminuiscono le fonti di energia alimentare sia per i consumatori primari (erbivori) sia, di riflesso, per i consumatori secondari (carnivori). Tutto ciò avviene proprio mentre l'abbassamento della temperatura dell'atmosfera costringe gli omeotermi ad un maggiore dispendio energetico per mantenere l'omeostasi termica. Così, per quegli animali le cui limitate dimensioni corporee sono causa di un più elevato rapporto superficie / massa e conseguentemente di una più veloce dispersione di calore, non esiste altra soluzione per la sopravvivenza che cedere alla condizione dell'ambiente, cadendo in uno stato di marcata ipotermia e, grazie proprio a questo stato ipotermico, ridurre al minimo il dispendio energetico abbassando la soglia metabolica e immergendosi in un torpore letargico.

Questa soluzione non offre grosse difficoltà di realizzazione negli eterotermi, per i quali è condizione fisiologica seguire le variazioni della temperatura ambiente. Il problema riguarda, semmai, la scelta del luogo di i. Numerosi Anfibi, infatti, ibernano lasciando le acque temporanee nelle quali vivono durante la buona stagione e scelgono anfratti e tane sotterranee ove siano il più possibile costanti le condizioni di temperatura e umidità. Anche numerosi Rettili (tartarughe, lucertole, serpenti, etc.) delle regioni fredde e dei distretti montani delle regioni temperate ibernano rintanandosi nel terreno, fin oltre due metri sotto il livello del suolo, riuniti in grosse collettività omospecifiche.

Ovviamente, per quanto immerso in torpore letargico, sussiste nell'animale il fabbisogno energetico per i processi metabolici minimi di vita cellulare; si deve tuttavia porre in evidenza che in stato di ipotermia il consumo di O_2 è estremamente basso. In una rana ibernante il consumo di O_2 , a $0,5^\circ C$, è ca. il 5% di quanto essa consuma a $25^\circ C$. Ciò non toglie che una certa spesa energetica permanga in questo stato di vita minima e vengano pertanto mobilitate ed esaurite le riserve lipidiche e glicidiche che gli ibernanti accumulano durante la loro breve stagione favorevole (da maggio a settembre). Non si deve infatti dimenticare che in numerosi eterotermi ibernanti la maturazione delle gonadi s'inizia durante il periodo letargico e si completa poche settimane dopo il risveglio.

Gli omeotermi hanno basato il loro successo evolutivo, che li ha portati dalla fine del Terziario a soppiantare gli eterotermi nel dominio delle terre emerse, proprio in un sistema omeostatico che li rende indipendenti dalle fluttuazioni termiche dell'ambiente in cui vivono. Tuttavia, come già accennato, questa indipendenza comporta una grossa spesa energetica, e tanto maggiore quanto più basse saranno le temperature ambiente e quanto più piccolo sarà l'animale; di conseguenza, in assenza di altri meccanismi di difesa, numerosi omeotermi rinunciano temporaneamente alle loro « conquiste » fisiologiche e tornano ad essere eterotermi. Si tenga però presente che questa rinuncia non deve essere intesa come un fenomeno involutivo, bensì come un'ulteriore evoluzione di quei sistemi neurologici ed endocrini che, sebbene passibili di venire bloccati, restano perfettamente capaci di un'efficiente regolazione termica.

Animali ibernanti vengono annoverati in molti ordini di Mammiferi: tra i Roditori della regione palcoartica ricor-

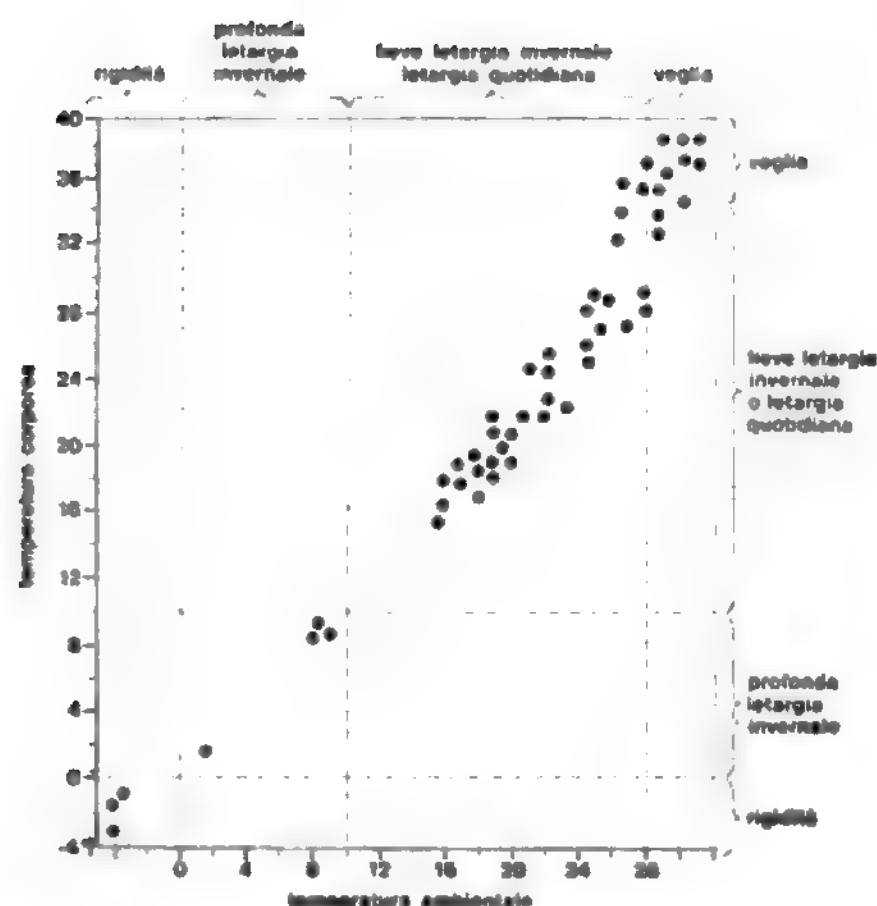


Fig. 1. Rapporto fra temperatura corporea e temperatura ambientale (in °C) in *Plecotus*. Ogni punto corrisponde a una determinazione della temperatura corporea. (Da Lanza, secondo Eisentraut, ridisegnata).

deremo le marmotte (*Marmota marmota*, *M. monax*, etc.); vari cricetidi (*Cricetus cricetus*, *Mesocricetus auratus*); vari gliridi quali il ghiro (*Glis glis*), il quercino (*Eliomys quercinus*) e il moscardino (*Muscardinus avellanarius*); numerosi spermofoili (genere *Citellus*). Tra gli insettivori ben noto è l'esempio del riccio (*Erinaceus europaeus*).

Numerosissimi Microchiroteri dell'area temperata-fredda ibernano; tuttavia il discorso sull'omeotermia e sulla letargia dei pipistrelli è alquanto complesso poiché questi particolarissimi mammiferi possiedono un'omeotermia notturna, che si esplica durante la fase della loro attività locomotoria, alternata con un'eterotermia che corrisponde alla fase di letargia ipotermica diurna; questa quotidiana letargia diurna sconfina direttamente in profonda letargia invernale quando la temperatura ambiente scende al di sotto di determinati valori (10 °C) (fig. 1).

Anche gli orsi sono nella comune credenza ritenuti ibernanti durante la stagione fredda; tuttavia la circostanza che le femmine siano gestanti, partoriscono e allattano i piccoli proprio durante il periodo ibernale genera serie perplessità sulla vera definizione di questo tipo di letargia. Recenti studi, però, condotti sui grandi orsi bruni nordamericani (*Ursus arctos horribilis*) tendono a dimostrare come l'ipotermia e l'abbassamento del consumo di O_2 raggiungano gli stessi valori che caratterizzano i più tipici ibernanti.

Questo richiamo al consumo di ossigeno durante l'i. ci riporta al problema, già accennato a proposito degli eterotermi, della richiesta energetica nel corso del periodo di letargia ibernale: è stato calcolato che il fabbisogno calorico in un ghiro di 100 g è, durante il letargo, di 0,01 Kcal/h, mentre lo stesso individuo, risvegliato e attivo alle temperature invernali, richiede una spesa energetica di oltre 1 Kcal/h. Da questi dati, con un calcolo fin troppo facile, si dedurrebbe che una sola gior-

nata di attività durante il periodo invernale costa tanta energia quanta ne sarebbe sufficiente per 3 mesi di i.

Il sonno letargico, però, non è continuo; al contrario, il risveglio periodico è una caratteristica fondamentale dell'i. La frequenza di questi risvegli è diversa nelle diverse specie: ogni 20-30 giorni nella marmotta, o molto più frequente nei cricetidi, che si destano ogni 4-5 giorni. Questa breve attività motoria, utilizzata per piccole ingestioni di cibo, ma soprattutto indispensabile per evitare atrofie muscolari e disturbi articolari, comporta un grave dispendio energetico. Così il vistoso risparmio bioenergetico poc'anzi calcolato deve essere molto ridimensionato; si può infatti ritenere che l'effettivo consumo bioenergetico durante l'interperiodo letargico sia solo 1/10 di quello che sarebbe speso per un egual periodo di attività di veglia. Così un gliride in i. perde fino al 30% del proprio peso durante i quattro mesi del suo letargo, fatto questo che ovviamente limita in maniera rilevante la durata del periodo ibernale.

B. W. Johansson e J. B. Senturia (1972) dividono il ciclo di i. in 5 periodi fisiologici. Il primo, o stato attivo, di regola estivo, nel quale le risposte fisiologiche dell'ibernante sono simili a quelle del non-ibernante; il secondo, preparatorio alla i., nel quale l'animale assume più cibo e aumenta di peso, presentando variazioni endocrine; il terzo, di induzione, nel quale si hanno le modifiche del metabolismo dallo stato attivo a quello depresso; il quarto, o i. propriamente detta, di mantenimento del diminuito livello metabolico e termico; il quinto, di risveglio, avviato da fattori endogeni agevolati da stimoli ambientali. L'attività cardiaca può dare un'idea immediata della profonda depressione metabolica di un animale ibernante: nel riccio la frequenza cardiaca media è $13,7 \pm 8,1$ battiti al min, mentre l'animale dopo il risveglio primaverile ha $276,9 \pm 49,2$ pulsazioni, cioè una frequenza cardiaca ca. 20 volte superiore (Eklund et al., 1972).

Anche se primitivamente fu connessa col ciclo stagionale, l'i. è ora considerata facente parte di un ciclo circannuale scandito da bioritmi endogeni. Infatti uno spermofoilo o un quercino, allevati in condizioni di temperatura costante, cadono ugualmente in letargo all'inizio dell'inverno. Un aggancio col ritmo delle stagioni è, semmai, affidato alla valutazione della durata del periodo di luce diurna. Un ghiro, allevato in condizioni di illuminazione con intervalli di luce e buio invertiti rispetto al ciclo stagionale, inverte anche il proprio ciclo endocrino circannuale e la sua stessa curva d'incremento ponderale risulta invertita. Sembrerebbe dunque che esista un organo di lettura del calendario astronomico (verosimilmente la pineale) che funzioni da tramite con il sistema endocrino regolatore della termoregolazione e della stessa ibernazione.

Non si deve però dimenticare che tutto il ciclo endocrino dei Mammiferi selvatici è scandito con ritmo circannuale e risulta pertanto difficile stabilire con sicurezza se tale corrispondenza sia in rapporto di causalità col ciclo del riposo letargico. È tuttavia estremamente interessante sottolineare che l'ipofunzione surrenalica, tiroidea e adenoipofisaria, che caratterizza l'i. naturale, compare in animali allevati in condizioni standard di illuminazione e temperatura, in cronometrica concomitanza col sopraggiungere dell'inverno; ma ciò che più conta è che questa ipofunzione endocrina è proprio alla base del più caratteristico atteggiamento comportamentale dell'ibernante, vale a dire l'abbassamento, fin quasi all'annullamento, della reazione oscillante postaggressiva.

Al contrario l'ipofunzione del pancreas endocrino, sia delle cellule a glucagone sia di quelle ad insulina, sarebbe in rapporto secondario con l'i. come effetto del prolungato digiuno; alla

IBERNAZIONE

stessa maniera, l'iperfunzione paratiroidea deve essere interpretata alla luce della mobilitazione del calcio dai tessuti ossei dell'ibernante, che in uno stato di digiuno si trova a dover far fronte al fabbisogno dell'omeostasi minerale dell'intero organismo.

Merita un particolare discorso una formazione presente alla nascita in numerosi Mammiferi, ma che si conserva nell'adulto solo in quei Mammiferi capaci di ibernare; si tratta del grasso bruno, o corpo adiposo retroscapolare, o ghiandola ibernale. È questa una formazione adiposa la cui caratteristica istologica risiede nelle cellule adipose, nel cui citoplasma la riserva lipidica è frazionata in minutissime goccioline e i mitocondri, che si presentano suddivisi da numerosissime creste, sono estremamente abbondanti (la qual cosa conferisce il color bruno all'intero organo). Ciò che rende però veramente peculiare questo organo è il suo meccanismo biochimico: nei mitocondri di queste particolari cellule adipose esiste infatti un disaccoppiamento fisiologico tra il sistema del trasporto degli elettroni e la fosforilazione dell'ATP, per cui, mentre i lipidi di riserva vengono mobilitati e rapidamente inseriti nel ciclo di Krebs, l'energia della respirazione non può essere utilizzata per la ricarica dell'ATP e quindi viene rapidamente dispersa sotto forma di calore, che diffonde gradatamente nei tessuti circostanti facendo salire la temperatura del corpo.

Questo dispositivo, che serve alla termoregolazione dei piccoli dei Mammiferi, prima che sia operante il riflesso fisiologico del brivido, si conserva negli animali ibernanti, che se ne servono per elevare la temperatura corporea sia al momento dei frequenti risvegli, sia al loro definitivo destarsi dal periodo di letargo.

Bibliografia

- Brosset A., *La biologie des Chiroptères*, 1966, Masson, Paris.
Johansson B. W., Senturia J. B., *Acta Physiol. Scand.*, 1972, Suppl. 380, bibl.
Kayser Ch., *The Physiology of Natural Hibernation*, 1961, Pergamon, Oxford.
Nelson R. A., *Mayo Clin. Proc.*, 1973, 48, 733.

ERNESTO CAPANNA

IBERNAZIONE ARTIFICIALE

1. hibernation artificielle. - 1. artificial hibernation. - T. künstlicher Winterschlaf. - s. hibernación artificial.

L'ibernazione artificiale, detta anche ipotermia generalizzata o ipotermia controllata, è una condizione artificialmente provocata, caratterizzata da marcata diminuzione della temperatura corporea, con rallentamento di tutte le principali funzioni dell'organismo, con particolare riferimento al metabolismo e alle funzioni endocrine.

Il termine i. a. è stato per la prima volta usato in medicina dal Simpson nel 1905, e successivamente dallo Smith e dal Fay, per designare uno stato artificiale di ipotermia ottenuto mediante applicazioni di freddo alla superficie del corpo dell'animale in esperimento. La medesima definizione è stata ripresa dal Laborit verso il 1950 e, nella stessa epoca, da un gruppo di ricercatori canadesi diretti da Bigelow, per designare ancora uno stato di ipotermia profonda, non più realizzato con la semplice applicazione del freddo ma mediante una complessa tecnica consistente nell'associare all'azione del freddo quella di farmaci neuroplegici.

Ogni stress (v.) mette in opera particolari reazioni di « difesa omeostatica » da parte dell'organismo colpito. Allorché l'aggressione è stata piuttosto grave, le reazioni postaggressive possono superare i limiti consentiti dalla omeostasi dell'organismo e divenire per sé stesse una

nuova causa di stress, dando così origine ad un ciclo di reazioni disordinate che, in un individuo già indebolito per altre cause, possono anche condurre alla morte.

Nell'animale omeostatico le reazioni scatenate dallo stress possono venire attenuate e quasi annullate ponendo l'organismo in uno stato di iporeattività capace di realizzare una condizione di vita « più economica » rispetto al « capitale energetico » individuale. Nell'uomo una condizione di questo tipo può venire attuata mediante un abbassamento della temperatura corporea. Tuttavia, la stessa effettuazione della ibernazione mediante perfrigerazione costituisce uno stress. Questo fu per l'appunto l'ostacolo che fermò per anni ogni progresso delle tecniche di ibernazione mediante la semplice applicazione del freddo sia sull'animale da esperimento, sia soprattutto sull'uomo. Era stato infatti più volte osservato che l'attività dei centri encefalici risulta profondamente depressa, fino all'arresto, quando la loro temperatura scende sotto i 30 °C (il cosiddetto « zero biologico » del cervello), mentre già sui 28 °C il cuore mostra segni di sofferenza, per arrestarsi definitivamente quando la sua temperatura tocca i 25 °C. Successivamente si rilevò che questo arresto può essere evitato, e quindi l'organismo così ibernato può essere mantenuto in vita, se si blocca mediante qualche artificio lo scatenarsi disordinato delle reazioni da stress.

Realizzando questo blocco la perfrigerazione può avvenire senza suscitare gravi reazioni di difesa, portando il corpo umano in condizioni di iporeattività nei confronti di qualsiasi « aggressione ». Questo blocco, che è blocco del sistema neuroendocrino — specialmente del sistema adreno-ortosimpatico coinvolto nella cosiddetta « reazione neuroendocrina al freddo », si ottiene con l'impiego di farmaci adeguati.

Genericamente la tecnica di i. a. comprende così tre distinti momenti: il blocco del sistema neuroendocrino, con speciale riferimento al sistema adrenosimpatico (neuroplegia farmacologica); il raffreddamento del corpo in stato di iporeattività termica (ipotermia); il riscaldamento, al termine del periodo di ibernazione.

Per il blocco della reazione neuroendocrina possono essere usati diversi farmaci, in varia composizione e associazione: neuroplegici derivati della fenotiazina o del butirrofenone; ganglioplegici; farmaci ad azione vasale (Hydergina[®]); curari o curarosimili (tubocurarina, gallamina); farmaci ad azione centrale, quali barbiturici, narcotico-analgesici.

Il raffreddamento del corpo può essere ottenuto in vario modo: mediante tecniche di « perfrigerazione di superficie » o mediante raffreddamento diretto del sangue, tecniche per le quali si rimanda a quanto esposto nella voce: ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2194).

Il riscaldamento ha lo scopo di riportare la temperatura corporea entro i limiti della norma (sui 37 °C), avviando in tal modo l'uscita del paziente dallo stato ibernante (deibernazione). Tecnicamente il riscaldamento è ottenuto invertendo il procedimento seguito per indurre l'ipotermia.

Le indicazioni cliniche all'i. a. possono teoricamente insorgere ogni qualvolta le difese omeostatiche siano state travolte dal disordinato scatenarsi di reazioni postaggressive. In pratica, tuttavia, questa metodica ha visto diminuire le sue indicazioni a:

casi di ipertermia di qualunque origine, specie se con elevata iperpiressia e patologia cerebrale;

casi di shock traumatico gravissimo; sindromi tossinfettive acute, specie con ipertermia (tetano, sepsi); sindromi dismetaboliche gravissime (thyroid storm dell'ipertireosi tossica); eclampsia;

interventi di neurochirurgia nei quali si richieda un arresto circolatorio (exeresi di tumori vascolari, di aneurismi endocranici), senza ricorrere a circolazione extracorporea.

Negli interventi di cardiocirurgia a cuore aperto l'indicazione dell'i. a. è notevolmente ridotta dal continuo perfezionamento della macchina di circolazione extracorporea (V. CIRCOLAZIONE EXTRACORPorea; CARDIO-CHIRURGIA).

Un'applicazione avveniristica dell'i. a. è stata proposta negli anni '60 da studiosi interessati alla medicina spaziale e desideriamo menzionarla per completare il quadro, pur riconoscendole un significato, per ora, solo fantascientifico: si tratta della possibilità di ibernare soggetti umani sani e giovani per periodi di tempo plurisecolari in modo da consentirne la sopravvivenza con un consumo di O₂ e di alimenti pressoché nullo e con accresciuta resistenza alle radiazioni ionizzanti cosmiche, durante i lunghissimi viaggi necessari per raggiungere corpi celesti esterni al nostro sistema solare. Questo orientamento manca di sufficienti basi biologiche per meritare una seria considerazione ed è stato sostituito negli anni '70 dal concetto che l'esplorazione diretta dello spazio esterno a questo sistema sarà possibile solo con la costruzione di veicoli spaziali di dimensioni tali da ospitare colonie umane autosufficienti in grado di riprodursi e vivere per illimitate generazioni entro questo microcosmo artificiale (V. ESIOLOGIA; SPAZIALE MEDICINA).

V. ANESTESIA CHIRURGICA (I, 2191).

RED.

IBRIDAZIONE

P. hybridation. - *I. hybridization.* - *T. Hybridation; Kreuzung.* - *S. hibridación.*

Ibridazione è, per definizione, la fusione di due genomi parentali diversi (l'insieme di geni che caratterizzano ciascun individuo) in un organismo filiale. L'i. è uno degli strumenti fondamentali per lo studio dell'eredità biologica. Com'è ben noto, è attraverso l'i. di linee pure di *Pisum sativum*, seguita dalla successiva analisi della segregazione dei singoli caratteri ereditari nella discendenza degli ibridi, che Mendel arrivò alla scoperta delle leggi dell'eredità (V. GENETICA). Fino a non molti anni or sono, questo è stato anche il solo approccio sperimentale disponibile per studiare i meccanismi ereditari negli animali a riproduzione sessuata. Questa metodologia classica della genetica sperimentale era limitata soltanto agli organismi che presentavano i requisiti necessari per questo tipo di sperimentazione genetica, ovvero un breve tempo di generazione, una numerosa discendenza e soprattutto la possibilità di essere allevati e incrociati a volontà in laboratorio. Per ovvi motivi l'uomo non si presta a questo tipo di analisi, e di conseguenza la genetica umana è stata per lungo tempo una scienza applicata, in quanto si è limitata a verificare se le leggi del mendelismo, scoperte nelle piante e verificate negli animali da esperimento, potessero spiegare anche i fenomeni ereditari osservati nell'ambito delle famiglie e delle popolazioni.

Tuttavia, negli ultimi venticinque anni, si è constatata l'esistenza di meccanismi diversi dalla riproduzione sessuata, sia in natura che in laboratorio, capaci di trasferire l'informazione genetica di due cellule, o organismi parentali, in una cellula o organismo filiale. Questi meccanismi, che per un certo tempo furono ritenuti attributi esclusivi degli organismi procarioti (batteri e virus) e degli eucarioti semplici (funghi filamentosi), sono indicati sotto il nome generico di «fenomeni parasessuali» proprio perché consentono di realizzare l'analisi gene-

tica al livello di cellule e tessuti che non hanno nulla a che vedere con la riproduzione sessuale (cellule somatiche). Nel febbraio 1965, esattamente un secolo dopo la pubblicazione degli esperimenti di Mendel, i biologi inglesi Henry Harris e John Watkins pubblicavano la notizia che cellule somatiche umane potevano essere «fuse» in laboratorio con cellule somatiche di specie diverse dando luogo a «cellule ibride» capaci di moltiplicarsi indefinitamente. Questo esperimento ha segnato l'inizio dell'applicazione dei metodi parasessuali allo studio della genetica umana che, appunto da tale data, è entrata a far parte, con pieno diritto, delle scienze sperimentali.

L'ibridazione delle cellule somatiche viene di solito realizzata con l'uso di sostanze che danneggiano la membrana cellulare senza uccidere le cellule. Il meccanismo preciso della fusione cellulare non è noto, ma si ritiene che essa sia la conseguenza di processi di riparazione della membrana tra cellule contigue. Quando cellule diverse, saldamente fissate l'una all'altra al livello delle membrane cellulari, vanno in divisione contemporaneamente, accade spesso che esse si fondano in una sola cellula figlia che porterà l'informazione genetica di entrambi i tipi di cellule parentali (fig. 1).

I protocolli di fusioni cellulari più comuni riportano l'uso del virus Sendai inattivato (del gruppo dei virus parainfluenzali) o del glicole di polietilene. Tuttavia la fusione di cellule somatiche può avvenire anche spontaneamente, ma con frequenza dell'ordine di 1×10^{-6} , quando cellule diverse vengono coltivate assieme nello stesso mezzo di coltura. In effetti il primo ibrido cellulare somatico fu ottenuto per caso in questo modo, nel 1960, dal virologo francese G. Barsky nel corso di esperimenti diretti a «trasformare» una linea tumorale di topo attraverso la coltivazione mista con un'altra linea tumorale murina che aveva caratteristiche cellulari diverse dalla prima. Oggi le metodologie per la fusione indotta di cellule somatiche, e per il loro rapido isolamento, sono state perfezionate a tal punto che non c'è praticamente alcuna difficoltà a produrre «ibridi somatici» tra i tipi cellulari più diversi appartenenti alla stessa specie o anche a specie o ordini distanti tra loro milioni di anni nella scala dell'evoluzione biologica. È interessante notare a questo proposito che l'evoluzione del genoma degli ibridi cellulari somatici è, entro certi limiti, funzione della distanza filogenetica tra le linee cellulari parentali. Ovvero, in generale, si osserva che gli ibridi cellulari somatici intraspecifici sono stabili o tutt'al più vanno incontro alla perdita dei cromosomi presenti in eccesso di numero. Al contrario gli ibridi interspecifici evolvono verso un genoma ridotto eliminando soltanto i cromosomi di uno dei due tipi cellulari parentali, mentre la fusione tra cellule appartenenti a classi diverse (mammiferi - uccelli) dà luogo alla formazione di eterocarionti che non raggiungono mai la condizione di ibridi cellulari propriamente detti, ovvero non vanno incontro alla fusione dei due nuclei parentali, sopravvivendo al massimo per un paio di settimane nella condizione di cellule binucleate.

Tra gli ibridi cellulari somatici interspecifici, quello uomo-topo, realizzato per la prima volta da Mary Weiss e Howard Green nel 1967, si è rivelato di enorme aiuto in molti campi della sperimentazione biologica. La caratteristica di questo ibrido, che all'inizio racchiude nel suo nucleo i 40 cromosomi tipici del topo e i 46 cromosomi dell'uomo, è quella di andare incontro alla perdita graduale ed esclusiva dei cromosomi umani con il succedersi delle divisioni cellulari (fig. 2). Questo tipo di ibrido

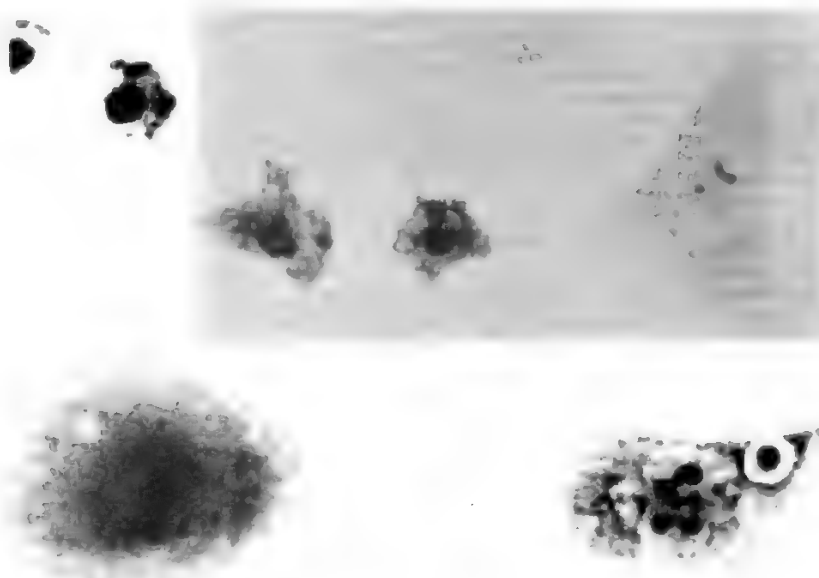


Fig. 1. Immagini citologiche all'indomani di una fusione cellulare indotta con glicole di polietilene (PEG). La cellula mononucleata di forma trapezoidale e scarsamente colorata è una cellula parentale murina, le cellule piccole con scarso citoplasma e intensamente colorate sono le cellule linfoblastoidi umane. Le due grosse cellule multinucleate sono prodotti della fusione cellulare: a destra un'eterocarione con almeno due nuclei murini e uno umano, a sinistra una vera cellula ibrida nella quale i due genomi parentali diversi sono inclusi nello stesso nucleo ibrido. (Originale Siniscalco).

ha fornito all'oncologo e al virologo un modello sperimentale particolarmente efficiente per indagare il problema del controllo genetico della malignità tumorale e della trasformazione cellulare da virus oncogeni. All'embriologo ha fornito un mezzo del tutto nuovo per studiare i fenomeni del differenziamento cellulare. Al genetista umano ha offerto finalmente la possibilità di affrontare lo studio della genetica formale dell'uomo in laboratorio, in modo non molto diverso da quanto era stato finora possibile soltanto con gli animali da esperimento. In conseguenza della suddetta tendenza degli ibridi uomo-topo (così come di quelli uomo-criceto e uomo-ratto) a perdere soltanto i cromosomi umani, accade che le caratteristiche ereditarie umane, controllate da geni che sono localizzati sullo stesso cromosoma, tendono ad essere conservate o perdute insieme da parte della cellula ibrida. Per tanto la caratterizzazione biochimica e cromosomica di ciascun ibrido cellulare di questo tipo permette di riconoscere i cosiddetti gruppi di *linkage* relativi a ciascun cromosoma umano. L'uso di questa metodologia sperimentale ha permesso, a partire dagli anni sessanta, di costruire una mappa dei cromosomi umani che ha ben poco da invidiare a quelle di altre specie di animali e di vegetali che sono state per decenni il materiale di studio esclusivo della genetica sperimentale classica. A tutt'oggi la localizzazione cromosomica precisa di oltre un centinaio di geni umani è stata determinata con inaspettata precisione: almeno uno e a volte fino a venti marcatori genici sono stati assegnati a ciascuno dei 22 autosomi e ai cromosomi sessuali X e Y. Per apprezzare l'eccezionalità di questi risultati basterà ricordare che in un sommario sull'argomento presentato al Congresso internazionale di genetica del 1963, gli esempi di *linkage* nell'uomo (ovvero di caratteri ereditari controllati da geni localizzati nello stesso cromosoma) si potevano contare sulle dita di una sola mano.

Tra le acquisizioni più importanti realizzate attraverso questo tipo di studi si possono enumerare:

1) la soppressione della malignità tumorale quando cromosomi di cellule normali vengono inclusi nel nucleo di cellule tumorali;

2) la scoperta del ruolo di controllo esercitato dai cromosomi umani derivati da cellule di tessuti poco

differenziati (fibroblasti) sull'espressione di funzioni specializzate proprie di cellule altamente differenziate (cellule epatiche, cellule nervose, etc.);

3) la scoperta che alcuni geni che controllano funzioni biologiche molto importanti (come quelli che regolano la compatibilità dei tessuti e la produzione del complemento) sono localizzati nello stesso cromosoma sia nell'uomo che nel topo e nella scimmia;



Fig. 2. Tipico cariogramma di una cellula ibrida uomo-topo. Grazie ad una speciale metodica di colorazione i cromosomi murini si colorano in rosso magenta (nella foto questi sono i cromosomi più intensamente colorati in nero) e quelli umani in blu pallido. Si noti che il numero dei cromosomi murini è largamente superiore a quello dei cromosomi umani perché questo tipo di ibrido va incontro alla perdita progressiva e preferenziale del genoma umano. (Originale Siniscalco).

4) la dimostrazione che il cosiddetto cromosoma X (presente in doppia dose in tutti i tessuti somatici di sesso femminile e in singola dose in quelli di sesso maschile) si è conservato praticamente immutato sul corso dell'evoluzione biologica.

Un'applicazione pratica molto importante delle tecniche dell'i. cellulare è stata di recente realizzata nel campo della immunologia. Il dott. Milstein, del laboratorio Cavendish di Cambridge, ha fuso cellule della milza di topi immunizzati contro un determinato ceppo batterico, con cellule di mieloma di topo (un tumore che secerne grandi quantità di anticorpi) ottenendo un ibrido cellulare che produce perennemente anticorpi altamente specifici (monoclonali) contro il suddetto ceppo batterico. All'esperimento originario di Milstein se ne sono aggiunti diversi altri realizzati in laboratori diversi, con la produzione di numerosi ibridi di questo tipo capaci di produrre anticorpi monoclonali contro gli antigeni più vari. Non c'è dubbio che questi ibridi mieloma-cellule spleniche, cui si è dato il nome di ibridomi, diventeranno presto il mezzo sperimentale d'elezione per la produzione su vasta scala di anticorpi specifici contro gli agenti morbosi più disparati.

Come si è accennato in precedenza, uno dei campi di maggiore interesse nel quale l'impiego delle tecniche di i. cellulare si è dimostrato più fecondo di risultati è più promettente di ulteriori acquisizioni, è costituito dalla genetica dei tumori. L'applicazione di queste tecniche allo studio di cellule tumorali umane ha aperto nuove prospettive per l'identificazione delle caratteristiche cromosomiche associabili a diversi tipi di tumori dell'uomo. Per più ampie notizie sull'argomento si rimanda alle voci: TUMORI; VIRUS ONCOGENI.

Accanto alla produzione di ibridi cellulari propriamente detti vanno menzionati i recenti progressi realizzati nel campo della trasformazione di cellule somatiche dei mammiferi mediante l'aggiunta al mezzo di coltura di cromosomi isolati da cellule diverse. McBride e Ozer furono i primi ad osservare, nel 1972, che cellule di topo abnormi in una funzione metabolica essenziale per la crescita in coltura potevano venire « curate » con l'aggiunta di cromosomi derivati da cellule normali. In questi esperimenti non ha importanza la specie animale dalle cui cellule vengono preparati i cromosomi normali. Così cromosomi normali umani o di criceto hanno corretto una grave deficienza enzimatica di una linea cellulare murina. A correzione avvenuta, le cellule di topo sono risultate modificate soltanto nella funzione anormale, ovvero hanno trattenuto soltanto quella minutissima parte del genoma estraneo che controlla la sintesi dell'enzima mancante. Cellule di questo tipo (cui si è dato il nome di « transgenoti ») sono dunque « ibride » soltanto per un gene o poco più. È chiaro che quest'ultima metodologia — che è l'analogo più prossimo alla trasformazione batterica — apre una nuova strada verso l'agognata meta della medicina di riuscire a correggere i difetti ereditari del metabolismo nelle cellule di un tessuto malato coltivate *in vitro*. A tal proposito, v. quanto detto nella voce INGEGNERIA GENETICA.

Tuttavia, l'i. cellulare rappresenta per il biologo molto di più che un nuovo versatile mezzo per l'indagine sperimentale. Il fatto stesso che cellule somatiche di specie diverse, e talvolta di generi e persino di ordini e classi diverse, possano essere « fuse » per formare un ibrido cellulare capace di moltiplicarsi indefinitamente, è una dimostrazione ulteriore della veridicità dell'interpretazione darwiniana dell'evoluzione biologica.

V. anche: GENETICA (VI, 2315).

Bibliografia

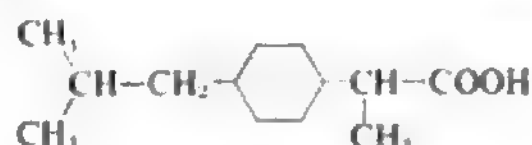
- Croce C.M., Koprowski H., *Le Scienze*, 1978, 116, 11.
Ephrussi B., *Hybridization of Somatic Cells*, 1972, Princeton Univ. Press, Princeton.
Ringertz N.R., Savage R.E., *Cell Hybrids*, 1976, Academic Press, New York.
Srb A.M., Owen R.D., Edgar R.S., *Genetica generale*, 1969, USES, Firenze.

MARCELLO SINISCALCO

IBUPROFEN E ANALOGHI

L'ibuprofen, o ac. α -metil-4-(2-metilpropil)-benzeneacetico, è un antinfiammatorio che ha trovato in questi ultimi anni una larga diffusione in molti paesi soprattutto per la sua buona tollerabilità e la sua capacità di produrre un rapido miglioramento della sintomatologia di tipo doloroso.

L'i. è un derivato dell'ac. fenilpropionico, che presenta la seguente formula di struttura:



Il suo p. m. è 206,3; si presenta come una polvere cristallina bianca con p. f. $\sim 76^\circ\text{C}$, praticamente insolubile in acqua, solubile in alcali e in molti solventi organici.

Nelle indagini farmacologiche questa sostanza si è dimostrata efficace nei più comuni modelli sperimentali d'infiammazione: l'eritema da raggi ultravioletti nella cavia, dove è oltre 10 volte più attiva dell'ac. acetilsalicilico; la febbre da lievito di birra; l'artrite prodotta nel ratto mediante mucopolisaccaridi; le risposte da dolore infiammatorio, dove risulta ben 32 volte più attiva dell'ac. acetilsalicilico; etc.

Per quanto concerne la farmacocinetica e il metabolismo, è utile sapere che dopo somministrazione orale, il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto intorno ai 90 min e che già dopo 6 h il farmaco è quasi completamente scomparso dal sangue. La somministrazione sotto forma di supposta determina una più protratta permanenza del farmaco nel torrente circolatorio. L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci e le urine. I principali prodotti di degradazione dell'i., cioè l'ac. (+)-2,4'-(2-idrossi-2-metilpropil)-fenilpropionico e l'ac. (+)-2,4'-(2-carbossipropil)-fenilpropionico, sono inattivi, il che suggerisce che questo farmaco agisca di per sé stesso.

Come tutti gli antireumatici di tipo acido, anche l'i. produce nell'animale lesioni o ulcere gastrointestinali. Questo effetto tossico si manifesta dopo somministrazione non solo orale ma anche parenterale e non è quindi riconducibile ad una semplice azione erosiva di contatto. Più probabilmente la tossicità gastrointestinale è in qualche modo collegata alla capacità, comune a questa classe di farmaci, di modificare la composizione della secrezione gastrointestinale, con particolare riferimento a quella mucinica. Va tuttavia rilevato che l'i. presenta un soddisfacente margine tra le dosi terapeutiche e quelle tossiche.

Tra le varie teorie proposte per spiegare l'azione antinfiammatoria dell'i. nessuna è stata finora comprovata in maniera definitiva: è tuttavia utile prenderne in esame almeno le principali, in quanto esse riguardano una problematica comune a qualunque tipo di terapia antinfiammatoria. È stato dimostrato che l'i. stabilizza alcune proteine e le membrane non solo cellulari ma anche lisosomiali: tutto ciò è rilevante perché i processi di dena-

IBUPROFEN

turazione proteica e la lisi cellulare, con conseguente liberazione degli enzimi lisosomali, rappresentano certamente momenti patogenetici importanti nel processo infiammatorio. È stata anche descritta un'inibizione dell'aggregazione piastrinica e della biosintesi delle chinine e dei mucopolisaccaridi, inclusa la mucina; di quest'ultimo farmaco si è fatta menzione in relazione alla produzione di ulcere gastrointestinali.

Di particolare rilievo, infine, la capacità d'inibire la sintesi delle prostaglandine, sostanze che vengono incluse tra i principali mediatori chimici del processo infiammatorio.

Nell'uomo, l'i. è stato studiato in numerose forme reumatiche: artrite reumatoide; osteoartrosi; fibrositi; gotta; reumatismo articolare acuto; etc. I vari ricercatori clinici sono concordi nell'attribuire all'i. effetti collaterali di scarso rilievo, o comunque inferiori rispetto a quelli prodotti dai farmaci di riferimento. Anche l'efficacia è generalmente giudicata soddisfacente. A questo proposito va rilevato che, in genere, il giudizio soggettivo del paziente tende ad essere decisamente più positivo di quello obiettivo fornito dai dati di laboratorio o dal rilievo medico della tumefazione: questo è in buon accordo col profilo generale del farmaco, nel quale predominano gli effetti sulla componente dolorosa dell'infiammazione.

Il dosaggio dell'i., come del resto di tutti gli antireumatici, va adattato al singolo caso clinico: la posologia più comune è tuttavia di 600-900 mg/die, sotto forma di due-tre compresse da 300 mg/die. Il farmaco è anche disponibile in supposte da 600 mg, da usare due volte al giorno.

Nel tentativo di ottenere un ulteriore miglioramento dell'attività terapeutica sono stati sintetizzati diversi analoghi dell'i. I più importanti sono i seguenti.

Indoprofen: ac. α [4-(2-isoindolinit-1-one)fenil]propionico.

Ketoprofen: ac. 3-benzoil- α -metil-benzeneacetico.

Fenoprofen: ac. α -metil-3-fenossi-benzeneacetico.

Pirprofen: ac. 3-cloro-4-(2,5-diidro-(1H)-pirrol-1-il)- α -metil-benzeneacetico.

Hexaprofen: ac. 4-cicloesil- α -metil-benzeneacetico.

Suprofen: ac. α -metil-4-(2-tienilcarbonil)-benzeneacetico.

Naproxen: ac. 6-metossi- α -metil-2-naftaleneacetico.

Cicloprofen: ac. α -metil-9H-fluorene-2-acetico.

Tutte queste sostanze hanno gli stessi effetti farmacologici del capostipite, senza tuttavia rivelare sostanziali vantaggi sull'i.

Bibliografia

- Adams S. S., *Minerva Med.*, 1973, 64, 2395.
Brooks C. D., Schlagel C. A. et al., *Curr. Ther. Res.*, 1973, 15, 180.
Flower R. J., Cheung H. S., Cushman D. W., *Prostaglandins*, 1973, 4, 325.
Symposium on Ibuprofen, London, 1970, in *Rheumatol. Phys. Med.*, 1970, Suppl. 9.

BRUNO SILVESTRINI

ICTUS

F. *ictus*. - L. *ictus*. - T. *Iktus*. - S. *ictus*.

Il termine *ictus* o *itto* viene usato per indicare il battito della punta del cuore contro la parete toracica: *i. cardiaco*, *i. della punta* (v. CUORE, IV, 1675).

Viene usato, inoltre, in senso patologico come sinonimo di apoplessia cerebrale; in questo senso viene però usato da quegli AA. i quali non danno al termine apoplessia il solo significato di sindrome da emorragia, bensì quello più generico di sindrome vascolare apoplettica. Volendo fare una distinzione tra apoplessia cerebrale e *i.* sarebbe corretto usare il termine apoplessia per indicare la sindrome nel suo complesso e limitare il termine *i.* per precisare le

manifestazioni cliniche con cui detta sindrome si instaura. Il termine *i. ingrediens* viene usato per indicare quei casi nei quali la sindrome apoplettica cerebrale non s'instaura istantaneamente, ma gradualmente, nello spazio di alcune ore. V. ENCEFALOPATIE VASCOLARI (V, 1809).

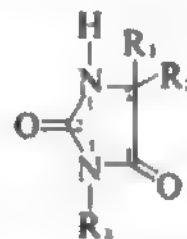
Il termine *i.* viene usato talora anche in patologia extracerebrale per indicare alcune sindromi che si manifestano in modo improvviso: *i. laringeo*, *i. labirintico*.

RED.

IDANTOINE

F. *hydantoines*. - I. *hydantoins*. - T. *Hydantoine*. - S. *hidantoins*.

Appartengono a questo gruppo di sostanze l'idantoina e i suoi derivati. L'i. è un'ureide chiusa (v. UREIDI) che può considerarsi come derivata dalla condensazione tra urea e ac. glicolico.



Si presenta sotto forma di cristalli aghiformi solubili in acqua a caldo, ben solubili in alcol. Si può ottenere condensando la glicocola (l'i. può anche ritenersi un derivato della glicocola) con cianato di potassio e ac. idantoinico, e determinando, poi, l'eliminazione di una molecola di acqua per ebollizione con ac. cloridrico acquoso. Può anche prepararsi con analogo procedimento a partire dagli uraminoacidi. A questo proposito è stata avanzata l'ipotesi di un eventuale ufficio fisiologico dell'i., che si potrebbe formare dagli uraminoacidi nel corso del metabolismo protidico, fornendo, poi, il suo anello nella sintesi biologica del nucleo imidazolico. L'i. non ha per sé stessa interesse farmacologico. Importanza farmacologica e terapeutica spetta ai suoi derivati alchil- e fenil-sostituiti.

Farmacologia

Il meccanismo farmacologico delle i. neurotrope consiste nel ridurre, nell'uomo e in tutte le specie animali da esperimento, le attività convulsive prodotte, ad es., da stimolazioni elettriche sopramassimali, probabilmente mediante un effetto stabilizzante sulle membrane neuronali, che si attua mediante un aumentato trasporto degli ioni Na⁺ e K⁺ attraverso le membrane cellulari; a questo meccanismo molecolare è probabilmente da ricondurre l'effetto della difenilidantoina in alcune aritmie ventricolari, osservato da Harris e Kokernot nel 1950 nella tachicardia ventricolare ottenuta in cani sottoposti a legatura delle arterie coronarie. In seguito è stata dimostrata l'utilità della difenilidantoina nelle aritmie ventricolari umane. Il meccanismo d'azione si estrinseca da una parte per mezzo della stabilizzazione del potenziale di membrana, dall'altra facilitando la conduzione atrioventricolare.

Applicazioni cliniche. - I derivati idantoinici, e in particolare la difenilidantoina (fenitoina), sono utilizzati in tutti i tipi di epilessia (v.), ad eccezione delle assenze. Nella tab. I sono esposti i vari farmaci usati e le loro principali indicazioni terapeutiche. La via di somministrazione più comune è quella orale, molto rara quella per via endovenosa, per il trattamento dello stato di male epilettico.

La difenilidantoina è anche impiegata nel trattamento delle aritmie in corso di intossicazione da digitale, in cui sono presenti contemporaneamente ritmi idioventricolari in associazione ad alterata conduzione atrioventricolare. La terapia d'attacco si pratica iniettando 50-200 mg per

TAB. I. PRINCIPALI IDANTOINICI ($R_1 = -C_6H_5$)

R_2	R_3	Nome generico (Nome registrato)	Dose giornaliera terapeutica (in g per os)	Indicazioni terapeutiche
$-C_6H_5$	$-H$	fenitoina (Dintoina [®] , Dilantin [®])	0,3-0,6	grande male, epilessia psicomotoria, aritmie cardiache
$-C_2H_5$	$-CH_3$	mefenitoina (Mesantoina [®])	0,3-0,8	grande male, epilessia psicomotoria
$-H$	$-C_2H_5$	etotoina (Peganone [®])	1-3	grande male, epilessia psicomotoria
$-C_6H_5S$	$-H$	fetenilato (Thiantoin [®])	0,4-0,5	grande male, piccolo male

via endovenosa, continuando poi *per os* con dosi di 0,5 g al giorno.

Tossicologia

Le reazioni tossiche da idantoinici sono generalmente modeste, anche se piuttosto frequenti, e scompaiono in seguito ad un'opportuna modifica dei dosaggi del farmaco. Gli effetti collaterali indesiderati più comuni sono rappresentati dalla comparsa di sintomi vestibolo-cerebellari (nistagmo, atassia, diplopia, vertigini), di altri segni neurologici (midriasi, annebbiamento della vista, iperreflessività tendinea), di turbe comportamentali (confusione, allucinazioni, depressione, sonnolenza, etc.), di neuropatie periferiche, di iperplasia gengivale (che costituisce la manifestazione più frequente di tossicità della difenilidantoina nei bambini e nei giovani), di manifestazioni gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito, dolori epigastrici), di turbe endocrine (irsutismo, osteomalacia, iperglicemia e glicosuria, etc.).

Gravi effetti collaterali che impongono la sospensione del trattamento possono essere rappresentati da manifestazioni da ipersensibilità al farmaco a livello cutaneo (eruzioni morbilliformi, sindrome di Stevens-Johnson) o di tipo ematologico (anemia aplastica, agranulocitosi, porpora trombocitopenica). Di particolare interesse le anemie megaloblastiche e le stomatiti, da riportare all'interazione delle i. con l'assorbimento dell'ac. folico (blocco della folicodeconiugasi gastrointestinale); allo stesso meccanismo si sono fatti risalire le psicopatie da difenilidantoina e l'aggravamento delle schizofrenie per l'impiego di questi farmaci.

Idantoine e teratogenesi

È noto che le madri trattate nel corso della gravidanza con anticonvulsivanti hanno un'incidenza di malformazioni fetali 2-3 volte superiore a quella che si osserva nella popolazione normale. È stato accertato, in accurati studi epidemiologici, che la maggior parte delle malformazioni fetali è in relazione con l'uso della difenilidantoina, e, in minor misura, del fenobarbital e del primidone (Speidel e Meadow, 1974). I meccanismi dell'azione

dismorfogenetica degli anticonvulsivanti non sono stati ancora completamente chiariti, anche se si ritiene che la deficienza di ac. folico prodotta da questi farmaci possa svolgere un ruolo di grande importanza in uno stadio critico della embriogenesi. È da tener presente, tuttavia, che una valutazione del rapporto rischio/beneficio è ancora a favore del trattamento farmacologico delle gestanti epilettiche. Una particolare cura dovrà essere prestata al dosaggio, eventualmente con misure dei livelli ematici, ■ ad un trattamento con ac. folico.

Bibliografia

- Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York.
Grassi M. C., Matcovich A., *Clin. Ter.*, 1976, 77, 207.
Martindale - *Extra Pharmacopoeia*, 1977, 27 ed., Pharmaceutical Press, London.
Runti C., *Fondamenti di chimica farmaceutica*, 1969, Lint, Trieste.
Speidel B. D., Meadow S. R., *Drugs*, 1974, 8, 354.

FUGENIO PAROLI E M. CATERINA GRASSI

IDATIDI DI MORGAGNI

f. hydatides de Morgagni. - *i. Morgagni's hydatids.* - *T. Morgagnische Hydatide.* - *s. hidátides de Morgagni.*

Sono piccole appendici che nell'uomo e nella donna rappresentano residui embrionali, che rimangono annessi ad organi dell'apparato genitale.

Nell'uomo sono rappresentate da due appendici che si trovano sulla parte anteriore del testicolo ■ dell'epididimo, rispettivamente l'una pedunculata, l'altra sessile.

L'*idatide pedunculata* è una formazione incostante (secondo Told, nel 27,6%) che trovasi sull'estremità anterosuperiore del testicolo. Per mezzo di un sottile peduncolo è collegata alla testa dell'epididimo. Essa può essere multipla. È da considerare come un residuo superiore del canale del Wolff.

L'*idatide sessile* è una formazione arrotondata o sporgente, con superficie a volte liscia o irregolare, a volte bilobata, che può impiantarsi sulla testa dell'epididimo, sull'estremità anteriore del testicolo o nel solco esistente fra questi due organi. Variabile per forma e per volume, rappresenta il residuo dell'estremità craniale del condotto di Müller.

Nella donna l'idatide pedunculata di Morgagni è una vescicola piriforme della lunghezza di 1-3 cm, attaccata a una frangia del padiglione della tuba o alla fimbria ovarica; essa costituisce, secondo molti AA., un residuo del canale di Wolff. Recenti ricerche di microscopia elettronica (Motta) hanno dimostrato una notevole somiglianza morfologica tra l'epitelio tubarico e l'epitelio dell'idatide. Tali rilievi permettono di ritenere che quest'ultimo possa considerarsi anche vestigio del condotto di Müller.

V. anche: ANNESSI UTERINI (II, 18); SPERMATICHE VIE; TESTICOLO ED EPIDIDIMO.

RED.

IDATIDOSI

f. hydatidose. - *i. hydatidosis.* - *T. Ekinokokkose.* - *s. hidatidosis.*

È il termine corretto — in analogia con cenurosi (v.), cisticercosi (v.) e sparganosi (v.), rispettivamente infestazioni da cenuri, da cisticerchi e da spargani (v. CESTODI) — per indicare le infestazioni da idatidi, da forme larvali cioè del genere *Echinococcus*. L'uso corrente, cui anche questa Enciclopedia si è adeguata, qualifica tali parassitosi con il nome di echinococcosi, termine che sarebbe più

opportuno riservare alla sola infestazione, determinata dai vermi adulti ■ di interesse esclusivamente veterinario, dell'ospite definitivo. V. ECHINOCOCCOSI (V, 723).

MARCELLO RICCI

IDEAZIONE

F. *idéation*. - I. *ideation*. - T. *Denkverlauf*. - S. *ideación*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1111). - **Fenomenologia** (col. 1111). - **Concetti teorici** (col. 1112). - **Disturbi dell'ideazione** (col. 1112): *Generalità*. - *Fenomenologia speciale*. - *Valore clinico-nosologico e diagnosi differenziale*.

Definizione

S'intende per ideazione un particolare aspetto del pensiero che riguarda, soprattutto, le sue caratteristiche formali.

Il termine è scarsamente usato, addirittura ignorato, da alcuni psicologi (De Sanctis, Gemelli ■ Zunini, Baudin, Pradines), e il suo concetto viene espresso in altri termini: *ordine associativo*, *corso del pensiero*, *concatenazione o collegamento delle idee*; non ne esiste uno corrispondente in tutte le lingue: in tedesco, ad es., il termine i. viene tradotto con *Denkverlauf*, cioè *corso del pensiero*.

In psicopatologia l'importanza e complessità delle sindromi deliranti giustifica (specie per quanto riguarda i deliri lucidi) una loro trattazione distinta da quella dei « disturbi del pensiero » intesi più specificamente come disturbi dell'i. (V. DELIRI).

Fenomenologia

L'i. si presenta con una struttura e una complessità assai diverse, secondo il grado di lucidità della coscienza, di concentrazione dell'attenzione, di astrazione del pensiero. La comprensione del suo meccanismo è possibile solo per chi abbia cognizioni generali sul concetto della formazione delle idee (V. PENSIERO) e, più genericamente, sulla funzione del pensiero.

Un'introspezione, anche elementare, nonché l'analisi di quanto ci viene comunicato da altri, ad es. durante una conversazione o una conferenza, ci rivela che esistono rapporti e correlazioni tra idee che, sebbene di significato differente, conferiscono un determinato *ordine* al corso del pensiero. Quando quest'ordine viene alterato in noi stessi, oppure nel soggetto col quale comunichiamo, ce ne accorgiamo, ■ un tipo di alterazione che si riscontra anche nel normale lo esprimiamo con frasi come « ho perso il filo del discorso », oppure « Tizio salta di palo in frasca ». Un'analisi più approfondita ci rivela che l'i. può assumere caratteristiche assai diverse, talora rapidamente variabili, e che le correlazioni tra le idee possono essere complesse e non sempre chiaramente manifeste.

Questi differenti sviluppi del corso del pensiero dipendono da fattori molteplici e complessi (v. sotto: *concetti teorici*) e sono spesso imprevedibili: specie durante una conversazione, oppure quando seguiamo piuttosto passivamente la nostra i., i *temi* variano rapidamente e spesso non siamo consapevoli della natura dei legami che li uniscono.

In altre circostanze l'i. viene impostata sin dall'inizio da un determinato scopo da raggiungere (risoluzione di un problema, valutazione critica di una ipotesi, etc.) e l'argomento si riattacca, in questo caso, alle varie operazioni del pensiero logico (V. PENSIERO).

Finalmente, lo svolgimento del pensiero non formulato (i. solo *pensata*) si svolge in modo differente da quello

che viene espresso, ed è compreso nello studio dei rapporti tra pensiero e linguaggio.

Concetti teorici

Merito della scuola di Würzburg della *Denkpsychologie* è stato il superamento della concezione puramente associazionistica del pensiero, anche se non esiste tuttora una teoria soddisfacente per darci ragione in ogni caso dell'ordine col quale esso si svolge (Rohracher); contributi in merito sono stati forniti dalla « psicologia della forma » (V. GESTALTTHEORIE) ■ dalla psicoanalisi (V.).

Sono anche importanti i seguenti principi generali.

Concetto della costellazione e dell'impostazione. - Si riattacca alle leggi dell'associazione e serve a chiarire la ragione per cui, tra le varie associazioni possibili, accade una determinata scelta: « Quando vogliamo citare un grande capitano abbiamo maggiore probabilità di incontrare nella nostra coscienza il nome di Giulio Cesare che non quello di Napoleone, se la sera prima abbiamo visto rappresentare o letto il dramma di Shakespeare che si intitola al nome di Cesare » (Liepmann). Le influenze di questo genere possono essere molteplici ■ non sempre così evidenti e semplici come nell'esempio precedente.

Il concetto dell'impostazione (*Einstellung*), sebbene sia più vasto e, come fa osservare Rohracher (1951), difficilmente definibile, è tuttavia connesso a quello precedente: G. E. Müller definiva infatti originariamente la costellazione come « un'impostazione su un determinato circolo di rappresentazioni ».

Concetto della rappresentazione superiore (*Obervorstellung* secondo Liepmann). - L'importanza di una rappresentazione, o idea iniziale, che sia capace di dare una determinata direzione all'i., rifiutando alcune associazioni che potrebbero far deviare dal tema ■ potenziandone altre, è stata sostenuta soprattutto da Liepmann nell'ambito del corso del pensiero collegato ad un compito: ad es., quando dobbiamo rispondere ad una domanda o sostenere una tesi.

Concetto delle tendenze determinanti (*determinierende Tendenzen* secondo Ach) e *della perseverazione*. - Mentre Liepmann insisteva sul fatto che noi non conosciamo, in genere, la « meta dei nostri pensieri » (cioè: quale sarà la conclusione specifica di un determinato tema ideativo), altri psicologi (Ach, Watt, Moskiewicz) giunsero, in base a ricerche sperimentali, a conclusioni diverse. Quando il soggetto deve risolvere un compito, l'i. sarebbe influenzata in partenza dallo scopo più o meno cosciente da raggiungere. Questo concetto, sostanzialmente accettato da Külpe e Koffka, venne invece criticato da G. E. Müller e Lindworsky, per i quali la differenza dell'i. quando il soggetto si propone uno scopo è spiegata da altri principi (associazioni, tendenze perseveratorie).

Il concetto di tendenze determinanti è strettamente connesso, secondo la scuola di Ach, a quello di perseverazione, che vuole indicare la « tendenza a permanere dei contenuti di coscienza »; questa caratteristica si contrappone, in alcuni casi, a quella delle tendenze determinanti: nella stanchezza, ad es., aumenta l'influenza della perseverazione a detrimento di queste ultime.

Concetto dell'anticipazione (*Komplextheorie* di Selz). - Della teoria di Selz, che comprende una concezione generale del pensiero riferiremo solo il concetto di anticipazione, che riguarda direttamente l'i. Di fronte ad un determinato compito il corso del pensiero non sarebbe regolato sostanzialmente dai principi sinora esposti, perché il compito stesso provocherebbe l'insorgenza di *pensieri nuovi*, non collegati, né dipendenti dai precedenti, in cui la soluzione viene schematicamente anticipata lasciando un *posto vuoto*, che viene riempito in un secondo tempo per specificare la soluzione stessa. Ad es.: per il compito di trovare un concetto analogo a « caccia », l'i. lavora sotto uno schema determinato che porta ad anticipare la risposta « pesca », indipendentemente dai nessi intermedi.

Disturbi dell'ideazione

Generalità

Vengono in genere raggruppate sotto questa denominazione le alterazioni *formali* del pensiero: la caratteristica

generale è rappresentata da un disturbo dei principi che regolano l'i. normale («apparati del pensiero»).

Il disturbo formale è evidente in alcuni stati psicopatologici (ad es. nell'i. coatta) e si può contrapporre nettamente al disturbo di *contenuto* del pensiero (ad es. nel delirio). Questa distinzione non è però così evidente in altri stati psicopatologici (ad es. nell'inibizione [v. sotto]) in cui vi è solo una componente *formale* alterata.

Un'altra caratteristica generica di questi disturbi è rappresentata dalla loro indipendenza, almeno relativa, rispetto all'influenza dell'affettività, che è invece assai più marcata in numerosi stati psicopatologici in cui è alterato anzitutto il contenuto del pensiero. Anche questa caratteristica non è sempre valida: disturbi dell'i., quali *fuga* o *inibizione* delle idee, sono in genere associati, rispettivamente, ad esaltazione e depressione dell'umore e, da un altro lato, tipici disturbi di contenuto (ad es.: delirio paranoide) non sono chiaramente in rapporto ad alterazioni dell'affettività.

Finalmente un'altra difficoltà è rappresentata dalla delimitazione di questi disturbi rispetto ad altri stati psicopatologici, in particolare a quelli catatonici o psicomotori. Quest'ultima difficoltà presenta, a sua volta, vari aspetti: da un lato è spesso difficile distinguere fenomenologicamente un'inibizione molto spiccata (v. sotto) dell'i. da un *blocco* o *intoppo* schizofrenico (che rientrerebbe tra i disturbi psicomotori, e non tra quelli dell'i.); dall'altro, le concezioni teoriche dei vari psichiatri sono divergenti e il significato di termini come *catatonico* e *psicomotorio* non è univoco.

Le varie difficoltà nella delimitazione dell'i. e nello studio dei suoi disturbi hanno portato, in psichiatria, a diversi schemi e criteri di inquadramento della psicopatologia dell'i.

Così, ad es., Tanzi e Lugaro trattano questi disturbi sotto il titolo «variazione della rapidità, del tipo e dell'ordine associativo», includendovi solo disturbi dell'i. in senso stretto. Nel trattato di psichiatria di A. Vallejo Nágera (1949) vengono invece distinti i *disturbi quantitativi* dell'associazione delle idee da quelli *qualitativi*, in cui vengono incluse anche le stereotipie catatoniche, ciò che allarga il concetto dei disturbi dell'i. a detrimento di quelli psicomotori.

L'argomento suscita attualmente scarso interesse tanto che non è svolto nel grande trattato della «Psychiatrie der Gegenwart» (Gruhle e coll., 1960-67); le più recenti opere generali di psichiatria ne fanno solo cenno riferendosi ai concetti tradizionali. Così, ad es., nel manuale di Weitbrecht (1968) i disturbi dell'i. sono svolti brevemente tra i «disturbi formali» del pensiero.

Da un punto di vista clinico-psichiatrico è da rilevare che il disturbo dell'i. assume, nei vari quadri in cui si osserva, un'importanza e un significato assai diverso: di valore accessorio in alcune sindromi (ad es. in quella amenziale che è caratterizzata dal concetto più vasto del *disturbo dello stato di coscienza*), può invece essere caratteristico e quasi patognomonico in alcune sindromi schizofreniche. Seguendo questo punto di vista illustriamo quegli stati psicopatologici in cui il disturbo dell'i. appare esclusivo o, per lo meno, prevalente e di significato clinico importante.

Fenomenologia speciale

1. *Fuga delle idee*. - Non è possibile dare una definizione soddisfacente di questo disturbo (Bumke) e bisogna limitarsi ad analizzarne le caratteristiche.

Un elemento fondamentale è rappresentato dal *disordine* dell'i., non facile a definirsi con esattezza e, d'altronde,

non identico nelle varie forme del disturbo: si può dire, genericamente, che il corso del pensiero non appare più regolato dai principi direttivi normali (*rappresentazione superiore*, etc.) e la successione delle idee avviene piuttosto secondo le leggi dell'associazione e l'influenza di stimoli esterni; negli alti gradi del disturbo è caratteristica la comparsa di associazioni per assonanza verbale.

La rapidità dell'i. (cioè il succedersi di un gran numero di idee nell'unità di tempo) si associa in genere al disordine.

Un'analisi fenomenologica più approfondita permette di distinguere 5 forme di questo disturbo.

a) *Fuga di idee pensata* (*gedankliche Ideenflucht*). - Vi può essere un'aumentata (*einfallreich*) *produttività* ideativa con vivacità e rapidità nella successione delle idee che riguardano temi differenti, grande distraibilità, frequenti giochi di parole o frasi scherzose inframmezzate. Corrisponde al tipo di i. dell'esaltamento maniaco tipico. Questa forma può anche manifestarsi con scarsa (*einfallsarm*) *produttività* in cui la povertà di temi ideativi (permanendo le altre caratteristiche) porta a ripetizioni, associazioni per assonanza, che danno carattere di monotonia alle espressioni verbali.

b) *Fuga di idee parlata*. - Questa distinzione dalla prima forma, fatta da Kraepelin, non regge in modo assoluto (Bumke) e il disturbo ha caratteristiche simili a quelle della fuga di idee pensata con scarsa produttività; l'attributo *parlata* vuole indicare la prevalenza della logorrea sull'ideorrea.

c) *Fuga delle idee con scarse manifestazioni verbali* (*spracharme Ideenflucht*). - In cui l'ideorrea è così intensa da intralciare la loquela.

d) *Fuga delle idee con mutismo* (*stumme Ideenflucht*). - Descritta anche come *stupore maniaco* (Bumke), o inibizione del pensiero nella fuga di idee (Schroeder), rappresenta un grado più elevato di un disturbo analogo a quello della forma precedente: i malati parlano pochissimo o nulla, ma riferiscono (quando questo stato è migliorato) che erano «sopraffatti da pensieri», per lo più non concreti o difficili a formularsi.

e) *Fuga delle idee con confusione*. - Rappresenta il grado maggiore del disturbo e lo stato psicopatologico che ne deriva si distingue spesso difficilmente da quadri di eccitamento catatonico o confusionale. Scompare qualsiasi legame associativo e la loquela, spesso difficilmente comprensibile, contribuisce a fare apparire le manifestazioni verbali del malato come un'*insalata di parole*.

La semeiogenesi del disturbo è stata diversamente concepita: il fattore primario è stato individuato nell'*impulso a parlare* (*Rededrang* degli AA. tedeschi), nel deficit dell'attenzione conativa, nell'aumento dell'interesse per l'ambiente esterno, etc. In realtà ognuna di queste interpretazioni si presta a critiche ed è possibile stabilire solamente che ognuno dei suddetti fattori è importante, senza che sia possibile individuare con sicurezza una *gerarchia* di sintomi valida in ogni caso.

Dal punto di vista antropoanalitico L. Binswanger considera che la fuga delle idee più che un «sintomo» rappresenti la modalità del «saltuario» ed esprima l'essenza del modo di essere maniaco (cfr. Cargnello).

Ricordiamo che osservazioni di neurochirurghi circa stati transitori di ideorrea e logorrea simili alla fuga di idee, in seguito a stimolazioni meccaniche dell'ipotalamo, forniscono dati interessanti di valore localizzativo (v. CERVELLO).

2. *Ideazione dissociata* (*Zerfahrenheit* secondo Kraepelin). - Il disturbo è caratteristico del *pensiero schizofrenico*, la cui complessa e particolare struttura sarà esposta in altra sede (v. SCHIZOFRENIA).

Riferiremo brevemente le caratteristiche del corso del pensiero. Ad un'analisi superficiale esistono analogie con la fuga delle idee che, nel suo grado maggiore, ne è, in effetti, difficilmente separabile.

Bleuler adopera un paragone per caratterizzare l'essenza del disturbo: « Si direbbe che i concetti di una data categoria siano stati gettati in un vaso e rimescolati assieme, e poi estratti uno per volta, a caso, e collegati fra loro mediante forme grammaticali e rappresentazioni ausiliarie ». La differenza con le fughe di idee risiede nel fatto che in quel disturbo i rapporti da elemento a elemento sono sostanzialmente conservati, mentre sono alterati in questa forma: « Due idee che si incontrano accidentalmente vengono congiunte in un pensiero e dei frammenti di idee messi assieme a sproposito si uniscono a formare una nuova idea » (Bleuler).

Secondo le caratteristiche dell'i. e la gravità della « dissociazione » si possono schematicamente distinguere tre varianti:

a) dissociazione con fuga delle idee, che presenta difficoltà di diagnosi differenziale tra disturbo schizofrenico e maniaco;

b) dissociazione con intoppi, in cui il corso del pensiero si interrompe bruscamente per proseguire in seguito su un tema senza rapporti comprensibili col precedente;

c) dissociazione dei temi ideativi, senza « intoppo », ma neppure rapporti comprensibili nel passaggio tra un tema e l'altro (cfr. Bini e Bazzi, 1971).

3. *Ideazione inibita*. - Il disturbo può contrapporsi, almeno grossolanamente, alla fuga di idee: rallentamento del corso del pensiero, invece di accelerazione; povertà di temi, al posto della ricca produttività che si incontra in genere nella fuga di idee.

La struttura generale del pensiero non è sostanzialmente alterata e la povertà di temi appare collegata (nella forma tipica di inibizione melanconica) alle idee prevalenti (di rovina, di colpevolezza, etc.) e alla mancanza di distraibilità (stimoli esterni non modificano minimamente il corso e il contenuto del pensiero). Esiste, in altri termini, povertà del pensiero *produttivo* e prevalenza di tendenze *perseverative* e *determinanti* (perseverazione determinativa, secondo Ach).

Nei casi leggeri (tristezza normale) l'inibizione è più soggettiva che obiettiva: viene risentita penosamente come difficoltà a *distrarre il pensiero* dall'avvenimento triste. Nei gradi più spiccati del disturbo l'inibizione è anche obiettiva e interessa non solo l'i. propriamente detta, ma anche altre funzioni intellettive (comprensione) e psicomotorie (espressioni mimiche, attività motoria). Ad un grado di intensità estrema l'inibizione giunge ad uno stato di arresto psichico e motorio (v. STUPORE).

Nella *semeiogenesi* del disturbo è stata classicamente attribuita importanza di fattore primario alla depressione dell'umore. In realtà il disturbo si osserva tipicamente nella melanconia endogena, ma l'associazione depressione-inibizione non ha valore assoluto. L'esistenza di forme di stupore maniaco, da un lato, e di depressione senza inibizione, dall'altro (stati misti, secondo Kraepelin), dimostra l'indipendenza, almeno relativa, del disturbo.

4. *Ideazione incoerente*. - Viene caratterizzata con la formula « i. dissociata con alterazione della coscienza » (Bumke, Lange, etc.).

Alcuni psichiatri includono nella i. incoerente anche quella dissociata (Kleist), mentre altri restringono il significato del termine al disturbo della i. nell'ambito degli stati confusionali di natura epilettica (Raacke, Liepmann).

Stransky ha distinto esplicitamente l'incoerenza degli stati confusionali dal disturbo dell'i. dissociata presente

tipicamente in alcune sindromi schizofreniche, seguito in ciò da numerosi psichiatri contemporanei (Mayer-Gross, Bostroem, etc.).

In questo disturbo l'alterazione dell'i. fa sempre parte di uno stato psicopatologico complesso in cui domina la modificazione dello stato di coscienza (v. COSCIENZA; CONFUSIONE MENTALE).

Le caratteristiche intrinseche del disturbo ideativo si distinguono assai difficilmente da quelle dell'i. dissociata.

Dal punto di vista della semeiogenesi il disturbo appare in stretta relazione con l'alterazione confusionale della coscienza, senza che sia possibile stabilire nessi particolari.

5. *Ideazione coatta od ossessiva*. - L'elemento essenziale è rappresentato da un disturbo del pensiero per cui idee intrinsecamente normali permangono e si ripetono nonostante la volontà del soggetto, che ne è infastidito, le critica e vorrebbe eliminarle; questa predominanza è indipendente dai normali motivi che giustificerebbero questo carattere (tono dell'umore, carica affettiva del contenuto ideativo).

Non solo idee intese in senso stretto, ma anche rappresentazioni, impulsi, etc., possono acquistare carattere ossessivo e l'argomento si riallaccia, quindi, a quello più vasto della coazione (v.).

6. *Ideazione prevalente. Particolarismo. Perseverazione*. - Questi tre tipi di pensiero, considerati nel loro aspetto formale, hanno caratteristiche diverse, ma vengono raggruppati, in quanto, specie le prime due forme, non hanno significato necessariamente patologico.

Per *idee prevalenti* s'intendono « dei pensieri o gruppi di pensieri che per effetto del loro tono sentimentale hanno assunto una preponderanza su tutti gli altri pensieri e la mantengono per lungo tempo oppure indefinitamente » (Bumke). Dal punto di vista strettamente formale hanno in comune con le idee coatte il carattere di dominanza, ma se ne differenziano per altri aspetti fenomenologici (il soggetto non tenta di respingerli, anche se ne è infastidito: manca, cioè, lo psichismo di difesa) e psicogenetici (derivano in modo comprensibile da momenti affettivi).

Si possono distinguere in idee prevalenti attive (si riscontrano per lo più in normali), connesse ad una attività creativa in relazione al loro contenuto (ad es.: lo scienziato che è spinto alla ricerca dall'idea di una determinata scoperta), e passive, in cui il soggetto, pur essendone infastidito, non critica e se ne lascia sopraffare (ad es. scrupoli, timori esagerati di malattia del nevrotico). La forma passiva è quella che si riscontra, in genere, nei gradi nettamente patologici del disturbo, in cui all'alterazione formale del pensiero si aggiunge anche quella di contenuto (idee deliranti melanconiche, di grandezza, di rapporto sensitivo, etc., con carattere di comprensibilità più o meno spiccato: v. DELIRI).

Per *particolarismo* s'intende una forma di pensiero non chiaramente definibile in base a caratteristiche puramente formali: si manifesta genericamente con la prolissità e l'eccessivo sviluppo che viene dato ai temi di importanza secondaria, senza però che la struttura generale dell'i. sia alterata.

In alcune forme (*Weitschweifigkeit* degli AA. tedeschi), che non hanno carattere chiaramente patologico (si riscontrano, ad es., in personalità lievemente ipertimiche), la ricchezza dei temi, l'accelerazione dell'i., ravvicinano il disturbo ad un grado lieve di fuga di idee (fuga di idee ordinata, secondo Wernicke).

In un'altra forma, alla prolissità si accoppiano la povertà di temi, che vengono ripetuti con parafrasi, una relativa lentezza ideativa e un'espressione ampollosa e pedante del pensiero (*umständliches Denken*).

La *perseverazione* nei suoi gradi più leggeri non ha

significato patologico e si manifesta con l'esagerata ripetizione di singoli temi, o formule verbali, che appesantiscono inutilmente il discorso. Ad un grado più elevato assume significato patologico: il soggetto ripete la domanda che gli viene posta, oppure fornisce la stessa risposta a due domande differenti. In questo caso il disturbo è, in genere, associato ad altre alterazioni (della comprensione, dell'attenzione, etc.), secondo le sindromi in cui si presenta.

Valore clinico-nosologico e diagnosi differenziale

I disturbi dell'i. si presentano, in genere, associati ad altre alterazioni psichiche di valore clinico predominante (depressione o esaltazione dell'umore, disturbi dello stato di coscienza, etc.), tanto che la denominazione degli stati psicopatologici, e delle sindromi psichiatriche in cui si osservano, non è di regola imperniata sul disturbo del corso del pensiero.

La fuga di idee si riscontra tipicamente nella mania (v. MANIACODEPRESSIVA PSICOSI), più di rado nei quadri con esaltazione dell'umore, propri della paralisi progressiva ad uno stadio non avanzato. La fuga delle idee ordinata può osservarsi in personalità ipertimiche, o nei gradi lievi (ipomania) della psicosi maniaco-depressiva. In alcuni avvelenamenti o intossicazioni si possono osservare, almeno in determinati stadi evolutivi, un'ideorrea e logorrea che ricorda la fuga di idee, ma il quadro se ne differenzia per l'esistenza di uno stato confusionale talora di grado solo lieve. Da ricordare, in merito, che in alcune forme di esaltazione endogena dell'umore (mania con confusione) la diagnosi differenziale può essere spesso assai difficile.

La fuga delle idee può anche insorgere, sebbene di rado, in corso di schizofrenia (episodi di eccitamento catatonico), creando difficoltà di diagnosi differenziale con i disturbi ideativi di alcuni maniaci (forma con grado intenso di eccitamento motorio e di logorrea).

L'i. dissociata si riscontra tipicamente nella schizofrenia, sebbene non vi sia sempre presente; talora si associa a verbigerazione (v. SCHIZOFRENIA). Se il disturbo è molto spiccato, assume talora caratteristiche assai simili all'i. incoerente e la diagnosi differenziale deve aiutarsi con elementi accessori dello stato di coscienza.

L'i. incoerente si osserva tipicamente negli stati confusionali gravi; spesso si associano anche disturbi del contenuto del pensiero (idee deliranti) e psicosensoriali.

Nell'i. inibita la povertà dei temi deve essere distinta da quella che si osserva in sindromi demenziali senza inibizione propriamente detta. Praticamente non è facile giudicare il grado d'intelligenza di un depresso in cui prevalga l'inibizione e si può scambiare, ad un esame superficiale, con un caso di demenza allo stato iniziale. La struttura dello stato psicopatologico è però differente nei due casi: nel demente l'i. è solo apparentemente rallentata, ci possono essere perseverazioni su temi determinati, come nell'inibito, ma, a differenza di quest'ultimo, anche i rapporti logici tra le idee sono alterati. In altre parole: nel demente sono deficienti le funzioni di riproduzione del pensiero (memoria, associazione), mentre nell'inibito queste sono conservate, ma polarizzate su un determinato tema.

L'i. coatta od ossessiva rappresenta il sintomo fondamentale di forme variamente denominate (nevrosi o psiconevrosi ossessive, personalità anancastiche, etc.). Nei suoi gradi più lievi sfuma nell'i. prevalente di cui è già stato illustrato il significato.

Il particolarismo, che si manifesta con discorsi prolissi, pedanti e ampollosi, in cui i temi vengono rigidamente

ripetuti, si riscontra nella sua forma più pura in alcuni epilettici.

La perseverazione di grado elevato è, in genere, indice di alterazioni organiche cerebrali (paralisi progressiva, arteriosclerosi cerebrale, etc.); è spesso associata ad altri disturbi da lesioni di determinati distretti cerebrali (afasia, etc.). La diagnosi differenziale presenta talora difficoltà con le manifestazioni verbali stereotipate dei catatonici.

Bibliografia

- Baudin E., *Corso di psicologia*, 1948, Libr. Ed. Fiorentina, Firenze.
 Bini L., Bazzi T., *Trattato di psichiatria*, I, 1971, Vallardi, Milano.
 Bumke O., *Trattato di psichiatria*, 1927, UTET, Torino.
 Cargnello D., *Alterità e alienità*, 1966, Feltrinelli, Milano.
 De Sanctis G., *Psicologia sperimentale*, 1929, Stock, Roma.
 Grubie et al., *Psychiatrie der Gegenwart*, 1960-67, Springer, Berlin.
 Weibrecht H. J., *Psychiatrie im Grundriss*, 1968, Springer, Berlin.
 Zunini G., *Introduzione alla psicologia*, 1947, Vita e Pensiero, Milano.

TULLIO BAZZI

IDENTIFICAZIONE

F. Identification. - I. Identification. - T. Identifikation. - S. identificación.

SOMMARIO

Generalità (col. 1118). - Identificazione di specie (col. 1119). - Identificazione di razza (col. 1120). - Identificazione di sesso (col. 1122). - Identificazione di età (col. 1126). - Identificazione della statura (col. 1131). - Identificazione professionale (col. 1132). - Identificazione individuale (col. 1132). - Identificazione dei rapporti parentali (col. 1140). - Identificazione di materiali organici (col. 1140): Sangue. - Sperma. - Saliva. - Secrezioni nasali, espettorato, pus, urina, feci, meconio, vernice caseosa. - Peli. - Tessuti.

Generalità

Il problema dell'identificazione si pone al medico legale ogniquale volta sia necessario raggiungere la conoscenza di particolari caratteristiche di un soggetto vivente, di un cadavere, di resti cadaverici, di tracce biologiche, a volte con lo scopo limitato all'individuazione di un solo carattere, altre volte con il fine massimo di assegnare un'identità individuale completa.

L'i., pertanto, può essere costituita da una sola indagine, ancorché formata da numerose ricerche, o può rappresentare il risultato di più indagini identificative che acquistano il valore di stadi intermedi di una complessa procedura.

Tipico esempio della prima evenienza è l'i. del sesso quando essa venga richiesta in sede civile in casi di inter-sessualità, e cioè quando lo scopo delle molteplici indagini cliniche e di laboratorio è soltanto quello di accertare il sesso al quale appartiene il soggetto. Le stesse indagini, però, o comunque molte di esse, possono far parte, insieme a tante altre, dell'i. ad es. di resti cadaverici; in questo secondo caso le indagini sull'i. del sesso — così come quelle sull'i. della razza, dell'età, della statura, delle caratteristiche gruppospecifiche, etc. — vengono a rappresentare i singoli elementi di un mosaico la cui composizione finale sarà l'i. individuale.

Il risultato di ogni ricerca identificativa dipende dalle condizioni intrinseche del materiale sul quale il medico legale è chiamato a svolgere il suo mandato. Non impossibile, infatti, sarà l'i. individuale di un soggetto adulto vivente che dissimuli la propria identità o che sia affetto da totale amnesia, o di un infante disperso, in quanto verranno in aiuto del ricercatore

IDENTIFICAZIONE

una serie di elementi extrascientifici, quali la documentazione fotografica e le testimonianze che insieme alle più varie indagini — rilevamento delle impronte digitali, formula dentaria, rilevamento di particolari segni fisici esterni, ricerche sulle caratteristiche gruppospecifiche, ricerche radiologiche — concorreranno alla soluzione del problema.

Ben differenti invece le difficoltà che s'incontrano quando l'i. riguarda un cadavere o parti di un cadavere, oppure un cadavere non depezzato ma profondamente alterato nei suoi caratteri fisionomici da avanzati fenomeni putrefattivi o dall'azione di agenti fisici estrinseci quali la fiamma o i caustici.

In molte di queste evenienze l'i. è limitata purtroppo al riconoscimento del sesso e della razza, e ciò non è infrequente nel rinvenimento di parti di cadavere; altre volte, ad es. nel cadavere carbonizzato, sarà possibile identificare anche l'età, oppure risolvere anche il problema della statura ma non giungere ancora all'i. individuale. Ogni caso, in definitiva, presenta quesiti specifici la cui soluzione si avvale di metodiche particolari: ricerca istologica, indagini immunologiche, studio funzionale delle ghiandole a secrezione interna, misurazioni antropometriche, indagini radiologiche, studio della formula dentaria, rilevamento delle impronte digitali, etc.

Spesso l'indagine identificativa procede con metodi eliminatori ovverossia con la soluzione dei problemi identificativi più semplici per giungere ad affrontare i più complessi. Tipico esempio di questa metodica è l'i. individuale nei casi di grandi calamità, nei disastri ferroviari e più frequentemente in occasione di disastri aerei che coinvolgano aerei civili di linea, soprattutto per il rilevante numero di persone (passeggeri e membri d'equipaggio) che viaggiano a bordo di essi, numero che aumenta sempre di più con il progressivo sviluppo della tecnica dei trasporti aerei.

Nel vasto campo dell'i. vanno infine comprese le indagini identificative che riguardano i rapporti parentali, volte soprattutto allo scopo di assegnare la paternità, e le indagini per l'i. di tracce biologiche. Problema quest'ultimo d'importanza non secondaria in quanto legato alla soluzione di complessi casi giudiziari.

Il capitolo dell'i., considerando la necessità che si presenta, di risolvere prima i problemi parziali e poi quello generale dell'identità, sia di un vivente che di un cadavere o di parti di cadavere, può essere suddiviso come segue: i. di specie, i. di razza, i. di sesso, i. di età, i. di statura, i. professionale, i. individuale, i. dei rapporti parentali, i. di materiali organici.

Identificazione di specie

Il problema dell'i. della specie si pone, ovviamente, soltanto in caso di rinvenimento di resti cadaverici o, comunque, di materiale biologico, e la sua soluzione si avvale di metodi d'indagine di anatomia e istologia comparate e metodi sieroimmunologici.

Queste ultime indagini sono basate sul principio delle reazioni immunitarie e costituiscono il mezzo più sicuro e più idoneo per l'i. di specie: sono rappresentate dalla reazione di precipitazione di Uhlenhuth-Wassermann, dal metodo della deviazione del complemento e dal metodo delle antiglobuline umane.

La reazione di precipitazione di Uhlenhuth-Wassermann si fonda sul fatto che ogni animale risponde all'introduzione di proteine eterologhe, appartenenti ad animali di specie diversa, con la formazione di anticorpi specifici che hanno la proprietà di precipitarle (precipitine). La reazione non è limitata alle sieroproteine, ma interessa tutte le proteine di quella data specie animale, come quelle provenienti da trasudati, essudati, etc. La precipitazione avviene, se pure in modo meno netto, anche nei confronti delle proteine di specie affini a quella che ha fornito la proteina antigene.

Il valore della reazione di precipitazione dipende principalmente dalla conservata struttura delle proteine

che vengono sottoposte alla prova: le proteine resistono notevolmente all'invecchiamento, ma possono essere denaturate da agenti chimici o fisici e dai processi putrefattivi.

Il metodo della deviazione del complemento si usa specialmente nei casi in cui l'intorbidamento della soluzione del materiale in esame rende difficile la valutazione della positività o meno della reazione precipitante.

Fondamento di questo metodo è l'esistenza, nel siero di sangue di animali cui siano stati iniettati eritrociti di specie diversa, di anticorpi specifici (emolisine) capaci di emolizzare gli eritrociti di tale specie. Il fenomeno dell'emolisi è condizionato però dalla presenza non solo dell'emolisina specifica, ma anche di un elemento termolabile (viene inattivato a 56 °C), il complemento, contenuto nel siero di sangue fresco e sprovvisto di azione specifica (v. COMPLEMENTO).

Il metodo delle antiglobuline umane (test di Coombs indiretto) si basa sulla sensibilizzazione di eritrociti normali da parte di anticorpi incompleti (agglutinine) presenti nel siero. L'avvenuta sensibilizzazione è dimostrata dalla successiva agglutinazione con siero antiglobuline umane (v. COOMBS, REAZIONE DI). Per l'i. di specie si utilizza la capacità, posseduta dal materiale di origine umana, di inibire la reazione fissando l'antiglobulina umana.

Nel caso che i resti in esame siano costituiti solo da ossa lunghe risalenti ad antica data, o che abbiano subito l'azione degli agenti fisici (nelle quali, cioè, non sia possibile l'utilizzazione dei metodi sieroimmunologici predetti) dovremo ricorrere ad indagini di anatomia e istologia comparata. Prenderemo cioè in considerazione la struttura dell'osso compatto, la direzione e la forma dei condotti di Volkmann e le caratteristiche dei canali di Havers.

Le ricerche devono valutare il diametro medio, la direzione e il numero dei canali di Havers, tenendo presente che, per quanto riguarda il diametro medio, questo è nell'uomo ca. 3 volte più grande che negli animali; che la direzione dei condotti è, sempre nell'uomo, parallela all'asse maggiore dell'osso; e infine che il loro numero nell'uomo è inferiore a quello degli animali.

Comunque per un'i. di specie è necessario determinare il diametro medio di non meno di 200 condotti. Tale diametro è nell'uomo sempre superiore a 30 μ , mentre negli animali non supera i 25 μ e il numero dei canali, di forma ellittica, è di ca. 10-15 per mm², mentre negli animali troviamo un numero di canali notevolmente superiore.

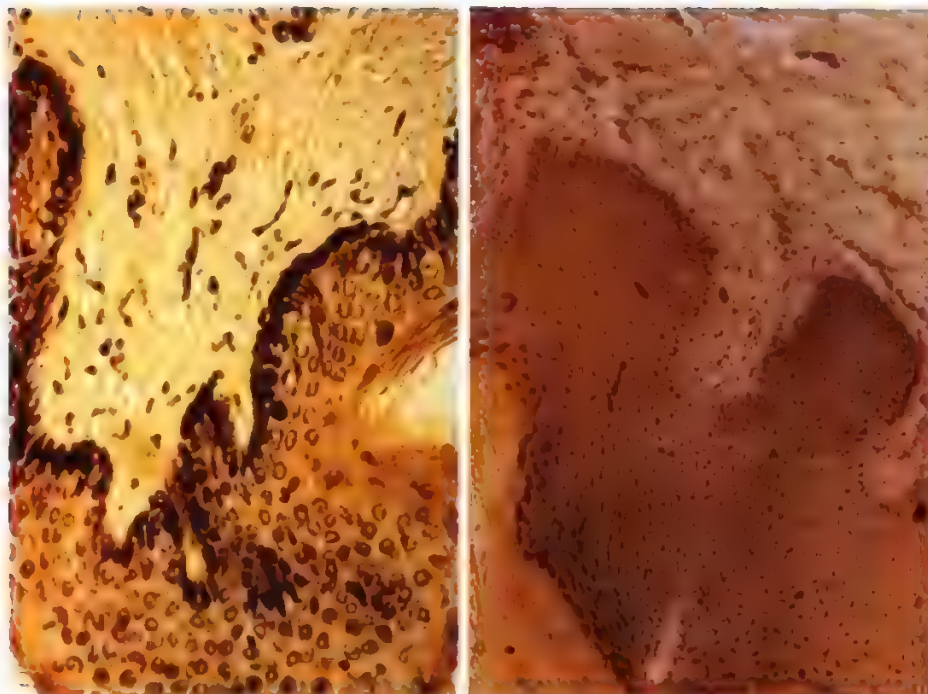
Notevole se non maggiore importanza nell'ambito dell'i. di specie deve essere attribuita anche ad altri elementi, quali la direzione irregolare e la disposizione «anarchica» degli osteoni, l'orientamento delle lamelle fondamentali, la presenza di linee di cementazione e l'osteoporosi; un esame basato su tali elementi potrebbe fornire dati più attendibili, sempre però qualora sia compiuto da esperti in osteologia microscopica umana e comparata.

Identificazione di razza

Problemi di notevole difficoltà si presentano per l'i. razziale di cadaveri in avanzato stato di decomposizione o diffusamente alterati, in particolare per effetti di agenti fisici o chimici, anche per la relativa frequenza dei casi di cadaveri carbonizzati o ustionati da acidi. Indaginoso risulta altresì l'i. razziale di resti o parti di cadaveri qualora siano assenti quegli elementi che, permettendo l'obiettivazione di fondamentali caratteristiche somatiche, rendono l'indagine di facile soluzione.

Per l'i. razziale di grande aiuto è l'esame istologico della cute e lo studio delle formazioni pilifere.

Fig. 1. Cute di un soggetto di razza negra (a sinistra) e di un soggetto di razza bianca (a destra). Notevole differenza di quantità di pigmento di melanina nello strato germinativo. (Originale dell'A.).



L'esame istologico va eseguito preparando la cute con la tecnica di Masson per la ricerca delle melanine, in quanto il solo elemento differenziale sicuro tra cute di soggetti di razza diversa è dato dalla differente quantità di pigmento di melanina (fig. 1) che negli individui di razza negra è presente in abbondanza nello strato germinativo e con una certa frequenza nello strato granuloso.

Non altrettanto certi sono invece la maggiore altezza dello strato corneo e il maggior sviluppo delle ghiandole apocrine che secondo alcuni si avrebbero nei soggetti di razza negra.

Per quanto riguarda lo studio delle formazioni pilifere, l'indagine è volta alla ricerca di differenze esistenti nella sezione trasversale dei peli, ma si tratta di metodiche piuttosto indaginose che hanno lasciato il posto ad altri mezzi, tra i quali l'esame microscopico con l'utilizzazione del *tricocicloforo* di Sergi, di grande utilità pratica in quanto capace di determinare con notevole rapidità il diametro di qualsiasi formazione pilifera, a qualunque livello del suo asse longitudinale, e di ricostruire graficamente la morfologia reale del pelo; inoltre tale metodica permette di determinare l'indice di appiattimento senza dover procedere a sezioni trasversali.

Sono state preparate numerose classificazioni razziali degli individui, sulla base delle caratteristiche delle formazioni pilifere e la più attendibile, oltreché più pratica, appare quella che prevede tre gruppi razziali:

- 1) lissotrichi o razza a pelo liscio; ad una sottospecie con capelli setolosi appartengono Mongoli, Esquimesi, Indiani, Europei del nord;
- 2) chimatotrichi o razza a capelli ondulati; a questi appartengono gli Europei a onde larghe, gli Asiatici anteriori, gli Australiani, i Melanesiani fittamente ondulati, i Nubiani;
- 3) ulotrichi o razza a capelli crespi; a quest'ultima razza appartengono i negroidi dell'Africa o dell'Asia.

Qualunque classificazione però deve tener conto del fatto che tra due singole razze possono effettuarsi molte mescolanze le quali danno luogo a particolarità razziali non sempre riconoscibili.

Identificazione di sesso

L'i. del sesso può rendersi necessaria sia nel vivente che nel cadavere o su parti di cadavere, nonché su resti scheletrici.

1. Nel caso dell'*i. del sesso nel vivente* il problema si pone o al momento della nascita per l'assegnazione del sesso civile oppure quando il soggetto è già in età evolutiva se non addirittura in epoca postpuberale, allorché è necessario che la valutazione dei caratteri sessuali, morfologici e funzionali tenga nel massimo conto l'orientamento psichico del soggetto e la sua capacità copulativa.

Come è noto, il sesso è la conclusione di due grandi processi che si svolgono durante la vita endouterina: la *determinazione cromosomica* e la *differenziazione sessuale*, che comprende la differenziazione delle gonadi, dei dotti genitali, del seno urogenitale e dei genitali esterni.

La *determinazione del sesso* è stabilita al momento della fecondazione dall'incontro tra l'uovo e lo spermatozoo: se la cellula uovo, che reca un cromosoma X, viene ad unirsi ad uno spermatozoo recante anch'esso un X, si avrà un organismo femminile (XX); se invece l'incontro avviene con uno spermatozoo con cromosoma Y si avrà un maschio (XY).

Da questo momento, compiuta cioè la *determinazione cromosomica del sesso*, ha inizio la *differenziazione sessuale* secondo le tre successive fasi: gonadi, dotti genitali e seno urogenitale, genitali esterni.

La gonade ancora indifferenziata è costituita da tre elementi: corticale, midollare e cellule germinali primordiali, e di essi la corticale può differenziarsi solo come ovaio e la midollare solo come testicolo; questa differenziazione è influenzata dal patrimonio cromosomico dello zigote.

L'evoluzione in senso femminile della gonade porta allo sviluppo dei cordoni sessuali secondari, provenienti dall'epitelio germinativo della corteccia, e alla regressione della midollare. Al contrario l'evoluzione in senso maschile dà sviluppo alla componente midollare con regressione della corticale.

Per quanto riguarda la differenziazione dei dotti genitali, essi sono presenti in ogni feto sotto forma di un duplice sistema: i dotti di Müller e i dotti di Wolff; i primi possono differenziarsi in senso femminile con sviluppo della tuba, dell'utero e della porzione superiore della vagina, e i secondi possono differenziarsi in senso maschile con formazione dell'epididimo,

del deferente e delle vescichette seminali. In accordo con lo sviluppo dei dotti di Müller o di Wolff, cioè con la differenziazione in senso femminile o maschile, si ha poi lo sviluppo della porzione inferiore dei genitali interni, e lo sviluppo dei genitali esterni, che sarà nella femmina la porzione inferiore della vagina, il vestibolo con le ghiandole di Bartolino, il clitoride, le piccole labbra e le grandi labbra; nel maschio il pene, i corpi cavernosi e lo scroto.

In definitiva, quindi, è la gonade che controlla la differenziazione dell'apparato genitale dopo essersi differenziata essa stessa secondo il sesso cromosomico. La seconda e la terza fase del processo di differenziazione sono in realtà decise dalla gonade maschile e ciò per la presenza di un ormone testicolare morfogenetico, differente dall'ormone secreto dal testicolo adulto; soltanto quando questo non è presente, è possibile la differenziazione in senso femminile, altrimenti esso determina sempre la differenziazione in senso maschile.

Nel corso dei vari processi di differenziazione possono insorgere anomalie che colpiscono o la determinazione cromosomica del sesso o la differenziazione della gonade o la differenziazione dei dotti genitali o, infine, la differenziazione dei genitali esterni, determinando intersessi cromosomici, anomalie gonadali (ermafroditismo vero), pseudoermafroditismo maschile o femminile.

Da tenere presente, nello studio delle anomalie di sviluppo sessuale, che anche l'ipofisi, la tiroide e il surrene influenzano la comparsa di alcuni caratteri sessuali secondari sia direttamente sia agendo sulle gonadi, sicché in casi di intersessualità la ricerca non deve limitarsi agli ormoni secreti dalle gonadi ma deve estendersi anche a quelli delle altre ghiandole a secrezione interna.

In tutti i casi di sesso dubbio alla nascita, solamente la presenza obiettivamente di ambedue i testicoli nella sacca scrotale permette di attribuire senza possibilità di errore il sesso gonadico. In tutti gli altri casi va eseguita prima di tutto la ricerca della cromatina sessuale (v.) nelle cellule della mucosa orale o nei leucociti polimorfonucleati (v. sotto) in modo da avere un elemento fondamentale d'indirizzo diagnostico. Lo studio cromatinico del sesso deve essere integrato da dosaggi degli steroidi e delle gonadotropine urinarie per poter giungere ad una più precisa configurazione del quadro clinico. Lo studio dei cromosomi, infine, verrà a completare anche dal punto di vista etiopatogenetico la sistemazione del caso in esame.

I casi di sesso dubbio alla nascita, nei quali la ricerca della cromatina sessuale risulta negativa, possono essere o soggetti con genitali esterni di tipo prevalentemente maschile o soggetti con genitali esterni di tipo prevalentemente femminile. Tra i primi rientrano gli pseudoermafroditismi maschili e le gravi ipospadie, tra i secondi la sindrome di Turner e quella di Morris (o di femminilizzazione testicolare).

I casi di sesso dubbio alla nascita in cui la ricerca della cromatina sessuale risulta positiva possono essere riportati a pseudoermafroditismi femminili o a sindrome di Klinefelter. Per maggiori dettagli v. ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (sotto questo esponente è trattata anche la sindrome di Morris); GONADICHE DISGENESIE; IPOSPADIA ED EPIPADIA; KLINEFELTER, SINDROME DI; TURNER, SINDROME DI.

Maggiori difficoltà, in quanto vengono ad essere interessati anche problemi di ordine etico, presenta la diagnosi nei casi di pseudoermafroditismo nell'età evolutiva o nell'adulto, dove ci si può trovare di fronte ad un contrasto tra l'avanzato o già definito orientamento psicosessuale e le capacità copulative.

In questi casi il problema medicolegale è quello di eseguire una valutazione comparativa non soltanto tra gli elementi qualitativi e quantitativi dei caratteri sessuali

morfologici omologhi ed eterologhi, ma anche dei caratteri psicologici, alla ricerca di quella prevalenza globale degli uni sugli altri che potrà permettere di stabilire il cosiddetto « bilancio sessuale » e quindi il *quantum* di differenziazione sessuale.

A tal fine è necessario praticare, oltre l'esame somatico e psichico, la ricerca, sulle cellule della mucosa orale e sui polinucleati del sangue, del sesso cromatinico, nonché del sesso cromosomico in colture di cellule prelevate dal soggetto; le prove funzionali delle ghiandole a secrezione interna attraverso il dosaggio nei liquidi organici degli ormoni e dei loro prodotti catabolici; un'indagine sulle condizioni di tutte le ghiandole a secrezione interna; e, se possibile, la biopsia di quelle formazioni che per i loro caratteri sono riferibili alle gonadi, per la ricerca di elementi specifici.

Utile anche la misurazione antropometrica del soggetto, la quale può indicare se l'individuo si avvicina di più, nel suo complessivo sviluppo, alla normotipia maschile o a quella femminile indicata dalle tavole antropometriche, e la ricerca degli indici biometrici della femminilità, ovvero lo studio di alcuni rapporti anatomici quale quello tra il diametro bisacromiale e il diametro bitrocanterico, tra la lunghezza della gamba e la lunghezza della coscia, tra l'altezza del cranio e il diametro trasversale massimo di esso, tenendo presente che nella donna la maggiore evoluzione sessuale comporterebbe una maggiore differenza tra tali misurazioni.

2. *L'i. del sesso nel cadavere* o in resti cadaverici si fonda sull'esame dello scheletro e sulla ricerca della cromatina sessuale di Barr o sesso cromatinico, che corrisponde in genere al sesso cromosomico e al sesso gonadico.

La determinazione del sesso attraverso l'esame dello scheletro comprende essenzialmente lo studio delle caratteristiche del bacino, del cranio, dello sterno e delle ossa lunghe.

Il *bacino* costituisce un'utile guida per l'i. del sesso e, secondo alcuni AA., esso può essere sufficiente per determinarlo in non meno del 90% dei casi. L'indice ischiopubico, determinato attraverso la misurazione della lunghezza dell'ischio e del pube dal punto in cui essi si uniscono nell'acetabolo, sarebbe maggiore del 15% nella donna rispetto all'uomo.

La determinazione del sesso attraverso l'esame del *cranio* non può essere basata su una sola caratteristica ma sullo studio di un certo numero di caratteristiche prese nell'insieme. Le caratteristiche più importanti sono probabilmente le creste sopraorbitali, il processo mastoideo, le dimensioni del palato, i profili delle orbite e le caratteristiche della mandibola, tenendo comunque presente che solo dopo l'età di 14-16 anni le caratteristiche maschili comincerebbero a svilupparsi, sicché al di sotto di tale età è spesso difficilissimo, se non impossibile, determinare il sesso dall'esame del cranio.

In base a misure effettuate sullo *sterno*, il manubrio dello sterno femminile eccede il corpo di almeno la metà, mentre il corpo dello sterno maschile è almeno due volte più lungo del manubrio. Questo dato, secondo l'opinione attuale, è però di scarso valore pratico.

Le *ossa lunghe* dei soggetti maschili sono più lunghe, più pesanti e presentano solchi, impressioni, superfici articolari più pronunciate che nei soggetti femminili. Il femore è probabilmente la più importante delle ossa lunghe per la determinazione del sesso e in esso vanno studiati la conformazione, lo spessore e le dimensioni della testa in rapporto al resto dell'osso.

Per quanto riguarda le ricerche istologiche sulla cromatina sessuale, Barr e altri, in studi sulle cellule nervose del gatto,

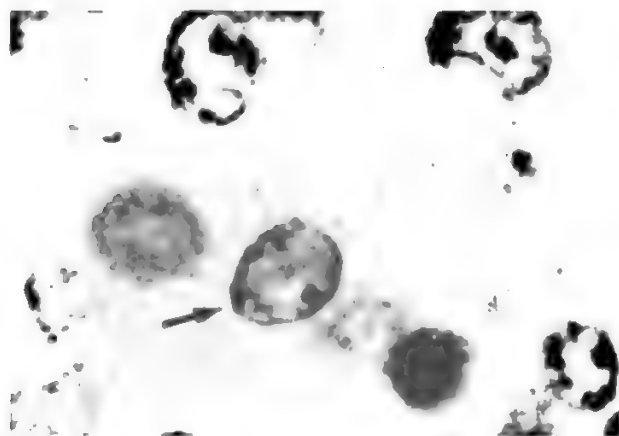


Fig. 2. Preparato di cute umana. Evidente la cromatina di Barr. (Curlizza, Ist. It. Med. Soc., Roma).

hanno dimostrato nella femmina un corpo del diametro di ca. 1μ , che si evidenzia come un piccolo satellite del grosso nucleolo in tutti i tipi di cellule nervose esaminate. Nel maschio il satellite nucleolare è di rado osservabile distintamente. Questa pertanto è la prova che le cellule nervose maschili contengono un satellite nucleolare così piccolo da trovarsi ai limiti dell'osservazione con gli apparati ottici standard. Questi AA. ritengono che il satellite nucleolare possa essere un prodotto del cromosoma X (v. anche: CROMATINA SESSUALE).

Risultati analoghi si ottengono con altri tessuti: cute (fig. 2), cellule epiteliali dei bulbi dei follicoli piliferi, muscoli lisci e striati, cartilagine, polpa dentaria, tessuti oculari, cervello, intestino, fegato, milza, reni, capsule surrenali, placenta, etc. A seconda del tessuto esaminato, la ricerca può essere positiva sino a ca. 75 h dopo la morte; sulla pelle e sul tessuto cartilagineo di neonati il risultato può essere positivo sino a 2-3 settimane dopo la morte.

Un ulteriore sviluppo, d'importanza pratica ancora maggiore, è la dimostrazione della differenza morfologica di sesso nei leucociti polimorfonucleati neutrofili. In una discreta percentuale di casi, infatti, è rilevabile la presenza di un nucleo solitario accessorio a forma di bacchetta di tamburo nei leucociti femminili, mentre nessuna formazione del genere è stata mai osservata nell'uomo. L'età non ha influenza su questa caratteristica.

Queste formazioni a bacchetta di tamburo sono strutture con una densa testa cromatinica del diametro di $1,5\mu$ e caratteristicamente separate dal resto del nucleo da un collo a forma di rete. Si rilevano inoltre noduli con un collo corto e spesso, e noduli sessili che, sebbene strettamente caratteristici di neutrofili femminili, presentano maggiori difficoltà nella distinzione da altri noduli trovati in entrambi i sessi.

Anche le cellule della mucosa orale presentano differenze sessuali. Le bacchette di tamburo nei neutrofili e i noduli nei tessuti cellulari sono probabilmente omologhi e rappresentano il cromosoma X eterocromatico (v. CROMATINA SESSUALE).

La ricerca della cromatina sessuale può essere condotta anche in macchie di materiale ematico su substrati non assorbenti. Si può ottenere una risposta sicura con quantità minime di materiali (ca. $0,0001\text{ cm}^3$), sicché la prova è applicabile in quasi tutti i casi di rinvenimento, di macchie di sangue che non datino però da oltre 4 giorni, altrimenti le appendici cromatiniche risultano difficilmente interpretabili dando risultati poco attendibili.

Identificazione di età

L'età non si presenta difficile quando si tratti di soggetti che non abbiano superato il 25° anno di vita, in quanto fino a tale epoca dello sviluppo la determinazione dei nuclei di ossificazione, lo studio della dentatura e dei caratteri delle cartilagini epifisarie e costali, permettono con larga approssimazione una diagnosi di età. Differenti problemi si presentano, invece, dopo il 2° decennio di vita, quando l'indagine deve avvalersi soltanto di approssimativi elementi di giudizio, quali le modificazioni che si verificano a carico della cute e dei suoi annessi, dell'iride, le calcificazioni delle cartilagini costali, lo stato dei denti e del loro apparato di sostegno, ancorché questi ultimi possano fornire dati di un certo interesse.

È noto, ad es., come la cute col progredire degli anni si assottigli e vada perdendo il proprio turgore; già dopo i vent'anni cominciano ad evidenziarsi le vene del dorso della mano. Compiono verso il trentesimo anno delle rughe intorno agli occhi e comincia a notarsi già verso questa età una diminuzione del turgore delle guance e la caratteristica comparsa del doppio mento.

Dopo il trentacinquesimo anno di età compaiono le pliche nasolabiali e s'inizia una colorazione terrea del volto. Dopo i quarant'anni si manifestano tipiche rugosità della pelle del collo mentre verso i cinquant'anni, insieme alla degenerazione cespugliosa dei sopraccigli, si nota la comparsa dei peli alle orecchie. In età più avanzata si rilevano la pigmentazione cutanea e la rugosità della mano con atrofia delle unghie.

Assai interessanti sono i processi d'invecchiamento a carico delle formazioni pilifere, il cui aspetto più evidente è quello dell'incanutimento. Questo s'inizia in genere verso i 45-50 anni; la regione che prima di ogni altra mostra i segni di questo fenomeno è il cuoio capelluto. Dapprima imbiancano le tempie, poi l'incanutimento si estende al vertice e infine all'occipite. Verso tale età è molto raro trovare bianchi i peli della ciglia e delle sopracciglia. Successivamente imbiancano i peli del corpo con una relativa precocità per i peli della regione pubica.

Come abbiamo precedentemente accennato, però, i capisaldi per la determinazione dell'età, anche dopo il 25° anno, sono rappresentati dall'indagine radiologica e dallo studio della dentatura.

L'indagine radiologica, applicata a casi nel 1° decennio

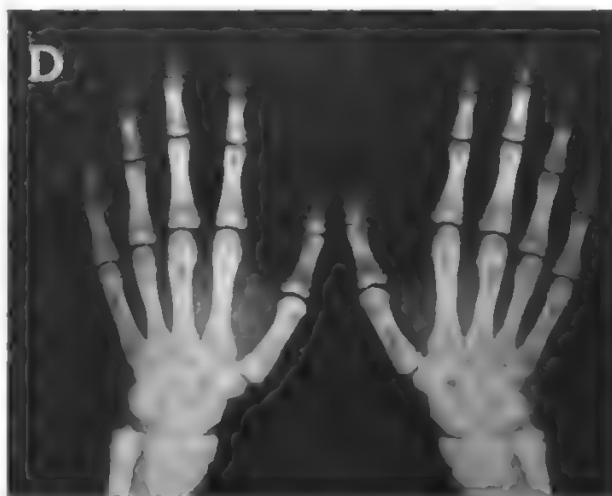


Fig. 3. Regolare sviluppo delle falangi e dei metacarpi con le relative epifisi nonché delle epifisi del radio e dell'ulna. Ben riconoscibili le ossa del carpo ed individuabile il sesamoide osseo dell'adduttore del pollice. Gli spazi chiari delle cartilagini di coniugazione epifiso-diafisarie sono di ampiezza normale. Età approssimativa del soggetto: 13 anni. (Originale dell'A.).



Fig. 4. I. d'età in un cadavere carbonizzato. Assenza del nucleo di ossificazione dello scafoide, del trapezio, del trapezoide, del pisiforme e dell'epifisi distale dell'ulna. Presenza del nucleo di ossificazione del navicolare. Età approssimativa del soggetto: 5 anni. (Originale dell'A.).

di vita, mira a mettere in evidenza i vari nuclei di ossificazione e a determinare l'età in base all'epoca di comparsa degli stessi (fig. 4); applicata invece a casi nel 2° decennio di vita essa tende a dimostrare la saldatura di questi nuclei alle corrispondenti parti dello scheletro, ossia la fusione dei nuclei (figg. 3 e 5).

Il primo nucleo di ossificazione che compare nel feto è quello della clavicola, tra la 5^a e la 6^a settimana; seguono quello della mandibola (6^a-7^a settimana) e quelli delle costole, del femore e dell'omero (ca. al 45° giorno); l'ossificazione del radio, dell'ulna, della tibia e del perone compare tra il 40° e il 50° giorno; i nuclei della squama dell'occipitale, del pube e della scapola cominciano a comparire nell'8^a settimana; colonna vertebrale, sfenoide, frontale, parietale, conche nasali, osso zigomatico, metatarso e metacarpo iniziano ad ossificarsi al III mese; falangi e ischio alla fine del III mese; parte squamosa e parte timpanica del temporale al IV mese; pube al V mese; manubrio sternale e nuclei del calcagno al VI mese; dell'astragalo al VII; del corpo dello sterno all'VIII; il nucleo dell'estremo distale del femore (nucleo di Bécord) al IX mese. Circa il momento di comparsa in fase postnatale essi sono rappresentati nella fig. 6, dove il primo numero si riferisce all'epoca in cui esso compare sul radiogramma, i numeri fra parentesi indicano i limiti di tale comparsa, mentre gli ultimi due numeri stanno a rappresentare i limiti di tempo entro i quali avviene la saldatura dei nuclei stessi (Gerin).

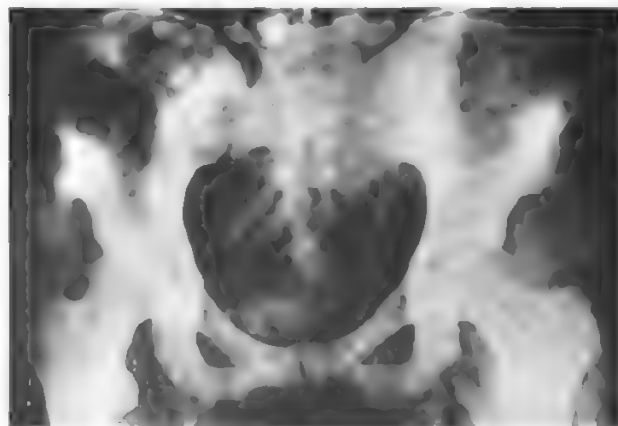


Fig. 5. I. d'età in un cadavere carbonizzato. La presenza dei nuclei di ossificazione delle creste iliache è indicativa di una età di ca. 18 anni. (Originale dell'A.).

Di notevole valore, sempre ai fini dell'i. di età, sono lo studio della ossificazione delle cartilagini epifisarie che, come noto, è costante e termina ca. al 24° anno di età, e lo studio delle cartilagini costali la cui calcificazione completa oltre il 50° anno di età può essere utilizzata per una prima selezione di più cadaveri resi irriconoscibili in casi di grandi calamità.

Di particolare interesse, per l'eccezionalità del caso, che dimostra il grande valore dell'indagine radiologica nell'i. dell'età, è lo studio condotto dalla scuola romana del Gerin sul corpo di una bambina imbalsamata all'uso egizio e risalente al II sec. d. C. L'indagine radiologica, oltre all'eruzione completa del primo molare permanente inferiore, all'avanzato riassorbimento dei molari decidui con la presenza dei premolari permanenti e l'eruzione completa degli incisivi centrali e laterali permanenti, mise in evidenza il nucleo epifisario distale dell'ulna e l'assenza del nucleo di ossificazione del pisiforme. Tutto ciò permise di stabilire con notevole approssimazione l'età del soggetto intorno agli 8 anni e mezzo.

Lo studio dei denti ai fini di un giudizio sull'età del soggetto è stato iniziato da Nadeshdin nel 1926. Questi, dopo avere osservato che con i sistemi allora usati l'errore era di 5-7 anni per soggetti di età media e addirittura di 10 anni per soggetti di età avanzata, espose un proprio metodo, tuttora da considerare il più valido, basato sull'esame di vari elementi e sull'uso di coefficienti, da 1 a 4 (v. sotto), che consente un'esattezza da 1 a 3 anni.

Si prendono in considerazione solamente gli incisivi e i molari della mascella inferiore, perché di più facile ispezione; si indica con il coefficiente 1 il logoramento iniziale degli incisivi e dei molari (delle cuspidi), con il coefficiente 2 il logoramento percettibile della dentina degli incisivi e il consumo completo delle cuspidi dei molari, con il coefficiente 3 il logoramento dei denti fino alla metà del dente visibile e con il coefficiente 4 il logoramento superiore alla metà. I soggetti esaminati sono divisi in classi di età per quinquennio, e per ogni classe sono riportate le frequenze percentuali di comparsa dei vari segni presi in considerazione.

Tutti gli elementi costitutivi e le varie superfici del dente subiscono modificazioni nelle varie fasi della vita, e in particolare oltre una certa età.

A carico delle cuspidi e dei margini incisivi le cosiddette faccette interstiziali si osservano in età avanzata; nell'esame dello smalto, si notano con il passare del tempo un aumento dei sali di calcio e la comparsa di linee scure verticali sulla superficie labiale dei denti frontali. A carico della dentina il progredire dell'età provoca l'aumento dei sali di calcio e la degenerazione grassa dei prolungamenti odontoblastici, la deposizione di strati di dentina secondaria sia nella corona che nelle radici. Anche il cemento aumenta di spessore, ma soprattutto, al microscopio, si notano fenomeni di atrofia, picnosi e degenerazione delle cellule del cemento. Per quanto riguarda la polpa, essa nell'età avanzata presenta sintomi di atrofia, gli elementi nobili scompaiono e vengono sostituiti da tessuto connettivale, mentre lo stroma reticolare è soppiantato da grossolane fibre connettivali.

Da quanto sopra detto si può osservare che non esiste nessun elemento strettamente specifico e caratteristico della senilità che possa essere utilizzato in modo assoluto ai fini identificativi. Tuttavia una divisione in due gruppi, dal punto di vista dell'invecchiamento, potrebbe fornire un primo generico indirizzo. Nel primo gruppo vanno compresi i denti il cui colletto è poco denudato, che presentano salda posizione nell'alveolo, buona struttura della dentina secondaria, modiche alterazioni nella zona degli odontoblasti, modico grado di calcificazione, atrofia limitata alla superficie masticatoria moderatamente abrasa; nel secondo gruppo denti il cui colletto è messo ampiamente allo scoperto, con estesa atrofia, degenerazione

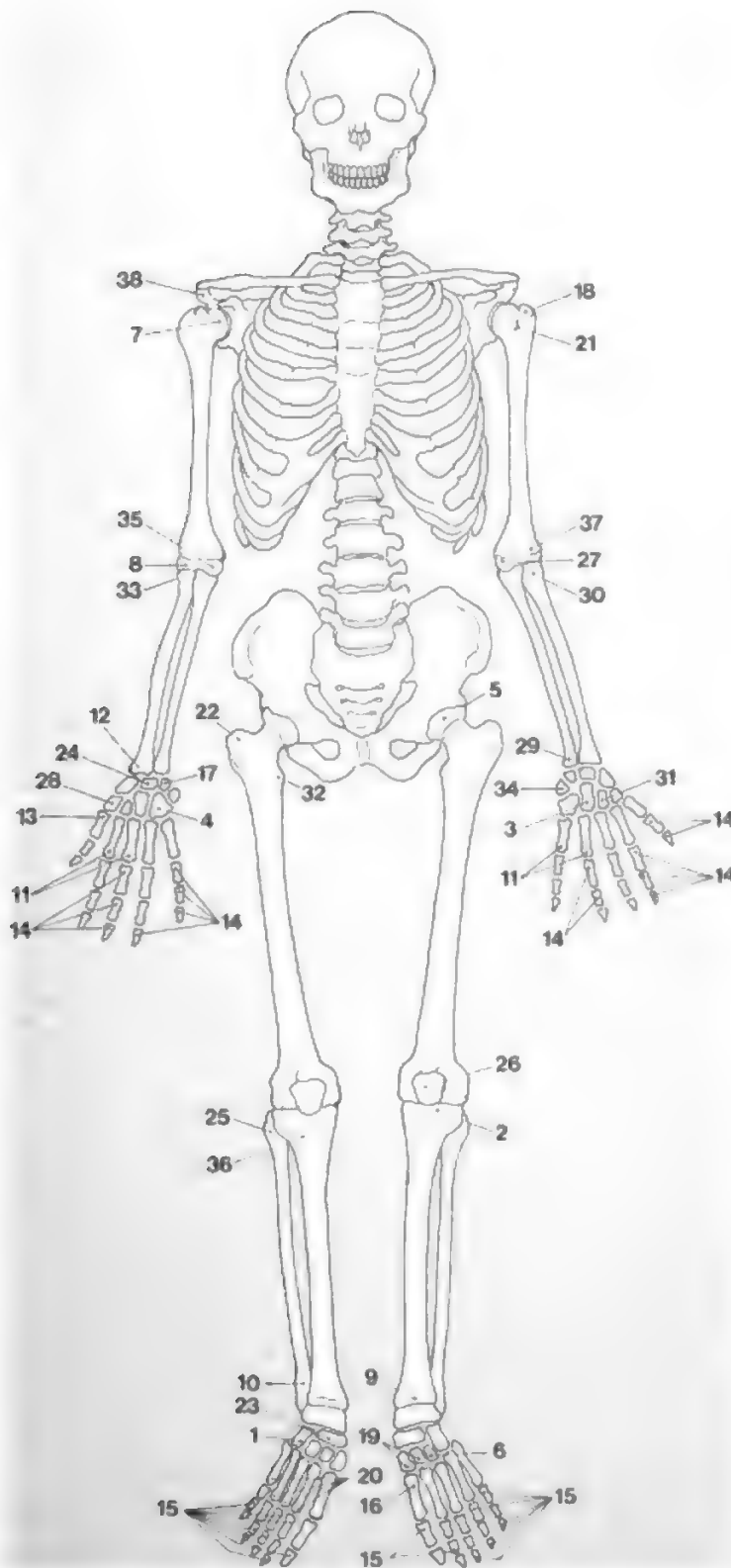


Fig. 6. Epoca di comparsa postnatale dei nuclei di ossificazione (v. spiegazione nel testo). 1) Cuboide: I mese (IX mese vita intrauterina - IV mese). 2) Epifisi prossimale della tibia: IV mese (IX mese vita intrauterina - VI mese) 16-21 anni. 3) Grande osso: IV mese (I-VIII mese). 4) Uncinato: IV mese (I-VIII mese). 5) Testa del femore: X mese (IV-XII mese) 16-19 anni. 6) Terzo cuneiforme: X mese (VI mese - III anno). 7) Testa dell'omero: fine I anno (II-XII mese) 16-20 anni. 8) Condilo omerale: inizio II anno (VI mese - II anno) 15-19 anni. 9) Epifisi distale della tibia: XVIII mese (VIII mese - II anno) 16-20 anni. 10) Epifisi distale del perone: XVIII mese (I-II anno) 16-20 anni. 11) Secondo-quinto metacarpo: seconda metà II anno (XVIII mese - III anno) 16-20 anni. 12) Epifisi distale del radio: fine II anno (XVIII mese - inizio III anno) 18-20 anni. 13) Primo metacarpo: fine II anno (XVIII mese - III anno) 16-20 anni. 14) Falangi delle mani: fine II anno (XVIII mese - fine III anno) 16-20 anni. 15) Falangi del piede: fine II anno (XXII mese - IV anno e mezzo) 16-19 anni. 16) Primo metatarso: inizio III anno (II-IV anno) 16-19 anni. 17) Piramidale: III anno (XVIII mese - metà IV anno). 18) Grande tuberosità dell'omero: III anno (II-IV anno) 16-20 anni. 19) Primo e secondo cuneiforme: III anno (II-IV anno). 20) Secondo - quinto metatarso: III anno (II-IV anno e mezzo) 16-19 anni. 21) Piccola tuberosità dell'omero: fine III anno (III-IV anno) 16-20 anni. 22) Grande trocantere: fine III anno (III-IV anno) 16-19 anni. 23) Scafoide: IV anno (III-VI anno). 24) Semilunare: fine IV anno (III-VIII anno). 25) Epifisi prossimale del perone: V anno (IV-VI anno) 16-21 anni. 26) Rotula: V anno (IV-VIII anno). 27) Epitroclea: V anno (V-IX anno) 15-20 anni. 28) Trapezio: VI anno (IV-VIII anno). 29) Epifisi distale dell'ulna: VI anno (IV-VIII anno) 18-20 anni. 30) Epifisi prossimale del radio: VI anno (IV-VIII anno) 15-19 anni. 31) Trapezoide: VI anno (IV-IX anno). 32) Piccolo trocantere: VIII anno (VI-XII anno) 16-19 anni. 33) Olecrano: X anno (VIII-XII anno) 15-20 anni. 34) Pisiforme: XI anno (IX-XII anno). 35) Troclea omerale: XI anno (X-XII anno) 15-19 anni. 36) Tuberosità anteriore della tibia: XII anno (X-XIII anno) 16-21 anni. 37) Epicondilo: XII anno (X-XIV anno) 15-19 anni. 38) Acromion: XVII anno (XVI-XVIII anno) 18-20 anni. (Da Gerin, *Medicina Legale e delle Assicurazioni*, Vol. II).

IDENTIFICAZIONE

grassa e calcarea e profonde lesioni del sistema vasale, superficie masticatoria modicamente consumata. In entrambi i gruppi si notano calcificazioni della polpa e restringimento dei canali radicolari (Euler).

Tutte le modificazioni che abbiamo descritto sono certamente sintomi di invecchiamento del sistema dentario umano, ma non si può dimenticare che su di esse influiscono anche altri fattori, quali la linea di occlusione, il numero dei denti, la sede e lo stato fisiologico del dente e la funzione dell'articolazione mandibolare.

Di un certo interesse è il valore che studi recentissimi (Gustafson) hanno attribuito ad alcune particolari modificazioni alle quali con il tempo va incontro il dente: oltre al logorio delle superfici masticatorie sono stati considerati lo sviluppo della dentina secondaria, la posizione del cemento, il riassorbimento della radice e l'aspetto traslucido del terzo inferiore della radice stessa.

A seconda del reperto constatato vengono assegnati a ciascuno di questi fattori dei valori da 0 a 3. Con la somma di tali cifre si ottiene per ciascun dente un valore complessivo che permetterebbe di calcolare l'età del soggetto riferendola ad una linea di regressione precedentemente preparata su campioni di denti appartenenti a soggetti di età conosciuta.

L'i. di età su frammenti ossei o su parti di cadavere si avvale delle *indagini istologiche*. Il valore di tali ricerche è dato dal fatto che l'osso, più di ogni altro tessuto, permette precise osservazioni anche dopo molti anni e prescindendo dalle condizioni più o meno favorevoli in cui esso può trovarsi.

Tenendo presente che il valore medio dei diametri dei canali di Havers aumenta progressivamente e regolarmente con l'età, e che l'osso è sottoposto per tutta la vita ad un continuo riordinamento dei vari costituenti, specifiche ricerche sono giunte alla conclusione che è possibile formulare una diagnosi di questo genere con un'approssimazione di pochi anni.

Analoghi risultati sono stati raggiunti studiando le modificazioni strutturali che la cartilagine ialina subisce nel corso della vita, ma in realtà anche la valutazione comparativa dei due fenomeni, quelli osteogenetici e quelli strutturali cartilaginei, può portare ad esprimere soltanto un giudizio sull'appartenenza dell'osso ad una classe di età. Si può infatti giungere a parlare di aspetti caratteristici della neonatalità, dell'infanzia, dell'adolescenza, dell'età adulta e della vecchiaia, ovvero a indicare un periodo di vita piuttosto ampio, il che comunque non costituisce un disprezzabile risultato se si tiene conto della mancanza di ogni altra possibilità diagnostica in particolari casi.

Se il metodo istologico, quantunque approssimativo, si mostra particolarmente utile per l'assenza di gravi alterazioni della struttura istologica che l'osso può subire nel corso degli anni, il metodo stesso perde tutto il suo valore quando esistano alterazioni patologiche modificanti profondamente l'architettura ossea e quando ci si trovi in presenza di frammenti di ossa piatte o spugnose. In questi ultimi casi l'esame istologico delle cartilagini potrà fornire un aiuto preciso, perché esse conservano i loro caratteri per molto tempo dopo la morte.

Identificazione della statura

Calcolare la statura di un soggetto costituisce problema identificativo di un certo interesse pressoché esclusivamente in caso di rinvenimento di parti cadaveriche o di resti scheletrici. Qualche difficoltà interpretativa può ritrovarsi anche nell'indagine sul cadavere intero date le piccole differenze esistenti tra la statura misurata sul vivente e quella rilevata sul cadavere; ma in pratica si tratta di

valori trascurabili e comunque il pericolo di un errore può essere sempre evitato ricorrendo agli stessi metodi impiegati per i resti scheletrici, ovvero a calcoli aritmetici basati sulla proporzione esistente tra la statura e la lunghezza delle ossa lunghe.

Molte sono le tavole predisposte in questo senso, ma le più aggiornate possono senz'altro considerarsi quelle del Manouvrier, dove sono riportate le lunghezze di perone, tibia, femore, omero, radio e ulna, sia per la donna che per l'uomo, con i corrispondenti valori di altezza. Dato che in genere alla lunghezza delle varie ossa non corrisponde un unico valore riguardante la statura, questa risulterà da una media aritmetica che si avvicinerà tanto più alla realtà quanto maggiore sarà il numero delle ossa in esame.

Anche per calcolare la lunghezza di un feto si tiene presente la lunghezza delle diafisi femorale, omerale e tibiale, secondo una formula precisa che indica alcuni coefficienti fissi.

Identificazione professionale

La possibilità di giungere ad un'i. professionale si basa sull'esistenza di tracce che ogni mestiere manuale a lungo esercitato dovrebbe imprimere nell'individuo. In realtà le cosiddette stigmati professionali possono considerarsi tali soltanto in un limitato numero di casi, là dove cioè il lavoro determina tracce del tutto speciali, e più di una, non ripetibili in nessun altro tipo di attività.

Il caso tipico è quello del calzolaio, il quale presenta numerose stigmati: callosità sulla faccia volare dell'indice sinistro, falange ungueale dei pollici appiattita, infossamento della parte inferiore della regione sternale, cifosi, callosità sulla superficie anteriore di una delle cosce a livello del terzo medio. Sono tutte tracce lasciate dal lavoro specifico e che certamente così riunite tra loro non si trovano in soggetti dediti ad altri lavori. Ma il voler ritrovare in un vasto gruppo di lavoratori manuali stigmati o fenomeni para-fisiologici tipici può indurre in facile errore interpretativo.

Molto vaga è infatti la differenza tra le callosità presentate da uno spaccatore di pietre e quelle di un contadino, o tra la deformità della colonna vertebrale di un contadino e quella di un qualsiasi altro soggetto dedito a pesanti lavori manuali, nonché la differenza tra lo sviluppo muscolare di un tagliaboschi e quello di un cavatore di pietre.

Al contrario, di un certo interesse dal punto di vista identificativo possono essere i processi morbosi determinati dal lavoro, quali le pneumoconiosi professionali o le alterazioni parapatologiche come la colorazione bruno-grigiastra delle mani nei fabbri, la colorazione rosso-scura delle unghie nei fotografi, l'incisura semi-lunare dei denti incisivi nei soffiatori di vetro, etc., o le cosiddette artropatie occupazionali quale l'artrosi della spalla nei lavoratori al martello pneumatico.

I mezzi di ricerca nell'i. professionale vanno dall'indagine ispettiva del soggetto, sia esso vivente che cadavere, per la ricerca di segni esterni di qualche valore patognomonico, all'indagine radiografica che spesso si rivela di grande utilità perché capace di evidenziare particolari identificativi che altrimenti sfuggirebbero all'osservazione. È il caso delle deformità della colonna vertebrale nei contadini e in altri lavoratori manuali, della silicosi nei minatori, e di tutte le artropatie da mestiere.

Identificazione individuale

Particolarmente impegnativa, nell'ambito del problema generale dell'i., è la ricerca di quei caratteri specifici che

concorrono a stabilire l'appartenenza del soggetto da identificare a categorie sempre più ristrette, fino a raggiungere l'i. individuale; cosicché questa può definirsi il risultato di una procedura, piuttosto che la procedura stessa, composta da una serie di stadi intermedi che sfociano nell'identità sociale di uno sconosciuto, sia esso vivo o morto.

L'i. della persona è un momento di primaria importanza in ogni fase dell'azione penale e civile perché sempre si presenta la necessità di identificare un soggetto sia vivente che cadavere, e se l'accertamento non pone problemi particolari in caso di possibile confronto tra i caratteri desunti dall'individuo e quelli desumibili dai documenti o riferiti da terze persone, notevolmente differente è la situazione, e quindi ardua l'indagine, in casi di dissimulazione o in casi di cadavere sconosciuto e ancora più in condizioni di distruzione o profonde alterazioni dei caratteri fisionomici del cadavere per effetto di avanzati fenomeni putrefattivi o per azione di agenti lesivi.

L'individuazione dei caratteri fisionomici, prima tappa dell'indagine, deve essere eseguita con un preciso ordine allo scopo di sistematizzare la ricerca che, resa in tal modo facile e uniforme, permette di definire il cosiddetto « ritratto parlato » (Bertillon).

Si considera, in questa particolare figura del soggetto, il colore dell'iride, della barba, dei capelli, della pelle; il contorno generale della testa, l'inclinazione, l'altezza, la larghezza, la particolarità della fronte; il profilo della radice e del dorso del naso, la sua altezza, la sporgenza, la larghezza; il padiglione dell'orecchio; l'elice con le sue porzioni; il lobo rispetto all'aderenza, alla forma, alla dimensione; l'antitrigo, l'antelice. Quindi si considerano le labbra, rispetto alla loro altezza, sporgenza, bordo, spessore; la bocca, il mento, le sopracciglia, i globi oculari, l'ampiezza e inclinazione delle spalle, la cintura, l'atteggiamento, l'andatura, gli arti superiori e quelli inferiori. La descrizione dovrà sempre procedere dal vertice agli arti inferiori, da destra a sinistra, dalla parte anteriore a quella posteriore, dal generale al particolare.

Al ritratto parlato si può associare il « segnalamento antropometrico », sempre del Bertillon, che consiste nel prendere sulla persona la misura della statura, dell'apertura delle braccia, della lunghezza del tronco, della lunghezza dell'orecchio destro, del diametro bizigomatico, del piede sinistro, del dito medio, del mignolo, dell'avambraccio, tutti a sinistra.

Il metodo antropometrico, ancora oggi spesso seguito e che si fonda sul principio dell'impossibilità di trovare in due individui tutte le suddette misure eguali, in effetti presenta il grave limite della sua applicabilità unicamente ai soggetti al di sopra di 25 anni di età, sicché non è utilizzabile in una grande massa di individui.

Da alcuni anni, e con sempre maggiore frequenza, tra i procedimenti rivolti a documentare segni generici e specifici di i. personale ricorre la *metodologia radiologica*. Questo tipo d'indagine risulta complementare alle altre metodiche, acquistando invece un'importanza fondamentale nei casi in cui gli altri mezzi di i. appaiano limitati ovvero del tutto inefficaci, per il realizzarsi di condizioni diverse, quali soprattutto la presenza di estese alterazioni cadaveriche.

La ricerca radiologica ha lo scopo di evidenziare caratteri individuali normali o patologici. Nel primo caso la ricerca stessa è condizionata dalla necessità di acquisire, come valido confronto, una qualsiasi documentazione radiologica eseguita in vita; nel secondo caso si può ovviare alla mancanza di documenti precedenti con testimonianze di parenti, conoscenti o comunque di

chiunque sia a conoscenza dell'anamnesi patologica dello sconosciuto.

Elementi di i. possono essere forniti dai rilievi radiologici sui tessuti molli e sugli organi viscerali: ad es. la presenza di corpi estranei quali residui di medicazioni radiopache, calcificazioni patologiche, formazioni calcolotiche radiopache in sede colecistica, etc. Più importanti le indagini sullo scheletro alla ricerca di esiti di patologia ossea, d'interventi, fratture, oppure di variazioni individuali scheletriche, che hanno una gradazione di frequenza e d'importanza a seconda delle regioni esaminate.

Le parti e i segmenti scheletrici che forniscono la maggior quantità di dati radiologici differenziali normali sono il cranio, la colonna vertebrale, le mani.

Circa le ossa del cranio è stato dimostrato come l'immagine delle cavità pneumatiche frontali sia tanto variabile da poter costituire, per alcuni caratteri delle pareti, un segno specificatamente individuale. Variazioni individuali si hanno anche nei processi mastoidei, e così asimmetrie delle cavità nasali e del profilo del lume sellare.

A carico del rachide possono presentarsi numerosi caratteri di anomalità, utili all'i., nei tratti di passaggio, oppure segmentazione basale del dente dell'epistrofeo, segmentazione trasversale dei corpi, fusione di più metameri, spondilolisi.

Alle mani non infrequenti sono le variazioni di alcune ossa carpali, quali le sesamoidi, che possono presentarsi bi-pluripartite, o le falangi, in particolare a livello delle metafisi distali delle prime falangi.

Anche lo studio radiologico del bacino, della regione scapolomeroale, della clavicola, dei piedi (ossa sesamoidi o soprannumerarie) può risultare di una certa utilità.

Alcune caratteristiche anatomiche rilevabili radiologicamente sono state proposte per l'istituzione di una scheda identificativa dove dovrebbero essere indicate le misure del triangolo pubico-bispiniliaco anteriore superiore, il grado dell'angolo costale, il numero dei sesamoidi e tutte le anomalie e le alterazioni patologiche dello scheletro, tra le quali assumono un particolare valore gli esiti di alcuni processi morbosi, quali le osteomieliti e le pleuriti, gli esiti di fratture, d'interventi chirurgici, quali le resezioni costali, le ossificazioni post-traumatiche di capsule articolari, legamenti, tendini, etc.

Quanto mai opportuni, perché dimostratisi di esito sempre più positivo, sono l'*esame della dentatura* e l'*esame delle ossa mascellari*. È una ricerca utilizzabile non soltanto nel vivente o nel cadavere in stato di buona conservazione ma altresì in casi di avanzata putrefazione o di spappolamento dei tessuti, oppure di distruzione avanzata del corpo in seguito a catastrofi.

Le caratteristiche individuali di riconoscimento di una dentatura sono costituite da contrassegni nella cui determinazione assumono particolare importanza i seguenti fattori: gli stadi variabili dello sviluppo fisiologico (l'origine degli alveoli, la dentatura decidua, la dentatura permanente con le relative manifestazioni di deterioramento); le variazioni patologiche (danni in atto alla dentatura, anomalie dentarie dovute a soprannumero, sottonumero, ricrescita; anomalie della posizione dei denti); la posizione e la conformazione della volta palatale, della radice del dente, la grandezza e il colore; le tracce lasciate da cure odontotecniche per le quali sono importanti l'età, la tecnica, lo stato e la qualità del materiale usato.

Una scheda odontoiatrica che potrebbe essere utilizzata per la compilazione di veri e propri archivi, da consultare a scopo identificativo, è la seguente:

forma della corona	: ovale, rotonda, cuboide
--------------------	---------------------------------

IDENTIFICAZIONE

volta palatale	: alta, piatta, acuta
posizione della mascella:	neutrale, coronario, prognato superiore, prognato inferiore, incrociato, aperto
colore del dente	: giallo-chiaro, giallo, grigiastro, giallo-bruno, bruno-scuro
forma del dente	: appuntita, triangolare, cuboide
anomalie del dente	: anomalie di posizione, diastema in mm, prognatismo: orale-labiale, protrusione: linguale-palatale, progenismo, articolazione incrociata, atresia, anomalie alveolari.

Da un'ispezione accuratamente condotta si possono trarre rilievi tali da permettere l'i. della persona alla quale la dentatura appartiene, prendendo come base sicura la presenza di almeno quattro o cinque particolari corrispondenti.

Ovviamente ogni ricerca sulla formula dentaria, a fini identificativi, presuppone l'esistenza di un precedente rilevamento totale o parziale eseguito in occasione di terapie odontoiatriche, o comunque la possibilità di essere a conoscenza attraverso testimonianze di tipiche situazioni di anomalie o di condizioni patologiche o di interventi condotti sia sui denti che sulle ossa mascellari.

In particolari casi di alterazione dei caratteri fisionomici di un cadavere di sconosciuto, l'utilità dell'*esame autoptico* alla ricerca di esiti di pregressi interventi chirurgici (appendicectomia, resezione gastrica, colecistectomia, nefrectomia, isterectomia, etc.) può giungere sino a costituire l'unico o ultimo elemento determinante. Questa situazione si presenta molto spesso in occasione

di grandi disastri, e particolarmente negli incendi, dove le numerose vittime, conosciute nominativamente ma solo nel loro insieme, sono identificate con il metodo dell'eliminazione a partenza dai soggetti più facilmente identificabili, metodologia che, comunque, può risultare ostacolata nella completa riuscita dall'impossibilità finale di assegnare alcune identità a corrispondenti cadaveri.

Tali considerazioni valgono ovviamente per ogni ricerca in tema di i. individuale, ma è certo che esse assumono un particolare significato per l'esame autoptico quando ci si trovi ad eseguire un'indagine identificativa di più cadaveri in quei paesi, come l'Italia, dove l'assoluta assenza di disposizioni legislative sul rilevamento odontoiatrico della formula dentaria, le scarse possibilità del rilevamento delle impronte digitali sul vivente e, infine, la scarsa disponibilità dei mezzi radiologici fuori dei grandi centri, pongono limiti a volte insormontabili all'indagine, lasciando al medico legale l'uso di metodi identificativi molto spesso riconosciuti di dubbia efficacia.

Valore di assoluta certezza ai fini dell'i. personale va attribuito al *metodo dattiloscopico* basato sullo studio delle linee papillari della mano (delle creste papillari e dei solchi interpapillari), le quali si combinano tra loro si da formare disegni caratteristici.

Lo studio delle impronte papillari rivela una loro triplice caratteristica: 1) sono immutabili dal 3°-4° mese di vita intrauterina fino alla putrefazione del cadavere; 2) non possono essere alterate né da lesioni né dalla volontà dell'individuo, e infatti cicatrici anche ampie possono più o meno grossolanamente alterare il disegno papillare e determinare lacune, ma ciò non infirma il principio della immodificabilità dell'impronta digitale in quanto le alterazioni sono sempre riconoscibili come tali e per di più costituiscono dei contrassegni atti a facilitare l'i.; 3) si presentano con disegni mai identici per due individui diversi. Un esempio è illustrato nella fig. 7.

Le numerose linee papillari presenti sui polpastrelli delle dita sono state classificate nei vari paesi con appositi metodi, sicché si è riusciti a metterle in ordine rigorosissimo ottenendo diversi miliardi di suddivisioni.

Ogni metodo prende origine da una divisione delle linee papillari in tre sistemi: il sistema basilare comprendente le

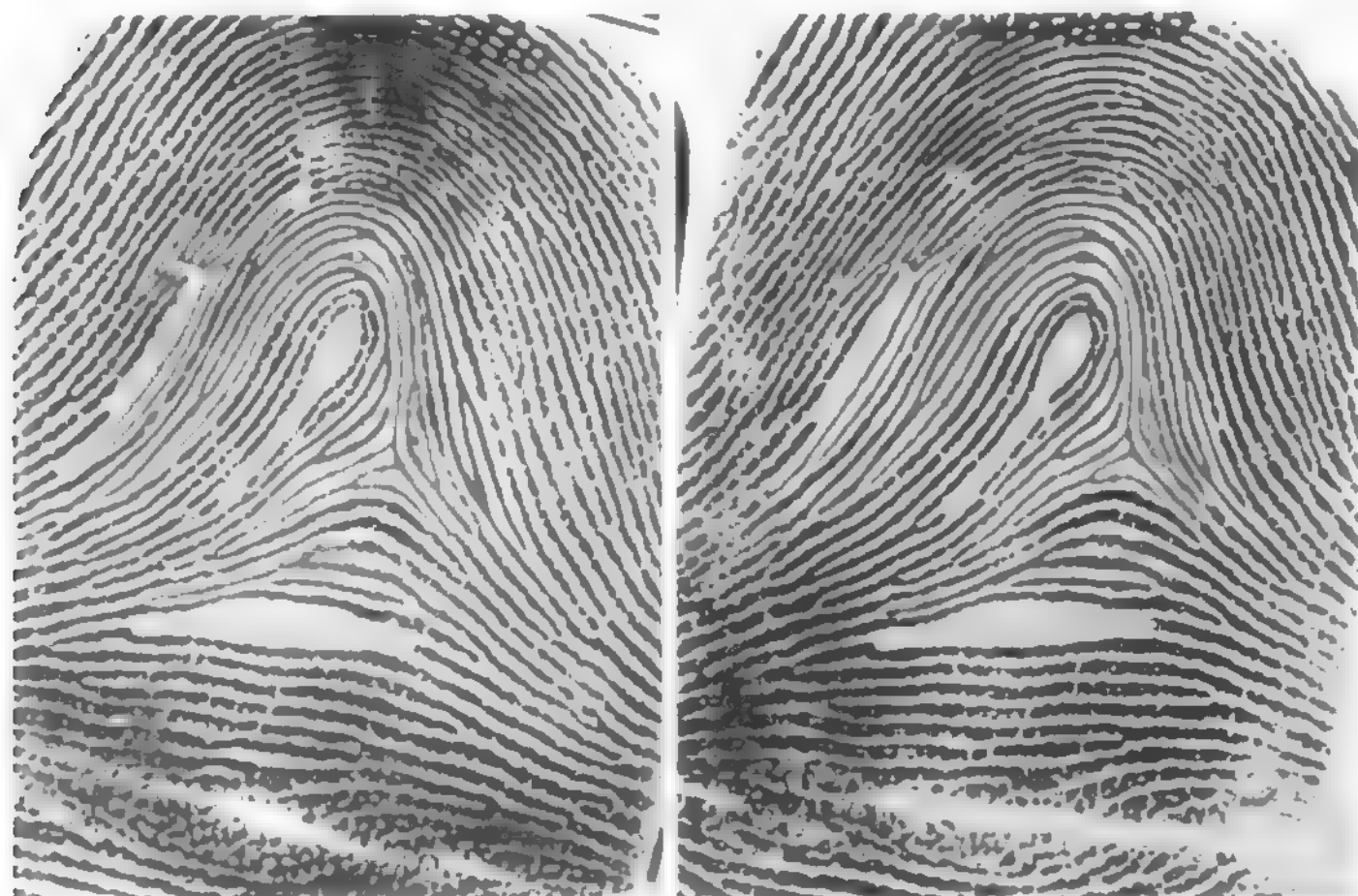


Fig. 7. Impronta digitale dello stesso individuo rilevata in epoche differenti. I tratti colorati mettono in risalto corrispondenze d'ordine generale e di dettaglio le quali dimostrano che le due impronte si riferiscono al medesimo dito di uno stesso soggetto. (Ist. Sup. Polizia Scientifica).

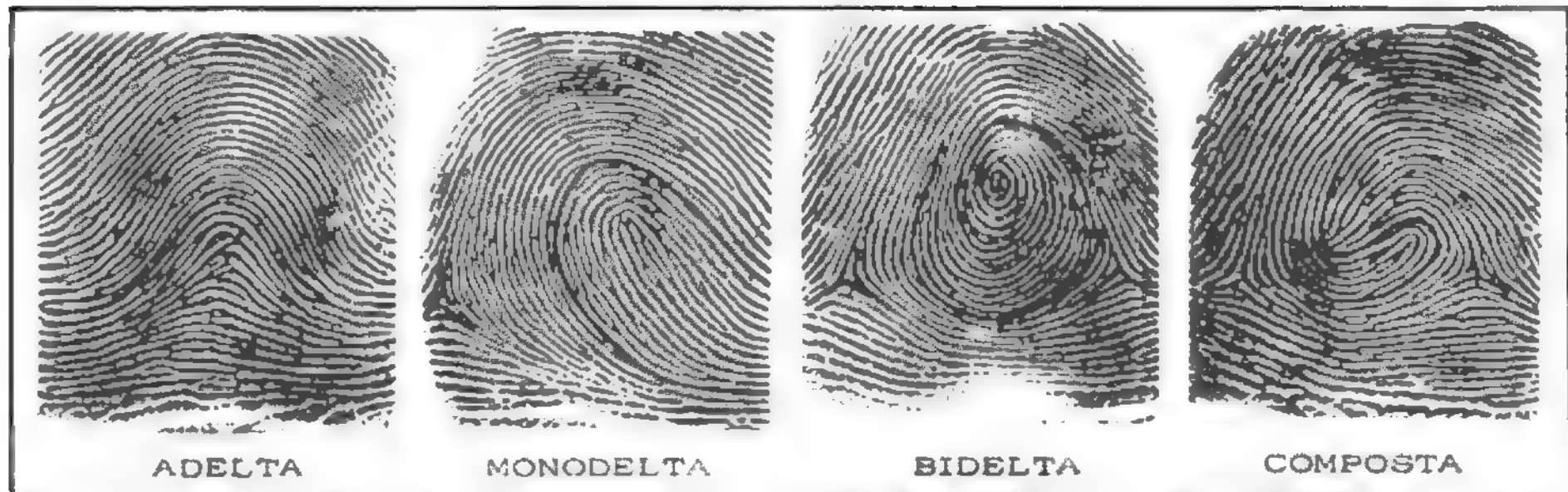


Fig. 8. Le quattro figure delle linee papillari digitali secondo la classificazione del Gasti. (Ist. Sup. Polizia Scientifica).

linee che decorrono in senso trasversale da un margine all'altro del polpastrello con andamento pressoché parallelo alla linea interfalangea; il sistema marginale o distale costituito dalle linee che verso l'apice del dito vanno da un margine all'altro con andamento curvilineo a concavità inferiore; il sistema centrale o nucleare o intermedio comprendente le linee che sono situate tra i due precedenti sistemi e che hanno un orientamento vario, cioè formano un'ansa oppure una spirale oppure cerchi concentrici o ancora altre figure.

Il confluire tra loro dei tre sistemi forma una serie notevole di figure tipiche sulle quali sono stati appunto decisi i vari metodi di suddivisione. In Italia si adotta la classificazione del Gasti (fig. 8) che prende in considerazione il punto (o i punti) di convergenza dei tre sistemi, definito « delta », e quindi il loro numero, la loro ubicazione, l'eventuale assenza, nonché il centro della figura complessiva, giungendo a distinguere quattro tipi di figure: adelta, monodelta, bidelta, composta.

Nel primo tipo, della *figura adelta* (o ad arco), le linee papillari decorrono tutte in senso trasversale da un margine all'altro del polpastrello con un andamento che alla base, cioè in vicinanza della linea interfalangica, è pressoché rettilineo, per poi diventare sempre più arcuato verso l'apice del dito.

Nel secondo tipo, della *figura monodelta*, detto anche « ad ansa », le linee papillari del sistema centrale, o nucleare, prendono origine da uno dei due margini del dito per raggiungere il centro del polpastrello, curvare su sé stesse e tornare indietro verso il punto di partenza. Ne risulta un'ansa aperta radialmente o ulnarmente e nello stesso tempo, carattere più significativo, sul lato opposto, nel punto di confluenza delle linee del sistema centrale con le linee degli altri due sistemi, si viene a formare una caratteristica figura, come un delta maiuscolo.

Nel terzo tipo, della *figura bidelta*, il sistema centrale è costituito da linee che si avvolgono in cerchi, in spirali o in altri disegni chiusi per cui, alla confluenza con le linee degli altri due sistemi, si vengono a formare, da un lato e dall'altro, due delta.

Nel quarto tipo, la *figura composta*, il sistema centrale è composto di linee che costituiscono gruppi di anse che si accavallano tra loro formando, alla confluenza con gli altri sistemi, due delta.

Da questi quattro tipi prende origine la seconda classificazione, costituita da dieci sottotipi con un risultato numerico, da 1 a 10, e con una denominazione ricavata da dieci combinazioni delle figure precedentemente illustrate. In tal modo, e premesso che ogni dito ha una sua figura e quindi un suo simbolo, ogni individuo è rappresentato da dieci cifre che possono combinarsi tra loro in vario modo, fino ad un numero elevatissimo di possibilità, di ca. 10 miliardi.

L'effettiva i., però, non si limita ad un confronto positivo anche di tutte e dieci le impronte digitali, ma deve premettere lo studio di certe particolarità, o meglio della qualità e quantità di segni particolari. Essi sono peculiarità delle varie linee papillari (interruzioni, termina-

zioni, deviazioni, uncini, tratti di linee, punti intercalati, sbocco di ghiandole sudoripare, etc.) che si rinvencono in infinite combinazioni su tutta l'impronta, e creano un numero pressoché indeterminabile di varietà anche tra due impronte dello stesso tipo e addirittura tra due impronte dello stesso sottotipo. Per avere un'i. sicura, è stato stabilito di rinvenire almeno 17 punti caratteristici uguali per forma e per posizione; infatti da un calcolo matematico si è visto che la corrispondenza di un tale numero di punti caratteristici si potrebbe verificare soltanto una volta su ca. 18 miliardi d'impronte dello stesso tipo, oltretutto su ca. 200 miliardi d'impronte dello stesso sottotipo.

L'assunzione delle impronte, sia direttamente sulla mano che su oggetti, non implica particolari difficoltà, mentre nei cadaveri con profonde alterazioni tanatologiche, come ad es. nell'annegamento dove si sono verificati il distacco e la dispersione del « guanto » epidermico, oppure nella mummificazione, il metodo di assunzione delle impronte non può avvalersi delle tecniche usuali, cioè della comune tecnica del contatto, in quanto incontra difficoltà a volte insuperabili. In casi del genere sono state proposte diverse tecniche, la più idonea delle quali è risultata senza dubbio quella di Carella, attuabile in due modi: a) immergendo le dita, o lo strato dermico dei polpastrelli all'uopo asportato, in una soluzione d'idrato sodico o potassico al 5-8%; in un tempo variabile da poche ore a qualche giorno — secondo lo stato di disidratazione dei tessuti — si produce un rigonfiamento del derma che rende più evidenti le papille e quindi il disegno papillare, il quale può essere fotografato dopo aspersione con polvere di alluminio (fig. 9); b) iniettando, a bassa pressione, nel sistema arterovenoso della mano, a livello del polso, un'emulsione di acqua e glicerina al 25% che, oltre a ripristinare il turgore dei tessuti, permette, con il lavaggio intravasale prolungato, lo sbiancamento dei medesimi; l'assunzione delle impronte si realizza poi mediante fotografia secondo le modalità già precisate.

Recenti studi hanno confermato che la voce umana ha una propria caratteristica denominata *spettrogramma*; con un dispositivo elettronico (spettrografo) davanti al quale si parla, la voce umana viene trasformata in segni riprodotti su un foglio di carta. Ricerche fonetiche hanno accertato che il timbro della voce dipende dalla bocca, dalle cavità nasali, dalla gola e quindi, dato che la cavità orale è differente in ogni individuo, diverse sono le tonalità della voce. Ne consegue che una stessa parola pronunciata da persone diverse darà diversi segni.



Fig. 9. Figure papillari di un cadavere mummificato rilevate con il metodo di Carella (immersione delle dita in una soluzione di idrato sodico al 5-8%). (Da Gerin, Carella e coll., *Zacchia*, 1965).

Tutte le indagini fin qui menzionate vanno eseguite, con l'ausilio di mezzi extrascientifici, quando la soluzione del problema identificativo individuale incontra difficoltà particolari. Sono i casi nei quali l'indagine non riguarda soltanto un cadavere ma più soggetti venuti a morte nello stesso sinistro e tutti con gravissime alterazioni dei caratteri fisionomici. Allora il medico legale non trascura alcuna ricerca, molto spesso ricorrendo anche a quelle indagini non accettate da tutti e comunque ritenute di non sicuro risultato, e ciò perché ogni elemento, anche se non esatto, può risultare, alla fine della ricerca, importante per escludere ancorché non ammettere una determinata identità.

Condizioni tipiche in questo senso si presentano nei grandi disastri e particolarmente quando agli effetti di azioni traumatiche di estrema violenza vengono a sommarsi gli effetti della fiamma con conseguente carbonizzazione più o meno completa di molte delle vittime, alcune delle quali, come accade in particolare nei disastri aerei, di razza differente.

In questi casi l'indagine identificativa deve seguire uno schema rigido che, partendo dal generale, giunga al particolare. Anzitutto si procede sistematicamente alla numerazione delle salme, quindi alla classificazione degli oggetti e degli indumenti rinvenuti su ognuna di esse; si effettuano poi i rilievi antropometrici, fotografici e radiografici di tutti i soggetti; vanno indite rilevate, quando possibile, le impronte digitali e va approntata la formula dentaria di tutti i cadaveri; quindi su tutte le salme si procede ad un accurato esame esterno per il rilievo degli eventuali caratteri identificativi; infine vanno effettuati prelievi di sangue per la ricerca delle caratteristiche gruppistiche e, qualora le precedenti indagini non siano valse ad identificare eventuali soggetti di razza non bianca, si eseguono prelievi di cute per le ricerche istologiche. Per ultimo, viene eseguito, se necessario, l'esame autoptico.

In tal modo le prime i.e., le più facili cioè, si raggiungono per riconoscimento diretto attraverso i documenti o per mezzo di oggetti personali (orologi, gioielli, etc.) oppure attraverso indumenti (o residui di essi) indossati dalle vittime. Le indagini dattiloscopiche permettono l'i. di quei soggetti che per una qualsiasi ragione abbiano le proprie impronte depositate, e ciò accade con una certa facilità per i cittadini statunitensi. Anche il rilievo della formula dentaria sarà efficace soltanto raffrontando gli schemi compilati con le notizie che in proposito possono dare i parenti o gli odontoiatri curanti. L'indagine radiografica risulta di grande e talora insostituibile aiuto, sia ai fini specifici dell'i. di età di eventuali cadaveri giovani non ancora riconosciuti con le precedenti indagini, sia di processi

patologici preesistenti soprattutto a carico dello scheletro. La ricerca delle caratteristiche gruppistiche e l'esame autoptico saranno infine utilissimi, specie il secondo, per dirimere gli ultimi dubbi nei casi di estrema difficoltà d'i., là dove cioè tutte le altre ricerche avranno dato esito negativo.

Identificazione dei rapporti parentali

Identificare i rapporti parentali è un problema che la medicina legale è chiamata a risolvere per lo più in ambito civile per stabilire o escludere una paternità, per escludere uno scambio di neonati in ospedale, e raramente per escludere la possibilità che due fidanzati o sposi possano essere fratellastri.

L'indagine si avvale dello studio delle proprietà gruppistiche del sangue, condizionate soprattutto dalla presenza nei cromosomi di particolari e numerosissimi geni che si trasmettono secondo le leggi dell'ereditarietà mendeliana (v. SANGUIGNI GRUPPI).

Altri marcatori genetici, importantissimi attualmente al fine della ricerca della paternità, talora ancor più dei sistemi dei gruppi sanguigni, sono costituiti dal sistema HLA (v. HLA), dall'aptoglobina (v.), dagli allotipi Gm e Inv delle immunoglobuline (v.), dalla transferrina (v.), dagli enzimi eritrocitari (v. POLIMORFISMI GENETICI).

Data la sua importanza, all'argomento è stata dedicata una voce cui si rinvia (v. PATERNITÀ, RICERCA DELLA). V. anche: APTOGLOBINA (II, 611); GEMELLI (VI, 2289); GENETICA UMANA (VI, 2410); HLA; IMMUNOGLOBULINE; POLIMORFISMI GENETICI; SANGUIGNI GRUPPI; TRANSFERRINA.

Altro elemento utilizzabile, seppure con molti limiti, per l'i. del rapporto parentale, è dato dallo studio di alcuni caratteri morfologici che, secondo anche ricerche scientifiche, hanno una certa ereditarietà, tanto che si osservano, così nei genitori come nei figli, con una frequenza superiore alla media. Si tratta di caratteri poco o per nulla influenzabili dall'ambiente e dall'età, come la forma del cranio, i caratteri del naso e delle orecchie, i caratteri dei disegni papillari, alcune variazioni della forma delle vertebre, etc. Anche caratteri genetici rari, come la brachidattilia o un'emoglobina patologica, presenti nel padre e nel figlio, sono stati usati per apportare prove positive di paternità.

Identificazione di materiali organici

Identificare la natura organica di macchie, peli, frammenti di materia sospetta, è un'indagine medicolegale che si

rende necessaria il più delle volte in sede di sopralluogo o su materiali rinvenuti nel corso dell'ispezione dei luoghi dove si è verificato un fatto che comunque interessi l'autorità giudiziaria, oppure, ancora, su oggetti personali sequestrati nel corso di una perquisizione, o sul corpo stesso, specie le mani, di un soggetto indiziato autore di un fatto delittuoso.

In tema di i. di macchie di sospetta natura ematica, il quesito da risolvere non si limita, per lo più, alla diagnosi generica ma, risolta affermativamente questa, comprende anche la diagnosi di specie, ovverossia se si tratta di sangue umano o di sangue animale, e quindi la diagnosi individuale, cioè la provenienza o meno da un determinato soggetto, nonché la diagnosi regionale, l'epoca alla quale risale la formazione della macchia e la quantità del sangue che ha dato origine alla macchia stessa. Esempi tipici di un'evenienza particolarmente impegnativa, nella quale questa indagine deve essere condotta fino alla soluzione globale, sono: la presenza di tracce di natura ematica su un corpo contundente ritenuto essere il mezzo produttore di lesioni traumatiche, o sulle mani di un indiziato di omicidio, o in un luogo dove si rinvenga un cadavere con lesioni di natura comunque traumatica o dove si abbia ragione di ritenere che possa avere soggiornato un cadavere, o ancora dove si sospetti esservi stata una rissa, oppure dove si ritenga esservi stato un aborto, evenienza quest'ultima che impone la cosiddetta diagnosi regionale, cioè l'i. della provenienza del materiale ematico, proprio per raggiungere la certezza dell'avvenuto aborto o meno.

Sangue

La prima indagine, come detto, riguarda la *diagnosi di natura* della macchia, che deve rispondere al quesito se la macchia in questione è costituita da sangue e si avvale di varie metodiche. Alcune di esse sono prove di orientamento, come quelle chimico-cromatiche basate sulla proprietà che hanno molte sostanze incolori allo stato di riduzione, ad es. una soluzione satura di benzidina in ac. acetico, di assumere un determinato colore in presenza di un perossido, quale l'acqua ossigenata, e di una perossidasi come quella contenuta nel sangue.

Le indagini microcristallografiche hanno invece maggiore valore in quanto specifiche, perché tendono all'evidenziazione dei cristalli di emina e di emocromogeno. Ancora più valide le indagini spettroscopiche e quelle morfologiche; le prime, infatti, utilizzabili anche con scarso materiale da esaminare, come è molto frequente nella pratica medicolegale, sono basate sulla proprietà che hanno l'emoglobina e i suoi derivati di dare spettri caratteristici di assorbimento; le indagini morfologiche a loro volta tendono alla ricerca degli elementi corpuscolari del sangue.

Le ricerche per la *diagnosi di specie* sono quelle immunoematologiche basate sul principio delle reazioni immunitarie, ovverossia la reazione di precipitazione di Ulenhuth-Wassermann, il metodo della deviazione del complemento e il metodo indiretto di Coombs (v. sopra).

La *diagnosi individuale* su macchia si raggiunge attraverso la determinazione del gruppo sanguigno che viene ricercato con indagini condotte sia sulle proprietà isoagglutinanti specifiche del siero, sia sulle proprietà assorbenti specifiche degli agglutinogeni contenuti nelle masse globulari.

Da tenere presente, naturalmente, che non sempre è possibile esprimere una diagnosi individuale, ovverossia riferire una macchia di sangue ad un determinato soggetto, in quanto soltanto l'esclusione di tale rapporto potrà

essere affermata con certezza mentre mai sarà possibile il contrario.

Per quanto riguarda la *diagnosi regionale*, cioè il riconoscimento del distretto vasale dal quale proviene il sangue, si tratta fondamentalmente di accertare una sua provenienza da lesione esterna o dalle vie aeree, da flusso mestruale, da metrorragia abortiva, etc.

Le indagini in questione tendono tutte all'evidenziazione di elementi specifici riferibili agli organi di provenienza. Per il sangue mestruale, ad es., si ricercano cellule dell'epitelio vaginale con la visione microscopica, previa colorazione con ematossilina-eosina o con una colorazione elettiva del glicogeno abbondantemente contenuto in tali cellule. Il sangue abortivo, oltre agli elementi vaginali simili a quelli del sangue mestruale, contiene sempre residui ovarici facilmente riconoscibili per la loro caratteristica morfologia. Epiteli cilindrici ciliati possono ritrovarsi nel sangue di emottisi, mentre in quello di ematemesi la ricerca tende a rintracciare tracce di ac. cloridrico, e nel sangue di emorroidi elementi fecali.

Un problema di difficile soluzione, per le molteplici influenze esercitate dai fattori ambientali, è rappresentato ancora attualmente dalla *diagnosi cronologica* delle macchie di sangue. La temperatura elevata, la luce, l'umidità, la natura del substrato, sono tutti elementi che alterano con il passare del tempo il residuo ematico, sicché i vari metodi d'indagine, basati tutti sulle modificazioni cromatiche e della solubilità della macchia, presentano grossi limiti che non permettono una diagnosi di certezza ma soltanto orientativa. L'indagine cromatica sfrutta la modificazione dal colore rosso del sangue fresco ai colori rosso-bruno, brunastro e grigiastro, tutti passaggi dovuti alla trasformazione dell'emoglobina in metemoglobina e in ematina. Le indagini chimiche, a loro volta, si basano sulla differente solubilità dell'emoglobina e della metemoglobina nei rispetti dell'ematina; quest'ultima infatti non è solubile in acqua distillata mentre le prime due lo sono.

Per esprimere una *diagnosi sulla quantità* del sangue che ha dato origine ad una macchia si usano vari metodi: il metodo colorimetrico, da preferire su macchie recenti e che è basato sul confronto tra il tasso emoglobinico del sangue da analizzare estratto *in toto* o in parte dalla zona macchiata e il tasso emoglobinico di una quantità nota di sangue campione; il metodo di determinazione della sostanza secca, che consiste nello stabilire la differenza di peso tra un substrato con il sangue da esaminare, e un substrato uguale privo di sangue, per poi risalire mediante una formula alla quantità di sangue fresco dalla quale proviene la sostanza secca; il metodo della determinazione del peso specifico, col quale, sciogliendo la macchia in acqua distillata e tenendo conto del peso specifico del sangue, di quello della soluzione ottenuta e della quantità d'acqua impiegata è possibile, con apposito calcolo, risalire alla quantità di sangue che ha dato origine alla macchia; il metodo della determinazione, mediante spettrofotometro, della quantità dell'emocromogeno su estratto acquoso del sangue da esaminare a paragone con quantità note.

Sperma

Per quanto riguarda le indagini da compiere su sospette macchie di sperma, la fluorescenza, alla luce U. V. di un azzurro molto chiaro, può già dare una risposta orientativa. Più probativa è la ricerca microcristallografica diretta ad evidenziare la colina (reazione di Florence) o la spermina (reazione del Barberio); queste reazioni, se non possono considerarsi specifiche in caso di positività, risultante dalla presenza in molti tessuti e liquidi

IDENTIFICAZIONE

organici di cristalli di colina e di spermina, lo sono senz'altro per escludere la presenza di sperma in caso di loro negatività.

Le uniche indagini senza dubbio specifiche sono la visualizzazione degli spermatozoi con colorazione diretta della macchia, e la reazione immunologica con un siero rivolto contro lo sperma umano.

Saliva

Le ricerche da condurre su sospette tracce di saliva tendono a mettere in evidenza il solfocianato potassico, sostanza caratteristica della saliva umana, o altre sostanze comunque non presenti in differenti liquidi organici come la ptialina e la mucina. Notevole importanza hanno le indagini gruppосpecifiche per la chiara identificabilità, nella saliva, degli agglutinogeni e delle agglutinine.

Secrezioni nasali, espettorato, pus, urina, feci, meconio, vernice caseosa

Sulle macchie di sospette secrezioni nasali si possono trovare cellule epiteliali cilindriche e prismatiche; sull'espettorato epitelio cilindrici e flora batterica comune; su macchie di sospetto pus le cellule caratteristiche di esso; su macchie di urina si possono trovare cellule provenienti dall'epitelio delle vie urinarie o forme cristalline di ac. urico e di urati; nelle feci i resti alimentari con i residui dei secreti delle ghiandole e cellule epiteliali del tubo digerente, la stercolina; sul meconio i corpuscoli tipici di questo liquido; sulla vernice caseosa la lanugine fetale.

Peli

Di maggiore interesse, per la frequenza dell'indagine, è l'i. di formazioni pilifere. Il rinvenimento, infatti, di peli staccati dal corpo può occorrere in molte circostanze di interesse penale e civile. In tali casi occorre anzitutto stabilire se si tratti veramente di una formazione pilifera o di fibre e filamenti vegetali o di altra natura, quindi la specie di appartenenza, l'appartenenza o meno a un determinato individuo e infine la regione corporea da cui proviene.

Per la *diagnosi generica* il metodo più idoneo è quello morfologico per mezzo dell'esame microscopico, su sezione longitudinale del pelo dopo sgrassamento, alla ricerca dei tre caratteristici strati concentrici: la cuticola, la corticale, la midollare.

La *diagnosi di specie* si può raggiungere con il controllo microscopico dell'indice midollare, cioè del rapporto tra il diametro del pelo e quello della midollare, proporzione molto elevata negli animali rispetto all'uomo; della minor grandezza, nel pelo umano, delle bollicine di aria, delle granulazioni di pigmento e delle scaglie della corticale.

Notevoli difficoltà, spesso insuperabili, s'incontrano nella *diagnosi individuale*, per la quale sono stati proposti vari metodi d'indagine che tengono conto a paragone del colore, dello spessore, della compattezza maggiore o minore della sostanza midollare, dell'indice midollare, e che però non hanno dimostrato una specificità assoluta ma soltanto la possibilità di avvicinarsi ad essa, e quindi non consentono di esprimere un giudizio di certezza. Frequentemente, nella diagnosi individuale, può essere utile perlomeno identificare il sesso, ma anche in questo senso le ricerche basate sul colore, sulla maggiore grossezza delle formazioni pilifere del maschio, sull'assenza di midollare in lunghi tratti del pelo femminile, si sono rivelate di scarsa utilità pratica perché consentono soltanto giudizi di maggiore o minore probabilità.

L'avvento delle moderne metodiche di indagine im-

munoematica ha consentito di realizzare una sicura i. gruppосpecifica sulle formazioni pilifere umane. Con tecniche di agglutinazione mista e di assorbimento o di assorbimento-inibizione si possono identificare le proprietà A e B. Si hanno risultati costanti anche impiegando piccole quantità di materiale o addirittura un'unica formazione. È dimostrato che le sostanze gruppосpecifiche sono localizzate nell'intima struttura dei capelli, sicché con una polverizzazione finissima o una estrazione chimica si riesce a liberare gli agglutinogeni idrosolubili permettendone il contatto con le rispettive agglutinine.

La *diagnosi regionale* è in genere soltanto indicativa in quanto basata su elementi vaghi: le formazioni pilifere corte sono più facilmente ciglia e sopracciglia o peli delle ascelle, che però presentano l'apice sfibrato; i peli della barba hanno un diametro maggiore e midollare più abbondante, etc.

Di un certo interesse sono, infine, le indagini microscopiche per distinguere un pelo tagliato, un pelo caduto da uno strappato, un pelo contuso, un pelo reciso parzialmente.

Tessuti

Non è infrequente nella pratica medicolegale dover esaminare del materiale solido, che non siano peli, di sospetta natura organica. Il più delle volte si tratta di frammenti di cute o di grasso sottocutaneo, che possono essere reperiti in occasione di incidenti stradali o dopo una colluttazione; in questi casi l'indagine non presenta particolari difficoltà sia per la diagnosi di specie che per quella individuale in quanto, per lo più, il materiale da esaminare è fresco. Altre volte, invece, si tratta d'indagare su frammenti alterati dal tempo, e allora i risultati degli esami saranno in genere di nessuna o scarsa utilità se nulla ha potuto arrestare i processi putrefattivi, mentre risposte a volte sorprendenti si possono avere su tessuti essiccati, fino ad evidenziare, anche se con le più varie metacromasie, la tipica morfologia del tessuto sottocutaneo e di varie strutture.

Bibliografia

- Andreoli C., *Gazz. Sanit.*, 1960, 4/5, 176.
Angelini Rota M., *Zacchia*, 1960, 35, 320.
Bader L., Canuto G., *Arch. Antropol. Criminol.*, 1930, 50, 232.
Boyde A., *Proc. Int. Meeting Forensic Med. Pathol. Toxicol.*, London, 1963.
Carella A., *Zacchia*, 1953, 28, 156.
Carlizza L., *La ricerca cromosomica nelle malformazioni congenite di interesse medico-sociale*, 1968, Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma.
Celesti R. et al., *Med. Leg. Assic.*, 1961, 16, 401.
Dérobert L., *Ann. Méd. Lég.*, 1960, 40, 557.
Durante F., Marchiori A. et al., *Identificazione di vittime di disastro aereo, Congr. jugoslavo di medicina legale*, 1968, 25-29 aprile, Abbazia.
Euler, *Dtsch. Zahnärztl. Wochenschr.*, 1940, 43, 393.
Fatte A. V. et al., *Med. Sci. Law.*, 1969, 9, 27.
Frache G., Carella E. et al., *Riv. Med. Aeronaut.*, 1954, 17, 163.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1970, 7 ed., CAS, Roma.
Gerin C., Carella A. et al., *Zacchia*, 1965, 40, 1.
Gerin C. et al., *Les méthodes histologiques en médecine légale. - Actes XXX Congrès international de médecine légale et sociale de langue française*, 1965, 3-7 Mai, Coimbra.
Gustafson A. G., *Acta Odontol. Scand.*, 1961, 2.
Haba K. et al., *Acta Criminol. Jp.*, 1970, 36, 192.
Kerley E. R., *Forensic Sci.*, 1972, 17, 349.
Kernbach M., *Cartea Romaneasca*, Cluj, 1925.
Marnoux J. P., *Méd. Lég. Dom. Corp.*, 1971, 4, 35.
Murcia Garcia A., *An. Univ. Valencia*, 1963-964, 3, 37.
Neiss A., *Röntgenidentifikation*, 1968, Thieme, Stuttgart.
Palmieri M. V., *Medicina forense*, 1958, Morano, Napoli.
Polson C. J., *The Essentials of Forensic Medicine*, 1955, English Univ. Press, London.

FAUSTINO DURANTE

IDIOSINCRASIA

F. *idiosyncrasie*. - I. *idiosyncrasy*. - T. *Idiosynkrasie*; *Ueberempfindlichkeit*. - S. *idiosincrasia*.

Termine già usato per indicare una condizione di esagerata reattività di alcuni individui all'introduzione (per via orale o parenterale), o anche al semplice contatto, di sostanze, per lo più cibi o medicinali, ben tollerate dalla maggioranza degli individui normali.

L'enorme sviluppo delle conoscenze immunologiche verificatosi in epoca relativamente recente ha rivelato che alla base di molte forme già definite di idiosincrasia alimentare o medicamentosa esiste un meccanismo immunologico e che tali forme sono riconducibili a manifestazioni di «allergia» (v.) e di «atopia» (v.). Tra le sostanze alimentari più frequentemente in causa si ricordano: latte vaccino, albume d'uovo, certa frutta (fragole, lamponi), crostacei, pesci. Tra i medicinali: penicilline, streptomina, sulfamidici, barbiturici, Aspirina^A.

Esistono, tuttavia, anche forme di intolleranza alimentare che non sono mediate da meccanismi immunologici; ad es., l'intolleranza al glutine di grano che si ha nel morbo celiaco (v. GEE E HERTER, MALATTIA DI) è dovuta a deficienza di un'endopeptidasi specifica, mentre l'intolleranza al latte può essere anche dovuta a deficienza di una disaccaridasi intestinale specifica. È a queste forme e ad altre a patogenesi non ancora nota, ma alla cui base non sia dimostrabile un meccanismo immunologico, che a nostro parere deve essere riservato il termine i.

Nel campo dei medicinali, in una classificazione delle reazioni ai farmaci fatta da Brown (1955) e largamente accettata, si parla di intolleranza quando l'azione di un farmaco è qualitativamente normale ma quantitativamente esagerata; di i. quando, invece, l'azione di un farmaco è qualitativamente anormale, non corrispondente cioè alla sua abituale attività farmacologica.

V. anche: IPERSENSIBILITÀ.

Bibliografia

Boyd W. C., *Fundamentals of Immunology*, 1966, 4 ed., Interscience, New York.
Brown E. A., *J.A.M.A.*, 1955, 157, 814.
Samter M., *Immunological Diseases*, 1979, 3 ed., Little, Brown, Boston.

RED.

IDIOZIA

F. *idiotie*. - I. *idiocy*. - T. *Idiotie*. - S. *idiocia*.

Il termine idiozia è stato usato per indicare le insufficienze mentali gravi, cioè quelle forme che, secondo la classificazione dell'OMS, mostrerebbero un quoziente intellettuale (Q. I.) inferiore a 25. Nella fascia da 25 a 50 si situerebbe l'imbecille.

Va però ricordato subito che la classificazione legata alla situazione intellettuale ha una certa utilità solo se correlata ad una classificazione pedagogico-sociale (legata al concetto, relativo, di *recuperabilità*).

L'idiotia, oltre ad essere per definizione un grave insufficiente mentale, presenta molto spesso marcati deficit neurologici, ad es. emiplegie, coreo-ateosi, strabismo, come conseguenza di gravi danni più o meno estesi del sistema nervoso. Sono queste cerebropatie, più o meno diffuse, a provocare la grave alterazione dello sviluppo psicomotorio, fin dai primi tempi di vita.

Tutti i diversi aspetti dell'attività mentale risultano profondamente alterati, anche se spesso in misura non eguale. Il linguaggio può mancare del tutto o essere ridotto a semplici suoni inarticolati, a mugolii, a pochi fonemi;

la scolarizzazione non è possibile né vi sono realistiche prospettive di recuperabilità, a meno che non si accetti, con Mastrangelo (1975), il concetto che la raggiunta recuperabilità possa anche significare qui il solo controllo degli sfinteri.

Bencini Bariatti (1972) e A. Giordano (1972) hanno mostrato che, con tecniche particolari, si possono ottenere, negli idioti e negli imbecilli gravi, condizionamenti verso attività pratiche molto elementari.

La personalità dell'idiotia è estremamente infantile, ipoevoluta, anzi spesso non si può parlare che di una vita esclusivamente vegetativa; l'instabilità psicomotoria è sempre di alto grado e si accompagna spesso a violente crisi di agitazione oppure a continui movimenti iterativi, più o meno semplici: ad es., dondolamenti del capo o del corpo, saltelli, etc.

Per un ulteriore approfondimento dei diversi aspetti psicologici e pedagogico-sociali si rinvia alle voci DEFICITARIE INTELLETTIVE SINDROMI E OLIGOFRENIE.

Qui va ricordato che, mentre un ritardo mentale lieve può essere dovuto a condizioni ambientali, socioculturali, socioeconomiche (si parla di una vera e propria ecologia psicologica), l'i., come ogni altro stato d'insufficienza mentale grave, è sempre provocata da lesioni del S.N.C.; tali lesioni risalgono ad un'età molto precoce, e si può dimostrare anche l'esistenza di un fattore genetico (O' Connor, 1970).

L'i., come quadro clinico, fa parte di diverse malattie: si ritrova molto spesso in certe forme di oligofrenia dismetabolica (ad es., l'i. amaurotica), nelle forme più gravi di mongolismo (v. DOWN, SINDROME DI), in alcune embriopatie (v. EMBRIOPATIE E FETOPATIE), nei gravi traumi da parto, con o senza epilessia. In verità, quasi tutti gli oligofrenici gravi sono dei cerebropatici.

Nelle forme meno gravi di i. (con Q. I. intorno a 25 o anche lievemente superiore a questo livello, cioè al limite con l'imbecillità o, più propriamente, con l'insufficienza mentale di grado medio) i deficit neurologici possono essere meno evidenti e il linguaggio, pur poverissimo, consente un certo tipo di approccio, con qualche minima possibilità di apprendimento (sia scolastico che manuale, specie ripetitivo).

In questa fascia superiore della grave insufficienza mentale sono molto evidenti l'emotività e l'instabilità e qui si può scorgere più facilmente l'influenza (positiva o negativa) dell'ambiente familiare e sociale (Tredgold e Soddy, 1970).

L'esperienza clinica e gli attuali orientamenti di studio portano a ritenere che non vi sia una regolare corrispondenza fra gravità dei sintomi e gravità delle lesioni cerebrali; in altri termini, anche nell'i. (come, e ben più, nelle altre forme d'insufficienza mentale) la situazione organica è soltanto uno dei vari fattori che strutturano la personalità.

Ciò è di ovvia importanza per i progetti terapeutici pluridimensionali di *équipe*, anche perché questi soggetti dovranno comunque vivere in condizione protetta, essendo incapaci di condurre una vita indipendente.

Bibliografia

Bencini Bariatti M. A., *Atti V Congr. Naz. Neuropsichiatria Infantile*, II, 1972, Taormina.
Carter C. H., *Mental Retardation Syndromes*, 1966, Thomas, Springfield.
Fazio A., *Gli esclusi*, 1972, L'Ariete, Milano.
Giordano A., *Atti V Congr. Naz. Neuropsichiatria Infantile*, II, 1972, Taormina.
Kirman B. H., *The Mentally Handicapped Child*, 1972, Nelson, London.
Mastrangelo G., *Manuale di neuropsichiatria infantile*, 1975, Pensiero Scientifico, Roma.

IDIOZIA

Newson J., Newson E., *Handicapped Children and Their Families*, 1967, Univ. Press, Nottingham.
Tredgold H. F., Soddy K., *Mental Retardation*, 1970, Baillière-Tindall, London.
Venuti G., Montobbio E., *Minerva Med. Psicol.*, 1969, 4, 127.
Woods G. F., *Il bambino handicappato*, 1977, Pensiero Scientifico, Roma.

BRUNO CALLIERI

IDIOZIA AMAUROTICA FAMILIARE: v. GANGLIOSIDOSI (VI, 2120); OLIGOFRENIE.

IDOSSURIDINA: v. IODODESOSSIURIDINA.

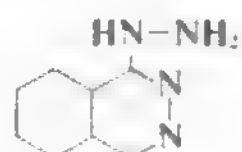
IDRALAZINA E DERIVATI

F. *hydralazine et ses dérivés*. - 1. *hydralazine and its derivatives*. - 2. *Hydralazin und Hydrazinophthalazinverbindungen*. - 3. *hidralacina y sus derivados*.

L'idralazina (idrazinofthalazina, N.R.: Apresolina) è un farmaco ad azione ipotensiva, capace cioè di abbassare la pressione sanguigna. L'uso terapeutico è quasi sempre rivolto a fare diminuire uno stato ipertensivo, vale a dire una pressione patologicamente elevata. In terapia vengono attualmente utilizzati soltanto due prodotti di questa serie, quello già citato e un suo derivato, la diidrazinofthalazina (N.R.: Nepresol). Praticamente hanno entrambi gli stessi effetti.

Altri farmaci, derivati dalle ftalazine o dalle piridazine, sono attualmente in fase di studio, ma non ancora introdotti in terapia; si può già dire, comunque, che hanno lo stesso meccanismo d'azione, che sono notevolmente più attivi e meno tossici.

L'i. ha la seguente formula di struttura:



Viene generalmente utilizzato il cloridrato, che si presenta sotto forma di polvere cristallina bianca, con un sapore salino amaro. È molto solubile in acqua.

La principale attività farmacologica dell'i. si evidenzia a livello dell'apparato cardiovascolare. Sia negli animali di laboratorio che nell'uomo, dosi appropriate del farmaco diminuiscono la pressione arteriosa, più la diastolica della sistolica, e le resistenze vascolari periferiche, mentre aumentano la frequenza cardiaca, la gittata pulsatoria e il volume minuto. Tali effetti s'instaurano con una certa lentezza (ca. 15 min), anche in caso di somministrazione per via venosa, e durano per lungo tempo. Si potrebbe supporre che il farmaco agisca dopo trasformazione metabolica.

La diminuzione delle resistenze periferiche è stata dimostrata in molti distretti, come quello splancnico, femorale, coronarico, cerebrale, renale, etc. L'aumento della frequenza cardiaca è presumibilmente dovuto ad una stimolazione simpatica, dato che può essere inibito dai ganglioplegici, dalla simpatectomia e dagli agenti bloccanti i recettori β -adrenergici.

Il meccanismo d'azione dell'i. è complesso e non ancora del tutto chiarito. L'ipotensione da essa provocata è in parte di origine centrale (depressione dei centri mesodiencefalici regolatori della pressione), in parte periferica (azione rilasciante diretta sui muscoli vascolari, in primo luogo a livello delle arteriole). L'i. inibisce anche parecchi sistemi enzimatici, come la DOPA-decarbossilasi e l'istidina-decarbossilasi, interferisce con l'azione della renina e dell'angiotensina, blocca o inverte l'ipertensione da

noradrenalina e adrenalina rispettivamente. Non è da dimenticare, infine, la vasodilatazione specifica a livello renale.

L'i. è assorbita molto bene dal tratto gastroenterico; il rapporto dose-effetto fra somministrazione orale e parenterale è vicino all'unità. Il livello ematico massimo si raggiunge dopo 3-4 h dalla somministrazione ■ soltanto piccole quantità si ritrovano dopo 24 h. Poco si sa sull'esatto metabolismo del prodotto: sembra che la maggior parte di esso sia metabolizzato (idrossilazione) o coniugato (glicuronazione e N-acetilazione) e rapidamente escreto. Solo piccole quantità vengono eliminate immodificate.

L'i. viene presentata sotto forma di compresse, da somministrare per via orale, dosate 10 - 25 - 50 - 100 mg, e di fiale da 20 mg da iniettare per via venosa o intramuscolare. Le dosi medie consigliate sono comprese fra 40 e 200 mg/die.

Gli effetti collaterali imputabili all'uso di questo farmaco consistono in cefalea, tachicardia, anoressia e nausea, vomito e diarrea. Si possono ancora osservare: congestione nasale, lacrimazione, congiuntivite, parestesie, edemi, stordimento, tremori e crampi muscolari. Questi effetti sono meno appariscenti quando il dosaggio viene aumentato gradualmente. La stimolazione miocardica è uno dei disturbi accusati più frequentemente; questa azione può scatenare attacchi di angina con i relativi segni di ischemia cardiaca. Per questo motivo il prodotto è controindicato nei sofferenti di malattie alle arterie coronarie. La somministrazione cronica di dosi elevate di i. (400 mg e oltre al giorno) può portare alla comparsa di manifestazioni simili all'artrite reumatoide o ■ una forma di lupus eritematoso disseminato. Tali forme regrediscono con la sospensione del trattamento, ma a volte richiedono l'uso di una terapia adeguata anche per lungo tempo. In alcuni pazienti sono state trovate nel sangue cellule L.E. (tipiche del lupus eritematoso), pur con decorso asintomatico della forma morbosa.

L'i. viene impiegata in tutte le forme d'ipertensione arteriosa, anche se gli effetti collaterali descritti ne hanno fatto limitare l'uso. Tale limitazione deve essere intesa all'impiego del farmaco da solo, essendo l'i. associata con altri prodotti utilissima nella pratica terapeutica. Le associazioni più usate sono con diuretici, con reserpina ■ con agenti β -bloccanti. È possibile così ridurre il dosaggio di i., diminuendo o facendo scomparire gli effetti collaterali descritti e soprattutto quello più fastidioso che è la tachicardia.

Bibliografia

Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, 5 ed., McMillan, New York.
Martindale - *The Extra Pharmacopoeia*, 1977, 27 ed., The Pharmaceutical Press, London.

CARLO CARPI

IDRARGIRISMO

[der. modernamente dal lat. *hydrargyrum*, che è il gr. *hydrargyros* 'mercurio', letteralm. 'argento acqueo']. - 1. *hydrargyrisme*; *hydrargyrie*. - 2. *hydrargyrism*; *hydrargyria*; *mercurialism*. - 3. *Hydrargyrose*; *Mercurialismus*. - 4. *hidrargiria*.

S'intende per idrargirismo l'intossicazione cronica da mercurio (Hg) e suoi composti (v. MERCURIO).

Il principale rischio di i. è rappresentato oggi dall'esposizione professionale. Espongono a Hg elementare e a polveri di suoi sali inorganici gli impianti di cloro-soda, l'industria estrattiva (non solo di minerali di Hg), la produzione di strumenti di misura (termometri, sfigmometri,

vetreria graduata, etc.) e di apparecchiature elettriche (batterie, bulbi fluorescenti, interruttori), la produzione e l'impiego di vernici, di esplosivi (fulminato di Hg), la produzione del feltro e dei cappelli di feltro (di qui il vecchio detto «matto come un cappellaio», e il noto personaggio del libro «Alice nel Paese delle Meraviglie»). Espongono a Hg organico l'industria della polpa del legno e della carta (fenil-Hg) e la produzione e l'uso di antiparassitari agricoli (composti alchilmercurici).

L'uso in agricoltura di prodotti contenenti Hg è stato proibito in Italia (D.M. 9 ottobre 1972) ed è oggi sottoposto a restrizioni in molti paesi. L'esposizione a Hg, amalgame e composti è considerata dalla legge italiana come potenziale causa di malattia professionale (n. 2 della tabella allegata al DPR n. 482 del 9 giugno 1975) e così è in molti altri paesi.

La principale fonte di assunzione di Hg da parte delle persone non professionalmente esposte è il cibo, e in particolare i prodotti ittici e derivati. Si tratta in questo caso prevalentemente di Hg organico: infatti è sotto questa forma che il Hg entra a far parte di catene alimentari, a partire da prodotti Hg-organici industriali diffusi nell'ambiente, ovvero a partire dal metil-Hg che si forma da Hg inorganico nei sedimenti delle acque, anche in questo caso in seguito a inquinamento di origine industriale.

Hg è presente nella crosta terrestre, e di qui evapora nell'aria e passa nelle acque interne e nei mari, anche indipendentemente dalle attività umane; tuttavia l'incidenza di queste attività è ovviamente concentrata in certi siti, e quindi è qui che si possono raggiungere livelli di pericolo. L'estrazione mondiale di Hg è attualmente intorno alle 10.000 t annue; in seguito ai suoi molteplici usi esso finisce per la maggior parte nell'ambiente. Anche altre attività umane, pur non intenzionalmente dirette all'uso di Hg, ne provocano notevoli immissioni nell'ambiente, ad es. il consumo di combustibili fossili, la produzione dell'acciaio, del cemento, dei fosfati, l'estrazione di metalli.

Questa forma di esposizione ha dato luogo a una sindrome ben descritta da diversi AA. giapponesi (*malattia di Minamata*, dalla omonima baia), in popolazioni rivierasche, consumatrici di prodotti ittici provenienti da acque con forte contaminazione di origine industriale. Tragici episodi d'intossicazione cronica alimentare da composti Hg-organici si sono avuti anche in seguito al consumo di grani (o derivati) trattati con questi composti a scopo antiparassitario e destinati alla semina (ad es. i 6000 casi, di cui più di 500 mortali, occorsi nel 1971 e 1972 in Iraq), ovvero in seguito al consumo di carni di suini alimentati con queste derrate.

Piuttosto rari sono al giorno d'oggi i casi di i. di origine medicamentosa.

Vie d'introduzione e metabolismo del Hg

Il Hg allo stato di elemento, essendo volatile, può essere facilmente introdotto nell'organismo: in questo caso ca. l'80% viene trattenuto. Quanto all'assorbimento di Hg attraverso il canale alimentare, esso è generalmente considerato minimo per il Hg metallico, del 15% ca. per i sali inorganici, dell'80% ca. nel caso dei composti organici. Sia nella forma inorganica che in quella organica esso penetra anche per via cutanea. L'eliminazione di Hg nella maggior parte delle sue forme avviene attraverso le urine e le feci; per il metil-Hg è noto il tempo di dimezzamento nell'organismo: ca. 70 giorni. Il Hg e i suoi composti passano rapidamente attraverso la barriera placentare: ciò è stato ben documentato mediante esperimenti su animali nel caso del Hg inorganico, e attraverso osservazioni sull'uomo nel caso del metil-Hg; quest'ultimo passa

anche nel latte materno. Il ritrovamento di Hg nei capelli rappresenta un buon indice di esposizione.

Sintomatologia

Nel trattare i sintomi dell'i. occorre distinguere fra l'intossicazione cronica da Hg elementare o da sali inorganici, e quella dovuta ai suoi composti organici: le due forme sono infatti notevolmente diverse. Ognuno dei due quadri clinici è riproducibile in animali da esperimento.

L'intossicazione cronica da Hg inorganico (che, come si è detto, è dovuta oggi prevalentemente a esposizione professionale) è caratterizzata nelle fasi iniziali da sintomi generali aspecifici come anoressia, perdita di peso, e da una sindrome chiamata «astenico-vegetativa» o «micromercurialismo». Si tratta di sintomi psichici come diminuita produttività, aumentata irritabilità e faticabilità, insonnia, perdita di memoria, perdita di fiducia in sé stessi, fino a una vera e propria depressione.

Le fasi successive sono caratterizzate dalla comparsa del *tremore mercuriale* e dell'*eretismo mercuriale*. Quanto al primo, si tratta di fini tremori muscolari interrotti ogni tanto da movimenti più grossolani; interessano di solito le dita, le labbra, e sono visibili a carico delle palpebre chiuse e della lingua protrusa; il tremore è intenzionale, cessa durante il sonno; recede gradualmente dopo la cessazione dell'esposizione. La classica sindrome dell'*eretismo mercuriale*, descritta per la prima volta da Kussmaul nel 1861, è caratterizzata da un cambiamento nel comportamento e nella personalità, con perdita di memoria, insonnia, incapacità di autocontrollo, irritabilità ed eccitabilità, ovvero timidezza, ansietà, perdita di fiducia, sonnolenza, depressione. Per quel che riguarda altri apparati all'infuori del sistema nervoso, in casi eccezionali si osserva una forma nefrosica benigna con proteinuria. La deposizione di Hg sulla superficie anteriore del cristallino, più che un sintomo, è considerata un segno di esposizione.

In passato, in corrispondenza con fortissime esposizioni, si osservavano anche sintomi a carico della mucosa orale. I tremori arrivavano fino a interessare tutti e quattro gli arti con scatti e salti irrefrenabili, mentre fra i sintomi psichici si osservavano episodi di delirio con allucinazioni.

Studi epidemiologici sulla esposizione professionale a vapori di Hg indicano che i classici sintomi dell'i. compaiono generalmente in seguito a esposizioni ripetute a concentrazioni (medie ponderate) nell'ambiente di lavoro superiori a 0,1 mg/m³ di aria; questo è infatti il limite massimo prescritto negli U.S.A. per legge. Tuttavia anche al disotto di questo limite sono stati descritti anoressia e «micromercurialismo».

Quanto al Hg organico, i sintomi sono sostanzialmente gli stessi, che si tratti di assunzioni ripetute oppure singole; ciò è facilmente spiegabile con la sua alta capacità di accumulo nell'organismo. Caratteristico è il lungo periodo di latenza (settimane o mesi) fra l'esposizione (anche singola) e la comparsa dei sintomi. I sintomi meglio studiati sono quelli conseguenti all'assunzione di metil-Hg (*malattia di Minamata*). I casi più lievi presentano solamente parestesie (che interessano più frequentemente la parte distale delle estremità, la lingua, le zone periorali), leggeri tremori e qualche segno di atassia. I casi di media gravità presentano disturbi dell'udito, restringimento concentrico dei campi visivi («visione a tunnel»), sintomi neurovegetativi, sintomi extrapiramidali, disturbi mentali e paresi. I casi più gravi vanno incontro a tetraplegia, perdita totale della vista e dell'udito, afasia. I sintomi dell'intossicazione da etil-Hg sono abbastanza simili.

Sia il metil- che l'etil-Hg danno luogo a intossicazione prenatale, con gravi deficit mentali e neurologici dei nati; il feto è anzi assai più sensibile che la madre.

Per il metil-Hg (meglio studiato) si considera che negli individui più sensibili qualche sintomo (parestesie) compaia già con un'assunzione giornaliera per un lungo periodo fra 3 e 7 µg/kg al giorno. Queste cifre (importanti per i calcoli su cui basare la normativa sui livelli ammissibili nei prodotti alimentari) tuttavia non tengono conto del danno prenatale, né del danno genetico, la cui possibilità è stata dimostrata da esperimenti su animali.

Terapia

La terapia è volta principalmente a ridurre la quantità di Hg fissata nei tessuti *a)* formando con esso complessi meno attivi, *b)* facilitando la sua escrezione. Il 2,3-dimercaptopropanolo (o BAL), proposto sulla base del meccanismo *a)*, allevia i sintomi d'intossicazione da sali inorganici, ma non è efficace in quella da vapori di Hg (in questo caso è preferibile il 2,3-dimercaptopropansulfonato o Unithiol), ed è controindicato nell'intossicazione da Hg organico. Sul meccanismo *b)* si fonda l'uso delle penicillamine (D-penicillamina e N-acetil-DL-penicillamina); esse sono meno tossiche dei composti ditiolici sopra menzionati e sono probabilmente efficaci anche nell'intossicazione da Hg organico, purché somministrate immediatamente dopo l'esposizione. Altre forme di terapia sono allo studio.

Bibliografia

- Clarkson T. W., *Crit. Rev. Toxicol.*, 1972, 1, 203.
 Friberg L., Vostal J., *Mercury in the Environment - a Toxicological and Epidemiological Appraisal*, 1972, The Chemical Rubber, Cleveland.
 Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, Macmillan, New York.
 International Labour Office, *Occupational Health and Safety*, 1972, Geneva.
 World Health Organization, *Environmental Health Criteria, 1, Mercury*, 1976, Geneva.

NORA FRONTALI

IDRARTRO

[comp. modernamente del gr. *hydro-* e *hydo-* cfr. *hýdōr* 'acqua' e *arthron* 'articolazione']. - F. *hydarthrose*. - I. *hydrarthrosis*. - T. *Hydarthros*; *Gelenkwassersucht*. - S. *hidrartrosis*; *hidrartros*.

Per *idrartro* (o *idartro*; scorretta, invece, la forma comune: *idrarto*) s'intende la raccolta sierosa in un'articolazione. Non si tratta di un'entità morbosa, ma di un sintomo delle più svariate affezioni articolari.

La caratteristica della raccolta è basata non sui caratteri chimici o biologici, ma sul carattere fisico del liquido: un liquido, come dice il nome, idrosimile, quindi d'aspetto chiaro e sieroso.

Infatti il liquido può essere un trasudato o un essudato. Un essudato quando si tratta di un'affezione infiammatoria, un trasudato nelle altre affezioni, soprattutto quelle di origine irritativa o meccanica.

In queste ultime il liquido è destinato a conservare i suoi caratteri fisici di liquido sieroso; nelle affezioni infiammatorie questi caratteri possono successivamente andare incontro a trasformazioni.

Tra gli i. di origine irritativa e meccanica noi annoveriamo: quelli secondari a traumatismi endoarticolari; quelli dovuti all'azione irritativa di neoformazioni benigne endoarticolari, quali le villosità sinoviali, i lipomi arborescenti, le escrescenze condromatose, etc.; quelli dovuti a corpi liberi endoarticolari di qualsiasi origine

prodotti, ad es., da rotture di menischi, distacco di sequestri osteocondritici, da blocchetti di osteocondromatosi, di iperostosi marginali, di distacchi traumatici parcellari, etc.

Questi i. hanno la caratteristica di subire intermittenze: periodi di aggravamento in date circostanze, quali un eccessivo lavoro articolare, blocchi dell'articolazione, etc.

Anche le incongruenze articolari dovute a malformazioni epifisarie e iuxtaepifisarie e le lussazioni abituali possono determinare un versamento sieroso endoarticolare di origine meccanica.

La causa più classica di i. è la tbc.

L'artrite sierosa è la forma anatomica più benigna della tbc delle articolazioni. Si tratterebbe di una localizzazione del processo esclusivamente alla membrana capsulo-sinoviale, la quale può andare incontro a notevoli ispessimenti, senza però subire la trasformazione fungosa.

Però un i., per un certo periodo di tempo, può costituire il primo stadio di un'affezione tubercolare a decorso anatomico e clinico più grave (artrite fungosa, piartro). Il semplice i. è un'affezione dell'età giovanile, va soggetto a remissioni, dà scarsi disturbi funzionali e può guarire senza conseguenze. Non sempre, però, la natura tubercolare dell'affezione può venire dimostrata. Anche la sifilide è una causa classica di i. L'i. sifilitico, osservato anche nella lue ereditaria, è però descritto più spesso nel III stadio (idrope sifilitica cronica di Beitzke). Spesso bilaterale, soprattutto nel ginocchio, dà scarsissimi disturbi funzionali; non dolente; è discretamente influenzato da cure antiluetiche, che devono essere energiche e prolungate.

Fra le localizzazioni infiammatorie articolari acute che possono dar luogo ad un versamento esclusivamente sieroso è da ricordare la blenorragia. Questi i., dopo un'insorgenza acuta e anche discretamente dolorosa, possono cronicizzarsi per lunghi mesi senza arrecare sensibili disturbi all'ammalato.

Accanto a questi i. da cause a stretta localizzazione endoarticolare si possono annoverare i cosiddetti i. di vicinanza, dovuti, come dice il nome, a cause risiedenti in vicinanza dell'articolazione.

Queste cause possono essere rappresentate da processi infiammatori a sede metafisaria, soprattutto osteomielitici, oppure da lesioni traumatiche della stessa regione.

Grandi versamenti sierosi endoarticolari possono riscontrarsi in certe artropatie nervose, quali quelle da tabe e da siringomielia. Ma siccome essi sono sempre associati a gravi distruzioni ossee e capsulolegamentose, l'i. in sé, come entità anche solo sintomatica, passa in seconda linea.

Così pure di secondaria importanza, sotto tutti i rapporti, sono i versamenti sierosi endoarticolari che si possono verificare durante il decorso di malattie acute (febbre tifoide, meningite, scarlattina, etc.).

Tutti gli i. hanno come manifestazioni cliniche comuni quelle dovute alla presenza di un versamento endoarticolare: variazioni nell'aspetto morfologico della regione; fluttuazione; riduzione e modificazioni della mobilità articolare; atteggiamento particolare dell'articolazione.

Se per le articolazioni superficiali, quale, ad es., il ginocchio, tutti questi segni sono clinicamente rilevabili, per le articolazioni profonde, quale, ad es., l'anca, le modificazioni dell'aspetto della regione e la fluttuazione possono fornire dati ben poco apprezzabili e bisognerà contare soltanto sui segni funzionali e su certi atteggiamenti delle articolazioni (posizioni del Bonnet).

Naturalmente, l'evidenza di tutti questi segni è proporzionata all'entità del versamento e anche allo spessore individuale delle parti molli periarticolari.

Il mezzo diagnostico più sicuro è dato dall'artrocentesi. L'esame del liquido estratto dirà poi se si tratti di un essudato o di un trasudato.

La *diagnosi* etiologica del versamento generalmente non suole presentare difficoltà per le forme di i. sopra menzionate. L'anamnesi, che informerà su eventuali pregressi traumatismi e sul susseguente decorso dell'accidente (comparsa del versamento, blocchi articolari, etc.), nonché sulla presenza o meno di particolari tare familiari o malattie pregresse; l'esame clinico accurato che può rivelare segni inconfondibili della malattia base; il sussidio radiologico; le ricerche di laboratorio, sia citologiche che sierologiche e batteriologiche; eventualmente la biopsia e l'esame istologico, costituiscono un complesso di reperti che, ciascuno per suo conto, o variamente riferiti l'uno all'altro, possono fornire dati preziosi per la diagnosi etiologica dell'i.

La *prognosi* è, naturalmente, in rapporto con la natura dell'affezione causa del versamento e con i mezzi terapeutici di cui disponiamo.

La *terapia* consiste in cure specifiche generali e cure ortopediche e chirurgiche locali. Così, per i versamenti di origine irritativa e meccanica si praticherà l'artrocentesi e l'immobilizzazione per un certo periodo; l'allontanamento operatorio delle cause di irritazione (asportazione del menisco rotto, dei corpi liberi, di vegetazioni endoarticolari, le plastiche legamentose capsulari); le rettificazioni scheletriche, etc.

Gli i. tubercolari, oltre alle ben note cure ortopediche e climatiche, possono trarre notevole giovamento dal trattamento locale e generale coi farmaci antitubercolari.

Per gli i. sifilitici, naturalmente, è indicata la cura specifica della malattia; tenendo però presente la necessità di un trattamento tenace e prolungato. Per i versamenti blenorragici si effettuerà il trattamento antibiotico locale e generale.

Per gli i. di vicinanza bisognerà trattare convenientemente il vicino focolaio originario. Immobilizzazione della distorsione; corretta riduzione della frattura; apertura e allontanamento del focolaio infiammatorio iuxtaarticolare.

Ci troviamo disarmati dinanzi agli i. delle cosiddette artropatie nervose.

Un sussidio operatorio che dovrebbe essere più largamente impiegato negli i. cronici ribelli, di qualsiasi natura essi siano, quando l'anatomia topografica della regione lo consenta (ad es. il ginocchio), può essere rappresentato dalla sinoviostomia sottocutanea. Tale intervento è utile soprattutto nelle forme villose diffuse, che talvolta esigerebbero una sinoviectomia molto estesa, la quale, sovente, può compromettere definitivamente la mobilità articolare.

UGIO CAMERA*

IDRARTRO INTERMITTENTE

F. *hydarthrose intermittente*. - I. *intermittent hydarthrosis*. - T. *intermittierende Hydarthrosis*. - S. *hidrartrosis intermitente*.

Alla base di idrartri recidivanti di un'articolazione possono essere cause diverse non sempre facilmente o rapidamente identificabili.

Eliminati gli idrartri manifestazione di affezioni reumatiche: l'artrite reumatoide (v.) che può, soprattutto nell'infanzia, rimanere anche per anni monoarticolare con manifestazioni intermittenti e senza positività delle reazioni specifiche umorali; la spondilite anchilosante; la sindrome di Fiessinger-Leroy-Reiter; esclusi gli idrartri

chimici: da urati nella gotta, da cristalli di pirofosfato nella calcinosi articolare (pseudogotta); eliminati, soprattutto per il ginocchio, i versamenti da cause meccaniche: lesioni meniscali, tumori sinoviali, ostecondriti dissecanti, osteocondromatosi e infine l'artrosi, rimane ancora un gruppo, peraltro non numeroso, di casi, 150 nella letteratura al 1973, di idroartrosi intermittenti che, in assenza di una riconosciuta etiologia, viene definita idiopatica.

In questo gruppo l'affezione debutta in età giovanile, in genere alla pubertà, le femmine prevalgono sui maschi in un rapporto di 2:1, la localizzazione è monoarticolare e il ginocchio è l'articolazione di gran lunga più frequentemente colpita o per lo meno più spesso osservata.

L'idrartro s'instaura bruscamente e regredisce in 3-5 giorni per ricomparire dopo un intervallo, che è vario da caso a caso, tra i 7 e i 21 giorni, ma che è costante in ciascun caso. Gli intervalli sono completamente asintomatici.

Durante la fase del versamento non sono apprezzabili segni di flogosi né locale né generale; non vi è arrossamento, il dolore, sempre modesto, e l'impedimento funzionale sono legati alla presenza e all'entità del versamento; non vi sono febbre né aumento della VES o alterazioni del quadro ematico. L'esame radiografico mette in evidenza un ispessimento delle parti molli articolari, non lesioni dell'osso; il liquido sinoviale è citrino limpido con la viscosità del liquido sinoviale normale; all'esame microscopico: qualche elemento figurato, non cristalli. All'esame macroscopico la sinoviale appare ispessita e iperemica, e così all'esame microscopico, con qualche infiltrato parvicellulare senza segni di specificità.

La diagnosi si fonda sull'accertamento della periodicità, l'assenza di segni infiammatori all'esame clinico e a quelli di laboratorio, l'esclusione di altre possibili etiologie. La durata può essere di parecchi anni, l'evoluzione sembra essere favorevole perché son noti e documentati casi nei quali l'affezione ha avuto esito spontaneo verso una guarigione completa e definitiva.

Il dubbio che in singoli casi l'i. i. classificato come idiopatico sia invece manifestazione di un periodo prodromico protratto per anni di un'artrite reumatoide non può essere con certezza escluso.

Per quanto riguarda l'etiologia si è pensato ad un fattore allergico, ma nessun antigene ha potuto essere identificato e la terapia con antistaminici non è efficace.

Nell'ignoranza delle cause della malattia, la terapia non ha precise indicazioni né, d'altro canto, molto campo di applicazione, per la rarità dei casi e l'evoluzione benigna.

Sporadicamente è stata tentata, con vario successo, la somministrazione di sali di oro, di antimalarici di sintesi, di corticosteroidi intrarticolari, di antiflogistici non steroidei.

La terapia chirurgica, sinoviectomia, quando è stata tentata, ha dato risultati vari. La sinoviectomia con isotopi potrebbe qui trovare campo di applicazione.

RUGGERO CAMERA

IDRASTE

F. *hydrastis*. - I. *hydrastis*; *golden seal*. - T. *Hydrastisrhizom*. - S. *hydrastis*.

L'*Hydrastis canadensis* L. (fam. *Ranunculaceae*) è una pianta erbacea dell'America del Nord, che presenta un rizoma stolonifero strisciante e uno stelo eretto, di ca. 40 cm di altezza, portante generalmente due foglie profondamente palmato-lobate e un solo fiore terminale, piccolo, bianco-verdastro; il frutto è una bacca, di colore rosso-vivo e maturità.

La droga è costituita dal rizoma, con le radici avventizie. Esternamente è di colore grigio-gialliccio, internamente giallo. Ha odore aromatico, caratteristico, sgradevole, e sapore molto amaro. La polvere è di colore giallo-verdognolo.

È iscritta nella F.U. VIII Ed. e in molte altre farmacopee.

I principi attivi, costituiti da alcaloidi a nucleo isochinolinico, sono contenuti nella percentuale del 3-4%. I più importanti sono l'idrastina ($C_{21}H_{21}NO_6$), che per ossidazione si scinde dando luogo a formazione di idrastinina ($C_{11}H_{13}NO_3$) e ac. oppianico, la berberina ($C_{20}H_{19}NO_5$). Sono presenti anche meconina, che deriva dalla riduzione dell'ac. oppianico, e in quantità minori canadina o tetraidroberberina e berberastina, recentemente isolata. Sono stati riscontrati inoltre ac. clorogenico, esteri di acidi grassi insaturi e saturi, steroli e sostanze resinose.

Studi sperimentali hanno dimostrato nell'animale che l'estratto fluido di i. dà, a piccole dosi, un leggero aumento della pressione arteriosa, e, a dosi maggiori, una considerevole ipotensione e depressione respiratoria, seguita da convulsioni.

L'i. e i suoi alcaloidi aumentano il tono ed eccitano le contrazioni dell'utero, sia *in vitro* che *in vivo*. L'i. manifesta anche effetti adrenolitici.

L'i. e l'idrastina trovarono impiego, in passato, come emostatici nelle metrorragie e nelle menorragie dovute a cause varie e nelle dismenorree. Tali preparati sono oggi raramente usati.

ANTONIO IMBESI

IDRAZINA

Sin.: diamide; diamina. - *F.* hydrazine. - *I.* hydrazine. - *T.* Hydrazin. - *S.* hidracina.

Composto costituito da azoto e idrogeno, considerato formalmente risultante dalla sostituzione di 1 atomo di idrogeno dell'ammoniaca con un gruppo $-NH_2$. Ad esso corrisponde la formula H_2N-NH_2 .

L'idrazina anidra (p.m. 32,05; d 1,011, a + 15 °C; p.f. + 2 °C; p.e. + 113,5 °C) è, a temperatura e pressione ordinarie, un liquido oleoso fumante, di odore penetrante, solubile in acqua e in alcol. È un energico riducente. Ha proprietà basiche (è una base più debole dell'ammoniaca) e reagisce con gli acidi formando sali (cloridrato, solfato, etc.). Con l'acqua si combina, con reazione esotermica, dando luogo ad i. idrata (stabile solo allo stato solido): $H_2N-NH_2 \cdot H_2O$ (p.m. 50,06; d 1,03, a + 21 °C; p.f. -51,7 °C; p.e. + 118,5 °C, a 740 mmHg), liquido fumante, solubile in alcol, solubilissimo in acqua, insolubile in cloroformio e in etere. Anche l'i. idrata è una base e possiede energiche proprietà riducenti. È un forte corrosivo: attacca il vetro, la gomma, il sughero.

L'i. viene usata nella tecnica chimica come riducente. Il potere riducente dell'i. viene utilizzato per eliminare l'ossigeno nell'acqua di alimentazione delle caldaie. Come antiossidante trova impiego nelle tecniche di saldatura e nell'elettrodeposizione dei metalli.

Attualmente l'i., mescolata nel rapporto 1:1 alla dime-tilidrazina asimmetrica, è impiegata in campo missilistico quale propellente, grazie al suo elevato calore di combustione (con NO_2 come ossidante).

L'i. è una sostanza tossica. La DL_{50} per somministrazione orale nel ratto è di 59 mg/kg. I vapori di i. causano irritazione agli occhi, alla gola, seguita da capogiri e nausea. La concentrazione in aria, ammessa per prolungate esposizioni, è di 1 ppm.

Tra i derivati dell'i. meritano particolare menzione le idrazine sostituite e le idrazidi. Nelle prime uno o più

atomi di idrogeno dell'i. sono sostituiti da altrettanti radicali alchilici o arilici (alchilidrazine e arilidrazine); nelle seconde, idrazidi o amidi idraziniche, da radicali di acidi organici.

1. Alchilidrazine e arilidrazine. - In rapporto al numero degli atomi di idrogeno dell'i. sostituiti con gruppi alchilici o arilici, si distinguono: mono-, di-, tetra- alchil (e -aril)idrazine. Tra le alchilidrazine le più note sono le mono- e le di-alchilidrazine. Le prime, chiamate anche alchilidrazine primarie (formula generale: $N_2H-NH-C_nH_{2n+1}$), sono energici riducenti, hanno spiccate proprietà basiche e si combinano con gli acidi formando sali. Le dialchilidrazine, o alchilidrazine secondarie, possono essere simmetriche ($C_nH_{2n+1}NH-NH-C_nH_{2n+1}$) o asimmetriche ($H_2N-N(C_nH_{2n+1})_2$): queste ultime hanno forti proprietà basiche.

Anche tra le arilidrazine hanno particolare interesse le mono- e le di-arilidrazine; queste ultime si distinguono in simmetriche, o idrazocomposti, e asimmetriche.

Le alchilidrazine e le arilidrazine primarie, e quelle secondarie asimmetriche, hanno la proprietà di reagire con il gruppo carbonilico ($=CO$) delle aldeidi e dei chetoni, formando idrazoni e, in determinate condizioni, osazoni (v. GLICIDI). Tra questi sono di particolare interesse quelli ottenuti dalle arilidrazine, per essere, in genere, poco solubili e facilmente cristallizzabili; la loro formazione si utilizza a fini analitici (v. FENILIDRAZINA; GLICIDI).

2. Idrazidi. - Anche questi composti, in rapporto alla natura (alifatica o aromatica) e al numero dei radicali acidi che sostituiscono gli atomi di idrogeno dell'i., si distinguono in idrazidi alifatici e aromatici, mono-, di-, tri-, tetrasostituiti. Tra queste sostanze ve ne sono alcune di interesse terapeutico, quali: i composti del gruppo della criogenina derivati dall'idrazide dell'ac. carbamico o semicarbazide, e l'idrazide dell'ac. isonicotinico (v. ISONIAZIDE).

Numerosi sono i derivati dell'i. d'importanza pratica. Nell'industria dei coloranti vengono impiegati molti fenilmetilpirazoloni ottenuti per reazione fra acetacetato di metile e fenilidrazina. Tra i derivati dell'i. d'importanza farmaceutica, oltre a quelli sopra ricordati, sono l'ibenzil-2-(5-metil-3-isotazolilcarbossil)-idrazina ad azione antidepressiva e numerosi solfoderivati usati come battericidi.

Bibliografia

Combi L. et al., *Chimica e industria*, 1964, 46, 277.
Dubini Paglia E., *Idrazina*, in *Enciclopedia della Chimica*, VI, 1977, USES, Firenze.
Raphaelian L. A., *Idrazine and its Derivatives*, in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, XI, 1966, 2 ed., Interscience, New York.

RED.

IDREMIA

F. hydrémie. - *I.* hydremia. - *T.* Hydrämie. - *S.* hidremia.

Termine sostituito oggi preferibilmente da quello di ipervolemia oligocitemica. L'idremia consiste nell'aumento di volume del sangue per aumento della sua componente liquida, dovuta a introduzione eccessiva di acqua (come accade nei grandi bevitori di birra), oppure a somministrazione parenterale di soluzioni glicosate prive di cloruro sodico in nefropazienti che hanno difficoltà ad eliminare l'eccesso di acqua. In tale situazione la natremia tende ad abbassarsi (iperidratazione ipotonica) e possono comparire segni di sofferenza rappresentati da vomito, diarrea, nausea, apatia, fino ad accessi convulsivi e perdita della coscienza. Un'iperidratazione ipertonica si può provocare in seguito ad inoculazione di soluzioni ipertoniche di cloruro sodico, che provoca un passaggio di acqua dal compartimento cellulare a quello vasale. Aumento della volemia si può avere nelle malattie renali accompagnate da ritenzione di sodio e, conseguentemente, di acqua.

Poiché il compartimento intravasale e quello interstiziale sono in equilibrio osmotico fra loro, ioni Na^+ e acqua in eccesso si ripartiscono fra i due, con formazione di edemi. Nell'*ipervolemia oligocitemica* il valore ematocrito del sangue si modifica, perché la parte spettante al volume occupato dai globuli rossi si abbassa sotto il valore normale del 45%. Tale oligocitemia non è dovuta a riduzione della quantità globale delle emazie, ma alla loro *diluizione* nel plasma. Tuttavia in certe malattie renali accompagnate da ritenzione di acqua si può avere anche una vera anemia dovuta a ridotta increzione di eritropoietina da parte del rene. Un aumento persistente della volemia aumenta il lavoro del ventricolo sinistro, che diviene ipertrofico.

Con il termine i. si indica anche il contenuto di acqua del sangue (80-85% del sangue *in toto*, 90% del plasma).

Bibliografia

Buffa P., *Fisiopatologia del ricambio idrico*, in Favilli G., *Patologia Generale*, 1973, CEA, Milano, p. 869.

ENRICO CIARANFI

IDRICO APPROVVIGIONAMENTO

F. *ravitaillement hydrique*. - I. *water supply*. - T. *Wasserversorgung*. - S. *abastecimiento hidrico*.

SOMMARIO

Cenni storici (col. 1157). - **Fonti di approvvigionamento** (col. 1158). - **Sistemi di trasporto e distribuzione** (col. 1161). - **Distribuzione urbana e domestica** (col. 1162): *Distribuzione urbana*. - *Distribuzione domestica*. - **Alterazioni e usura delle tubazioni** (col. 1163). - **Strutture istituzionali preposte all'approvvigionamento idrico** (col. 1165). - **Caratteri della richiesta di acqua** (col. 1166). - **Qualità dell'acqua** (col. 1167).

L'acqua (v.) è una delle risorse fondamentali per la sopravvivenza umana, per lo sviluppo civile, per la salute e il benessere. Nessuna attività, da quelle urbane a quelle agricole e industriali, può svolgersi senza l'acqua e l'approvvigionamento idrico rappresenta un servizio essenziale per qualsiasi comunità. Per attuare tale servizio occorre una delicata utilizzazione di risorse spesso scarse, spesso soggette ad inquinamenti, e occorre, non raramente, far ricorso a tecniche avanzate.

In questa voce consideriamo soltanto i sistemi che assicurano l'acqua per le necessità alimentari, domestiche e urbane, con esclusione dei sistemi che forniscono l'acqua per le industrie e l'agricoltura.

Cenni storici

Si potrebbe scrivere la storia dell'umanità sulla base delle relazioni fra gli esseri umani e l'acqua attraverso i secoli. Per soddisfare le proprie necessità di acqua dolce, gli esseri umani hanno dovuto approfondire le loro conoscenze del mondo della natura e lavorare insieme per un'utilizzazione comune di questo indispensabile bene. Nelle vicinanze di laghi, fiumi, sorgenti sono così sorte le prime comunità da cui avrebbero avuto origine le varie civiltà.

Col passare del tempo, però, gli esseri umani hanno dovuto allontanarsi dalle più accessibili riserve di acqua e hanno dovuto scavare pozzi oppure costruire dighe e canali per trasportare l'acqua dai luoghi dove era disponibile ai luoghi dove era richiesta. È stato necessario, quindi, conquistare l'acqua, dapprima con tecniche molto primitive, poi, a mano a mano, con tecniche più perfezionate.

I canali in terra sono stati sostituiti con acquedotti oppure con canali dal fondo impermeabilizzato, sono stati costruiti serbatoi e si sono perfezionati i sistemi di raccolta. Poiché, d'altra parte, ogni progresso tecnico ha messo a disposizione maggiori quantità di acqua, i consumi sono cresciuti e di conseguenza è aumentato il volume dei rifiuti liquidi ed è stato

necessario costruire sistemi di fognature per il loro smaltimento.

Fognature, pozzi, acquedotti e serbatoi delle civiltà del passato, alcuni utilizzabili e utilizzati ancora dopo migliaia di anni, destano anche oggi meraviglia.

In recenti scavi a Mohenjo-Daro, dove fiorì, intorno al 3000 a.C., una civiltà dell'Indo, si sono trovati perfetti sistemi di canali per l'adduzione e la distribuzione dell'acqua potabile, per lo scarico delle acque usate, nonché piscine e bagni pubblici.

Eccezionali sistemi di a. i. erano stati sviluppati in Egitto, in Mesopotamia, in Palestina. Gerusalemme era alimentata con l'acqua della fonte di Gion che arrivava in città attraverso una galleria lunga oltre 500 m, scavata nella roccia intorno al 700 a. C. da Ezechia. L'acqua alimentava la piscina di Siloe.

Le testimonianze più vistose di grandi impianti di a. i. sono quelle della Roma antica. Il censore Appio Claudio costruì, nel 312 a.C., il primo grande acquedotto romano, l'*Aqua Appia Claudia*, lungo 16 km e con una portata di 75.000 m³/giorno. Il bottino conquistato a Pirro servì ai Romani per finanziare la costruzione, nel 272-269 a.C., dell'acquedotto *Anio Vetus*, lungo 64 km, con una portata di 18.000 m³/giorno. Nel 144-140 a.C. fu costruito l'acquedotto *Aqua Marcia*, lungo 92 km e con una portata di 200.000 m³/giorno. Per avere un'idea di queste cifre si pensi che l'Acquedotto pugliese porta attualmente in Puglia (una regione con tre milioni e mezzo di abitanti) poco più di 400.000 m³/giorno di acqua.

Nel 38-52 d.C., sempre a Roma, fu costruito l'acquedotto *Aqua Claudia*, lungo 70 km e con una portata di 200.000 m³/giorno.

Nel 50 a.C. Roma disponeva di 800 l di acqua al giorno per abitante e nel 100 d.C. di 1200 l al giorno per persona, distribuiti attraverso 500 km di acquedotti. La disponibilità attuale di acqua a Roma è di ca. 800 l/giorno per persona ed è già considerata molto elevata rispetto a quella di altre città.

Nella Roma imperiale esisteva un funzionario preposto alla costruzione e alla manutenzione degli acquedotti e la costruzione e l'organizzazione degli acquedotti romani sono descritte da Vitruvio nell'VIII libro del «*De architectura*» (24 a.C.) e da Frontino nel «*De aquae ductu urbis Romae*» (100 d.C.), opere di grande attualità ancora oggi.

Nel Medioevo e nell'età moderna le condizioni dell'a. i., anche nelle grandi città, non sono state al passo con la rapida crescita urbana e demografica e sono rimaste per secoli insoddisfacenti sia come qualità sia come quantità. Le malattie e la morte dovute a infezioni portate dall'acqua hanno afflitto un paese o l'altro per tutto il passato fino ai nostri giorni. (Molti personaggi della storia, come i re Luigi VIII di Francia e Carlo X di Svezia e il principe Alberto d'Inghilterra sono morti per malattie portate dall'acqua. Le due figlie di Luigi Pasteur, che si era prodigato per salvare tante vite umane, morirono di febbre tifoide).

Soltanto in epoca relativamente recente nei paesi economicamente più avanzati sono state costruite grandi reti di acquedotti e fognature, che peraltro si rivelano ancora spesso insoddisfacenti.

In molti paesi in via di sviluppo la mancanza di acqua è così grave da rappresentare la principale fonte di disagio e di malattie e spesso di morte.

Le Nazioni Unite hanno convocato nel 1977 una conferenza mondiale sull'acqua a Mar del Plata (Argentina) per richiamare l'attenzione dell'opinione pubblica internazionale sul gravissimo problema dell'a. i.

Fonti di approvvigionamento

Le principali fonti di a. i. sono:

- a) le sorgenti;
- b) le falde sotterranee;
- c) le acque superficiali;
- d) i sistemi non convenzionali.

Il ciclo dell'acqua è talmente complesso, in un territorio, che ciascuna di queste fonti è legata alle altre e

l'acqua che si ottiene da ciascuna di esse deve essere sottoposta a procedimenti di controllo ed eventuale depurazione e potabilizzazione per assicurare la qualità richiesta dall'acqua destinata ad usi igienici e potabili. (Per il ciclo dell'acqua v. ACQUA).

Le *sorgenti* (fig. 1, A) forniscono, in via di principio, l'acqua di migliore qualità, anche se tale qualità dipende dalla storia naturale del territorio a monte delle sorgenti stesse; non sono rari i casi di infiltrazioni di sostanze inquinanti in falde profonde e di successiva comparsa di sostanze inquinanti in acque sorgive. Certamente, dove è disponibile, l'acqua di sorgente abbondante rappresenta la fonte di a. i. più favorevole.

Le *falde acquifere sotterranee* (fig. 1, B) possono essere raggiunte con pozzi e sono esposte a fenomeni d'inquinamento, anche provenienti da lontano. Inoltre il sollevamento dell'acqua dal sottosuolo comporta un consumo di energia e quindi un costo notevole, tanto maggiore quanto più profonda è la falda, escluso il caso dei pozzi artesiani. Spesso le falde idriche sotterranee rappresentano riserve tutt'altro che infinite di acqua; un'eccessiva sottrazione di acqua dal sottosuolo comporta spesso un rilevante abbassamento del livello della falda con gravi effetti negativi ambientali. La falda idrica del sottosuolo di Milano, ad es., è stata sottoposta in pochi anni ad uno sfruttamento così intenso che si sono verificati un abbassamento del livello della falda e addirittura fenomeni di lento abbassamento del suolo con potenziali danni per gli edifici.

Un eccessivo prelevamento da falde sotterranee lungo le coste comporta l'infiltrazione verso l'interno di acqua di mare e un aumento della salinità delle falde di acqua dolce; questo fenomeno si verifica in quasi tutte le zone costiere italiane.

Quando si parla dell'effetto negativo di eccessivi prelievi di acque sotterranee è difficile distinguere quanta acqua venga prelevata per le necessità domestiche e urbane e quanta per le necessità agricole e industriali.

Per l'a. i. urbano è possibile usare *acque superficiali* (fig. 1, C) di fiumi o laghi naturali o anche di laghi artificiali ottenuti mediante la costruzione di dighe. In questo caso è più facile che le acque siano inquinate e l'uso richiede precauzioni e trattamenti chimici.

Oltre ai sistemi tradizionali, sopra ricordati, esistono

vari sistemi di a. i. che potremmo definire *non convenzionali* e che si applicano soprattutto nelle zone meno dotate di risorse superficiali o sotterranee.

Il problema della *dissalazione*, cioè dell'ottenimento di acqua dolce dalle acque salmastre o dall'acqua di mare, è stato trattato alla voce DISSALAZIONE.

Una certa importanza, soprattutto per le isole minori italiane, riveste la possibilità di raccogliere razionalmente le *acque piovane*. In molte zone, considerate aride, la piovosità è tutt'altro che trascurabile e varia fra 500 e 700 mm all'anno, il che significa che un m² di superficie raccoglie da 500 a 700 l di acqua all'anno. Le piogge sono però concentrate in pochi mesi, o addirittura in poche settimane; spesso il terreno è poroso e l'acqua va perduta nel sottosuolo senza che si formino fiumi o laghi. Di qui la necessità di creare dei piani di raccolta dell'acqua piovana e di conservare l'acqua così raccolta entro cisterne.

La raccolta dell'acqua piovana sui tetti delle case o su adatti piani inclinati, collegati con cisterne, è stata praticata fin dall'antichità in tutti i paesi del Mediterraneo. I progressi tecnici consentono di perfezionare questo sistema in modo da avere una fonte abbastanza regolare di acqua anche nei mesi estivi.

Gibilterra è approvvigionata di acqua con un sistema di piani di raccolta costruiti fin dall'inizio di questo secolo e continuamente ingranditi e perfezionati. Attualmente la superficie complessiva è di ca. 135.000 m² e consente di raccogliere, entro grandi cisterne sotterranee, ca. 70.000 - 80.000 m³ di acqua all'anno. Viene così soddisfatta una parte delle esigenze idriche della città e della base militare britannica.

Nell'isola di Lipari è stato costruito un piano di raccolta della superficie di 110.000 m², collegato con tre serbatoi sotterranei della capacità complessiva di 33.000 m³. Il sistema potrebbe raccogliere fino a 50.000 m³ di acqua all'anno, in modo da soddisfare i fabbisogni dell'isola anche nel periodo estivo, ma sfortunatamente alcuni difetti di costruzione limitano la quantità di acqua effettivamente raccolta.

Un sistema non convenzionale di a. i. di qualche importanza è rappresentato dalle *condotte sottomarine*. Da molti anni in Italia l'isola di Ischia è rifornita di acqua dalla terraferma mediante una condotta sottomarina di gomma speciale. Un'altra condotta simile è stata costruita per collegare la Penisola sorrentina con Capri

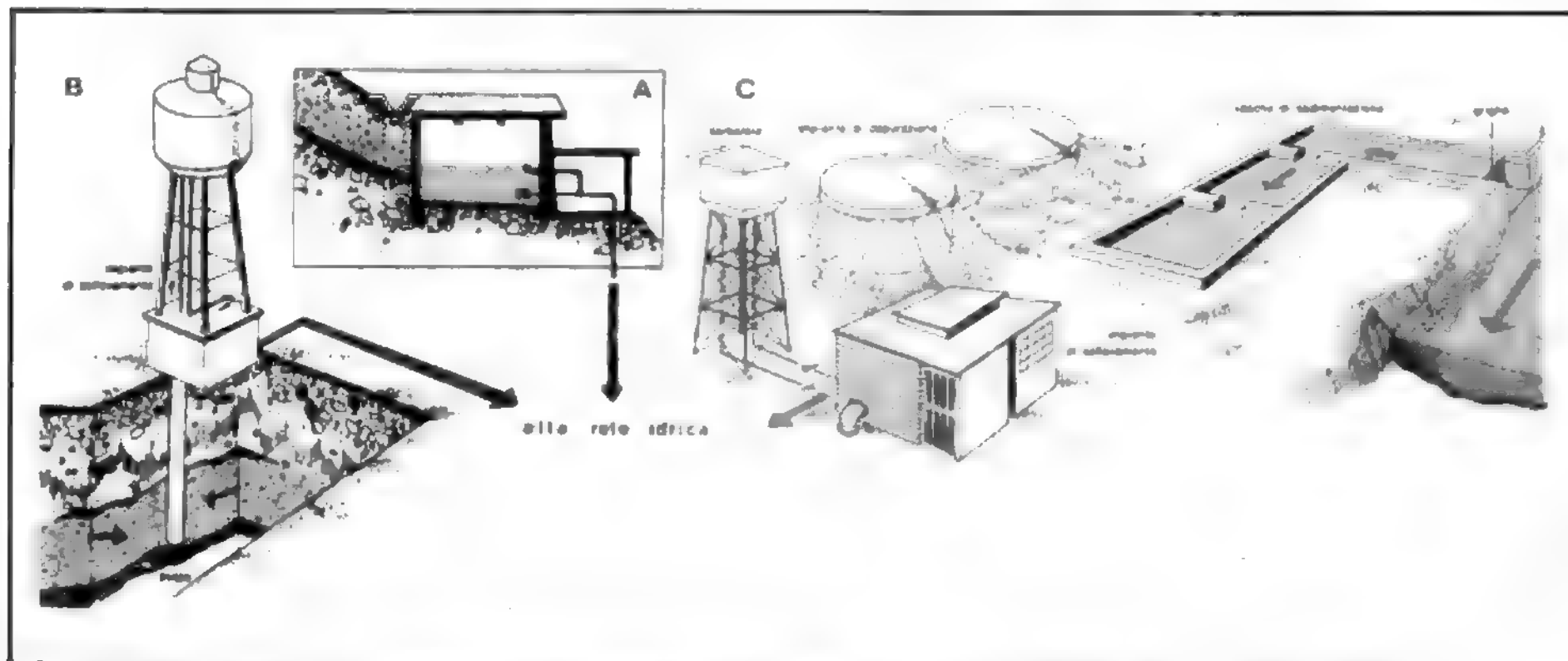


Fig. 1. Schemi generali di acquedotto con indicazione dei diversi tipi di captazione. (Da "Il nuovo Galileo").

in modo da risolvere il problema del rifornimento idrico dell'importante centro turistico.

Quando non è possibile adottare altri sistemi, l'a. i. delle isole minori italiane, di crescente importanza turistica, viene effettuato con *navi cisterna*. Il costo del trasporto è molto elevato e il servizio è spesso insufficiente, soprattutto d'estate, a causa della contemporanea richiesta di acqua da molte isole distanti fra loro e dell'insufficiente numero di navi.

A titolo di curiosità si può ricordare che sull'Etna e a Pantelleria (un'isola vulcanica) sono state costruite delle piccole fontane alimentate dall'acqua ottenuta per condensazione del vapore acqueo di origine geotermica.

Sistemi di trasporto e distribuzione

Il trasporto dell'acqua avviene mediante acquedotti che collegano le fonti di approvvigionamento con le reti di distribuzione delle città e con i singoli utenti. Qualsiasi paese è solcato da una complessa rete di acquedotti, alcuni dei quali, del diametro di alcuni metri, trasportano centinaia di migliaia di metri cubi al giorno a distanza di centinaia di chilometri, superando anche rilevanti dislivelli mediante impianti di sollevamento (possibili solo nel caso di acquedotti a condotta forzata, v. sotto).

Gli acquedotti principali alimentano dei grandi serbatoi, generalmente sopraelevati, dai quali si staccano le reti di trasporto minori che raggiungono le città. Qualunque sia il sistema di approvvigionamento e di trasporto, prima dell'immissione nella rete di distribuzione finale, l'acqua per usi domestici deve essere sottoposta ad un processo di depurazione e potabilizzazione (v. ACQUA). Dai serbatoi l'acqua viene quindi distribuita, con una pressione di 300-400 kPa (3-4 atm) alle città e lungo le strade mediante tubazioni di diametro sempre minore a mano a mano che ci si avvicina all'utente. Nelle strade delle città l'acqua viene trasportata mediante tubi sotterranei di ghisa o di grès, del diametro di alcune decine di cm o di alcuni cm: il collegamento fra la rete stradale e le singole abitazioni è fatto con una serie di condotte — *colonne montanti* (v. sotto) — che servono un gruppo di appartamenti e da cui si diramano le tubazioni che portano l'acqua nei vari appartamenti; queste ultime hanno un diametro da 2 a 2,5 cm.

Gli acquedotti devono essere in grado di fornire acqua tenendo conto che la richiesta è molto diversa nelle varie ore del giorno e nei vari mesi dell'anno. In alcune ore la richiesta è contemporanea da parte di tutti gli utenti per le necessità dei bagni, delle cucine, delle macchine lavatrici, etc. In altre ore, per es. nelle ore notturne, la richiesta è bassa. Nei mesi estivi la richiesta di acqua è maggiore che nei mesi invernali. La progettazione, quindi, degli acquedotti deve essere fatta in modo da soddisfare le richieste « di punta », cioè quelle massime dell'anno. Ciò comporta un sovradimensionamento degli impianti e quindi investimenti molto elevati rispetto alla media annuale dei consumi. In futuro, anche considerando la scarsità delle risorse idriche, sarà sempre più necessario contenere opportunamente la dimensione degli impianti di a. i. cercando di scoraggiare gli sprechi e di limitare la richiesta.

Gli acquedotti possono essere a pelo libero, o a condotta forzata, oppure misti.

1) Gli acquedotti a pelo libero si prestano soprattutto per convogliare masse d'acqua ingenti, di parecchi m³/sec, e sono caratterizzati dal fatto che in essi l'acqua scorre come un fiume nel suo alveo per effetto della costante pendenza, ottenuta costruttivamente con opportuno tracciato e con adatte opere d'arte (gallerie, viadotti): è il tipo degli antichi acque-

dotti romani. Dal punto di vista igienico, essi esigono particolare vigilanza, essendo possibili infiltrazioni dall'esterno nei tratti in galleria.

2) Gli acquedotti a condotta forzata rappresentano il tipo moderno di adduzione di acqua, e la loro costruzione è divenuta possibile solo in seguito ad una larga disponibilità e ad una progredita tecnologia di materiali, soprattutto metallici (ferro, ghisa, acciaio, cemento armato). In questi acquedotti le tubazioni, che prendono anche il nome di *sifoni*, sono costantemente piene d'acqua; purché la quota di presa sia maggiore della quota di arrivo, tali condotte forzate possono seguire le irregolarità del terreno senza che l'acqua perda la necessaria pressione, indispensabile anche per la sua distribuzione urbana. Dal punto di vista igienico i sifoni, in confronto agli acquedotti a pelo libero, offrono migliori garanzie, per il fatto che, essendo costruiti per resistere a forti pressioni idrauliche, non possono necessariamente consentire neppure minime soluzioni di continuità. Ma è erroneo, a tal proposito, ritenere che la pressione interna possa in ogni caso impedire qualche infiltrazione dall'esterno in corrispondenza dei giunti delle tubature: possono, infatti, verificarsi condizioni tali che, attraverso minutissimi screpoli del materiale cementante i due capi del giunto, venga aspirata acqua dall'esterno, come avviene nel funzionamento delle pompe Bunsen per vuoto a caduta d'acqua.

Le condotte forzate sono, infine, necessariamente adottate quando si renda indispensabile il sollevamento dell'acqua per mezzo di pompe, nei casi, cioè, in cui le opere di presa siano a quota inferiore a quelle delle opere di distribuzione.

In ogni caso le condotte debbono venir interrate a ca. 2 m di profondità, affinché risultino protette dalle offese esterne e dalle vicissitudini termiche, diurne e stagionali; debbono essere inoltre ben sorvegliate, soprattutto in corrispondenza dei giunti, che ne costituiscono la parte più delicata.

3) Acquedotti a costruzione mista: sono in parte a pelo libero e in parte a condotta forzata.

Distribuzione urbana e domestica

Distribuzione urbana

La rete cittadina, destinata a percorrere sottosuoli assai spesso contaminati, deve necessariamente essere costituita da tubazioni metalliche, le quali soltanto offrono buona resistenza meccanica e permettono la perfetta tenuta dei giunti, dando così affidamento di evitare inquinamenti dall'ambiente esterno. A partire dal punto di arrivo in città, l'acqua può essere distribuita con sistema di tubazioni ramificate, oppure con sistema anulare o a circolazione.

1) Nel sistema *ramificato* la rete idrica assume l'aspetto di un albero in proiezione su di un piano: dal tronco principale partono rami secondari, che, a loro volta, si suddividono in rami di diametro sempre minore, sino a raggiungere capillarmente i punti estremi della rete, senza comunicazioni fra loro (fig. 2, A). Tale sistema, se presenta il vantaggio di far scorrere l'acqua sempre nella medesima direzione, evitando così, almeno in maniera sensibile, il sollevamento delle ineliminabili sedimentazioni, presenta d'altra parte lo svantaggio di privare d'acqua tutte le utenze poste a valle dei punti nei quali si manifestano guasti, per tutto il tempo in cui durano le riparazioni dei guasti stessi. Inoltre, nei sistemi così fatti si determinano spesso dannosi colpi d'ariete (serie di urti violenti contro le pareti delle tubazioni causati da veloci treni di sovrappressione e di depressioni derivanti da brusche variazioni del flusso per manovra di saracinesche o altro).

2) Nel sistema anulare, detto anche a *circolazione*, le estremità delle varie diramazioni dell'albero idrico sono raccordate da una tubazione periferica ad anello, dal quale partono le diramazioni che si dirigono verso il centro urbano (fig. 2, B). Tale sistema è ormai preferito; infatti, se in esso è, da una parte, più facile il sollevamento dei sedimenti per effetto delle variazioni nel senso della corrente idrica, d'altro canto i guasti risultano circoscritti, e i colpi d'ariete di minore entità.

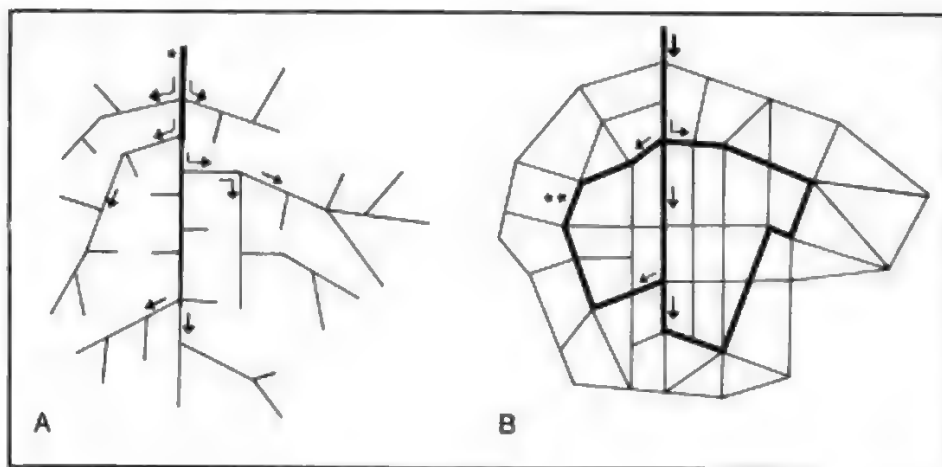


Fig. 2. Sistemi di distribuzione urbana dell'acqua potabile. A) Sistema ramificato: *tronco principale; B) sistema anulare o a circolazione: *anello principale. (Da "Il nuovo Galileo").

Distribuzione domestica

Dalla condotta stradale, in corrispondenza di ogni fabbricato, si diparte orizzontalmente un tubo di adatte dimensioni il quale, raggiunto il fabbricato stesso, sale quindi verticalmente fino alla copertura, costituendo la cosiddetta *colonna montante*; da questa l'acqua viene infine erogata ai singoli utenti per mezzo di tubi in ferro o in piombo, sia direttamente, sia con intercalazione di piccoli serbatoi domestici nella parte più alta del fabbricato. Per quanto concerne la descrizione degli impianti di distribuzione domestica dell'acqua, si rinvia alla voce ABITAZIONE (I, 42; figg. 12 e 13).

Alterazioni e usura delle tubazioni

Le tubazioni costituenti gli acquedotti, nonché quelle delle reti urbane e della distribuzione domestica, oltre all'inevitabile deterioramento di carattere entropico generale, presentano sovente fenomeni connessi con alterazioni particolari, di cui qui di seguito si accennano le principali.

1. *Ostruzione da incrostazioni.* - Le acque ricche di bicarbonati alcalino-terrosi (cioè di elevata durezza temporanea) tendono a perdere anidride carbonica; a tale perdita si accompagna una corrispondente separazione di carbonati di calcio e di magnesio, che si depositano sulla superficie interna dei tubi con formazione di croste dure e tenacemente aderenti. Queste, aumentando a mano a mano di spessore, giungono a ridurre fortemente la portata dei tubi e ad ostruirne praticamente il lume.

2. *Danni da vegetali.* - Tali danni derivano dal fatto che le radici di alcune piante, particolarmente le robinie, manifestano uno spiccato tropismo per le tubazioni, che talora vengono attaccate e perforate dalle secrezioni acide delle radici stesse. Ne derivano pericoli igienici per possibili infiltrazioni, e un ostacolo più o meno grande, da parte delle radici penetrate nei tubi, al regolare flusso idrico.

3. *Alterazioni caratteristiche dei tubi di ferro, ghisa e acciaio.* - Nel caso dei tubi in materiale ferroso possono aversi alterazioni riferibili ad usure chimiche, ad usure elettrochimiche e ad usure e ostruzioni da tubercoli ferruginosi.

a) *Usure chimiche.* - Queste prendono origine dal fatto che in molte acque l'anidride carbonica libera disciolta risulta in eccedenza rispetto a quella che, dal punto di vista chimico-fisico, è strettamente necessaria e sufficiente a mantenere in soluzione i bicarbonati alcalino-terrosi. Tale frazione di anidride carbonica esercita azione aggressiva sul metallo, che viene lentamente, ma continuamente, attaccato, e quindi, con il tempo, progressivamente disciolto. Altra causa locale di usura chimica può talvolta ricercarsi nell'improprio uso del gesso per fissare i tubi di ferro, il quale viene attaccato, in presenza di umidità, con produzione di solfato di ferro e calce.

b) *Usure elettrochimiche.* - Queste possono venire deter-

minate, o dalle cosiddette *correnti elettriche vaganti*, oppure da fenomeni di *aerazione differenziale*.

Le correnti vaganti prendono origine dalla dispersione nel suolo di correnti elettriche continue che sfuggono, per ragioni non sempre ben determinabili, da un circuito elettrico metallico, costituito per lo più da linee elettroferroviarie; la condotta d'acqua viene pertanto percorsa, in determinati tratti, da corrente elettrica, la quale dà luogo a fenomeni elettrolitici notevoli, con asportazione di ioni metallici, sino a perforazione, nei punti in cui la corrente elettrica torna ad abbandonare la condotta: il che avviene, di norma, nelle vicinanze delle stazioni generatrici di energia (perforazioni crateriformi con svasatura rivolta verso l'esterno della tubazione) (fig. 3).

L'aerazione differenziale prende invece origine dalla diversa concentrazione di ossigeno che, in determinate circostanze, può aversi nell'acqua a contatto con diverse parti della tubazione metallica. Si può così formare una vera e propria pila voltaica a concentrazione: in essa la superficie più ossigenata viene a costituire il catodo, quella meno ossigenata l'anodo, e quest'ultima subisce, con il tempo, fenomeni corrosivi, giacché da essa gli atomi metallici si staccano in forma di ioni positivi, che migrano verso il catodo (perforazioni crateriformi con svasatura rivolta verso l'interno della tubazione).

c) *Alterazioni da tubercoli ferruginosi.* - Nell'interno dei tubi in materiale ferroso si manifestano talvolta escrescenze mammellonari di colore ocraceo, che possono o accrescersi fino alla completa ostruzione dei tubi stessi, oppure saltuariamente distaccarsi e dissolversi, dando però luogo, in tal caso, a intorbidamenti che rendono l'acqua non potabile.

Per quanto molti AA. abbiano dato al fenomeno una spiegazione di carattere essenzialmente chimico, si ritiene oggi-giorno dai più che il fenomeno stesso sia di origine biologica: nel materiale costituente i tubercoli ferruginosi si repertano, infatti, assai spesso, abbondanti ferrobatteri di vario genere, fra i quali particolarmente temibile *Crenothrix polyspora*.

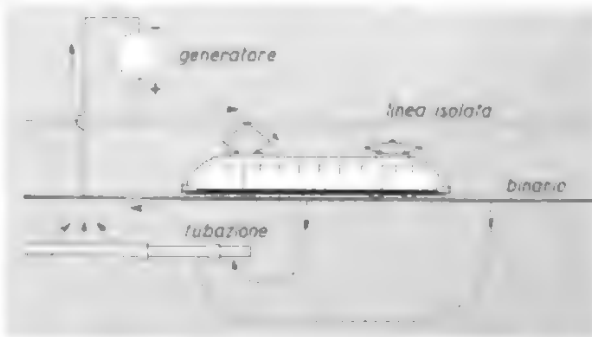


Fig. 3. Correnti elettriche vaganti.

Una efficace profilassi contro la formazione dei tubercoli feruginosi nelle condotte che risultino soggette al grave inconveniente consiste nella periodica disinfezione delle tubazioni con ipocloriti alcalini (15-20 mg/l di cloro attivo).

d) *Usura dei tubi di piombo.* I tubi di piombo possono subire alterazioni analoghe a quelle già accennate per i tubi di ferro, di ghisa e di acciaio (usure chimiche e usure elettrochimiche). Risultano, così, aggressive le acque acide per anidride carbonica o per acidi organici provenienti da terreni torbosi, le acque ricche di ossigeno e povere di sali, come le acque meteoriche che si raccolgono nelle cisterne. Ma in tal caso interessano, più che le usure dei tubi, le conseguenze sanitarie derivanti dal passaggio nelle acque di un metallo come il piombo, che già manifesta la sua azione tossica quando è contenuto in quantità appena superiori a 0,2 mg/l. L'uso di tale metallo per condutture di acque potabili è vietato nei moderni regolamenti d'igiene.

Strutture istituzionali preposte all'approvvigionamento idrico

L'acqua è la più importante risorsa naturale collettiva e dovrebbe essere resa disponibile nella forma più economica e abbondante. Questo principio si scontra da una parte con oggettivi problemi di scarsità delle risorse idriche di buona qualità, dall'altra con strutture ormai consolidate che gestiscono le fonti di a. i. e il processo di raccolta, trasporto, distribuzione.

In Italia esistono centinaia di enti e di imprese, pubblici e privati, che operano secondo politiche economiche e aziendali del tutto indipendenti.

L'acqua viene pagata dagli utenti con tariffe diverse da città a città e talvolta da zona a zona della stessa città. In qualche caso esistono contatori dei consumi individuali; talvolta viene praticato un certo prezzo per i consumi più bassi e un prezzo maggiore e crescente per i consumi più elevati successivi. In altri casi i contatori sono a livello di condominio, cioè di gruppo di utenze, e il costo complessivo del servizio non viene fatto pagare in proporzione all'effettivo consumo dei singoli utenti.

Il prezzo praticato dalle varie aziende che gestiscono acquedotti ha la funzione di coprire i costi di gestione e tali costi sono più elevati nelle zone in cui l'acqua è più scarsa. Infatti in Italia i prezzi dell'acqua sono più bassi nelle zone settentrionali e in genere dove l'acqua è più abbondante e sono più elevati nel Mezzogiorno e nelle Isole dove l'acqua è scarsa.

La stessa struttura della tariffa, in qualche caso ancora, favorisce gli utenti che consumano maggiori quantità di acqua, cioè decresce con l'aumento dei consumi, esattamente il contrario di come è effettivamente in molte città. In altri casi, comunque, il prezzo dei consumi di acqua che superano un certo minimo è irrisorio e non tale da scoraggiare gli sprechi che sono dovunque elevatissimi, specie dove l'acqua è abbondante.

I prezzi dell'acqua sono stabiliti dal Comitato interministeriale dei prezzi (CIP), per lo più sulla base di incrementi percentuali rispetto a vecchie tariffe che risalgono agli anni trenta.

Il Ministero dei lavori pubblici, nel 1967, ha redatto un « Piano regolatore generale degli acquedotti » nel quale sono indicate le opere necessarie per assicurare l'a. i. ai vari paesi e città italiani sulla base delle crescenti richieste dovute alle prevedibili variazioni della popolazione. Tale piano si estendeva per 50 anni, dal 1965 al 2015, ma esso è già stato in certi casi superato dalla realtà; comunque la nuova struttura amministrativa regionale decentrata richiede una revisione dei programmi.

Fra l'altro esistono problemi di competenza interregionale; certe Regioni ricavano acqua da sorgenti e da fonti di approvvigionamento che si trovano nel territorio di altre Regioni, il che comporta la necessità di un coordinamento delle iniziative. Nel frattempo la mancanza di acqua si aggrava continuamente.

Da alcuni è stata suggerita l'opportunità, nel rispetto delle autonomie regionali, di un organismo di coordinamento per la gestione delle risorse idriche destinate all'approvvigionamento civile e domestico, in modo anche da livellare le diverse tariffe e da rendere almeno uguale in tutto il territorio nazionale il prezzo dell'acqua, stabilendo che il prezzo sia più ele-

vato e crescente non appena i consumi superino un minimo « sociale ». Un organismo di coordinamento potrebbe anche svolgere un'azione di educazione e di informazione per il risparmio dell'acqua e la lotta agli sprechi.

Caratteri della richiesta di acqua

La richiesta di acqua per gli usi civili e domestici varia molto da luogo a luogo e spesso corrisponde ad usi irrazionali.

In Italia si può calcolare che la richiesta di acqua per usi domestici e urbani si aggiri intorno a 5-6 miliardi di m³/anno, rispetto ad un complesso di precipitazioni di ca. 300 miliardi di m³/anno su tutto il territorio nazionale. Una disponibilità di 5-6 miliardi di m³/anno, se fosse suddivisa equamente fra tutti gli abitanti, corrisponderebbe ad una disponibilità per abitante di ca. 100 m³/anno, pari a ca. 250 - 350 l/giorno.

In realtà la richiesta e la disponibilità di acqua dolce per usi civili e domestici sono distribuite molto irregolarmente nel territorio nazionale. Vi sono zone in cui i consumi superano i 500 l/giorno per abitante e altre in cui difficilmente arrivano in media a 100 l/giorno per abitante.

A titolo di esempio, la Puglia ha ca. 3,5 milioni di abitanti e una disponibilità di ca. 400.000 m³ giorno; in media, quindi, sono disponibili ca. 120 l/giorno per abitante; nelle grandi città, però, tale disponibilità è maggiore, benché l'acqua sia razionata tutto l'anno e sia erogata soltanto di giorno; nelle piccole città e nei paesi l'acqua è spesso disponibile soltanto alle fontane pubbliche e per poche ore al giorno. Situazioni simili si hanno in molte altre zone d'Italia, soprattutto nell'Italia meridionale e nelle Isole; sempre più spesso si verificano vere situazioni di mancanza di acqua, anche in grandi città, con la necessità di ricorrere ad approvvigionamenti di emergenza con autobotti o carri ferroviari. La scarsità o mancanza di acqua comporta non soltanto disagi di carattere individuale e igienico, ma anche situazioni di svantaggio economico e sociale che dovrebbero essere superate.

Anche se è difficile che gli abitanti delle zone ricche d'acqua dell'Italia settentrionale si rendano conto che i loro sprechi si riflettono in una scarsità o mancanza di acqua in Puglia o in Sicilia, il problema del soddisfacimento delle nostre necessità idriche deve, quanto prima possibile, essere visto in un quadro unitario per tutto il territorio nazionale.

Gli usi domestici e civili dell'acqua comprendono le necessità alimentari, le necessità dei bagni e cucine e delle relative attrezzature e apparecchiature, ma anche il consumo di acqua per annaffiare i giardini e le terrazze, per il lavaggio delle strade e anche la richiesta di acqua per attività artigianali che hanno sede nelle città, come lavaggio di autoveicoli, lavanderie e altre piccole attività produttive che ricavano acqua dalle reti degli acquedotti di acqua potabile.

Mentre il fabbisogno minimo essenziale di una persona per bere e per l'alimentazione non supera pochi litri al giorno, le numerose operazioni della vita domestica comportano richieste di diversa entità che si possono indicare approssimativamente come segue:

ciascuno scarico di un water	12 - 16 litri
una doccia	50 - 100 litri
un bagno in vasca	80 - 150 litri
un lavaggio di piatti eseguito a mano	40 litri
un lavaggio con macchina da bucato	100 - 150 litri

Questi consumi potrebbero essere in parte ridotti, attraverso adatte innovazioni tecniche: nessuna macchina o dispositivo domestico è stato progettato per rendere *minimo* il consumo di acqua. Il consumo di acqua per

una doccia potrebbe essere facilmente ridotto alla metà; ugualmente il flusso dei rubinetti ad acqua corrente, che lasciano scorrere da 6 a 8 l al min, potrebbe essere ridotto a 5 l/min, con lo stesso effetto lavante.

Una rilevante fonte di sprechi è costituita dal condizionamento dell'aria che si sta diffondendo in molti palazzi adibiti a uffici e abitazioni sotto forma di grandi impianti centrali nei quali il calore dall'interno degli edifici viene asportato mediante refrigeranti raffreddati ad acqua corrente. Una scelta edilizia ritenuta anni fa «moderna» e avanzata si è tradotta, quindi, in uno spreco non solo di acqua, ma anche di energia elettrica. In certe zone, come a Milano, la sottrazione di acqua dai pozzi per il condizionamento dell'aria ha contribuito a determinare, in pochi anni, un abbassamento della falda idrica.

Per scoraggiare gli sprechi è possibile ricorrere ad una politica tariffaria, aumentando sensibilmente il prezzo dell'acqua quando il consumo supera un livello ragionevole; una tale iniziativa dovrebbe però essere accompagnata da un'azione di educazione al rispetto e al risparmio dell'acqua, azione che ormai è fatta in molti paesi e comincia a diffondersi lentamente anche da noi. Un'azione educativa, con l'obiettivo di risparmiare acqua — a parità di effetto igienico, s'intende — dovrebbe essere diretta anche verso i fabbricanti di qualsiasi macchina o apparecchiatura (dalle lavatrici domestiche agli apparecchi idrosanitari) che richiede acqua per il suo funzionamento.

L'atteggiamento dissipativo nei confronti dell'acqua porta a sprecare acqua di buona o eccellente qualità per fini che si potrebbero raggiungere con acqua di qualità inferiore. Così l'acqua potabile di buona qualità viene usata per il lavaggio dei gabinetti o per il condizionamento dell'aria, mentre potrebbe essere usata acqua di qualità meno pregiata.

È stato proposto e adottato, in alcune città straniere, un doppio sistema di distribuzione dell'acqua: l'acqua di ottima qualità è riservata ai servizi alimentari e igienici, mentre per il lavaggio dei gabinetti e per altri servizi, viene distribuita acqua salmastra o comunque acqua meno pregiata.

Qualità dell'acqua

L'acqua per l'approvvigionamento civile e domestico deve avere particolari caratteristiche.

Innanzitutto deve essere batteriologicamente pura (nel senso di avere scarso contenuto batterico, minimo contenuto di germi che sono indice di inquinamento fecale, assenza di germi patogeni), deve avere composizione chimica tale da essere bene accettata e ben tollerata dall'organismo, non deve comunque contenere sostanze tossiche, nocive, quali spesso sono presenti nelle acque anche superficiali e sotterranee in seguito ad inquinamenti di origine animale o industriale: l'acqua deve cioè essere *potabile* (v. ACQUA, I, 312).

L'acqua non deve avere un contenuto troppo elevato di sali disciolti; in generale non deve contenere sali totali disciolti in quantità superiore a 1 g/l (1000 ppm).

Un altro criterio importante è costituito dalla durezza e, soprattutto, dalla quantità totale di *sali di calcio* presenti. Una quantità eccessiva di sali di calcio comporta alcuni inconvenienti, quale ad es. la precipitazione di composti insolubili in acqua (sali di calcio insolubili) durante l'uso dell'acqua per le necessità domestiche; d'altra parte, i sali di calcio devono essere presenti in quanto l'acqua, in molti casi, rappresenta una delle fonti di approvvigionamento del calcio necessario all'alimentazione umana.

La *durezza* è definita come la quantità totale di sali di calcio e magnesio disciolti nell'acqua (v. ACQUA). Il calcio e il magnesio sono presenti nelle acque come solfati, cloruri, bicarbonati.

Il bicarbonato di calcio ($\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$) è un frequente costituente delle acque naturali. Il bicarbonato di calcio è solubile in acqua e, in seguito a riscaldamento a temperature superiori a ca. 80 °C, si trasforma in carbonato di calcio, che è insolubile in acqua, secondo la reazione:



Il fenomeno si manifesta con un intorbidamento dell'acqua quando viene scaldata o portata all'ebollizione: la parte insolubile è costituita da carbonato di calcio che si deposita sulle superfici metalliche e rappresenta una fonte di incrostazioni che diminuiscono la conducibilità termica delle pentole e di altri utensili; le incrostazioni all'interno degli scaldabagni o delle macchine lavatrici, ad es., depositandosi sulle resistenze elettriche scaldanti, provocano un aumento del consumo di energia elettrica.

Molte acque di sorgente, soprattutto nelle zone di montagna, hanno un contenuto di sali di calcio e una durezza molto bassi e questo comporta difficoltà nel lavaggio; il calcio e il magnesio, infatti, si combinano con il sapone (sapone di sodio) dando luogo alla formazione di saponi di calcio e di magnesio insolubili in acqua. La limitata quantità di sali di calcio e magnesio presenti in un'acqua rende più difficile l'asportazione del sapone, che resta aderente alla pelle e agli indumenti: un eccesso di sali di calcio ha l'effetto contrario e lascia sui tessuti depositi di sali e di saponi di calcio insolubili.

In molte zone, soprattutto vicino al mare, si trovano acque potabili con un contenuto elevato sia di sali totali disciolti, sia di sali di calcio: in questi casi le incrostazioni negli utensili e negli apparecchi domestici sono elevate e si hanno inconvenienti nel lavaggio. Il fenomeno è così importante che i preparati per lavare (detergenti), pur non contenendo in generale sapone, ma detergenti sintetici, esplicano male la loro azione e vengono addizionati con agenti chimici (spesso polifosfati) per «addolcire» le acque dure. L'azione di tali agenti si manifesta con il fatto che essi reagiscono con il calcio dando luogo alla formazione di sali di calcio ben solubili in acqua: essi evitano pertanto la precipitazione di parte dei sali di calcio. La presenza di questi fosfati ha però effetti inquinanti e la loro addizione ai preparati detergenti è talvolta vietata al di là di certi limiti.

Nei casi estremi si deve ricorrere a sistemi di «addolcimento» delle acque. Si tratta in generale di apparecchi, installati negli alberghi, nei condomini, ma anche nei singoli appartamenti, contenenti per lo più resine scambiatrici di ioni. Esse sono dei materiali macromolecolari solidi (in forma di piccole sfere del diametro di ca. 1 mm), insolubili in acqua, costituiti da sali di sodio di acidi ad alto peso molecolare. Quando le resine vengono a contatto con acqua contenente sali di calcio, i sali di sodio insolubili si trasformano in sali di calcio insolubili e gli ioni sodio vengono ceduti all'acqua. Si ha così un vero *scambio di ioni* di sodio e di calcio fra la resina e l'acqua. La capacità di scambio di queste resine è limitata e, dopo qualche tempo, occorre rigenerare le resine in modo da farle ritornare nella forma di sali di sodio e quindi in grado di assorbire di nuovo i sali di calcio dalle acque. L'operazione è delicata e anche costosa, ma spesso l'uso di resine scambiatrici di ioni costituisce l'unico sistema per ottenere acqua per usi potabili e igienici di qualità accettabile.

La qualità dell'acqua presenta importanza anche per il fatto che l'acqua è un vero alimento e può rappresentare una fonte — in qualche caso anche rilevante — del *calcio* necessario per l'organismo umano. Il fabbisogno giornaliero di calcio per gli esseri umani varia fra 1 e 2 g; il calcio è introdotto con molti alimenti di origine vegetale e animale: fra questi ultimi il latte e i suoi derivati sono fra le principali fonti di calcio. Una parte del calcio presente negli alimenti va però perduta nelle manipolazioni per la preparazione dei cibi. Alcune indagini con-

dotte in Italia hanno dimostrato che la disponibilità totale di calcio media per persona si aggira fra 0,6 e 0,7 g/giorno, un valore che è inferiore alla minima quantità necessaria. Per queste ragioni la quantità di calcio che può essere ricavata dall'acqua assume particolare importanza, soprattutto nelle regioni meridionali nelle quali la disponibilità di calcio è ancora inferiore rispetto alla media nazionale sopra indicata. L'importanza dell'acqua è grande perché essa viene consumata come tale (ca. 1 l/giorno per persona) e inoltre viene impiegata nella preparazione di alimenti come caffè, tè, pane, brodo, etc.

Il contenuto di calcio nella maggior parte delle acque potabili italiane è di ca. 0,1 - 0,15 g/l e l'apporto di calcio attraverso l'acqua si può stimare intorno a 0,1 - 0,3 g/giorno per persona, un valore quindi rilevante per riequilibrare la disponibilità media di tale elemento.

Importante è anche la quantità di fluoruri presenti nell'acqua. Un'indagine svolta anni fa indicò che gli abitanti di alcuni paesi avevano una buona dentatura e che ciò poteva essere messo in relazione con la presenza di fluoruri nell'acqua potabile; è stato però anche rilevato che quando la concentrazione di fluoruri è eccessiva si osservano fluorosi e annerimento dei denti.

La concentrazione ottimale dei fluoruri nell'acqua è di ca. 1 mg/l (1 ppm) e in molte zone degli U.S.A. i fluoruri vengono addizionati all'acqua perché il loro contenuto naturale è considerato troppo basso (v. anche: FLUORO).

Un ultimo aspetto dell'acqua, relativamente poco studiato, riguarda i suoi caratteri organolettici. Quando un'acqua potabile contiene sali disciolti in quantità superiore a ca. 1 g/l, generalmente il suo sapore è sgradevole; tale sapore dipende non tanto dal contenuto totale dei sali stessi, quanto dal loro tipo. La presenza di un eccesso di cloruri contribuisce a rendere l'acqua sgradevole, mentre la presenza di bicarbonati la rende accettabile anche con un contenuto elevato di sali disciolti totali. La mancanza di sali, com'è dell'acqua piovana o dell'acqua distillata, è accompagnata da sapori sgradevoli che richiedono una correzione. Un'esatta conoscenza del ruolo che il contenuto e la composizione salina hanno sui caratteri organolettici dell'acqua e sulla sua possibilità d'impiego nella preparazione di alimenti contribuirebbe ad assicurare una migliore utilizzazione delle risorse idriche esistenti.

La qualità dell'acqua potabile e per usi domestici è stabilita sulla base di disposizioni legislative piuttosto superate. Il T.U. delle Leggi sanitarie (R. D. 27 luglio 1934, n. 1265) all'art. 248 prescrive: «Ogni Comune deve essere fornito, per l'uso potabile, di acqua pura e di buona qualità. Quando l'acqua potabile manchi, sia insufficiente ai bisogni della popolazione o sia insalubre, il Comune può essere, con decreto del Prefetto, obbligato a provvedersene».

Come si vede, si tratta di disposizioni generiche e tutt'altro che chiare.

A questa carenza legislativa l'Amministrazione sanitaria ha cercato di ovviare con l'emanazione di circolari ministeriali intese a chiarire e a dare un orientamento uniforme a tutta la materia. Segnaliamo al lettore particolarmente interessato all'argomento la circolare n. 33 del 27 aprile 1977 del Ministero della Sanità sul «Controllo e sorveglianza delle caratteristiche di qualità dell'acqua potabile» nella quale, oltre ai valori limite dei parametri chimici, fisici e biologici, sono indicate le rispettive determinazioni da eseguire, gli standard da applicare, i metodi e le modalità tecniche di prelievo.

Bibliografia

- Acqua e aria* (rivista mensile), ed. Arti Poligrafiche Europee, Milano.
 Conferenza nazionale delle acque, *I problemi delle acque in Italia*, 1972, Tip. del Senato, Roma.
 Nebbia G., *Il problema dell'acqua*, 1969, Cacucci, Bari.
 Passino R., *Il fabbisogno d'acqua*, 1968, Scienza e Tecnica, Mondadori, Milano, p. 63.
United Nations Water Conference, Mar del Plata, Argentina, 1977, United Nations, New York.

GIORGIO NEBBIA

IDRICO-MINERALE RICAMBIO

F. *métabolisme hydrominéral*. - I. *hydromineral metabolism*; *water and salt metabolism*. - T. *hydromineraler Stoffwechsel*. - S. *metabolismo hidromineral*.

SOMMARIO

Premessa (col. 1170). - Distribuzione dell'acqua nell'organismo (col. 1172): Metodi per la determinazione del volume dei liquidi dell'organismo. - Distribuzione dei maggiori elettroliti (col. 1174): Determinazione della concentrazione degli elettroliti. - Forze responsabili e modalità dei movimenti dell'acqua e dei soluti (col. 1177). - Bilancio dell'acqua e degli elettroliti (col. 1178): Generalità. - Apparato gastroenterico, polmoni, cute. - Rene. - Disordini del metabolismo dell'acqua e degli elettroliti (col. 1184): Modificazioni del volume. - Contrazione di volume. - Espansione di volume. - Ipersodiemia. - Iposodiemia. - Iperpotassiemia. - Ipopotassiemia. - Edema.

Premessa

La normalità della vita cellulare si fonda sulla stabilità di alcuni parametri dell'ambiente interno: temperatura, pressione, pH, osmolalità e composizione dei liquidi extracellulari.

I polmoni e la cute, nell'ambito complesso delle loro specifiche funzioni, hanno un ruolo nell'eliminazione dell'acqua, nel mantenimento della temperatura corporea e dell'equilibrio acido-base; ma la costanza dei liquidi corporei, nel loro volume e nella loro composizione, dipende soprattutto dalla funzione renale, che fa fronte alle cospicue variazioni nell'introduzione e nell'escrezione di acqua e di soluti. Tra tutti i vertebrati solo i mammiferi (e, in certa misura, gli uccelli) possiedono la capacità singolare di produrre urina iperosmotica, essendo così in grado di conservare acqua libera quando la disponibilità di acqua è limitata (v. CLEARANCE).

Il metabolismo dell'acqua (v.) non può essere preso in considerazione indipendentemente da quello delle sostanze minerali in essa disciolte, più particolarmente degli ioni cloro, sodio, potassio. Il sodio è il più importante fattore di regolazione dei liquidi extracellulari, il potassio di quelli intracellulari; ma una posizione importante è tenuta anche dal cloro, dai bicarbonati, dal magnesio, dal calcio, dai fosfati, dai solfati e dalle proteine. In effetti questi ioni intervengono nel bilancio idrico per la loro azione preponderante sulla pressione osmotica dei liquidi dell'organismo. La conoscenza delle leggi sulle soluzioni (v.) è di grande importanza per l'interpretazione dei fenomeni del ricambio idrico-minerale.

Due aspetti meritano particolare rilievo in questa analisi: la *concentrazione*, che esprime il numero delle particelle in soluzione in un determinato volume di solvente; la *distribuzione*, che deriva dalla ripartizione dei soluti tra i vari compartimenti liquidi (intra- ed extracellulari).

La pressione osmotica è funzione della concentrazione poiché varia direttamente con il numero delle particelle libere in soluzione; l'acqua, che è liberamente diffusibile,

si muove in accordo con i gradienti determinati dalla pressione osmotica.

La molecola di una sostanza ha un peso che deriva dalla somma dei p.a. degli elementi che la compongono. Una mole di una sostanza è la quantità corrispondente al p.m. di questa sostanza espresso in grammi; una millimole è la quantità corrispondente al p.m. della stessa sostanza espresso in milligrammi; la misura in millimole è quella più spesso usata nelle misurazioni biologiche, in considerazione delle piccole quantità di sostanza presenti nei liquidi corporei. Per gli elettroliti, combinandosi essi tra loro in rapporto alla loro valenza ionica, risulta più appropriata l'adozione di una misura elettrochimica piuttosto che di una gravimetrica; questa unità di misura si chiama equivalente (o, rispettivamente, milliequivalente) e il suo standard chimico di riferimento è la carica elettrica di 1 g-ione di idrogeno.

Esprimere la concentrazione degli elettroliti in mEq. è utile ove si consideri la necessità di mantenere l'elettro-neutralità nei liquidi biologici, sicché, in termine di mEq, la concentrazione degli anioni eguaglia quella dei cationi. Nel caso di ioni monovalenti, 1 Eq = 1 mole (1 mEq = 1 mmole); gli ioni multivalenti hanno una più elevata capacità di combinazione chimica e perciò la mole di uno ione bivalente (ad es. il calcio) fornisce due equivalenti e può legare due ioni monovalenti.

Il valore equivalente si ottiene dividendo il peso di una sostanza in grammi per il p.m. o per il p.a. nel caso di elettroliti univalenti; nel caso di sostanze plurivalenti il peso in grammi dovrà essere moltiplicato per la valenza e quindi diviso per il p.m. o il p.a.

Tuttavia, nel caso di sostanze non completamente ionizzate (calcio, proteine, etc.) ovvero di elementi che possono essere presenti in vari composti con diversa valenza (ad es. fosforo), può essere utile la misura della loro concentrazione in moli (o mmoli) o in g (o mg).

Una sostanza in soluzione esercita una pressione osmotica (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA) che dipende solo dal numero delle particelle in soluzione (e non dalla loro struttura chimica, dalla loro carica elettrica, dal loro peso). Per questa ragione la concentrazione delle particelle osmoticamente importanti viene indicata con il termine osmolalità. Per una sostanza

non dissociata il valore dell'osmolalità è identico a quello della molalità. Pertanto, ad es., 1 mmole di urea, 1 di glicoso, o di albumina, o di sodio, o di calcio, corrispondono tutte a 1 mosmole.

In una miscela ogni soluto esercita una pressione osmotica uguale a quella prevedibile in relazione alla sua concentrazione molale come se fosse l'unico soluto presente; la pressione osmotica totale è uguale alla somma delle pressioni osmotiche parziali.

A causa della struttura delle membrane cellulari la pressione osmotica svolge un ruolo fondamentale nel controllare il volume e la distribuzione dell'acqua corporea.

Allorché due compartimenti sono separati da una membrana semipermeabile, l'acqua e i cristalloidi si muovono nei due sensi mentre le particelle di più larghe dimensioni sono limitate ad un compartimento, per cui si determina tra i due lati della membrana una distribuzione asimmetrica che è condizionata dalle sostanze non diffusibili e segue le leggi dell'equilibrio di Gibbs-Donnan (v. DONNAN, EQUILIBRIO DI).

Distribuzione dell'acqua nell'organismo

Il volume dell'acqua nell'organismo umano varia nell'adulto tra il 52 e il 64% del peso corporeo; questa variabilità è determinata dalla quantità di grasso che partecipa al peso corporeo, poiché il tessuto adiposo in pratica non contiene acqua.

L'acqua è ripartita nell'organismo essenzialmente in due compartimenti:

1) *intracellulare*, delimitato dalle membrane delle singole cellule;

2) *extracellulare*. I liquidi extracellulari possono a loro volta essere distinti in:

- a) plasma, rapidamente scambiabile;
- b) liquido interstiziale e linfa, lentamente scambiabile;
- c) acqua dello scheletro osseo;
- d) liquidi transcellulari (liquidi prodotti dall'attività delle ghiandole esocrine, endocrine, e dalle mucose del tratto gastroenterico, respiratorio, rene, etc.).

I vari compartimenti (fig. 1) sono tra loro in equilibrio e i dati riguardanti i loro volumi risentono in parte dei metodi utilizzati per la loro determinazione; ad es., utilizzando lo spazio di distribuzione dell'inulina, si ottengono per i liquidi extracellulari valori corrispondenti al 21% del peso corporeo (Edelman e Leibman); aggiungendo il volume transcellulare e l'acqua dello scheletro osseo, entrambi inaccessibili ai saccaridi (inulina), il volume idrico extracellulare può essere considerato pari al 45% dell'acqua corporea.

Il volume liquido intracellulare viene misurato dalla differenza tra acqua corporea totale e volume liquido extracellulare e si calcola essere ca. il 33% del peso corporeo e il 55% dell'acqua corporea totale.

Altri AA. attribuiscono all'acqua intracellulare valori alquanto superiori (37 — 38% del peso corporeo).

Metodi per la determinazione del volume dei liquidi dell'organismo

1. *Acqua corporea totale*. — La determinazione del volume dell'acqua corporea totale può essere eseguita sulla base del principio della diluizione, nei diversi compartimenti idrici dell'organismo, di una quantità nota di una sostanza. Le sostanze più adatte, perché più idonee (capacità di distribuzione uniforme e rapida nell'acqua corporea, assenza di tossicità e di trasformazioni metaboliche, lentezza di eliminazione, attendibilità del saggio) sono l'ossido di deuterio, l'ossido di tritio oppure sostanze facilmente diffusibili attraverso la membrana cellulare, quali l'antipirina, la N-acetil-4-aminoantipirina, la 4-iodoantipirina ¹³¹I. I valori normali oscillano secondo i vari AA. tra il 52 e il 64% del peso corporeo. Le difficoltà

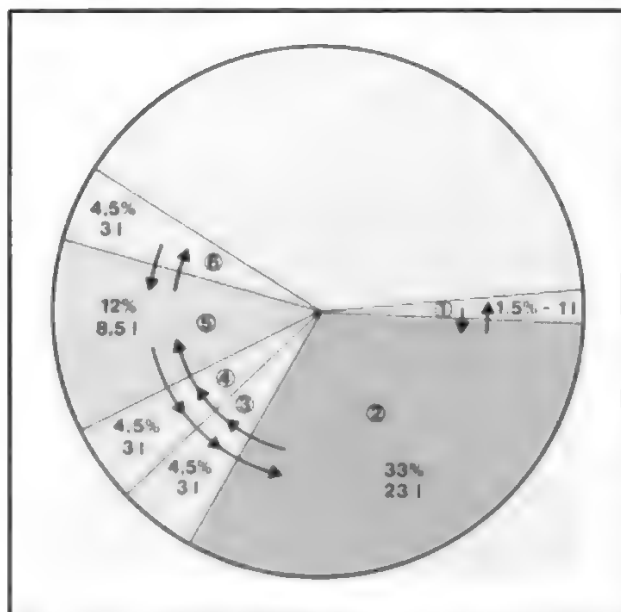


Fig. 1. Compartimenti dell'acqua corporea in un soggetto di 70 kg espressi come percentuale del peso corporeo e in litri. 1) Acqua transcellulare; 2) acqua intracellulare; 3) acqua dello scheletro osseo; 4) acqua dei tessuti connettivi; 5) acqua interstiziale; 6) acqua plasmatica. La restante area corrisponde al peso di tutte le altre sostanze presenti nell'organismo. (Da Edelman e Leibman, modificata e ridisegnata).

che la determinazione presenta hanno impedito la sua diffusione nella pratica corrente.

2. *Volume ematico.* - Il volume del sangue può essere determinato, a partire sia dal volume plasmatico, sia dal volume globulare, per mezzo dell'ematocrito (valore del rapporto globuli/sangue intero).

Il *volume globulare* si determina attualmente mediante il metodo al monossido di C (valutando l'entità della saturazione percentuale di CO del sangue dopo inalazione di un volume noto di CO) oppure con il metodo della marcatura delle emazie con radioisotopi (si usa comunemente il ^{51}Cr e si procede iniettando una quantità nota di emazie marcate e determinando successivamente la proporzione in cui esse si diluiscono nel sangue). Tutti questi procedimenti sono molto precisi, ma la loro attuazione è assai delicata. Ad essi si preferisce generalmente la determinazione del *volume plasmatico*, valutando l'entità della diluizione nel plasma di sostanze che a causa del loro elevato p. m., ovvero della loro spiccata capacità di legarsi alle plasmoproteine, diffondono molto lentamente al di fuori del letto capillare. Requisiti ideali di tali sostanze dovrebbero essere, oltre alla uniforme distribuzione nel plasma, l'assenza di metabolizzazione, il trascurabile potere osmotico, la lenta eliminazione dall'organismo, l'assenza di tossicità. Nessuna sostanza conosciuta possiede tutti questi requisiti. Tuttavia per gli scopi clinico-sperimentali correnti vengono usate, con risultati soddisfacenti, le sostanze sotto indicate:

a) sieroalbumina umana marcata con ^{131}I (^{131}I -HSA), che possiede tutte le proprietà fisicochimiche delle sieroalbumine;

b) sostanze colorate caratterizzate dalla spiccata affinità con le proteine plasmatiche. La più usata di esse è il blu Evans T 1824. Sono stati usati anche il rosso Congo, il blu coomassie, il cardiogreen, etc.

Il metodo si basa sull'introduzione endovena di una quantità nota di tali sostanze e sulla loro determinazione nel plasma dopo un tempo sufficiente per la completa distribuzione. Sono stati compiuti studi assai accurati sulla curva esprimente le variazioni della distribuzione nel plasma in funzione del tempo: sia per la ^{131}I -sieroalbumina che per il blu Evans il momento più favorevole cade a 10 min dall'iniezione.

L'impiego di altre sostanze, quali albumina o globulina bovina (determinabili con metodo immunologico) e il polivinilpirrolidone, è stato quasi abbandonato per la difficoltà del dosaggio o per la minor precisione dei risultati.

3. *Volume dei liquidi extracellulari.* - La determinazione precisa di esso presenta notevoli difficoltà, legate sia alla particolarità della distribuzione anatomica del liquido interstiziale che alla sua differente composizione nei vari distretti. Esiste perciò la possibilità che la distribuzione delle sostanze che si usano comunemente per la misurazione non avvenga in modo uniforme e completo; requisiti fondamentali per tali sostanze dovrebbero essere: la diffusibilità il più possibile completa nei liquidi extracellulari, l'impermeabilità ad esse delle membrane cellulari, la lentezza di eliminazione, l'assenza di potere osmotico, di tossicità e di metabolizzazione.

Vengono comunemente usate: 1) sostanze ionizzabili estranee all'organismo (tiocianati, tiosolfati, solfocianati, ferrocianuri); 2) sostanze di basso p. m. (inulina, mannitolo, saccarosio); 3) ioni inorganici marcati (solfati ^{35}S , ^{24}Na).

Per i motivi accennati e per le diverse caratteristiche delle singole sostanze usate, i valori indicati per il volume extracellulare possono variare fortemente (dal 15-16% al

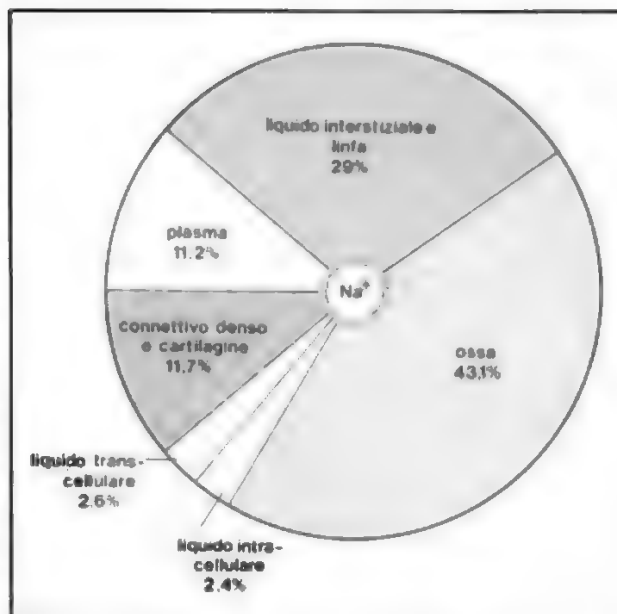


Fig. 2. Distribuzione percentuale de sodio corporeo in un individuo adulto normale.

21% del peso corporeo utilizzando l'inulina o il radio-solfato; al 24-30% con il tiocianato o il ^{24}Na).

Distribuzione dei maggiori elettroliti

Il 52-64% del corpo umano consiste in una soluzione acquosa nella quale l'acqua è il solvente e i soluti sono costituiti da sostanze organiche e inorganiche.

I sali di sodio contenuti nei liquidi extracellulari corrispondono a ca. 60 mEq per kg di peso corporeo; del sodio una frazione importante (ca. 18 mEq/kg di peso corporeo) non è scambiabile ed è contenuta nella fase cristallina dell'osso; l'85% del sodio scambiabile è extracellulare, il restante è contenuto nelle cellule (fig. 2). Il 90% del potassio è scambiabile e praticamente è tutto intracellulare (fig. 3); la quantità complessiva di potassio corrisponde a 45 mEq per kg di peso corporeo, pari al valore di ca. 3200 mEq in un soggetto giovane di peso medio.

La quantità di cloro corrisponde a ca. 33 mEq per kg di peso corporeo ed è quasi completamente scambiabile (fig. 4).

La concentrazione di questi ioni viene espressa in mEq/l di siero; ma quando alcune componenti del siero stesso (ad es. i lipidi) modificano sensibilmente la loro concentrazione (iperlipemia), è più corretto riferire la misurazione (in mEq/l) all'acqua sierica.

Il calcio plasmatico è per il 35-45% legato alle proteine e per il 5-15% in forma di complessi come fosfato o citrato; il magnesio è per il 30% legato alle proteine e per il 15% si trova in forma di complessi.

La composizione ionica intracellulare è assai più difficile da valutare; gli studi sono stati prevalentemente condotti su frammenti biotici secondo la tecnica di Bergstrom, con i seguenti risultati approssimativi:

sodio = 4 mEq/kg acqua
potassio = 167 mEq/kg acqua
fosforo = 110 mEq/kg acqua

Appare in tutta evidenza che la composizione ionica intracellulare è molto diversa da quella del liquido extracellulare (fig. 5): prevalgono il potassio e il magnesio tra i cationi, il fosfato, i solfati e le proteine tra gli anioni.

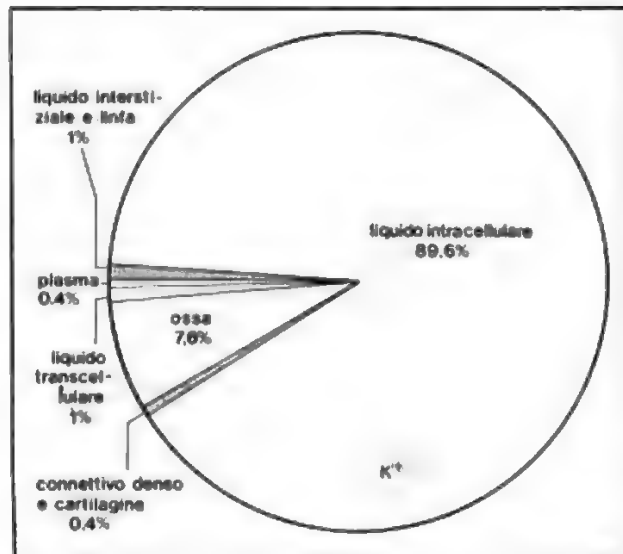


Fig. 3. Distribuzione percentuale del potassio in un individuo adulto normale.

Questa situazione è determinata dall'attività metabolica delle cellule viventi per mezzo di un trasporto attivo che è specifico per i singoli ioni. Nel suo complesso la concentrazione ionica intracellulare (anioni + cationi) è superiore a quella extracellulare, ma poiché la osmolalità è uguale, si deve ammettere che una parte degli ioni intracellulari è osmoticamente inattiva per la presenza di legami con le proteine o altri costituenti cellulari (ad es., il 30% del magnesio intracellulare è legato); peraltro non vi sono prove che il potassio sia preferenzialmente legato in sede intracellulare; la sua elevata concentrazione in questo compartimento sembra invece generata da specifici meccanismi di trasporto a livello della membrana cellulare.

Vi è anche da considerare che la cellula non è omogenea nella sua struttura interna ed è probabile che importanti differenze esistano nei vari compartimenti intracellulari.

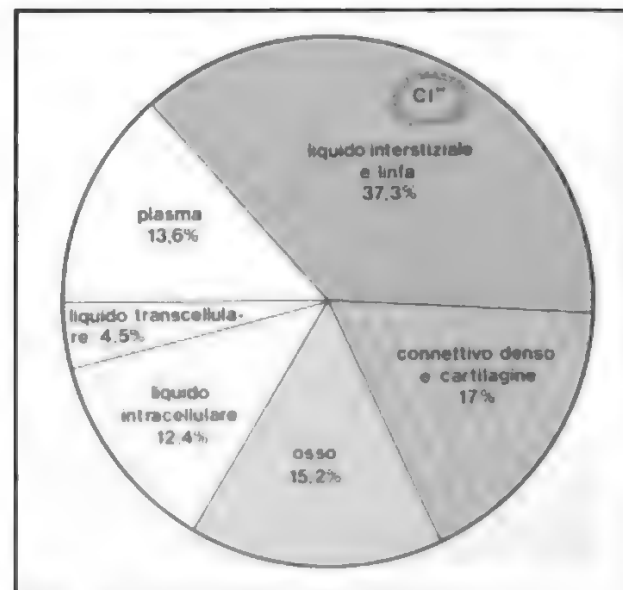


Fig. 4. Distribuzione percentuale del cloro in un individuo adulto normale.

La prevalente dislocazione intracellulare del potassio determina il suo ruolo primario nei confronti del potenziale di membrana delle cellule e la sua importanza sull'attività del muscolo cardiaco e dei muscoli scheletrici.

Determinazione della concentrazione degli elettroliti

Sarebbe di grande utilità poter integrare la conoscenza dei volumi dei liquidi dell'organismo con quella della concentrazione degli elettroliti nei diversi compartimenti. Ciò è piuttosto difficile nell'uomo e ci si deve accontentare, nella pratica clinica, del dosaggio degli elettroliti nel sangue. In tal modo si ottengono dati che hanno un valore assai relativo, poiché il sangue è soltanto una parte, e per di più variabile, dei liquidi extracellulari. Inoltre la concentrazione ematica di un elettrolita può non esprimere il bilancio degli elettroliti nell'organismo. A tale riguardo tipici sono i casi del potassio (l'iperpotassiemia può infatti associarsi a deplezione cellulare di potassio, come negli stati di acidosi), del sodio (l'iponatremia può essere espressione, più che di deplezione sodica, di emodiluizione) e del calcio (ipocalcemia legata all'ipoproteidemia). In genere si esegue la determinazione del sodio plasmatico, del cloro, del potassio, del calcio, del fosfato, del magnesio, dei bicarbonati (indirettamente attraverso la misura della P_{CO_2} totale plasmatica e il pH plasmatico).

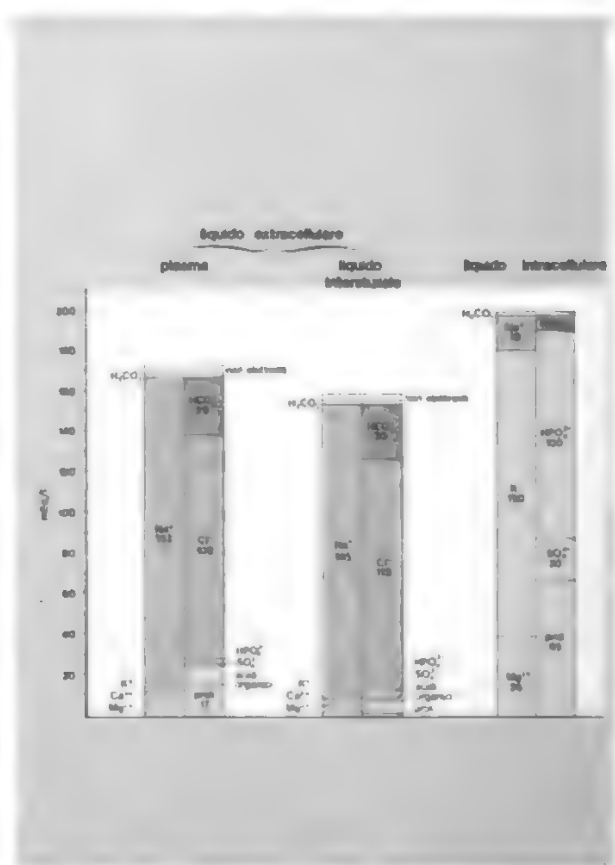


Fig. 5. Schema della composizione del liquido extracellulare e di quello intracellulare, espressa in milliequivalenti (mEq) per l di acqua contenuta nei liquidi stessi. Si noti l'analogia di composizione tra plasma di sangue e liquido interstiziale, eccezion fatta per il contenuto proteico; fatto, quest'ultimo, che giustifica l'instaurazione dell'equilibrio di Donnan tra i due compartimenti. Nel liquido intracellulare, si noti la predominanza del potassio e l'elevato tasso proteico. (Da Gamble, modificata).

TAB. I. CONCENTRAZIONE PLASMATICA DEI PRINCIPALI ELETTROLITI

Sodio	137 - 142 mEq/l	(315 - 326 mg/100 ml)
Cloro (cloruri)	101 - 111 mEq/l	(350 - 375 mg/100 ml)
Potassio	3,5 - 5,0 mEq/l	(13 - 19 mg/100 ml)
Calcio	4,5 - 5,5 mEq/l	(9 - 11 mg/100 ml)
Fosforo	1,0 - 1,5 mEq/l	(3 - 4,5 mg/100 ml)
Magnesio	1,5 - 2,5 mEq/l	(2 - 3 mg/100 ml)

Forze responsabili e modalità dei movimenti dell'acqua e dei soluti

Pressione capillare. - Deriva dall'attività meccanica del cuore. A livello dei capillari, dove avvengono gli scambi, la pressione capillare, cui si oppone la pressione oncotica delle proteine, ha valori di ca. 35 torr ed è in grado di garantire gli scambi tra il plasma e l'interstizio in virtù dell'enorme superficie e dell'elevata permeabilità. Le forze in gioco (pressione capillare media, pressione oncotica) si bilanciano in modo da consentire un equilibrio tra i liquidi che lasciano il versante arteriolare della rete capillare e quelli che rientrano dal versante venoso. In una situazione particolare si trovano i capillari del glomerulo renale che sono interposti tra due arteriole e dove la pressione capillare è assai più elevata (70-85 torr).

Pressione osmotica. - È proporzionale alla concentrazione dei soluti, ma dipende altresì dalla presenza e dalle caratteristiche della membrana semipermeabile, sicché l'entità del flusso non può essere predetta sulla base della sola concentrazione dei soluti. La pressione osmotica può anche essere definita considerando il potenziale chimico dell'acqua; questo viene a ridursi per la presenza di soluti da un lato della membrana semipermeabile; i movimenti dell'acqua si effettuano quindi dal compartimento a più elevato potenziale chimico verso quello a più basso.

L'importanza della pressione osmotica nei confronti di quella capillare risulta evidente considerando che può attingere valori assai più elevati. Le dimensioni delle proteine non consentono la loro fuoriuscita dal compartimento plasmatico, pertanto esse contribuiscono in misura determinante all'entità della pressione osmotica effettiva (pressione oncotica).

Il movimento dei liquidi e dei soluti avviene con i meccanismi della filtrazione (v. FILTRAZIONE E ULTRAFILTRAZIONE), della diffusione (v.) e dell'osmosi (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA), i quali possono essere influenzati dall'effetto Donnan (v. DONNAN, EQUILIBRIO DI) per la presenza da un lato della membrana biologica di anioni proteici non diffusibili (v. MEMBRANE).

Si ammette per alcune sostanze la possibilità di un passaggio « a grappoli » attraverso « pori » secondo le leggi di flusso di Poiseuille; questo tipo di movimento comporta, ad es., l'accelerazione del trasferimento di piccole molecole attraverso le cellule in direzione del flusso netto (*solvent drag*); l'ipotesi dei « pori » è stata utilizzata per spiegare l'azione della vasopressina sulla pelle di rospo e sul tubulo renale umano.

Più complesso è il passaggio di sostanze attraverso i tessuti epiteliali; in questo caso il trasporto attivo degli ioni assume un ruolo primario mentre l'acqua viene a spostarsi lungo il gradiente osmotico determinato dal movimento degli ioni.

Il trasporto definito attivo assume un ruolo primario nel trasferimento di elettroliti e di altre sostanze a livello cellulare. I meccanismi di trasporto attivo mantengono le differenze di composizione ionica tra liquidi intra- ed extracellulari; loro caratteristica è quella di produrre un

movimento che modifica l'equilibrio chimico e ne mantiene uno nuovo, di produrre un movimento in direzione opposta ad un gradiente esistente, di accompagnarsi a consumo di energia che viene prodotta dall'attività metabolica cellulare e implica l'esistenza di specifici ricettori di membrana ed eventualmente di trasportatori intracellulari (*carriers*).

Il trasporto attivo dà ragione dell'accumulo intracellulare di sostanze necessarie all'attività metabolica della cellula stessa, del mantenimento del volume cellulare, del trasporto direzionale di soluti e acqua attraverso le cellule epiteliali.

Bilancio dell'acqua e degli elettroliti**Generalità**

La costanza dell'osmolalità (cioè della concentrazione dei soluti osmoticamente attivi) e dell'acqua corporea totale è mantenuta a fronte di ampie variazioni nell'introduzione e nell'escrezione dell'acqua e dei soluti stessi. Le fluttuazioni dell'acqua corporea totale sono minime (ca. lo 0,2%) nell'uomo sano in condizioni di normale attività e di stabilità climatica, ma possono diventare notevoli (oltre il 3% del peso corporeo) per effetto di esercizio fisico protratto, specialmente se eseguito in clima caldo.

A differenza di alcuni piccoli roditori del deserto che sono capaci di ridurre al minimo le perdite renali ed extrarenali di acqua (possono concentrare le urine a valori 4-5 volte superiori alla massima osmolalità raggiungibile dalle urine umane), così da poter sopravvivere con l'acqua preformata in alcuni alimenti e con quella generata dal metabolismo organico, l'uomo, come altri mammiferi, ha bisogno di sostituire le perdite con l'introduzione di acqua esogena.

Con la crescita e con l'età vi è una continua riduzione dell'acqua corporea totale e in particolare del compartimento extracellulare, come pure compaiono differenze tra uomo e donna; i bambini vanno facilmente incontro ad un bilancio negativo dell'acqua in relazione al fatto che superficie corporea, consumo di ossigeno, gettata cardiaca, perdite insensibili, escrezione renale di acqua sono particolarmente elevati.

La regolazione del bilancio idrico giornaliero è dipendente dall'attività funzionale del rene e dalla attività integrata dei meccanismi della sete e di regolazione dell'ormone antidiuretico (ADH). La sete è una sensazione corticale cosciente modificabile per impulsi corticali di origine volontaria (polidipsia psichica), che ha nell'ipotalamo specifici centri (v. IPOFALAMO) essenziali per l'integrazione dei vari segnali.

I maggiori stimoli alla sete si accompagnano parallela-

TAB. II. BILANCIO GIORNALIERO DELL'ACQUA IN UN UOMO NORMALE

Entrate (g)		Uscite (g)	
bevande	650 - 1200	urine	900 - 1400
acqua preformata		cute	350 - 400
negli alimenti	750 - 800	polmoni	350 - 400
acqua di ossidazione	250 - 350	feci	50 - 150
	g 1650 - 2350		g 1650 - 2350

mente a liberazione di ADH (v. IPOFISI) e di conseguenza ad una minore eliminazione di acqua. Danno luogo fisiologicamente a senso della sete: la riduzione dell'1-2% dell'acqua corporea totale con iperosmolalità ovvero la somministrazione di soluzioni ipertoniche (NaCl, glicoso, mannitolo) sebbene comportino un aumento del volume extracellulare; ovvero la contrazione del volume extracellulare come risultato di perdite isosmotiche e la riduzione del volume ematico circolante, della pressione arteriosa sistemica e della gettata cardiaca.

L'esatto meccanismo attraverso il quale questi stimoli agiscono non è conosciuto; possono essere in causa gli stessi recettori che controllano la liberazione di ADH, e recentemente è stato indiziato il sistema renina-angiotensina, ipotizzando un diretto effetto dell'angiotensina II sull'encefalo.

Disordini elettrolitici, e naturalmente lesioni ipotalamiche, possono determinare primari disturbi nella regolazione del senso della sete.

Gli ulteriori movimenti dell'acqua sono intimamente legati a quelli del sodio.

La concentrazione plasmatica del sodio è influenzata da tre maggiori variabili: sodio scambiabile totale, potassio scambiabile totale e acqua corporea totale; quest'ultimo parametro è quello suscettibile di più rapide variazioni ad opera soprattutto dell'ormone antidiuretico.

Il bilancio dell'acqua è indirizzato in primo luogo al mantenimento della osmolalità dei liquidi corporei e quindi il volume totale è funzione del contenuto in soluti; il mantenimento del volume extracellulare è in stretto rapporto con il bilancio del sodio.

È singolare che un'eccessiva espansione del volume extracellulare, quale si realizza ad es. per ingestione di sale senza acqua (espansione isotonica) ovvero per inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (sindrome di Schwartz-Bartter) (espansione ipotonica) comporti una aumentata escrezione di sodio; pertanto la regolazione dell'escrezione del sodio è dipendente da variazioni del volume extracellulare e non dalle variazioni nella concentrazione plasmatica del sodio stesso.

Poco conosciuti sono i meccanismi attraverso i quali modificazioni nel volume del liquido extracellulare condizionano variazioni nella secrezione del sodio.

Apparato gastroenterico, polmoni, cute

Il tratto gastroenterico, i polmoni, la cute e il rene rappresentano le principali vie d'introduzione e di eliminazione dell'acqua e degli elettroliti. Acqua ed elettroliti sono giornalmente introdotti per via enterica e ad essi si aggiungono le secrezioni dello stomaco e dell'intestino; la maggior parte di questo materiale viene riassorbita a livello dell'ileo e del colon prossimale, sicché le feci contengono pochi elettroliti e acqua (circolazione gastroenterica); sodio e idrogenioni costituiscono i principali cationi, mentre cloro e bicarbonati sono i principali anioni. Nello stomaco il potassio ha una concentrazione 3-5 volte superiore a quella del siero; per il resto la concentrazione è simile a quella dei liquidi extracellulari. Quasi tutte queste secrezioni sono isotoniche con i liquidi corporei; lo stesso materiale ingerito viene portato alla isotonicità durante la fase dell'assorbimento per aggiunta di acqua e/o elettroliti provenienti dai liquidi extracellulari.

La secrezione e l'assorbimento non avvengono per semplice diffusione ma implicano processi di trasporto attivi (v. MEMBRANE BIOLOGICHE) parzialmente sotto il controllo ormonale: per effetto dell'aldosterone aumenta l'assorbimento del sodio accompagnato ad un'aumentata perdita di potassio (assorbimento accoppiato in scambio

cationico ovvero secrezione del potassio lungo un gradiente di concentrazione elettrochimico).

L'iperomotilità intestinale implica perdita di elettroliti semplicemente per abbreviazione del tempo di assorbimento, dato che la velocità di assorbimento è costante; la presenza nell'intestino di un soluto non assorbibile comporta la rimozione di tanta acqua quanta ne occorre per diluirlo all'isotonicità; per altro verso le irrigazioni del tratto gastroenterico con acqua determinano la perdita di sali.

La cute è primariamente implicata nella dispersione del calore per il controllo della temperatura corporea e secondariamente nell'escrezione di acqua e di soluti. La perspirazione insensibile è obbligatoria, si svolge al di fuori dell'attività delle ghiandole sudoripare e comporta la perdita di 300-600 ml di acqua *pro die*.

La sudorazione interviene nella dispersione di più elevati quantitativi di calore, deriva dall'attività secernente delle ghiandole sudoripare e implica la perdita di quantità anche cospicue di acqua (fino a 14 l) e di sali. Poiché il sudore è ipotonico, comporta l'eliminazione di acqua corporea in eccesso rispetto al sodio e al cloro.

Anche la secrezione delle ghiandole sudoripare è sotto il controllo degli ormoni mineralattivi.

Nei polmoni, l'aria alveolare è alla temperatura corporea ed è pressoché satura di vapore acqueo; l'entità delle perdite varia con la ventilazione polmonare e l'umidità assoluta dell'aria; nel complesso il volume di acqua perduto per questa via si aggira intorno a 200-400 ml al giorno e non contiene quantità apprezzabili di elettroliti.

Rene

La posizione centrale nella omeostasi idrosalina è comunque tenuta dal rene attraverso la filtrazione glomerulare e l'attività tubulare; il tratto gastroenterico, i polmoni e la cute non hanno infatti come ruolo primario il mantenimento del bilancio idroelettrolitico; quali che siano le esigenze dell'organismo, la cute continua ad eliminare acqua e sali in relazione alla necessità primaria di mantenere la temperatura corporea, la secrezione gastroenterica non si arresta anche in presenza di vomito e diarrea e i polmoni non riducono la dispersione di acqua nei soggetti disidratati; al contrario, il rene è capace di modificare la sua funzione fino ad arrestare quasi del tutto la perdita di soluti e ad eliminare i soluti in un minimo volume di acqua.

Il rene ha la capacità di produrre urine ipertoniche rispetto al plasma, con un lavoro, nei confronti del risparmio dell'acqua, che può essere facilmente apprezzato ove si consideri che da ca. 180 l di liquido filtrato si passa a volumi di 1-2 l di urina giornaliera. Il riassorbimento dei soluti avviene lungo il tubulo in una proporzione anche maggiore.

Pertanto la costanza dell'ambiente interno viene mantenuta attraverso un armonico integrarsi dei processi di filtrazione, riassorbimento e secrezione tubulare.

Il filtrato glomerulare è determinato dal flusso ematico, che si mantiene ampiamente indipendente dalla pressione arteriosa sistemica; ca. il 20% della gettata cardiaca passa attraverso i reni; la filtrazione è possibile poiché la pressione capillare effettiva eccede la pressione osmotica [pressione capillare (70-85 torr) - pressione oncotica (25 torr) - pressione intrarenale (15-20 torr) = pressione di filtrazione (25-40 torr)]. I capillari glomerulari (v. RENE E BACINETTO) hanno la singolare prerogativa di essere interposti tra due arteriole muscolari ognuna delle quali ha una indipendente capacità contrattile, sicché il filtrato glomerulare declina con la contrazione dell'arte-

riola afferente e la vasodilatazione dell'arteriola efferente; all'opposto, aumenta per vasodilatazione dell'arteriola afferente e vasocostrizione dell'arteriola efferente; la motilità vascolare è condizione per l'autoregolazione del flusso renale e del filtrato glomerulare ed è solo in parte sotto il controllo del sistema nervoso.

I capillari glomerulari hanno inoltre una permeabilità che è 100 volte superiore a quella degli altri capillari.

Distinti segmenti funzionali del nefrone sono stati identificati per il riassorbimento del sodio e dell'acqua; caratteristica comune è che il trasferimento dell'acqua si svolge in modo passivo, nel senso del gradiente trans-epiteliale di concentrazione del sodio e del cloro. Variazioni nell'efficienza di ciascuno di questi tratti e nella filtrazione glomerulare comporteranno variazioni di flusso e di concentrazione osmotica nelle urine.

Il segmento prossimale del tubulo appare liberamente permeabile all'acqua, come si può dedurre da una concentrazione osmotica intraluminale simile a quella del plasma.

Il riassorbimento del sodio non si svolge, a questo livello, contro un gradiente di concentrazione e, poiché recenti ricerche suggeriscono che non vi è un gradiente di potenziale elettrico attraverso le pareti del tubulo contorto prossimale, si è supposto che il movimento del sodio debba svolgersi secondo un modello più complesso che postula l'esistenza di uno spazio intercellulare che viene a costituire un particolare compartimento inserito tra le cellule tubulari: da questo compartimento l'acqua muove verso l'interstizio e supera la parete capillare per la forza determinata dalla differenza tra la pressione oncotica (v. ONCOTICA PRESSIONE) e quella capillare attraverso questa barriera.

La concentrazione del sodio all'interno del tubulo prossimale non scende al disotto di ca. il 75% della concentrazione plasmatica; la ragione di questo limite risiede probabilmente nell'elevata permeabilità passiva al sodio in questo tratto di tubulo, e quindi in una rilevante retrodiffusione. Il meccanismo di riassorbimento del cloro è più incerto e sembra, a questo livello, implicare un accoppiamento con il sodio.

Al momento attuale risultano ancora non precisati i fattori che controllano il trasporto prossimale del sodio, ma recenti ricerche condotte su animali surrenectomizzati sembrano indicare che l'aldosterone e il cortisolo agiscono anche a questo livello, aumentando il riassorbimento di sodio e di acqua e la velocità di transito del liquido intratubulare.

È stata altresì suggerita l'esistenza di un fattore più specifico che interverrebbe nel regolare il rapporto che è stato dimostrato esistere tra filtrazione e riassorbimento del sodio (bilancio glomerulo-tubulare). Questo fattore è stato indicato come III fattore e opererebbe indipendentemente dalle modificazioni del filtrato glomerulare (I fattore) e dall'attività degli ormoni mineralattivi (II fattore). Il termine III fattore esprime l'attuale impossibilità d'identificare questo effetto con una sostanza umorale; infatti alcuni AA. tenderebbero a far dipendere l'equilibrio glomerulo-tubulare essenzialmente da fattori fisici, quali: modificazioni della geometria del tubulo, modificazioni delle resistenze vascolari, della pressione di perfusione, della pressione colloidosmotica nei capillari peritubulari; dei gradienti di pressione idrostatica transtubulare.

L'ipotesi che il III fattore possa identificarsi con un fattore umorale si fonda sui lavori sperimentali di circolazione crociata di De Wardener e coll., Mills e coll. e altri. Questa sostanza sarebbe stata isolata dal plasma e dalle urine di soggetti normali e sottoposti a carico salino, e dal plasma di soggetti uremici (*Salt Losing Hormone*).

Infine è possibile che la regolazione del riassorbimento prossimale del sodio sia intimamente connessa con la sensibilità chemo-osmocettiva della *macula densa*, che controlla, almeno

in parte, la liberazione di renina da parte dell'apparato iuxta-glomerulare.

Un trasporto attivo del sodio è dimostrato a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle e del tubulo distale, dove il riassorbimento si compie contro un notevole gradiente di potenziale elettrico (45-120 mV), probabilmente in presenza di una bassa permeabilità passiva. Anche la concentrazione intraluminale del cloro si riduce notevolmente suggerendo un riassorbimento attivo.

Vi sono prove convincenti che l'azione dell'aldosterone si eserciti sul riassorbimento del sodio a livello del tubulo distale; le forze elettriche generate dal riassorbimento attivo del sodio consentono l'escrezione del potassio in questa stessa zona. In effetti il potassio che compare nelle urine non deriva dalla filtrazione glomerulare, ed è attraverso la secrezione tubulare che viene assicurato il bilancio del potassio; infatti il 90% del potassio viene eliminato con le urine, e il rimanente con le feci e il sudore.

Studi di micropuntura dimostrano peraltro che ratti adrenalectomizzati hanno concentrazioni di sodio, nel liquido che raggiunge il tubulo distale, più basse di quelle del tubulo prossimale. Questi dati suggeriscono un riassorbimento del sodio nel tratto ascendente dell'ansa di Henle che non è dipendente dalla presenza dei corticosteroidi e che riveste un'importanza essenziale nel meccanismo di concentrazione in controcorrente; il fattore implicato non è stato ancora identificato, ma può essere interessante ricordare che:

1) nella midollare del rene è presente una prostaglandina E_2 che si è rivelata assai efficace nello stimolare il trasporto del sodio in alcuni sistemi biologici (vescica di rospo);

2) è stata avanzata l'ipotesi che stimoli simpatico-mimetici, operanti in condizioni diverse, quali la riduzione del volume circolante, provochino la liberazione di prostaglandine.

Vi è una notevole evidenza che il sistema renina-angiotensina occupi un ruolo preminente nello stimolare la secrezione di aldosterone e quindi intervenga anche in via indiretta nel bilancio del sodio, del volume circolante e della pressione arteriosa. In realtà il controllo della secrezione dell'aldosterone avviene attraverso meccanismi molteplici e complessi, non reciprocamente escludenti.

In condizione di deplezione sodica si rende particolarmente evidente l'azione di stimolo della corticotropina che sembra agire a livello della conversione del colesterolo in del pregnenolone. A parte la capacità del sodio di modificare la risposta dell'aldosterone e altri fattori trofici, una deplezione di sodio così come un bilancio positivo di potassio provocano significativi aumenti della secrezione di aldosterone per azione diretta sul surrene, rispettivamente allo stadio del passaggio tra corticosterone e aldosterone e sulle tappe biosintetiche precedenti il corticosterone.

È tuttavia incerta l'importanza diretta sul surrene di variazioni fisiologiche del sodio e del potassio. Alternativamente queste variazioni possono operare mediate da meccanismi intermedi quali il sistema renina-angiotensina.

Denominatore comune a molte variazioni della secrezione di aldosterone è lo stress cardiovascolare operante attraverso variazioni di volume, distribuzione e circolazione del liquido extracellulare.

Nel ratto il riassorbimento dell'acqua a livello dei tubuli distali e dei tubuli collettori si effettua facoltativamente essendo la permeabilità dell'epitelio soggetta a variazioni per l'intervento della vasopressina (ADH); nel cane e nella scimmia recenti ricerche sembrano dimostrare che il primo segmento sul quale agisce la vasopressina è il tubulo collettore.

L'efficienza del riassorbimento attraverso i dotti collettori dipende, in aggiunta, dall'accumulo dei soluti nella midollare del rene che si realizza in virtù della particolare disposizione anatomica di alcune strutture (ansa di Henle e *vasa recta*) che operano come sistemi in controcorrente.

L'uguaglianza tra la concentrazione capillare e quella urinaria suggerisce che la permeabilità della metà distale del nefrone sia necessaria per rendere possibile l'attuarsi di un equilibrio, ma che in mancanza di un gradiente osmotico non si realizza alcun sostanziale trasferimento di acqua.

La barriera al passaggio dell'acqua è situata probabilmente sul versante luminale dei tubuli collettori dei mammiferi ■ sembra essere costituita da una struttura non omogenea comprendente due membrane con differenti proprietà; la vasopressina modifica questa struttura così da permettere all'acqua di attraversare l'epitelio. Secondo Orloff e Handler il 3', 5'-AMP ciclico sarebbe il mediatore intracellulare dell'azione della vasopressina in questi tessuti.

Le modificazioni dello stato di idratazione cellulare (disidratazione o iperidratazione) vengono condivise dai neuroni dei nuclei sopraottici che, a causa di questo stimolo, regolano la produzione dell'ormone antidiuretico (ADH). Se si provoca aumento dell'osmolalità dei liquidi corporei con un soluto come l'urea, che penetra liberamente attraverso le membrane cellulari, non si verificano variazioni del volume intracellulare e quindi non si ha stimolo per la liberazione di ADH; è invece sufficiente l'incremento della pressione osmotica di appena il 2%, provocato dalla infusione di una soluzione salina ipertonica, per determinare liberazione immediata di una quantità di ADH sufficiente a provocare una significativa contrazione della diuresi. Al contrario, una riduzione della pressione osmotica di uguale entità, secondaria a carico idrico, inibisce la liberazione dell'ADH e provoca diuresi idrica massimale (v. IPOTALAMO; IPOFISI).

La vasopressina ha un periodo di emivita che sembra essere nell'uomo di 10-20 min. Si è calcolato che nell'uomo la somma degli stimoli di media entità, osmotici e non osmotici, provoca la liberazione in circolo di ADH nella misura di 200 mU./24 h, ciò che corrisponde ad un'osmolalità urinaria di ca. 400-800 mosm/kg. Nel corso di una disidratazione spinta (24-48 h) tale valore aumenta di almeno 3-5 volte. Stimoli come il dolore intenso, un'emorragia, la riduzione acuta della portata cardiaca, provocano un incremento nella quota di secrezione di ADH di 50-100 volte.

Poiché la regolazione del metabolismo dell'acqua e del sodio è in larga misura dipendente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone e dall'ADH, è probabile che la secrezione di renina e quella di vasopressina (ADH) siano in qualche modo integrate.

Vasopressina e renina aumentano univocamente in seguito a variazioni della postura, ad emorragie, ad occlusione delle carotidi comuni, a vagotomia; tuttavia i risultati delle ricerche sperimentali sono contrastanti e non consentono di convalidare la suggestiva possibilità che lo stesso sistema renina-angiotensina controlli da un lato la produzione di aldosterone e dall'altro quella della vasopressina, ponendosi quindi al centro di un sistema che interviene per vie diverse nella regolazione del bilancio del sodio e dell'acqua.

Alcuni dei fattori in grado di provocare una risposta omeostatica alle variazioni di volume del liquido extracellulare richiedono la presenza di recettori sensibili alle variazioni quantitative e vie nervose e umorali capaci di modificare l'entità dell'escrezione idrosalina da parte del-

l'organo effectore, il rene. Questa ipotesi, formulata nel 1935 da J. P. Peters, ha avuto conferma sperimentale, specialmente dalle ricerche di O. H. Gauer e J. P. Henry (1956-1976), parte delle quali eseguite in immersione totale o parziale.

Si ritiene che i recettori di volume siano endotoracici e si trovino nel settore a bassa pressione dell'apparato cardiovascolare (v. CIRCOLATORIO APPARATO) e precisamente nelle vene, nelle arterie polmonari, negli atri e nel ventricolo destro. È dimostrato che un aumento della pressione respiratoria dei gas endopolmonari (che sposta sangue dalle vene polmonari) causa diminuzione della diuresi. Questo fenomeno può essere inibito dall'alcol, il che ha fatto pensare che dipenda dalla liberazione di ADH. L'opposto avviene durante la respirazione a pressione subatmosferica, nel qual caso la somministrazione di ADH impedisce l'aumento della diuresi. La distensione dell'atrio sinistro provoca essenzialmente una diuresi acquosa e gli impulsi sono trasportati al bulbo per via vagale e hanno il loro relais finale nei nuclei sopraottici. La distensione dell'atrio destro causerebbe aumento dell'escrezione di Na per diminuzione dell'aldosterone in circolo. Non sembra che l'unica via afferente sia quella dei vaghi, perché la sezione di questi nervi non impedisce la perdita di Na che avviene in seguito ad espansione del volume sanguigno: recettori capaci di esplicare la stessa influenza sono stati identificati nelle carotidi, in prossimità dell'origine delle arterie tiroidee, e nell'apparato iuxtaglomerulare. La costrizione delle carotidi a quel livello provocherebbe l'insorgenza di impulsi che per via vagale giungerebbero a un centro diencefalico implicato nella regolazione dell'incremento di aldosterone (ad es., attraverso la produzione di ACTH). È probabile che, con meccanismo indipendente (umorale), anche l'apparato iuxtaglomerulare possa intervenire in questo sistema di regolazione (v. IUXTAGLOMERULARE APPARATO).

Disordini del metabolismo dell'acqua e degli elettroliti

Intervengono non raramente come complicazione di malattie o in seguito ad inappropriati trattamenti terapeutici.

Modificazioni del volume

Possono interessare tutti i compartimenti e solo raramente sono conseguenza di « pure » alterazioni del bilancio dell'acqua; più spesso si accompagnano a parallele modificazioni elettrolitiche.

Un'espansione o una contrazione dei volumi corporei per acquisizione o perdita di *liquidi isotonici* si accompagna ad opposte modificazioni del solo compartimento extracellulare, senza modificazioni della sodiemia, e ad opposte variazioni dell'ematocrito, della protidemia e della pressione oncotica (*espansione o contrazione isotoniche*). La somministrazione o la sottrazione di *liquidi ipertonici* interessa sia gli spazi extra- che intracellulari comportando rispettivamente aumento degli spazi extracellulari e diminuzione degli spazi intracellulari o, all'opposto, diminuzione di entrambi; nei due casi si avrà aumento della sodiemia (*espansione o contrazione ipertonica*). Per somministrazione di soluzioni ipotoniche si avrà ampliamento di entrambi gli spazi, diminuzione della sodiemia, dell'ematocrito, della protidemia, della pressione oncotica. Per deplezione di acqua e sali ma in prevalenza di acqua: diminuzione del volume extracellulare, aumento del volume intracellulare ■ diminuzione della sodiemia (*espansione o contrazione ipotonica*).

Le modificazioni dei volumi corporei e della concentrazione dei soluti comportano la messa in opera di mec-

canismi renali di compenso; appare in ogni caso evidente che la concentrazione plasmatica del sodio non dà notizia della riserva di sodio dell'organismo o dell'entità dei volumi liquidi, ma rispecchia il rapporto tra sodio e acqua.

Contrazione di volume

1. *Disidratazione pura (sindrome iperosmolare)*. - È presente ipernatremia; deriva da ridotta introduzione di liquidi eventualmente aggravata da aumento delle perdite insensibili per febbre, iperventilazione, diuresi eccessiva come nel diabete insipido non controllato.

2. *Deplezione combinata di acqua e sali*. - Deriva da: *perdite gastroenteriche* (vomito, drenaggio gastrico o intestinale; diarrea, fistole enteriche: colostomia, ileostomia); *perdite renali* (insufficienza renale cronica, fase diuretica della necrosi tubulare acuta, nefropatia post-ostitutiva, insufficienza surrenalica, diuresi osmotica, diuretici); *perdite cutanee* (sudorazione, ustioni); *paracentesi*.

Sul piano clinico sono presenti sete, nausea, astenia. Gli effetti si fanno sentire soprattutto sul circolo e sulla funzione renale: caduta della pressione arteriosa fino allo shock, aumento della frequenza cardiaca, oliguria, iperazotemia.

V. anche: DISIDRATAZIONE; DIABETE INSIPIDO.

Espansione di volume

Ritenzione di acqua (sindromi ipo-osmolari). - Può derivare da:

1) *insufficienza renale acuta (fase oligurica) o cronica*;
2) *incapacità da parte del rene a formare acqua libera* (insufficiente afflusso di acqua nei segmenti diluenti midollari e corticali);

3) *abnorme permeabilità dei segmenti diluenti midollari e corticali* in assenza di ADH, ad es. in pazienti con insufficienza surrenalica;

4) *presenza in circolo di abnormi quantità di sostanze ad azione antidiuretica* (sindrome da inappropriata secrezione di ADH, clorpropamide, etc.);

5) *inappropriata somministrazione di acqua o soluzioni glicosate* in pazienti sottoposti a intervento chirurgico.

Il quadro clinico di intossicazione da acqua è caratterizzato da: ipoosmolalità e iponatremia, aumento di peso, cefalea, disturbi della visione, nausea, vomito, diarrea, crampi, astenia, stupore, convulsioni, aumento della pressione endocranica, spesso edema polmonare; le urine vengono emesse più concentrate e in quantità minore di quanto non comporti l'entità di acqua e soluti introdotti.

Non va dimenticato che la sintomatologia delle condizioni legate a variazioni di volume si sovrappone generalmente a quella dovuta a disordini del bilancio del sodio.

V. anche: IPERIDRATAZIONE; INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH, SINDROME DA; IPOFISI.

Ipersodiemia

In generale un bilancio positivo di sodio non dà luogo a ipersodiemia, ma attraverso lo stimolo alla liberazione di ADH comporta una ritenzione di acqua e un'espansione isotonica dei liquidi extracellulari, si riduce la pressione oncotica delle proteine e compare edema. Un aumento della natremia si ha più facilmente per perdite di liquidi ipotonici.

Cause di ipersodiemia sono:

1) *insufficiente introduzione di acqua* (coma, vomito, lesioni ipotalamiche);

2) *aumentata perdita di acqua libera con le urine* (con introduzione limitata; ad es. diabete insipido, diuresi osmotica);

3) *elevate perdite cutanee* (ad es. ustioni);

4) *elevata introduzione di sale senza un quantitativo equivalente di acqua*;

5) *dialisi peritoneale con soluzioni ipertoniche di glicoso*;

6) *compromissione del senso della sete* (tumori cerebrali primitivi o metastatici, meningiti, etc.).

La sintomatologia preminente è a carico del S.N.C. ed è più grave nelle forme che s'instaurano acutamente: comparsa di emorragia cerebrale o di un ematoma subdurale; nelle forme a più graduale insorgenza: astenia muscolare, depressione, letargo fino al coma, i riflessi sono aumentati, vi è rigidità muscolare e tremori; è presente iperazotemia prerenale per ridotta perfusione e riduzione del filtrato glomerulare, ipotensione, febricola e talora ipocalcemia.

Iposodiemia

Risulta da perdite di sodio senza un'equivalente perdita di acqua, da ritenzione di acqua senza sodio, da ridistribuzione dell'acqua tra le cellule e gli spazi extracellulari.

Cause di iposodiemia sono:

1) *insufficiente apporto* (pazienti tenuti a dieta iposodica, erronea terapia della disidratazione);

2) *perdite eccessive* (per lo più accompagnate a più modesta perdita di acqua, più evidenti se la reintegrazione del volume viene fatta con soluzioni prive di sodio, ad es. glicosate) dovute a: diarrea, vomito, aspirazione di succo gastrico, sudorazione; insufficienza renale (incapacità del rene a conservare il sodio: *Salt Losing Nephritis*); diuretici; insufficienza surrenale;

3) *emodiluizione, con o senza aumento delle perdite*, derivante da: malattie renali con difettosa escrezione di acqua; insufficienza renale acuta con oliguria, insufficienza renale cronica; eccessiva introduzione di liquidi privi di sodio; inappropriata secrezione di ADH;

4) *spostamento dei soluti dagli spazi intracellulari a quelli extracellulari*, conseguente a: scompenso congestizio, cirrosi epatica in fase terminale (si ipotizza una riduzione della osmolalità intracellulare); aumento di soluti osmoticamente attivi nel compartimento extracellulare (ad es. iperglicemia);

5) *pseudo-iposodiemia*: spostamento dell'acqua plasmatica per un abnorme accumulo di lipidi o proteine.

L'iposodiemia lieve per lo più non dà luogo a sintomatologia clinica (iposodiemia asintomatica); si riscontra generalmente in pazienti ammalati da lungo tempo e defedati; accade talora che sintomi quali il torpore e l'oliguria vengano erroneamente ascritti alla malattia fondamentale piuttosto che ad un'iposodiemia talora facilmente correggibile. La grave iposodiemia si accompagna a notevoli disturbi, per lo più dovuti a iperidratazione del S.N.C. e comunque correlati con i livelli di sodiemia e con la rapidità con la quale questa s'instaura: irrequietezza, astenia, sonnolenza, cefalea; stato confusionale, delirio, crampi, convulsioni ed anche manifestazioni di lesione cerebrale a focolaio. È dubbio peraltro che rilevanti effetti circolatori possano comparire se non si accompagna una riduzione del volume plasmatico; si hanno allora: ipotensione, oliguria con urine concentrate, lieve proteinuria, cilindruria.

Iperpotassiemia

In generale si realizza non tanto per un aumento del patrimonio corporeo di potassio, quanto per una alterata distribuzione del potassio tra le cellule e i liquidi extracellulari; per questo motivo la concentrazione plasmatica del potassio non è sempre rappresentativa della quantità di potassio contenuta nelle cellule.

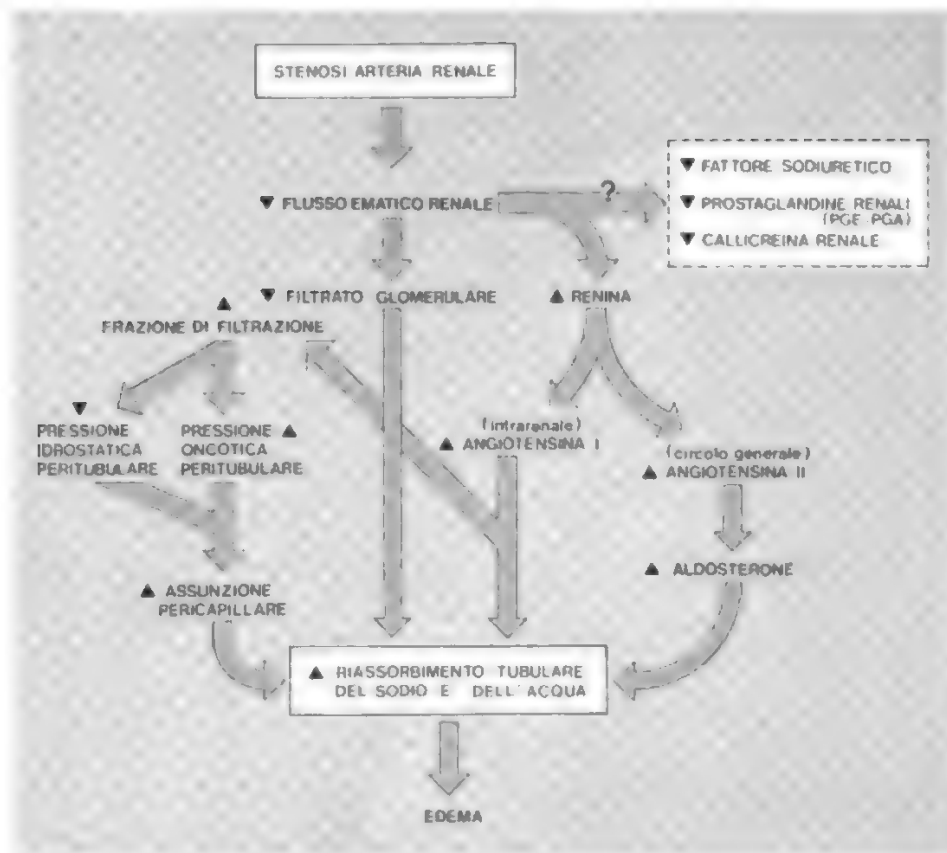


Fig. 6. Ipotesi di alterazioni di equilibri da cui può originarsi l'edema in caso di stenosi dell'arteria renale. La riduzione del flusso ematico renale causa una riduzione del filtrato glomerulare e un'attivazione del sistema renina-angiotensina. Ne consegue, attraverso i meccanismi illustrati nella figura, un aumento del riassorbimento tubulare del sodio e dell'acqua, con conseguente edema. ▼) Diminuzione; ▲) aumento.

Cause di iperpotassiemia sono:

- 1) *aumentato apporto* (viene generalmente compensato da una aumentata perdita renale);
- 2) *spostamento del potassio al di fuori delle cellule* (acidosi, ipossia, aumentato catabolismo cellulare);
- 3) *insufficienza renale acuta*;
- 4) *insufficienza surrenalica acuta, più raramente cronica*.

La sintomatologia clinica può essere assente ovvero essere esaltata dal concomitare di iposodiemia, ipocalcemia o acidosi. Le manifestazioni cardiache compaiono per valori di potassiemia maggiori di 7 mEq/l (23,7 mg/100 ml), sono costanti per valori superiori a 8 mEq/l (31,2 mg/100 ml) e comprendono: bradicardia, ipotensione, blocco atrio-ventricolare, fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco; il complesso QRS è allargato e uncinato, l'onda T aumenta di voltaggio e diviene appuntita e simmetrica; in una fase più avanzata si giunge a paralisi degli atri con scomparsa dell'onda P, allargamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT. La sintomatologia neurologica è simile a quella dovuta a ipopotassiemia e comprende: debolezza muscolare, parestesie, areflessia e paralisi muscolare e respiratoria.

Ipotassiemia

Una perdita di potassio si attua quando vi è distruzione della massa corporea; ma per vera deplezione di potassio s'intende un deficit del patrimonio corporeo di potassio non giustificato da distruzione dei tessuti.

Cause di ipopotassiemia sono:

- 1) *insufficiente apporto*: anoressia, letargo, coma in pazienti con introduzione parenterale di liquidi privi di potassio ma contenenti sodio e alcali (spostamento intracellulare del potassio); può aggravarsi se si aggiungono motivi che impediscano il risparmio da parte del rene;

2) *aumentate perdite*, che possono avvenire:

per via gastroenterica (K^+ urinario > 20 mEq/24 h): vomito, fistole (biliari, pancreatiche, gastrocoliche), diarrea con feci liquide (colera) o formate (steatorrea), colite ulcerosa, tumori secernenti (papilloma villosa). Il deficit può essere aggravato da un'aumentata escrezione urinaria di potassio, quale può verificarsi per l'alcalosi e la contrazione del volume extracellulare;

per via gastroenterica d'origine iatrogena: lassativi, clisteri ripetuti, resine;

per via renale (*Potassium Losing Kidney*; K^+ urinario > 30 mEq/24 h): glomerulopatie con marcata proteinuria, pielonefriti, tubulopatie: acidosi renale tubulare, fase diuretica della necrosi tubulare acuta, sindrome di Fanconi; diuresi osmotica: da glicosuria, somministrazione di mannitolo; iperaldosteronismo primario o secondario, sindrome di Cushing, sindrome di Bartter; di origine iatrogena: steroidi, diuretici, alcalini.

3) *spostamento del potassio all'interno delle cellule*: per somministrazione di alcalini, glicosio, insulina.

La sintomatologia compare allorché il potassio scende sotto valori di 2,5 mEq/l (10 mg/100 ml) e comprende disturbi di ordine neuromuscolare: debolezza, iporeflessia, parestesie, paralisi, crisi tetaniche. A carico dell'apparato cardiocircolatorio: aumento dell'onda P, onda T inizialmente appiattita con tratto ST orizzontale o rettilineo, successivamente abbassamento del tratto ST con concavità superiore; si rende evidente l'onda U e nei casi più gravi s'inverte l'onda T. Dal punto di vista circolatorio: ipotensione posturale, vertigini, shock. Il rene partecipa con perdita del potere di concentrazione e incapacità ad acidificare le urine; il quadro regredisce in qualche mese, tuttavia un'ipokaliemia protratta si associa a caratteristiche lesioni anatomiche del tubulo e dell'in-

terstizio solo parzialmente reversibili. Possono aggiungersi sintomi gastroenterici (nausea, ileo paralitico), metabolici (intolleranza ai carboidrati) e alcalosi.

V. anche: POTASSIEMIA; SODIEMIA; ALDOSTERONISMI; CUSHING, MORBO E SINDROME DI; DIARREA; NEFROPATIE MEDICHE; VOMITO; etc.

Edema

L'edema consiste in un aumento degli spazi liquidi extracellulari e in particolare della componente extravascolare.

Può trattarsi di un edema localizzato o generalizzato; per anasarca s'intende un edema massivo, generalizzato e accompagnato ad accumulo di liquido nella cavità peritoneale e pleurica.

In linea generale varie forze (forze di Starling) in opposizione convergono nel mantenere l'equilibrio tra spazio vascolare ed extravascolare; operano in una direzione: la pressione sanguigna nel letto capillare, la pressione colloidosmotica interstiziale e il drenaggio linfatico; fanno contrasto: la pressione colloidosmotica intravasale e la pressione idrostatica all'interno dei tessuti (tensione dei tessuti).

Elemento comune a tutti gli stati di edema è l'alterazione dell'equilibrio di Starling, sicché l'entità della trasudazione di elettroliti e di acqua dal plasma supera l'entità del riassorbimento dallo spazio interstiziale.

L'ipotesi di Starling rappresenta forse un'eccessiva semplificazione e probabilmente altri fattori intervengono a livello capillare, ad es. regolando la vasomotilità.

In alcune condizioni l'abnorme ritenzione di sodio e di acqua può costituire il disordine primario; in questo caso l'edema è l'espressione secondaria dell'aumento generalizzato del volume extracellulare; si tratta di condizioni caratterizzate da acuta riduzione della funzione renale, da eccessiva produzione di mineralocorticoidi, da inappropriata secrezione di ADH.

Ovvero l'evento primario può essere una maldistribuzione di liquidi tra le due componenti degli spazi in conseguenza della variazione dell'equilibrio delle forze summenzionate. Nello scompenso vi è un aumento della pressione venosa e di conseguenza la pressione capillare è elevata; nella cirrosi epatica la pressione oncotica è bassa perché è ridotta la sintesi epatica delle plasma-proteine; nella sindrome nefrosica la pressione oncotica è bassa perché grandi quantità di proteine vengono perse con le urine; un'ipoalbuminemia si realizza anche nella malnutrizione e nell'enteropatia essudativa; un danno alle pareti capillari determinato da agenti chimici, termici, meccanici, batterici o da reazioni di ipersensibilità permette il passaggio nell'interstizio di liquidi contenenti elevata concentrazione di proteine; un inadeguato drenaggio linfatico ovvero ostruzioni venose sono altre cause di accumulo di liquido nello spazio interstiziale.

In ogni caso, se i vari fattori patogeni sono di entità sufficiente, il risultato è un'alterazione nell'emodinamica cardiovascolare e renale e nella aumentata liberazione di ADH, tutte circostanze che conducono alla ritenzione di acqua e di sale; in effetti queste condizioni hanno in comune una riduzione del volume arterioso (circolazione ipovolemica) che mette in moto una serie di eventi a livello renale, solo in parte conosciuti e rappresentati nell'ipotesi illustrata nella fig. 6. (V. anche: EDEMA, V, 806).

Bibliografia

Bartter F., Schwartz W. B., *Am. J. Med.*, 1967, 42, 790.
Bland J. H., *Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes*, 1963, Saunders, Philadelphia.
Harrington J. T., Cohen J. J., *Arch. Intern. Med.*, 1973, 131, 810.

Maxwell M. H., Kleeman C. R., *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 1972, McGraw-Hill, New York.
Orloff J., Berliner R. W., *Renal Physiology*, in *Handbook of Physiology*, 1973, American Physiological Society.
Weiner M., Epstein F. H., *Yale J. Biol. Med.*, 1970, 43, 76.

GIULIO ALBERTO CINOTTI

IDROADENOMA

Sin.: siringocistoadenoma; siringoma; epitelioma cistico benigno; nevo cistoepteliomatoso; linfangioma tuberoso multiplo; emangioendotelioma tuberoso multiplo. - *F.* *hydradenome*; *syringocystadenome*; *syringome*. - *I.* *hydradenoma*; *syringocystadenoma*; *syringoma*. - *T.* *Syringom*; *Hydradenom*; *Syringozystadenom*. - *S.* *hidradenoma*; *siringocistoadenoma*; *linfangioma tuberoso multiple*.

Generalità

La malattia è caratterizzata da piccoli tumoretti cutanei, rotondeggianti, indolori, del volume di una testa di spillo, a superficie liscia, di consistenza duroelastica, di colore che varia da quello normale della cute al giallo-camoscio. Colpisce più frequentemente la donna.

Sintomatologia

A seconda della sede e del modo di insorgenza se ne distinguono due tipi: il tipo eruttivo (*idroadenoma eruttivo di Darier e Jacquet*), molto raro; compare tra i 10 e i 20 anni, alla superficie anteriore del tronco e al collo, con numerosi elementi disseminati del colore normale della cute, senza alcun disturbo soggettivo. Tali formazioni non hanno alcuna tendenza a degenerare, né ad ulcerare, e permangono indefinitamente.

Il tipo localizzato alle palpebre (*i. delle palpebre*) è molto più frequente e compare nelle donne adulte, particolarmente sulle palpebre inferiori, in vicinanza dell'angolo interno dell'occhio.

La coesistenza delle due forme cliniche è eccezionale.

Etiopatogenesi

Nonostante le varie interpretazioni date dagli AA. che hanno proposto diverse definizioni, oggi si tende a considerare gli i. come formazioni a tipo nevico, originate da germi embrionali di ghiandole sudoripare.

È frequente il riscontro di casi familiari.

Anatomia patologica

La struttura istologica è identica per le due forme. Nel derma si osserva una proliferazione dei dotti sudorali con pareti costituite da 2-3 strati di cellule epiteliali appiattite. Il lume dei dotti contiene un materiale amorfo PAS-positivo. Ricerche istochimiche e di microscopia elettronica hanno dimostrato che l'i. è da considerare un adenoma del dotto eccrino intraepidermico.

Diagnosi differenziale

L'affezione può simulare, se localizzata alle palpebre, particolarmente lo xantelasma, i fibroangiomi della sclerosi tuberosa di Pringle e i tricoepiteliomi multipli; se generalizzata, il sifiloderma papuloso. Il colore degli elementi, l'assenza di desquamazione, l'evoluzione estremamente lenta escludono quest'ultimo. Lo xantelasma verrà escluso per il colore più giallo-camoscio, per le dimensioni più grandi degli elementi. L'adenoma sebaceo di Pringle sarà escluso per la sede di predilezione al centro del volto, per il colore rosso, per la presenza di telangettasi, per la presenza di altre malformazioni congenite.

Terapia

Consiste essenzialmente nell'asportazione dei singoli tumoretti mediante l'elettrocauterizzazione o la diatermocoagulazione.

Bibliografia

- Hashimoto K., Gross B. G., Lever W. F., *J. Invest. Dermatol.*, 1966, 46, 150.
 Lever W. F., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
 Lever W. F., Hashimoto K., *Hautarzt*, 1966, 17, 161.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
 Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.

PAOLO NAZZARO*

IDROA VACCINIFORME: V. HYDROA VACCINIFORME.**IDROCARBURI**

F. hydrocarbures. - *1. hydrocarbons.* - *T. Kohlenwasserstoffe.*
 - *s. hidrocarburos.*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1191): *Serie lineare.* - *Serie ciclica.* - **Gli idrocarburi in biologia** (col. 1194).

Definizione e generalità

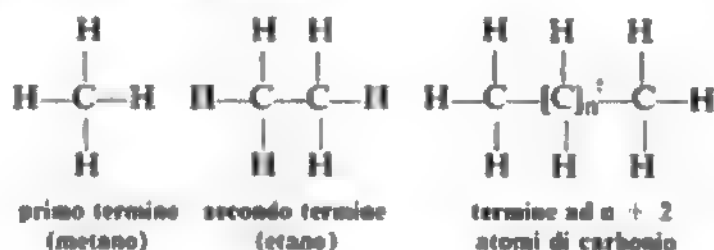
Si designano con il nome di **idrocarburi**, o **carburi di idrogeno**, quelle combinazioni organiche che contengono soltanto **carbonio** (v.) e **idrogeno** (v.). Tali sostanze presentano un grande interesse, in quanto costituiscono i derivati più semplici delle catene carboniose, e in quanto tutte le molecole organiche possono essere considerate come prodotti di sostituzione di un i. fondamentale. L'importanza pratica degli i. è considerevole dato che sono costituenti di numerose essenze naturali, dei petroli e dei prodotti di distillazione del carbon fossile (combustibili e materie prime di numerose industrie).

Gli i. si possono classificare (tab. I), in base al rapporto carbonio/idrogeno, in saturi e insaturi: questi ultimi sono in grado di aggiungere ulteriormente idrogeno. Inoltre possono essere classificati in base alla loro struttura che può essere lineare, a catena carboniosa ramificata o no, o ciclica, in cui la catena si chiude su sé stessa venendo a costituire un ciclo di atomi di carbonio.

Serie lineare

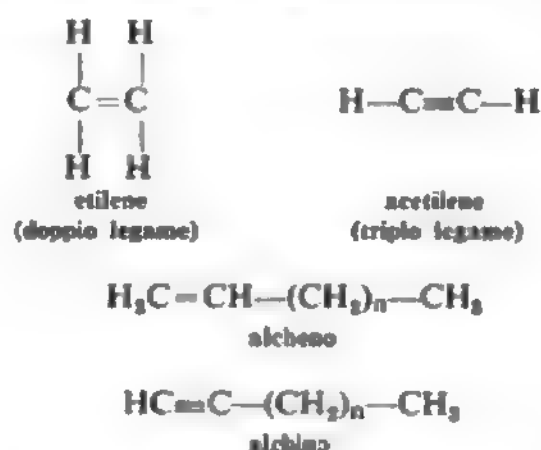
Viene detta anche serie alifatica. Negli i. saturi, aventi formula generale C_nH_{2n+2} , tutte le valenze che gli atomi

di C non scambiano fra loro fissano idrogeno. Gli atomi di C vicini sono uniti fra loro da una sola valenza, come mostra lo schema seguente:



Negli i. insaturi, le valenze del carbonio non sono più interamente soddisfatte, fatto che viene rappresentato, nelle formule di tali composti, mediante legami doppi o tripli. I primi termini di ciascuna serie di i. insaturi, l'*etilene* (v.) e l'*acetilene* (v.), hanno dato, rispettivamente, a questi composti il nome di i. *etilenici* e di i. *acetilenici* (C_nH_{2n} e C_nH_{2n-2}).

Nella nomenclatura ufficiale, secondo la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), sono denominati rispettivamente alcheni e alchini (mentre gli i. saturi lineari sono denominati alcani).



I legami etilenico e acetilenico possono essere ripetuti in una stessa catena e alcuni i. polietilenici, come l'*isoprene* (v.), $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$, presentano, a questo riguardo, un grande interesse. La loro saturazione ad opera dell'idrogeno porta alla formazione di i. saturi, isologhi, aventi lo stesso scheletro carbonioso; questo, in tutti i casi, può essere lineare o ramificato (*isomeria* [v.] di struttura).

Gli i. saturi non presentano reazioni di addizione, ma il loro idrogeno può essere sostituito da atomi o radicali diversi. La sostituzione dell'idrogeno con alogeni dà origine a derivati, alcuni dei quali interessano come sostanze terapeutiche (*tribromometano* o *bromoformio*, *triiodometano* o *iodoformio*) o come anestetici (*triclorometano* o *cloroformio*). I derivati alogenati degli i. si combinano col magnesio per dare origine a composti *organomagnesi* misti, molto importanti per le operazioni di sintesi organica.

L'ossidazione completa di tutti gli i. porta alla formazione di ac. carbonico e acqua, mentre l'ossidazione parziale dà differenti risultati secondo il grado di saturazione di queste sostanze. Gli i. saturi possono dare origine ad *alcoli* (v.), *aldeidi* (v.) e *acidi*, senza rottura della loro catena carboniosa, per blanda ossidazione. Questa, in generale, provoca la frammentazione della catena carboniosa degli i. insaturi a livello del doppio o del triplo legame, che costituisce una specie di « punto debole » nella struttura della molecola.

Negli i. insaturi gli atomi di C che non presentano legami multipli si comportano, nelle diverse reazioni, come quelli degli i. saturi.

Esistono serie omologhe di questi tre tipi di composti, di cui numerosi rappresentanti sono presenti nei petroli,

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DEGLI IDROCARBURI

Saturi		Insaturi	
lineari	ciclici	lineari	ciclici
C_nH_{2n+2}	C_nH_{2n}	C_nH_{2n}	C_nH_{2n-2}
alcani	cicloalcani	alcheni	cicloalcheni
		C_nH_{2n-2}	C_nH_{2n-4}
		alchini	cicloalchini
			C_nH_n
			areni

nei gas naturali e nei prodotti di distillazione del carbon fossile. Le fermentazioni anaerobiche delle materie organiche danno origine, in generale, solo a i. saturi, in particolare al *metano* (v.) o gas delle paludi, primo termine della serie degli i. saturi.

L'*etano*, C_2H_6 , il *propano*, C_3H_8 e il *butano*, C_4H_{10} , omologhi superiori del metano, si ritrovano in alcuni giacimenti petroliferi (sacche di gas), e altri i. saturi, di peso molecolare più elevato, costituiscono le benzine (carburanti). I termini a peso molecolare ancora più alto, solidi e pastosi a temperatura ordinaria, si ritrovano nelle paraffine (v.) e nelle vaseline.

Serie ciclica

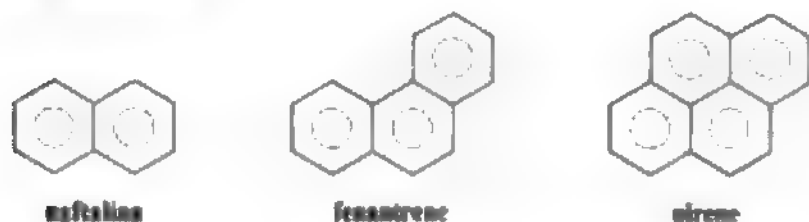
La chiusura delle catene carboniose, per scambio di una o più valenze tra due C terminali di un derivato alifatico, dà origine ad un ciclo.

Gli i. saturi di questa serie, o *cicloalcani*, C_nH_{2n} , di cui il *cicloesano*, C_6H_{12} , è il più importante, presentano proprietà simili a quelle degli i. saturi aciclici (per sostituzione possono originarsi derivati alogenati, composti a catena carboniosa secondaria attaccata al ciclo, alcoli).

La loro ossidazione può portare a formazione di corpi contenenti il radicale carbonile $=CO$ solamente per rottura della loro catena. Si ammette che da un cicloalcano, il *mentano*, o metil-propil-cicloesano, derivi una serie di i. naturali presenti nelle essenze e detti *i. terpenici* (v. TERPENI).

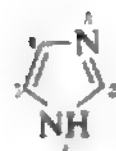
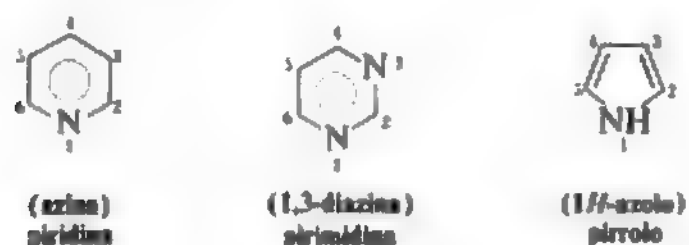
Fra gli i. non saturi i più importanti sono quelli contenenti un ciclo a 6 atomi di carbonio, derivanti dal benzene C_6H_6 . Sono designati con il nome di i. benzenici e costituiscono con i loro derivati un insieme di sostanze dette *aromatiche*, le cui proprietà particolari sono dovute alla loro struttura ciclica (v. BENZENE).

L'associazione di anelli benzenici disposti in modo da avere due atomi di carbonio in comune dà origine ad i. policiclici che presentano proprietà dei composti aromatici, caratteristiche dei derivati benzenici. Rappresentanti di questa serie di composti sono la naftalina (biciclico), il fenantrene (triciclico) e il pirene (tetraciclico), per citare solo i principali, rappresentanti dalle formule sotto riportate.

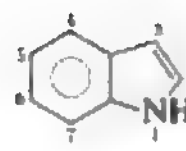


La stabilità degli anelli ai diversi reattivi, in particolare agli agenti ossidanti, e il carattere delle loro reazioni di sostituzione rimangono se uno dei loro atomi di carbonio viene sostituito da un atomo di azoto, di zolfo o di ossigeno. I derivati aromatici di questo tipo sono detti eterociclici. Numerosi eterociclici fra cui la piridina, la pirimidina, la purina, etc., presentano una grande importanza biologica a ragione della loro presenza in diverse molecole che rivestono funzioni biochimiche fondamentali.

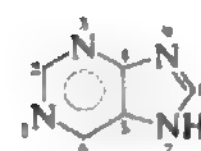
Di alcuni i. eterociclici sono riportate le formule di struttura.



(1H-1,3-diazolo)
imidazolo



(1-benzazolo)
indolo



purina

La suddivisione degli i. nella serie alifatica e nella serie aromatica è uno dei fondamenti della chimica organica, poiché risponde a diversità di proprietà legate alla struttura dell'una o dell'altra serie. Questa diversità ha come conseguenza biologica differenze molto importanti nel ruolo e nel metabolismo dei derivati delle due serie in seno agli esseri viventi. È particolarmente rimarchevole che diversi derivati ciclici o eterociclici partecipino alla struttura di numerosi biocatalizzatori enzimatici (v. COENZIMI) o di diversi ormoni (v.).

Gli i. benzenici possono dare luogo a reazioni di sostituzione (alogenazione, formazione di omologhi superiori per fissazione di catene laterali) e a reazioni di addizione (idrogenazione [v. IDROGENO]). Uno o più atomi di idrogeno possono essere sostituiti da ossidril, formandosi, in tal modo, dei *fenoli* (v.). Queste sostanze, fra le quali il fenolo ordinario e alcuni suoi omologhi, sono dotate di proprietà antisettiche, sono diverse dagli alcoli (v.) terziari, sono assai stabili e il loro idrogeno è facilmente salificabile ad opera di metalli. Il benzene, C_6H_6 , insieme a numerosi omologhi superiori (toluene, xileni) e ad alcuni i. policiclici (naftalene, antracene e loro derivati) è un costituente dei petroli e dei prodotti di distillazione del carbon fossile.

Tra gli i. policiclici ha attirato l'attenzione dei biochimici il *fenantrene* dacché lo si può considerare come sostanza madre di numerosi biocomposti che da esso derivano attraverso lo sterano (ciclopentanofenantrene sostituito [v. CICLOPENTANOPERIDROFENANTRENE]).

Altri i. ciclici rappresentano, sotto un certo aspetto, dei corpi intermediari tra le due serie, satura e insatura, di i. ciclici, nel senso che contengono un numero esiguo di doppi legami. Questi i. sono detti *terpenici* (v. TERPENI); derivano da parecchie strutture fondamentali, le più comuni delle quali sono quelle del *mentano*, del *pinano* e del *canfano*.

Gli i. insaturi (*limoneni*, *pineni*, *canfene*) e i prodotti di ossidazione di essi (alcoli, chetoni) abbondano in alcune essenze vegetali (tremontina, eucalyptus, limone, rosa, violetta), in alcuni balsami e in alcune resine naturali.

Gli idrocarburi in biologia

Gli i. si ritrovano solo eccezionalmente negli animali, e la loro origine è quasi esclusivamente vegetale. Presentano un grande interesse biologico per tre ragioni: 1) in quanto rappresentanti di strutture fondamentali di sostanze di origine metabolica; 2) in quanto costituenti di prodotti biologici e di precursori di questi; 3) in quanto sostanze di origine biologica costituenti dei petroli.

Nei vegetali si ritrovano diversi i. ciclici, mentre gli animali non contengono, in generale, che alcuni derivati di ossidazione e di sostituzione di essi, fra i quali i composti policiclici posseggono funzioni specifiche.

Il fegato dei pescicani contiene un i. polietilenico aciclico, lo *squalene*, $C_{30}H_{50}$, che è un prodotto di condensazione dell'isoprene. Numerose sostanze vengono considerate come derivati di un i. policiclico fondamentale, chiamato *sterano*.

L'importanza di quest'ultimo è dovuta al fatto che da esso si può immaginare derivino il *colesterolo* (v.) e altri

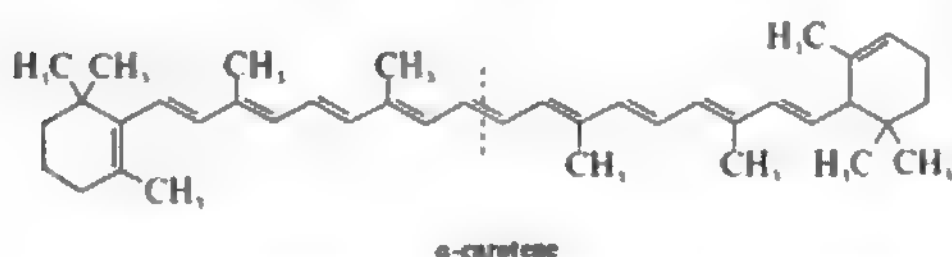
steroli (v.), le vitamine (v.) del gruppo D, gli acidi biliari (v. BILIARI ACIDI), alcuni ormoni sessuali (v. SESSUALI ORMONI), gli ormoni corticosurrenali (v. SURRENALI GHIANDOLE) corticosterone e altri), alcuni veleni cardiaci vegetali (gruppo dei digitali e digitaloidi) e alcuni i. cancerogeni (v. CANCEROGENE SOSTANZE). Fra questi ultimi figurano anche altri i. policiclici ottenuti per estrazione dal catrame di carbon fossile o sinteticamente (*dibenzoantracene*).

Fra gli i. eterociclici biologicamente importanti i più numerosi sono quelli azotati. Fra questi si incontrano sia composti monociclici derivati del pirrolo o della piridina, sia derivati policiclici. Le clorofille e il costituente colorato dell'emoglobina, l'eme, sono pigmenti tetrapirrollici il cui scheletro è costituito da una porfirina contenente 4 cicli pirrollici legati fra loro da gruppi metinici (—CH—). Di interesse particolare sono diversi eterociclici azotati costituenti i coenzimi delle deidrogenasi presenti in numerosi tessuti animali e vegetali.

Numerose essenze vegetali contengono i. terpenici le cui proprietà antisettiche e cicatrizzanti sono, da lungo tempo, applicate in terapia.

I più importanti tra questi sono alcuni derivati insaturi del *mentano*, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$, terpene monociclico (limoneni delle essenze di limone, di arancia, di bergamotto) o alcuni derivati di terpeni biciclici (ciclo interno) che contengono lo scheletro del *pinano* (*pineni* dell'essenza di trementina, di pino di Aleppo, di mirto). In tali essenze questi trovansi associati ad alcuni loro prodotti di ossidazione fra i quali alcoli (*mentolo*, *terpineolo*) e chetoni (*mentone*, *iononi*, *canfora*) che vengono utilizzati in virtù delle loro proprietà antisettiche o per il loro odore (profumi di lilla, di violetta, di mughetto).

Altri derivati naturali dell'isoprene che non hanno subito idrogenazione come i terpeni sono pigmenti vegetali. I più diffusi di essi sono i *caroteni* (l' α -carotene della carota e il β -carotene delle foglie verdi). Queste sostanze sono precursori della Vit. A (rottura del doppio legame centrale della formula sotto riportata per l' α -carotene); e i prodotti della loro ossidazione portano alla formazione del β -ionone dell'essenza di violetta. Il *licopene*, $\text{C}_{11}\text{H}_{18}$, pigmento rosso del pomodoro, è anch'esso un i. derivante dalla condensazione dell'isoprene, ma senza ciclizzazione, come lo squalene.



Infine, la produzione di i. alifatici da parte di microrganismi, come abbiamo segnalato, può portare, in condizioni anaerobiche, alla formazione di metano e di quantità minime di omologhi superiori di questo; ma è probabile che la formazione di queste sostanze non sia che un processo secondario di reazioni metaboliche di ossidriduzione.

I petroli (v. PETROLIO) e i gas dei giacimenti petroliferi costituiscono la principale sorgente naturale degli i. La composizione dei primi varia a seconda della loro origine. I petroli dell'America e della Mesopotamia sono più ricchi in i. aciclici saturi: quelli dell'U.R.S.S. in i. aromatici e idroaromatici; quelli dell'Europa centrale e dell'Indonesia sono, sotto questo aspetto, misti. Da questi petroli si separano miscugli di i. che si adoperano come solventi o come combustibili (*etere di petrolio*, con punto di ebollizione tra $+50$ e $+60^\circ\text{C}$, contenente alcuni pentani e alcuni esani; *benzina di petrolio*, p. e.

$+90 \div 120^\circ\text{C}$, contenente esani ed eptani, combustibile di motori; *ligroine* o oli leggeri di petrolio, p. e. $+100 \div 120^\circ\text{C}$, contenenti soprattutto eptani ed ottani, detonanti, che vengono mescolati alla frazione precedente per ottenere benzina destinata ai motori di aviazione; *petroli*, p. e. $+120 \div 280^\circ\text{C}$; *oli pesanti di petrolio*, p. e. $+280 \div 380^\circ\text{C}$, alcuni dei quali costituiscono il *masut*, combustibili industriali; *vaseline* e *paraffine* (v.) nei residui della distillazione). Nella distillazione e nella carbonizzazione del carbone fossile possono ottenersi miscugli di i. alcuni dei quali sono analoghi a diverse frazioni di petroli. In base a ciò si è potuta prospettare l'origine biologica dei petroli stessi. Si ammette che questi derivino dalla degradazione di vegetali fossili attraverso un meccanismo che potrebbe aver comportato fermentazioni anaerobiche prolungate a temperature relativamente basse. Identica origine avrebbero i gas costituenti certe sacche che si trovano al disopra delle falde di petroli, e che contengono *butano* in elevata percentuale.

Bibliografia

- Fusco R., Rosnati V., Bianchetti G., *Chimica organica*, 1969, Guadagni, Milano.
Morrison R. T., Boyd R. N., *Principi di chimica organica*, 1969, Ambrosiana, Milano.
Routh J. I., Eymann D. P., Burton D. J., *Essential of General, Organic and Biochemistry*, 1969, Saunders, Philadelphia.

JEAN ROCHE

IDROCEFALO

F. *hydrocéphale*. - I. *hydrocephalus*. - T. *Hydrozephalus*. - S. *hidrocefalo*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1196). - **Classificazione** (col. 1196). - **Patogenesi** (col. 1199): *Cause dell'idrocefalo da ostacolo*. - *Cause dell'idrocefalo passivo*. - *Idrocefalo normoteso o occulto*. - **Idroma subdurale e idroencefalodisplasia** (col. 1201). - **Sintomatologia** (col. 1202). - **Accertamenti diagnostici** (col. 1202). - **Terapia** (col. 1205): *Terapia medica*. - *Terapia radiante*. - *Terapia chirurgica*.

Definizione

Col passare del tempo il capitolo dell'idrocefalo, mentre si è sviluppato nel campo della diagnostica e della terapia, è venuto restringendo i suoi limiti nosologici attraverso la sempre più vasta esperienza neurochirurgica.

Dalla definizione di Boerhaave, che comprendeva con questo nome qualsiasi raccolta liquida formatasi nella compagine dei tessuti epicranici, o fra questi e il cranio, o fra il cranio e le meningi, o fra queste e il cervello e infine nelle cavità ventricolari, siamo passati a quella che possiamo ritenere attuale, per la quale si indica con questa parola un *patologico aumento del liquor nelle cavità ventricolari del cervello*.

L'aumento dei diametri del capo, che è la caratteristica più appariscente dell'i. dell'infanzia, è sostituito, nell'i. dell'età adulta, più spesso dai segni caratteristici dell'ipertensione endocranica: qui la dilatazione delle cavità ventricolari viene documentata con le tecniche strumentali di cui diremo.

Classificazione

Una prima distinzione può essere fatta fra i. *dell'infanzia* (congenito o postnatale), nel quale l'aumento di volume del cranio può raggiungere dimensioni enormi (figg. 1 e 2), e i. *dell'adulto*, ove la saldatura delle suture e la resistenza della diploe si oppongono a tale aumento.

Una seconda classificazione può essere fatta in base al *meccanismo patogenetico* con cui l'i. si forma, distin-

guendo in primo luogo gli *i. attivi* dagli *i. passivi*. Si indicano col primo termine quelle condizioni idrocefaliche in cui la raccolta liquida tende a farsi spazio distendendo le cavità ventricolari, per modo che la condizione anatomica che ne deriva è diretta conseguenza dell'aumento del liquido. Col secondo termine indichiamo invece quelle condizioni idrocefaliche in cui l'aumento del liquido è secondario ad una dilatazione ventricolare legata ad atrofia cerebrale.

Queste due diverse condizioni, in genere, si ripercuotono sul comportamento dei dati pressori liquorali: all'*i. attivo* corrispondendo uno stato di ipertensione che manca, ovviamente, quando il liquido segue passivamente la dilatazione del recipiente.

È da ricordare però che, quale che sia la patogenesi di un *i. attivo*, è possibile che esso si sistemi per diventare normoteso ossia, come anche si dice, *compensato o arrestato*.

Le nostre conoscenze sui meccanismi patogenetici dell'*i. attivo* sono in stretto rapporto con quanto finora sappiamo sulla fisiologia del liquido cerebrospinale (v. LIQUOR). Si tratta di un problema aperto, nonostante i progressi che si vanno continuamente compiendo.

Che in questi studi debbano essere tenuti distinti i reperti che riguardano il problema della produzione e l'assorbimento del liquor (ossia di quella che Cushing ha chiamato la «terza circolazione»), da quelli che implicano l'intervento di meccanismi di «barriera», ossia degli scambi che si svolgono tra sangue e liquor e viceversa, appare ovvio: i primi sono quelli che ci interessano per il problema dell'*i.* La piccola quantità di ^{24}Na che, iniettato endovena, compare immediatamente nel liquor lombare, non autorizza, affermava giustamente Silverston (1957), a concludere che il liquor si formi



Fig. 1. *I. infantile*. (Clin. Neurochir., Univ. Padova).



Fig. 2. Immagine radiografica di un cranio idrocefalico infantile. (Clin. Neurochir., Univ. Padova).

anche in questa sede (che sarebbe confondere il fenomeno della produzione del liquor con quello degli scambi che intervengono fra sangue e liquor).

Che una *via secondaria di scarico* liquorale sia rappresentata dalle vie linfatiche perinervose (per cui granuli di inchiostro di china, iniettati sperimentalmente negli spazi aracnoidici spinali, si ritrovano nei gangli linfatici paravertebrali), fa pensare che il liquor subaracnoideo appartenga al sistema linfatico. Liquor che, è noto, dagli spazi subaracnoidei arriva anche a quelli perivasali di Virchow-Robin (*perivaskuläre Lymphräume* degli AA. tedeschi) che secondo Pfeiffer provvederebbero alla «circolazione linfatica nello spazio interno del cervello».

Che questi spazi siano comunicanti con gli spazi subaracnoidei non è contestato, e lo dimostrano anche le esperienze di Brierley (1950), che chi scrive ha avuto occasione di commentare (1951).

Per quanto sopra e per quanto ci dice il comportamento del liquor al disotto di un blocco spinale, sembra si possa opporre qualche serio dubbio alle conclusioni di Milhorat sulla formazione extracoroidea del liquor che, a nostro parere, è da ritenere un *prodotto dei plessi coroidei nel quale si diluisce la linfa del tessuto nervoso*.

Questo liquor, prodotto dai plessi coroidei e arricchitosi della componente linfatica lungo il suo tragitto negli spazi aracnoidici, ha il suo *scarico principale* nel sangue venoso delle vene meningei e in particolare, attraverso i villi aracnoidici, nel seno sagittale.

Se la funzione liquor-producente dei plessi è continua e continuo è lo scarico del liquor nel sistema venoso, vuol dire che esiste un flusso liquorale continuo dai plessi alle sedi di scarico.

Di questo flusso si era da tempo individuato il percorso (fig. 3), ma sono di recente acquisizione le documentazioni ottenute con l'esplorazione degli spazi aracnoidici mediante l'introduzione per via lombare di siero-albumina marcata (scintigrafia cisternale) realizzata da Di Chiro nel 1964. È possibile con questo mezzo seguire il cammino della sostanza

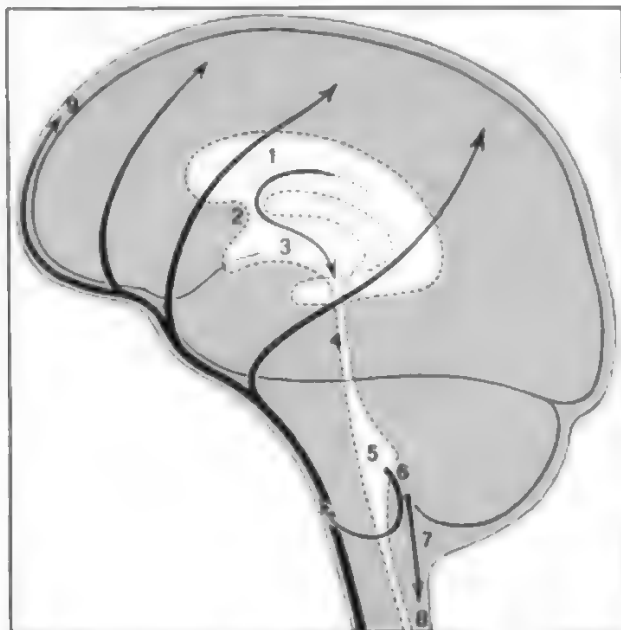


Fig. 3. Schema della circolazione liquorale. 1) Ventricoli laterali; 2) foro di Monro; 3) III ventricolo; 4) acquedotto di Silvio; 5) IV ventricolo; 6) foro di Magendie; 7) cisterne basali; 8) spazi spinali; 9) spazi subaracnoidei della volta. (Da Guillaume e Sigwald, ridisegnata).

radioattiva dagli spazi aracnoidei spinali alle cisterne della base e agli spazi aracnoidei della volta, fino alla sua scomparsa, che si compie nello spazio di 24-48 h. Nel cul di sacco lombosacrale parte del tracciante rimane per almeno 48 h (Di Chiro).

La lunga permanenza del tracciante nel cul di sacco lombosacrale non sembra sia in contrasto con l'ipotesi, già da altri AA. avanzata, della progressione per rimescolamento.

La classica immagine dell'i. è quella fornita dall'i. infantile, in cui l'aumento del volume del cranio può raggiungere il grado della mostruosità. A questa categoria appartengono i casi di *i. congenito* interpretati come conseguenza di malformazioni ovvero di infezioni materne di varia natura.

Sul piano sperimentale si è visto comparire l'i. congenito in covate di conigli, in seguito ad un'alimentazione della madre priva di Vit. A, e in ratti, avendo somministrato alla madre gravida droghe teratogeniche.

Si ammette anche l'esistenza di un *i. ereditario* di natura genetica.

Patogenesi

Riservato il termine *i.* a indicare un patologico aumento del liquor nelle cavità ventricolari (v. anche sopra), possiamo convenire con l'affermazione di Milhorat, che sia improbabile l'esistenza di un *i.* da aumento di produzione liquorale o da trombosi dei seni venosi.

Oggi cioè possiamo ritenere che il meccanismo dell'i. attivo, fino ad ora generalmente riconosciuto, sia il meccanismo del *blocco*, ossia di un ostacolo che si determini nel corso del lungo cammino che intercede tra la sorgente del liquor (plessi coroidei) e il suo sbocco nel sistema venoso della volta. A monte di detto ostacolo si formerà la raccolta idrocefalica.

Se è vero, come è vero, che un blocco degli spazi aracnoidei spinali non dà origine a *i.*, vuol dire che detti spazi sono solo un'appendice della grande via del flusso liquorale.

Cause dell'idrocefalo da ostacolo

La causa più frequente è rappresentata, nell'adulto, dal *tumore*: da quello ostacolante la pervietà di un foro di Monro, che determina l'i. del ventricolo laterale corrispondente, a quello del IV ventricolo che determina i. dei ventricoli sovrastanti.

Altra causa è rappresentata da *processi flogistici* aracnoidei o da esiti di processi meningitici della fossa sottotentoriale che abbiano causato occlusione dei forami di Magendie e di Luschka: soprattutto da *emorragia subaracnoidea*, in seguito alla quale l'i. può stabilirsi in tempo sorprendentemente breve.

Il blocco a livello dell'acquedotto di Silvio può essere di origine *tumorale* (ad es. pinealoma) o *flogistico* (ependimite), ma più frequentemente appartiene all'i. dell'infanzia, nel campo delle *malformazioni* (atresia). A queste altresì appartengono (sempre come possibili cause di *i.*) la Arnold-Chiari, l'atresia dei forami di Magendie e di Luschka, la platibasia.

Un altro tipo di *i.* da ostacolo, frequente nell'infanzia, come per primo ha segnalato Dandy, è quello determinato dal *blocco a livello delle cisterne della base* (fig. 4), che è esito abbastanza frequente di processi flogistici o di spandimenti emorragici.

Abbiamo chiamato *pseudocomunicante* tale *i.* (che gli anglosassoni indicano come *comunicante*), per significare che, pur comunicando con gli spazi subaracnoidei spinali, esso riconosce il meccanismo patogenetico del blocco.

Cause dell'idrocefalo passivo

L'atrofia della sostanza nervosa che comporti dilatazione delle cavità ventricolari, con conseguente aumento del liquor contenutovi, può riconoscere differenti origini: fra



Fig. 4. I. pseudocomunicante in una bambina di 7 mesi. Tipico reperto cisternografico. (Originale Bellomi).



Fig. 5. 1. esterno. (Da Dandy).

le più comuni ricordiamo l'atrofia postraumatica, le atrofie postencefalitiche, quelle di natura degenerativa o angiopatica, o tossica (alcol).

Idrocefalo normoteso o occulto

Di recente acquisizione (Hakim) è la conoscenza di un i. sulla cui patogenesi ancora non si possono fare affermazioni sicure, ma che presenterebbe queste caratteristiche cliniche: di appartenere alla patologia dell'adulto, di accompagnarsi ad un deterioramento mentale, e in cui una derivazione liquorale mediante *shunt* ventricolo-venoso a bassa pressione può dare buon risultato sulle condizioni psichiche.

Idroma subdurale e idroencefalodisplasia

Possono determinare nel bambino deformità del cranio di tipo idrocefalico delle raccolte endocraniche di liquido di varia natura che non interessano il sistema ventricolare e che pertanto non appartengono all'i. strettamente inteso.

Sono queste l'*idroma subdurale* e l'*idroencefalodisplasia*. Frugoni e coll. (1967) definiscono l'idroma subdurale una raccolta di liquido, chiaro o xantocromico o leggermente ematico, nello spazio subdurale. Non infrequentemente questa condizione patologica è successiva ad un trauma del capo, per cui il problema si pone sul piano di quello dell'ematoma subdurale, di cui l'idroma sarebbe spesso una successiva evoluzione.

L'idroencefalodisplasia, così denominata da Picaza e coll. (1955), è una grave condizione patologica. Ad essa si riferisce, a nostro parere, la figura che Dandy nel suo trattato presenta con la denominazione di *i. esterno* (fig. 5). Di questa malattia infantile ottime documentazioni neuroradiologiche hanno dato Mingrino, Iraci e Frugoni, (1967) e anatomiche il Gullotta (1973).

Si tratta di una raccolta di liquido che si accompagna a dilatazione del cranio (da cui un aspetto idrocefalico), e una più o meno notevole riduzione di volume della massa encefalica che talora si riduce ad occupare solo una piccola porzione dell'endocranio, che in gran parte è occupato dalla massa liquida.

L'ipotesi dell'esistenza di patologiche comunicazioni di natura malformativa tra i ventricoli, gli spazi subaracnoidei e lo spazio subdurale era stata formulata da Dandy

come causa di quello che egli chiamò « idroma subdurale libero » e che forse è identificabile con l'idroencefalodisplasia.

Sintomatologia

L'i. infantile si manifesta con aumento progressivo del volume cranico, conseguente sproporzione cranio-facciale, diastasi delle suture craniche e allargamento con tensione delle fontanelle, accentuazione del reticolo venoso epicranico. Possono associarsi sguardo « a sole calante », deficit oculomotori, torpore mentale (talora irrequietezza), vomito, ipotonia muscolare, ritardo delle acquisizioni psicomotorie, deficit dell'accrescimento ponderale. Sono rare le convulsioni. Il fondo oculare è di solito normale o esibisce papille pallide (raramente sfumate).

L'i. ipertensivo dell'adulto si manifesta come sindrome d'ipertensione endocranica « pura » (in assenza, cioè, di sintomi « focali »). Fa eccezione, in qualche caso, un'iperreflessia agli arti inferiori ovvero una limitazione, reversibile, dello sguardo verso l'alto).

La sintomatologia dell'i. « normoteso » dell'adulto è del tutto diversa: in assenza di sintomi d'ipertensione endocranica, il decadimento mentale si istituisce progressivamente nel giro di pochi mesi; si associano paraparesi spastiche e difficoltà del controllo sfinterico (sino all'incontinenza). Sul piano clinico esso va differenziato da altre demenze presenili, da neoplasie frontali, dall'ematoma sottodurale cronico « spontaneo ».

Per l'i. iperteso, invece, la diagnosi differenziale va posta, a tutte le età, con processi espansivi di qualsivoglia natura: neoplasie, ematomi e idromi intracranici, voluminose malformazioni vasali a carattere espansivo (aneurisma dell'ampolla di Galeno), etc.

Accertamenti diagnostici

Tutti gli accertamenti strumentali naturalmente trovano applicazione nella diagnostica dell'i.: esame

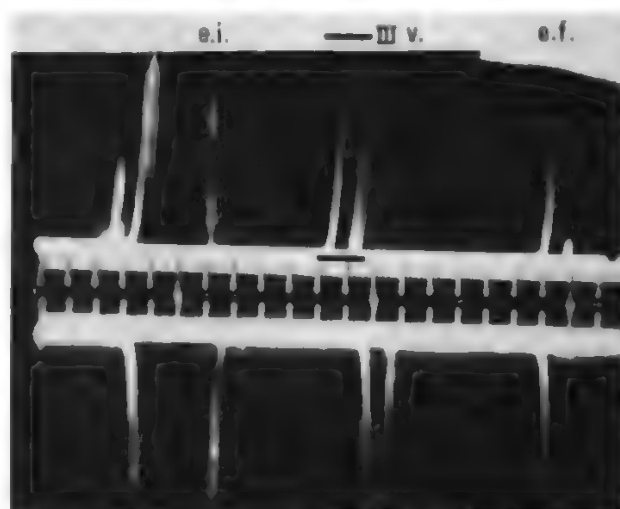


Fig. 6. Immagine ecoencefalografica «A-mode» di III ventricolo notevolmente dilatato per i. Convenzionalmente il tracciato superiore si riferisce alla scansione da destra verso sinistra; il tracciato inferiore è dato dalla corsa di ritorno del fascio ultrasonoro (da sinistra verso destra). Taratura della scala: la distanza tra due tacche contigue corrisponde a 2 mm. Nel presente caso l'ampiezza del III ventricolo è di 15 mm (ampiezza normale per quest'età: 5 mm). e.i.) Eco iniziale; e.f.) eco finale. (Ist. di Neurochir., Univ. Roma).

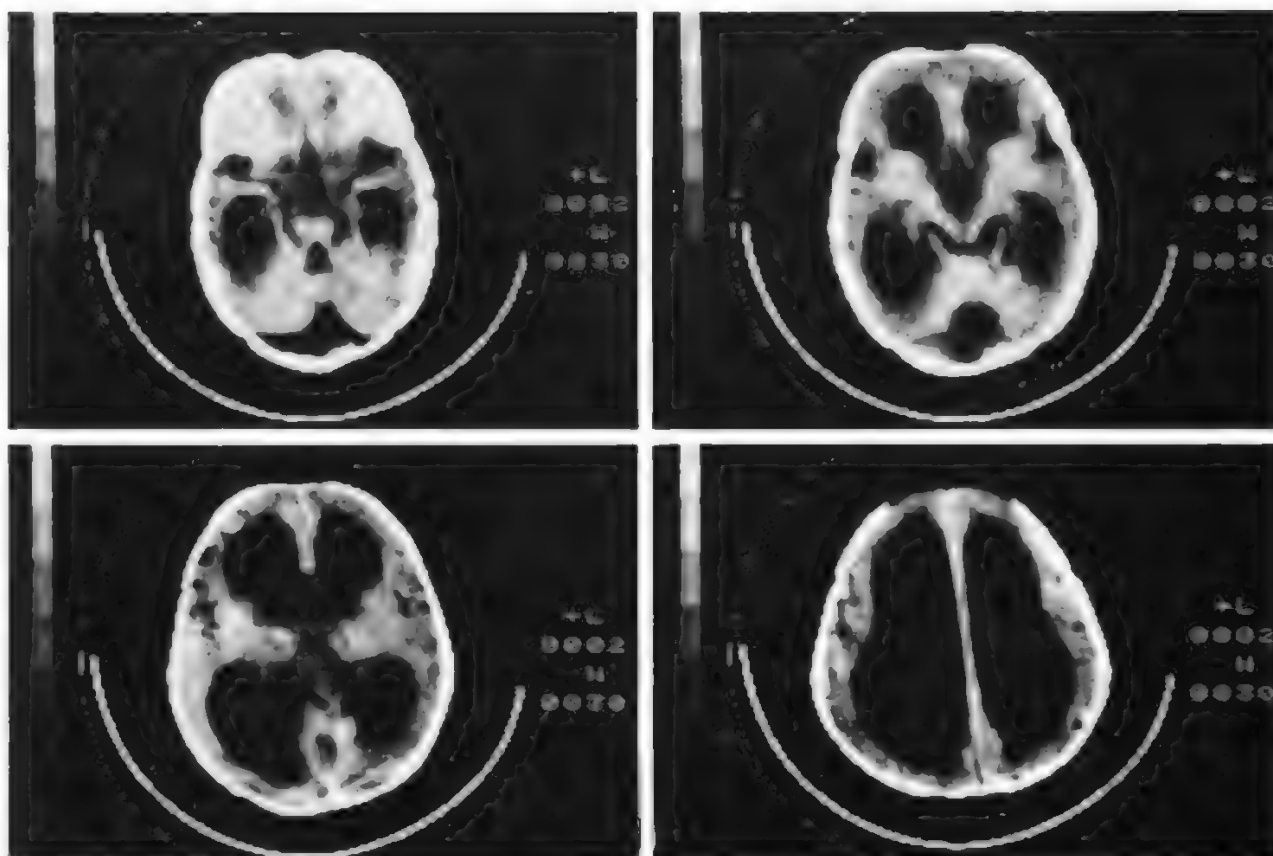


Fig. 7. Aspetto tomodensitometrico (Tomografia Assiale Computerizzata) di voluminoso i. tetraventricolare con associata distensione delle cisterne di base (della cisterna magna, in particolare). (Ist. di Neurochir., Univ. Roma).

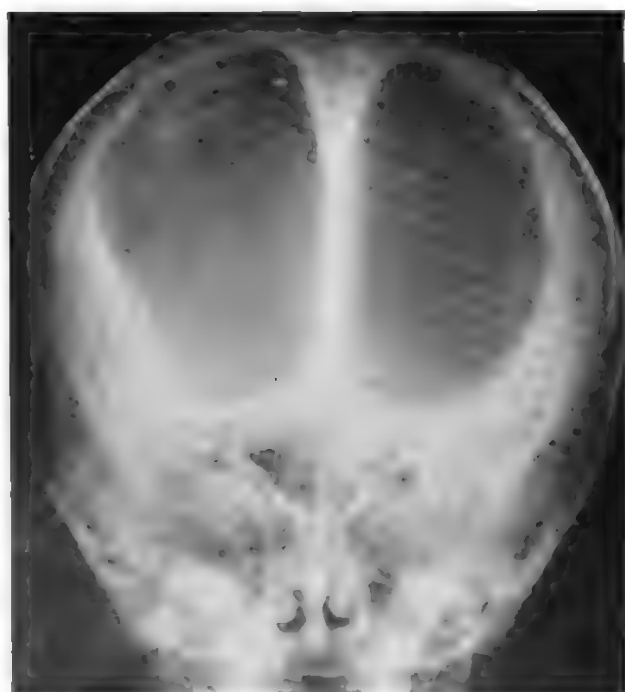


Fig. 8. Pneumoventricolografia in un caso di i. infantile. Proiezione anteroposteriore. (Clin. Neurochir., Univ. Padova).

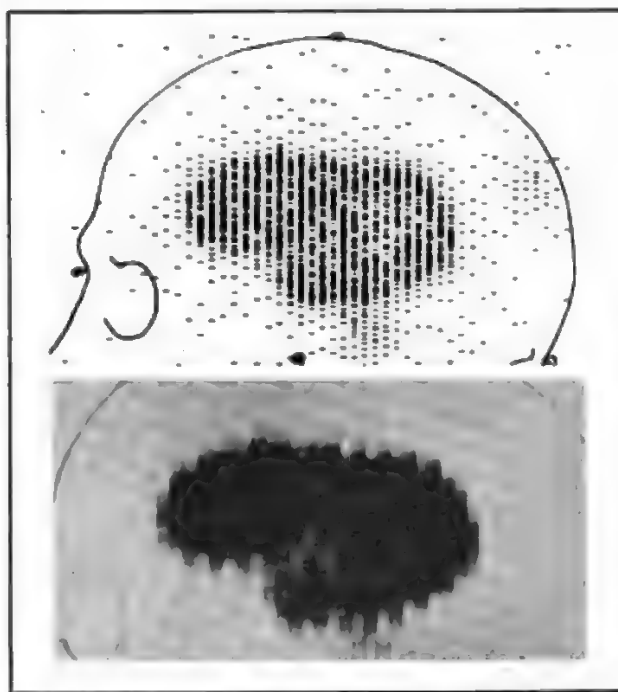


Fig. 9. Ventricolografia con albumina marcata in un caso di i. (Da Di Chiro).

radiografico diretto del cranio, elettroencefalografia, ecoencefalografia (uni- o bidimensionale [fig. 6]), tomografia assiale computerizzata (fig. 7). Alle angiografie (carotidea e vertebrale) che forniscono un'immagine «statica» delle strutture encefaliche, in particolare di quelle ventricolari e cisternali, si contrappongono le encefalografie (per via lombare o per via ventricolare) gassose (fig. 8) e con contrasto positivo, che sono accertamenti squisitamente «dinamici».

Altri accertamenti, che possono considerarsi specifici della diagnostica delle sindromi idrocefaliche, sono:

a) la transilluminazione cranica, metodo paraclinico che risale al secolo scorso;

b) le metodiche radioisotopiche (cisternografia e ventricolografia con albumina marcata: fig. 9) che evidenziano flusso e assorbimento liquorali; esse hanno sostituito del tutto le prove colorimetriche precedentemente proposte;

c) i test d'infusione liquorale costante, che hanno evidenziato curve pressione/volume caratteristiche dei diversi tipi d'i.

Infine vanno ricordate le recenti tecniche di misurazione cronica della pressione intracranica, che tanto hanno contribuito sia alla diagnostica delle varie sindromi idrocefaliche sia alla migliore comprensione della loro fisiopatologia.

Bibliografia

- Belloni G. B., *Fisiopatologia e diagnostica degli idrocefali*, Atti X Congr. Soc. Ital. Neurol., 1949.
 Belloni G. B., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1951, 14.
 Brierley J. B., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1950, 13.
 Di Chiro G., *Acta Radiol. (Diagn.) (Stockh.)*, 1966, 5.
 Di Chiro G. et al., *Neurology*, 1964, 14.
 Dandy W., *The Brain*, 1969, Harper & Row, New York, p. 224.
 Gullotta G., Entzain W., *Acta Neurol.*, 1973.
 Milhorat T. H., *Hydrocephalus and the Cerebrospinal Fluid*, 1972, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Mingrino, Iraci, Frugoni P., *I Europ. Congr. of Pediatric Neurosurgery*, Wien, 1967.
 Pfeiffer R. A., *Die Darstellung von Lymphströmungen im inneren Milieu des Gehirns*, 1951, Akademie Verlag, Leipzig.
 Russell D. S., *Med. Res. Council Spec. Rep. n. 265*, 1949, London.
 Silverston B., *Studies of the Formation and Absorption of the Cerebrospinal Fluid*, 1958, Ciba Found. Sympos. of the C.S.F., London.

GIOVANNI BATTISTA BELLONI E RENATO GIUFFRÈ

Terapia

Terapia medica

Le restrizioni idrosaline alimentari e i farmaci disidratanti sono stati tutti sperimentati senza successo.

La sola *acetazolamide* ha qualche efficacia, per dimostrata azione diretta sui plessi: essa inibisce l'anidrase carbonica, enzima presente in grande quantità nell'epitelio dei plessi, il quale favorisce il trasporto di Na^+ nel liquor. L'acetazolamide quindi riduce il trasferimento di Na^+ (e conseguentemente di acqua) dal sangue al liquor, analogamente a come impedisce il riassorbimento di Na^+ a livello dei tubuli renali. La riduzione così indotta della secrezione liquorale è pertanto parallela all'effetto diuretico, non secondaria a quest'ultimo (Huttenlocher, 1965).

Gli agenti antiedema osmotici (mannitolo, urea, glicerolo) riducono poco la pressione liquorale. Tra essi il solo *isosorbide* trova qualche impiego nel trattamento delle sindromi idrocefaliche. Si tratta di un alcol diidrico, ottenuto con la rimozione di due molecole d'acqua dal sorbitolo, che si somministra *per os* alla dose di 2 g/kg di peso corporeo ogni 4-6 h. Il trattamento di solito dura 3-4 settimane, ma in qualche caso è stato protratto per mesi (Lorber, 1977). L'isosorbide riduce la pressione

liquorale aumentando la clearance liquorale, come hanno dimostrato ricerche isotopiche.

Tanto l'acetazolamide che l'isosorbide trovano impiego molto limitato nella pratica clinica, sia perché la loro efficacia è limitata ai soli casi d'i. di moderata entità, sia perché, nei trattamenti prolungati, l'efficacia si riduce e s'instaurano importanti squilibri elettrolitici.

Terapia radiante

Questa terapia si prefigge di inibire la funzione secertrice dei plessi coroidi. A parte i limiti concettuali di tale disegno terapeutico (che sono anche espressi più avanti a proposito della plessectomia chirurgica), i provvedimenti finora proposti hanno anche rivelato scarsa efficacia, sicurezza ed elettività d'azione.

All'irradiazione estrinseca dei plessi sono subentrati recentemente tentativi d'inattivare o distruggere gli stessi mediante introduzione nei ventricoli di isotopi radioattivi che abbiano affinità per l'epitelio corioideo. ^{198}Au , ^{90}Tc e ^{106}Re sono stati impiegati in animali da esperimento con risultati modesti che non fanno intravedere possibilità di applicazione clinica.

Terapia chirurgica

Ci riferiamo in primo luogo all'i. infantile, nonché scompensato, evolutivo, ipertensivo.

Disponiamo oggi di una considerevole varietà di trattamenti chirurgici correttivi di questa condizione, per cui la scelta del tipo d'intervento si articola a vari livelli.

Essa tiene conto innanzitutto del tipo anatomico d'i.: se ostruttivo (da blocco al flusso liquorale, a livello dell'acquedotto, dei forami di comunicazione ventricolo-cisternale di Luschka e Magendie; eccezionalmente di un forame di Monro) ovvero comunicante (da ostacolo al flusso cisternale o da difetto di assorbimento; o da ipotetica iperproduzione).

La plessectomia ■ le derivazioni liquorali extratecali a partenza dallo spazio subaracnoideo dello sfondato durale spinale sono esclusive dell'i. comunicante; le derivazioni intratecali ventricolo-cisternali sono esclusive dell'i. ostruttivo. Le derivazioni extratecali a partenza dal ventricolo sono comuni ad entrambi i tipi anatomici d'i.

La *plessectomia*, iniziata da Dandy (1918) come chirurgia «a cielo aperto» (divaricazione del tragitto cerebrale a mezzo di speculo nasale) con illuminazione extracranica e rimozione meccanica dei plessi, si è perfezionata con l'impiego dei ventricoloscopi (Putnam, 1934; Scarff, 1936-1963). Questi apparecchi, nella versione più moderna, consentono l'elettrocoagulazione endoscopica dei plessi sotto il controllo visivo (sistema illuminante a fibre ottiche) e a volume liquorale costante (irrigazione continua con soluzioni isoelettrolitiche, che compensa la perdita di liquor). Malgrado questi progressi tecnici e gli eccellenti risultati conseguiti da alcuni AA., tale metodica ha avuto ed ha scarsa diffusione: a parte ogni altra considerazione, si sa che almeno per il 60% la produzione del liquor è extracoroidea (Milhorat, 1975).

Nell'i. occluso analogamente falliscono le tecniche chirurgiche «dirette», che in questo caso sono quelle tendenti a ripristinare la canalizzazione della via liquorale.

La *caterizzazione dell'acquedotto* a mezzo di idonei capillari di plastica o di spirali di tantalio («interventricolostomia»: Dandy, 1920; Leksell, 1949; Crosby e coll., 1973) è metodica rischiosa che ha trovato impiego molto limitato. La *canalizzazione chirurgica dei forami* atresici o secondariamente stenosi (di Luschka, di Magendie, eccezionalmente di Monro) raramente persiste nel tempo. Inoltre si è ritenuto per lungo tempo che nei



Fig. 10. Derivazioni liquorali intratecali in i. triventricolare da stenosi parziale dell'acquedotto. A) Ventricolocisternostomia diretta anteriore secondo Stookey-Scarff. B) Ventricolocisternostomia posteriore mediante tubo di derivazione, secondo Torkildsen (tecnica modificata).

casi di i. ostruttivo congenito o molto precoce (atresia dei forami del IV ventricolo, stenosi congenita dell'acquedotto, malformazione di Arnold-Chiari) la canalizzazione del liquor non fosse utile in quanto lo spazio leptomeningeo extracerebrale sarebbe congenitamente assente, ovvero malformato e non funzionante: la mancata circolazione extracerebrale del liquor nella vita intrauterina avrebbe impedito la normale formazione di esso.

Questa proscrizione è stata recentemente messa in discussione in base allo studio istologico sistematico delle leptomeningi in casi del genere e, soprattutto, in base all'impiego della cisternografia isotopica. È indispensabile comunque che questa dimostri inequivocabilmente la pervietà dello spazio leptomeningeo della base e della volta e regolari meccanismi di assorbimento del tracciante, prima che si programmi un intervento del tipo in discussione.

Dunque, essendo risultati scarsamente efficaci i tentativi di ridurre la produzione liquorale e di canalizzare chirurgicamente la via liquorale ostacolata in una delle sue strettoie, la chirurgia si è orientata verso gli interventi di *derivazione liquorale*: diversione del liquor da un suo compartimento ad un altro « *by-passando* » un ostacolo (derivazioni intratecali o intrassiali), ovvero trasporto e scarico del liquor fuori dal suo compartimento in altri organi (derivazioni extratecali o extrassiali). Derivazioni « intracraniche » e « extracraniche » non sono sinonimi di queste espressioni: ad es., la derivazione del liquor ventricolare nel seno venoso longitudinale superiore (Payr, 1908; Sharkey, 1965) è intracranica ma extratecale.

Derivazioni intratecali (ventricolo-cisternostomie) sono state proposte negli anni 1930-40 e tuttora costituiscono un efficace *by-pass* liquorale nell'i. occluso più frequente, che è quello da stenosi non tumorale dell'acquedotto.

Tra le tante, due hanno resistito al vaglio del tempo: la ventricolo-cisternostomia anteriore diretta (apertura

della parte anteriore del pavimento del III ventricolo a livello della *lamina terminalis*: Stookey e Scarff, 1936); la derivazione ventricolo-cisternale posteriore tramite tubo (comunicazione tra un ventricolo laterale e *cisterna magna*: Torkildsen, 1939; il tratto intermedio del tubo di derivazione ha sede extracranica sottogaleale) (fig. 10).

Per questi due interventi vale la raccomandazione espressa precedentemente: essi non vanno praticati se non sono state previamente accertate, con la cisternografia isotopica, la pervietà e l'efficienza funzionale (relativa a flusso e assorbimento) del compartimento liquorale extracerebrale.

Intorno agli anni cinquanta si sono affermate le *derivazioni liquorali extratecali*, più precisamente si è avuta l'affermazione di quelle tecniche preconizzate già nel 1895 da Gartner, il quale aveva affermato che il modo più fisiologico di trattare l'i. sarebbe stato di stabilire una via di scarico del liquor nel sistema venoso o in quello linfatico del capo o del collo.

In tutti questi anni sono state proposte numerose metodiche di drenaggio del liquor ventricolare o subaracnoideo spinale nelle più disparate sedi e strutture dell'organismo. Sostanzialmente distinguiamo:

a) derivazioni in sedi comunicanti con l'esterno, con sacrificio dell'organo prescelto e con perdita del liquor drenato (acqua, sali, proteine, etc.): uretere, salpinge, dotto salivare di Stenone, colecisti;

b) derivazioni in uno spazio interno dell'organismo con riassorbimento del liquor attraverso membrane o comunque indiretto: pleura, ansa intestinale isolata e sterilizzata, cavo peritoneale, spazio retroperitoneale, spazio extradurale spinale, spugnosa del corpo vertebrale, mastoide;

c) derivazioni direttamente nel circolo: nel sistema venoso, nel dotto linfatico toracico.

È evidente il vantaggio delle derivazioni liquorali nel sistema venoso, il quale è la destinazione fisiologica del liquor. Varie metodiche di questa derivazione sono state attuate: quella nel seno venoso longitudinale (accennata in precedenza), quella nella vena giugulare (Nulsen e Spitz, 1952); ma la varietà più usata e più razionale è quella *ventricolo-atriale* (Pudenz, 1957) in cui l'estremità inferiore del tubo di derivazione è posta nell'atrio cardiaco: essa sfrutta l'aspirazione diastolica cardiaca come forza naturale attivante lo *shunt* (fig. 11).

Tra le derivazioni extratecali sopra menzionate, quella *ventricolo-peritoneale* (fig. 12) ha retto al tempo e costituisce un'importante alternativa, nonché un prezioso complemento per la reciproca intercambiabilità, di quella ventricolo-atriale. Rispetto a quest'ultima, la derivazione peritoneale ha lo svantaggio dell'assorbimento liquorale indiretto, ma il vantaggio di non richiedere allungamento progressivo con il crescere dell'età: nella derivazione atriale, infatti, l'accrescimento del paziente (in età infantile) comporta la risalita dell'estremità distale del tubo della derivazione fuori dall'atrio cardiaco e quindi pone la necessità di reinterventi diretti a correggere l'accorciamento relativo del *set*; nella derivazione peritoneale una quindicina di cm di catetere sono lasciati liberi nel cavo peritoneale e così, sfilandosi progressivamente, il *set* si adatta all'allungamento corporeo del piccolo paziente.

Anche per ciò che riguarda le possibili complicanze la derivazione atriale e quella peritoneale si equivalgono: batteriemia e tromboembolie cardiache o polmonari sono evenienze rare ma importanti che complicano uno *shunt* atriale; lo *shunt* peritoneale comporta complicanze addominali che di solito sono più frequenti ma più lievi e più facilmente rimediabili (malassorbimento, aderenze peritoneali, interferenze con la motilità intestinale, etc.).



Fig. 11. Derivazione liquorale ventricolo-atriale. Una camera di flusso (pompa serbatoio) a sede sottocutanea collega il catetere ventricolare (che penetra nel ventricolo cerebrale destro mediante piccolo foro di trapano cranico, incisione della dura e tragitto intracerebrale) al catetere distale (che, dopo tragitto sottocutaneo, viene immesso, al collo, in un ramo afferente alla vena giugulare interna). La giusta posizione dell'estremità del catetere cardiaco viene accertata intraoperatoriamente mediante tecniche diverse, tra le quali quella elettrocardiografica.

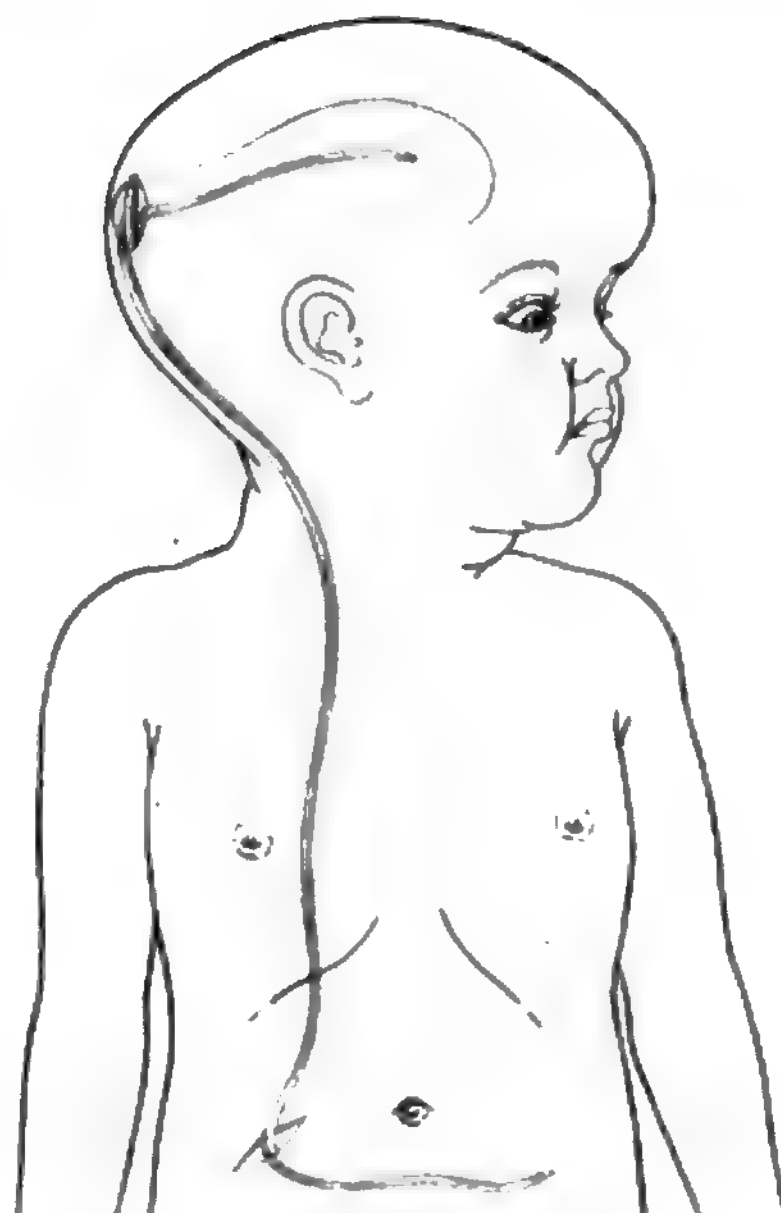


Fig. 12. Derivazione liquorale ventricolo-peritoneale. Per camera di flusso e catetere ventricolare stessa disposizione della derivazione atriale. Il catetere distale mediante tragitto sottocutaneo viene immesso in cavità peritoneale attraverso incisione della parete addominale al punto di McBurney.

Il progresso tecnologico e industriale ci ha fornito numerosi apparati di derivazione (*sets*) che hanno subito col tempo ripetute modifiche e miglioramenti nei vari componenti. Nei primi decenni del secolo si erano fatti tentativi svariati e inconclusivi, nell'animale da esperimento e nell'uomo (cfr. Pudenz e coll., 1957), utilizzando i più disparati materiali per il sistema di derivazione, da tubi metallici o di gomma ■ di polietilene a frammenti di vene o arterie autologhe. Intorno alla metà del secolo in corso i tubi capillari di silastico si sono definitivamente affermati: si tratta di un materiale facilmente disponibile, maneggevole, ben sterilizzabile e sufficientemente inerte.

Il tubicino di derivazione è stato reso sicuramente unidirezionale; in esso sono stati intercalati una valvola a pressione tarata nonché un piccolo serbatoio di raccolta del liquor che viene disposto sotto cute (può essere punto percutaneamente per prelievi di liquor o iniezione di farmaci nel sistema). Nella maggioranza dei *sets* questi piccoli serbatoi fanno anche da pompa sollecitabile manualmente sia per l'attivazione dello *shunt* che per il controllo del suo funzionamento: difatti una completa escursione (compressione-riespansione) di questa celletta elastica fornisce indicazione, seppure grossolana e limitata, dell'efficienza dello *shunt* rispettivamente nello spingere distalmente il liquor e nel riasspirarlo dal compartimento di provenienza.

In definitiva, disponiamo oggi di numerose varietà di *sets* commerciali, dai più semplici ai più sofisticati, tali da adattarsi alle più disparate esigenze e circostanze. Ciascun *set* è fornito in esemplari a taratura diversa. *Sets* perfezionati sono adoperati ovviamente, oltre che nelle due derivazioni più in uso (la ventricolo-atriale e la ventricolo-peritoneale), in ogni altra derivazione « indiretta » (la ventricolo-cisternale, la spino-peritoneale, etc.).

Le perfezionate caratteristiche strutturali degli apparati di derivazione e le migliorate tecniche chirurgiche hanno ridotto sensibilmente, in questi ultimi anni, le complicanze, inizialmente molto numerose, di questi interventi.

Soprattutto le complicanze di ordine « meccanico » sono diminuite: quelle da ostruzione, disconnessione, dislocazione del *set*; i danni meccanici — anche perforativi — agli organi e tessuti con i quali lo *shunt* entra in contatto (cute sovrastante; miocardio, endocardio, valvola tricuspidale; visceri addominali e pelvici).

Ma molti problemi tuttora persistono. Innanzitutto è ancora alta l'incidenza di complicanze « biologiche » alla derivazione, cioè di reazioni vitali dell'organismo ospite verso lo *shunt* applicato. Comuni a tutti gli *shunts* ventricolari sono le reazioni plesso-ependimali che causano frequentemente ostruzione dello *shunt* stesso (ancoraggio del catetere alla parete ventricolare dovuto a efflorescenze

neofornate; proliferazioni di tessuto nel lume del catetere stesso) nonché alterazioni strutturali della superficie ependimale.

Queste in casi estremi portano a sepimentazioni multiple della cavità ventricolare (ependimite produttiva) ed a sinechie cicatriziali (stenosi dell'acquedotto secondaria, blocco di un forame di Monro). Analogamente l'estremità del catetere libera nello spazio leptomeningeo (cisterna, sfondato durale spinale) può provocare aracnoidite. Trombosi venosa per il catetere atriale e aderenze peritoneali per quello peritoneale sono evenienze altrettanto inevitabili appunto perché legate alla reattività biologica dei tessuti. La contaminazione del *set* da parte di germi (saprofiti o scarsamente patogeni) ospiti abituali dell'organismo, ricorre ostinatamente in alcune derivazioni venose, analogamente a quanto si verifica per altre protesi chirurgiche intravasali permanenti. Queste stesse derivazioni, immettendo in circolo sostanze di provenienza cerebrale o liquorale, possono indurre fenomeni di sensibilizzazione e relative reazioni autoimmuni, specie negli emuntori (nefropatia da *shunt*).

Occorre poi considerare altri dati. In questi ultimi anni l'attenzione è stata rivolta con sempre maggiore interesse alle caratteristiche idrodinamiche dei *sets* impiegati. Sono stati studiati l'influenza della viscosità del fluido drenato (proteinorachia) sul flusso attraverso il sistema; l'importanza della pressione idrostatica e dell'«effetto-sifone» (cefalea ortostatica) nei principali *sets* commerciali che sono a pressione differenziale; gli effetti negativi di un drenaggio liquorale prolungato indiscriminato: ematomi intracranici secondari, ostacolo alla possibilità di compenso spontaneo dell'idrocefalo, «*shunt*-dipendenza» (cioè perdita, in un paziente *shuntato* a lungo, della normale capacità di adattamento a rialzi occasionali della pressione ventricolare, ancorché minimi).

Varie considerazioni teoriche ed esperienze cliniche hanno portato a riconoscere la possibilità di un'incongruenza idrocefalo-*shunt* (*mismatching* degli anglosassoni), cioè di una mancata corrispondenza biodinamica tra un determinato *i.* e quel dato *shunt* ad esso applicato. Ciò dipende da due ordini di fattori: uno *shunt* extratecale scarica il liquor in un distretto organico in cui la pressione liquorale non ne influenza il riassorbimento (a differenza di quanto si verifica fisiologicamente); uno *shunt* extratecale non è azionato dalla sola pressione liquorale, ma anche dalla pressione idrostatica (dipendente dagli spostamenti del paziente nello spazio), dalla pressione interna all'organo di derivazione, dalla pressione di taratura della valvola; risente delle caratteristiche fisicochimiche del liquor, etc.

Si conoscono quadri clinici e radiografici corrispondenti a superdrenaggio di uno *shunt*, e altresì casi di inadeguatezza di uno *shunt*, benché perfettamente funzionante, a drenare un dato *i.* Questo è il problema più attuale della terapia chirurgica dell'*i.*

Le recenti tecniche di misurazione prolungata della pressione endocranica sono molto utili per la soluzione del problema, consentendo di delineare con molto maggior precisione che in passato le caratteristiche idrodinamiche nel tempo di un determinato *i.*, sia in fase preoperatoria che dopo l'applicazione dello *shunt*. Tentativi già si stanno compiendo nei riguardi anche del sistema di derivazione per renderlo attivabile da parte della sola pressione ventricolare.

Possiamo così completare quanto dicevamo inizialmente, cioè che attualmente la scelta del tipo d'intervento da eseguire nell'*i.* ipertensivo dell'infanzia si articola a vari livelli. In primo luogo essa tiene conto del tipo anatomico

dell'*i.*, nonché dell'età del paziente, dell'etiologia dell'*i.* stesso; la scelta poi dipende anche da quelli che si sa essere in generale i vantaggi e gli svantaggi di ciascun tipo di derivazione; infine il *set* da usare viene scelto in rapporto alle sue caratteristiche idrodinamiche, rapportate a quelle acquisite relativamente al caso di *i.* in esame.

In sintesi, si può concludere che l'*i.* infantile attualmente è correggibile con successo soprattutto mediante interventi di derivazione liquorale (in massima parte, extratecali). Si tratta d'interventi d'impegno tecnico relativamente modesto, che vanno programmati ed eseguiti in ambienti specialistici, a seguito di un'accurata fase di accertamenti.

Essi sono ancora gravati da un'incidenza non trascurabile di complicanze, anche tardive, che richiedono reinterventi, talora multipli. Poco più del 40% dei bambini operati ha necessità di reintervento a causa dell'accrescimento corporeo o di complicanze vere e proprie; a sua volta la metà di questi subisce più di un reintervento.

La mortalità complessiva, chirurgica e da altre cause a distanza dagli atti operatori, è del 20-25% ca.

Il risultato finale è positivo per almeno il 60% dei pazienti operati: vita indefinitamente normale o solo minimamente dipendente.

Tale risultato è condizionato in varia misura dai seguenti fattori: tipo anatomico, gravità e rapidità di evoluzione dell'*i.*; precocità o meno dell'intervento; unicità dell'intervento stesso ovvero evenienza di reinterventi.

Anche l'etiologia della sindrome idrocefalica influisce sul risultato funzionale finale, sia determinando caratteristiche peculiari per i vari tipi d'*i.*, che inducendo di per sé danni e deficit neurologici concomitanti che influiscono sul destino del piccolo paziente. Generalmente l'*i.* connesso a malformazioni encefaliche ha prognosi mediocre; quello postmeningitico, prognosi discreta; quello postemorragico, prognosi buona; quello criptogenetico e quello concomitante ad encefalocele, meningocele, mielomeningocele, prognosi eccellente.

Infine il trattamento dell'*i.* tumorale, cioè secondario a neoplasie inoperabili centrencefaliche (di ipotalamo, tronco dell'encefalo), a parte la dipendenza della prognosi dall'affezione principale, merita qualche considerazione particolare: in aggiunta a tutte le evenienze suaccennate, lo *shunt* in questi casi può indurre disseminazione a distanza di sostanze tossiche o di cellule di provenienza tumorale; può alterare l'equilibrio pressorio tra i vari compartimenti cranici e favorire *ex vacuo* erniazioni encefaliche interne (ad es., la derivazione ventricolare può comportare erniazione transtentoriale dal basso in alto in caso di processo espansivo della fossa posteriore).

Quanto detto a proposito dell'*i.* infantile si estende ovviamente in massima parte all'adulto. In questo, se non è bene studiata previamente la corrispondenza pressoria idrocefalo-*shunt*, a causa della anelasticità del cranio sarà maggiore la possibilità di ematomi e igromi sottodurali da eccessivo collasso encefalico e, in generale, di sindromi da drenaggio incongruo.

A maggior ragione questa considerazione vale per il trattamento derivativo dell'*i.* normoteso, entità anatomoclinica individuata nell'adulto (Adams e coll., 1965) che recentemente qualche A. tende a riconoscere come correggibile chirurgicamente anche nell'infanzia.

Bibliografia

- Giuffrè R., Fontana M., Palma L., *L'idrocefalo infantile. Attuali prospettive terapeutiche*, 1975, Pensiero Scientifico, Roma.
Huttenlocher P. R., *J. Pediatr.*, 1965, 66, 1023.

Lorber J., *Mod. Probl. Paediatr.*, 1977, 18, 178.
 Milhorat T. H., *Hydrocephalus and the Cerebrospinal Fluid*, 1972, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Pudenz R. H., Russell F. E. et al., *J. Neurosurg.*, 1957, 14, 171.

RENATO GIUFFRÈ

IDROCELE

F. hydrocèle. - I. hydrocele. - T. Wasserbruch; Hydrozele. - S. hidrocele.

Definizione

Per idrocele s'intende l'idrope, o versamento sieroso, che si determina nella vaginale propria del testicolo (fig. 1). Quando, come di norma, la comunicazione di tale vaginale col peritoneo è interrotta si ha l'*i. semplice*; quando, invece, il versamento si effettua nel condotto peritoneo-vaginale, rimasto in tutto o in parte pervio, si ha l'*i. congenito*.

Idrocele semplice

Etiopatogenesi

Tale varietà di i., la più comune, può essere *idiopatica*, o *essenziale*, quando si è stabilita spontaneamente senza lesione apparente del testicolo o dell'epididimo, oppure *sintomatica*, o *secondaria*, quando deriva da un'affezione testicolare o epididimaria (tbc, sifilide, tumore, etc.) rappresentando, in tal caso, un fenomeno della malattia.

Diversi AA. hanno anche supposto che la lesione testicolare o epididimaria sia sempre presente, minima e sconosciuta, negando così l'esistenza dell'*i. essenziale*. Tali lesioni potrebbero essere rappresentate da alterazioni senili dell'epididimo, da sclerosi periepididimarie, da piccole cisti epididimarie ad azione irritante la sierosa (presenza, in questi casi, di spermatozoi nel liquido dell'*i.*), da disturbi della circolazione venosa e linfatica (i. chiloso della filariosi) e, infine, da azione sulla sierosa vaginale del bacillo di Koch o delle sue tossine. Bisogna però ricordare che molte inoculazioni in cavia di liquido di *i. essenziale* sono rimaste negative.

Anatomia patologica

1. *Liquido dell'idrocele*. - Appare generalmente sotto forte tensione, di colorito giallo-citrino, molto fluido, di quantità variabile (da pochi a 500 ml e più). Qualche volta contiene colesterolo, che si raccoglie in superficie sotto forma di pagliette brillanti. L'esame citologico del liquido centrifugato dà solo rare cellule di tipo endoteliale.

Chimicamente il liquido si avvicina molto al siero di sangue, coagula al calore e per l'azione dell'ac. nitrico; contiene fibrina. Spontaneamente coagula lentamente mentre la coa-

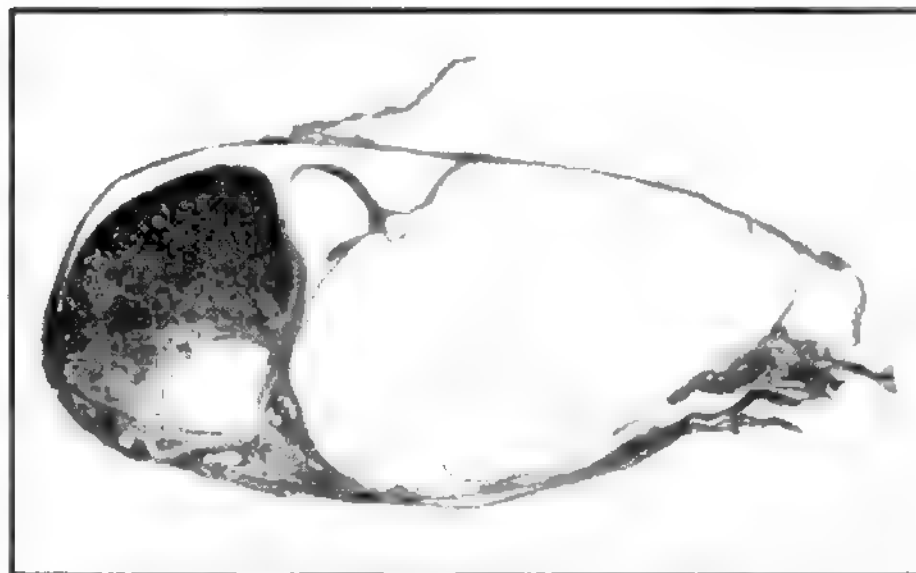


Fig. 2. Aspetto anatomopatologico macroscopico di i. semplice. (Preparato Christeller).

gulazione si fa rapida con l'aggiunta di una certa quantità di sangue. Si ricordi che tale osservazione, fatta da Buchanan nel 1844, è stata il punto di partenza per lo studio della coagulazione del sangue.

2. *Sierosa*. - Questa, assottigliata e distesa, non mostra alcuna alterazione particolare (fig. 2). A volte, in *i.* di vecchia data, essa appare ispessita, divisa in più concamerazioni, e i due foglietti appaiono in qualche punto aderenti.

La vaginale dilatata prende una forma ovoidale, a pera, con il maggior polo in basso; a volte la tumefazione ovoidale è bilobata per la presenza di una banderella fibrosa circolare che la strozza dandole la forma a clessidra, a zucca di pellegrino, etc. Tale varietà non deve essere confusa con l'*i.* a bisaccia, forma di *i. congenito*.

3. *Testicolo e epididimo*. - Nessuna lesione importante in questi organi: il che caratterizza, appunto, la forma cosiddetta essenziale. Il testicolo è normale. L'epididimo, per la pressione del liquido, può allontanarsi dal testicolo dando luogo alla formazione di una sacca sottoepididimaria, fissata al testicolo la testa e la coda.

Sintomatologia

All'ispezione si osserva la presenza di una tumefazione dell'emiscroto, il più spesso unilaterale, di volume variabile, di forma ovoidale, piriforme o bilobata, ricoperta da cute di aspetto normale, ma distesa. Alla palpazione si apprezza una tumefazione a superficie liscia, regolare, consistenza elastica e fluttuante. Il testicolo sembra perduto nella massa; ha sede nella parte posteroinferiore di essa ove se ne può risvegliare, alla compressione, la caratteristica sensibilità.

Alla percussione la tumefazione dà suono ottuso.

Un particolare metodo di ricerca è, in questi casi, la

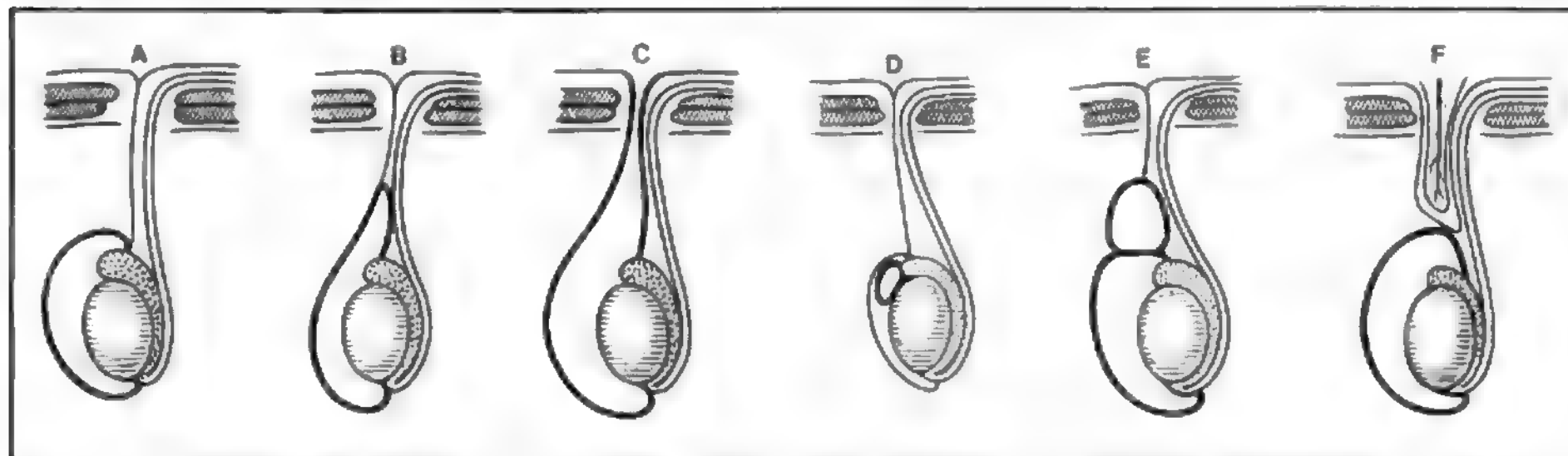


Fig. 1. A) I. semplice della vaginale; B) i. infantile; varietà funicolo-vaginale; C) i. congenito comunicante; D) cisti del funicolo (i. encistico); E) i. della vaginale e cisti del funicolo; F) i. vaginale con ernia congenita. (Da Lewis, ridisegnata).

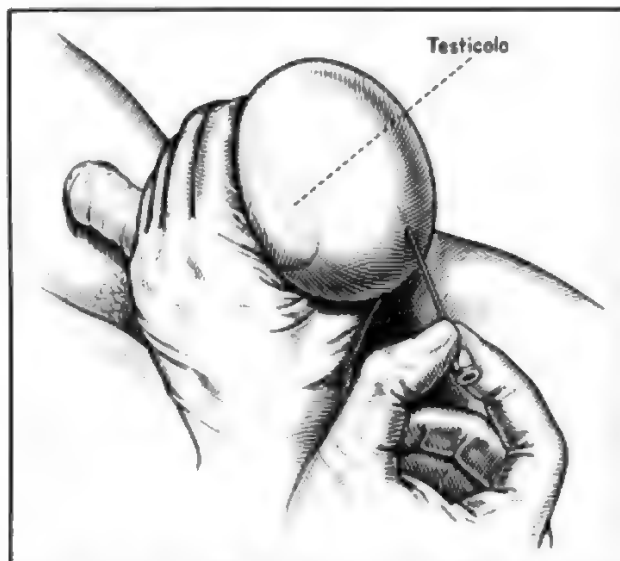


Fig. 3. Tecnica della puntura di un i. Sono resi visibili per trasparenza il testicolo e l'epididimo. (Da Saegesser, ridisegnata).

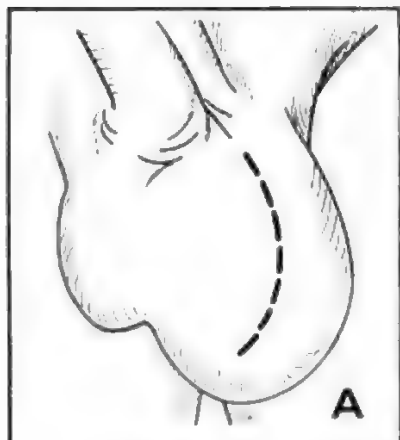


Fig. 4. La cura chirurgica dell'idrocele. Comprende l'incisione della tunica vaginale (A) e l'escissione di parte di essa (resezione subtotale [B]). L'eversione della parte residua intorno all'epididimo e alla porzione terminale del funicolo spermatico (C). (Da Dodson, modificata e ridisegnata).

transilluminazione. Tenendo il paziente al buio, si può, usando una sorgente luminosa opportunamente schermata, dimostrare la trasparenza quasi totale della tumefazione; nella parte posteroinferiore si apprezza, invece, l'ombra del testicolo. La puntura esplorativa dà esito al liquido con i caratteri descritti.

Diagnosi

È generalmente facile. Oltre al rilievo di eventuali segni di un'alterazione primitiva a carico del testicolo, epididimo, etc., lo studio citologico del liquido, l'inoculazione in cavia, la R. W. e la coagulazione cloroformica chiariranno il problema. La prova cloroformica si esegue versando in una provetta 15-20 ml di liquido al quale si aggiungono X-XV gocce di cloroformio; si agita. Se il liquido non coagula, l'i. è essenziale; se il liquido coagula lentamente, devono esistere lievi lesioni testicolo-epididimarie; se il liquido coagula rapidamente tali lesioni sono importanti.

Per la diagnosi differenziale vanno ricordati altri tipi di raccolte nella vaginale, ad es.: l'idro-ematocele, l'ematocele, le raccolte di pus da ascesso freddo della vaginale, etc. La puntura esplorativa (fig. 3) e la transilluminazione serviranno a risolvere il problema. Anche la diagnosi differenziale con l'ernia scrotale non presenta difficoltà alcuna.

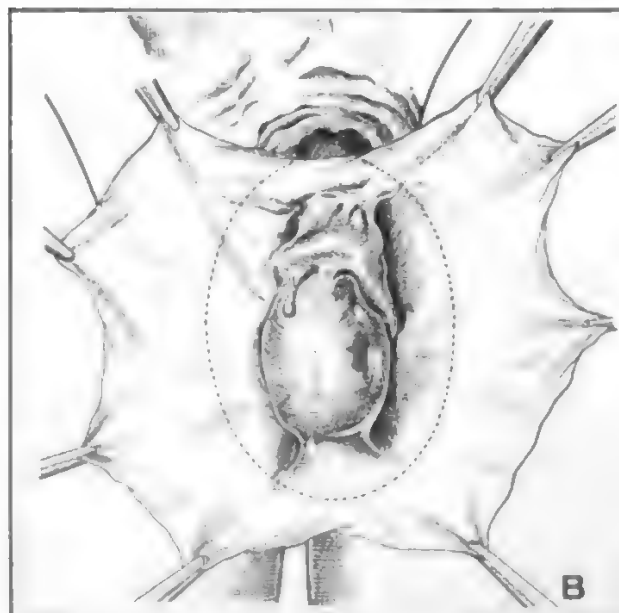
Terapia

È rappresentata dalla puntura evacuativa ripetuta, con eventuale introduzione di liquidi modificatori (iodio, sotto forma di soluzione iodo-iodurata, antipirina, ac. fenico, etc.), e dalla terapia chirurgica, la quale consiste nella resezione parziale della vaginale con eversione della parte residua o resezione totale di essa (fig. 3).

Idrocele congenito

Etiopatogenesi

La vaginale del testicolo è originariamente il prolungamento endoscrotale del peritoneo al quale si è dato il nome di *dotto peritoneo-vaginale*. Tale diverticolo peritoneale potrebbe sembrare condizionato dalla discesa del testicolo, ma, viceversa, esso è preformato a tale discesa. Infatti, oltre a trovarsi nella donna (canale di Nuck), esso esiste



anche quando il testicolo, nella sua migrazione, si è fermato in alto in una tappa intermedia.

Del dotto peritoneo-vaginale rimane solo, in genere, la parte testicolare (tunica vaginale propria del testicolo), mentre la parte alta va incontro a obliterazione per fusione delle sue pareti e interruzione della primitiva comunicazione col peritoneo. La fase di obliterazione, che s'inizia verso il IX mese della vita fetale e ha termine pochi giorni dopo la nascita, può mancare in tutto o in parte, donde la possibilità di due tipi di lesione a volte associati: le *ernie congenite* e gli *i. congeniti*.

Anatomia patologica

Riportandosi alla configurazione anatomica del dotto peritoneo-vaginale si possono avere vari tipi di *i. congenito*, a seconda che il dotto sia rimasto pervio in tutta la sua estensione o solo parzialmente.

a) Se il dotto rimane completamente pervio, si ha l'*i. comunicante* e il suo contenuto, allora, risulta riducibile per passaggio nella cavità peritoneale. È questo il tipo che si associa assai spesso all'ernia congenita (fig. 1, C e F).

b) Se il dotto è obliterato a livello della sua parte alta, si avranno vari tipi di *i. congenito*, tutti irriducibili, a seconda che la porzione rimasta pervia appartenga alla sua parte inguinale, funicolare, scrotale.

In tal caso, quando il dotto è pervio in tutto il suo decorso, si ha l'*i. a bisaccia*, o *biloculare*, essendo la parte inferiore rappresentata dalla dilatazione dei segmenti funicolare e scrotale, e la parte superiore dalla dilatazione del segmento inguinale.

Se la pervietà del dotto è conservata nei due segmenti inferiori, funicolare e scrotale, come nei casi più comuni, avremo un *i. bilobato*, spesso con un diaframma incompleto intracavitario: *i. funicolo-vaginale*. Se il dotto resta pervio solo nella sua parte centrale funicolare, avremo la *cisti del funicolo*, il più delle volte semplice, qualche volta multipla a corona di rosario.

Sintomatologia e diagnosi

L'*i. comunicante* presenta tutte le caratteristiche dell'*i. ordinario*, ma, in più, è *riducibile*. Se la comunicazione col peritoneo è ampia, la riducibilità è netta anche col semplice passaggio dalla posizione eretta a quella orizzontale; se la comunicazione è modica, occorrerà una pressione sulla tumefazione per farla scomparire. Essa si ripresenterà più o meno rapidamente quando il soggetto riprende la posizione eretta (nell'*i.* il riempimento si effettua dal basso in alto, mentre nell'ernia il riempimento dello scroto si effettua tipicamente dall'alto in basso). Per la distinzione da un'ernia tenere presente quest'ultimo dato e tener conto dell'ottusità alla percussione, della mancanza di gorgoglio durante la riduzione della trasparenza alla transilluminazione; bisogna però ricordare i casi in cui coesiste un'ernia inguinale.

L'*i. a bisaccia*, o *biloculare*, si riconosce per la presenza delle due sacche, l'una inguinale l'altra scrotale, comunicanti tra loro. La palpazione alternata mostra lo spostamento del liquido da una sacca all'altra e la mancanza di riducibilità.

L'*i. funicolo-vaginale* si estende in alto fino all'anello inguinale esterno e presenta i caratteri già detti.

La cisti del funicolo è una tumefazione liscia, tesa, di rado fluttuante, trasparente, non dolente. Di volume variabile da quello di una nocciola a quello di un mandarino, la tumefazione è mobile e si può respingere in alto. A volte coesiste ernia inguinale.

Terapia

Nel bambino l'*i. congenito* guarisce qualche volta spontaneamente per obliterazione del dotto peritoneo-vaginale.

In caso contrario la cura è chirurgica e consiste nella

resezione ampia della vaginale con chiusura delle eventuali comunicazioni col peritoneo. In tal caso, quando coesiste un'ernia inguinale, si aggiunge la plastica della regione inguinale.

La cisti del funicolo si tratta con la semplice asportazione.

Bibliografia

Couvelaire R., Cukier J., *Nouveau traité de technique chirurgicale* - XV, *Urologie*, 1974, Masson, Paris.
McGowan A. J., Howley T. F., *J. Urol.*, 1969, **101**, 366.
Schoenberg H. W., Murphy J. J., *Gen. Pract.*, 1962, **25**, 82.

BENIAMINO SCIACCA*

IDROCHINONE

Sin.: *p*-difenolo; 1,4 - diidrossibenzene. - F. *hydroquinone*. - I. *hydroquinone*; *p*-*dihydroxybenzene*. - T. *Hydrochinon*. - S. *hidroquinona*; *fenol diatomico*; *dihidroxibenceno*.

È un composto organico della serie aromatica appartenente alla classe dei fenoli (v.); è un fenolo bivalente, dalla formula:



Formula bruta: $C_6H_6O_2$; p. m. 110, 11; p. f. + 170,5 °C.

Si presenta sotto forma di cristalli prismatici incolori, inodori, di sapore dolciastro, solubili in acqua fredda e, più, in acqua bollente, alcol, etere. È una sostanza fortemente riducente, di cui è ben noto il comune impiego come sviluppatore nella tecnica fotografica.

Non è usato in medicina. È notevolmente tossico, dando un avvelenamento di tipo fenolico, con metemoglobinemia. Caratteristiche nell'intossicazione sono le urine che divengono scure (*urine carboliche*) per la presenza di prodotti di ossidazione (chinoni) che si condensano in composti di colore bruno-scuro.

Legato in forma glicosidica, l'idrochinone si trova

nell'*arbutina*, C_6H_4 glicoside contenuto nelle foglie di *Arctostaphylos uva-ursi*, ericacea delle Alpi e dell'Appennino settentrionale e centrale. L'uva ursina è rimedio popolare nelle malattie urinarie (decocto 5%, 200-300 ml); l'arbutina in essa contenuta si elimina con le urine, che, se alcaline, la idrolizzano liberando i. cui si deve una notevole azione antisettica.

ENRICO ADAMI*

IDROCISTOMA

F. *hydrocystome*. - I. *hydrocystoma*. - T. *Hydrocystom*. - S. *hidrocistoma*.

Definizione

È una malattia caratterizzata da piccole formazioni cistiche che si originano dalle ghiandole sudoripare eocrine e apocrine.

Sintomatologia

L'affezione si presenta con piccoli rilievi di una grandezza che varia da quella di un capo di spillo a quella di una lentichia, più o meno salienti, di consistenza duroelastica, traslucidi, con una tonalità di colore azzurro dovuto al

IDROCISTOMA

contenuto sieroso. Le lesioni hanno sede al volto, principalmente in vicinanza degli occhi, alla parte inferiore della fronte, alle tempie, alle palpebre, al naso, alle guance. Non sono accompagnate da fenomeni infiammatori, non suppurano, né si svuotano spontaneamente. Compaiono nell'età adulta, più frequentemente nelle donne.

Etiopatogenesi

La malattia è generalmente considerata, come l'idroadenoma, un'affezione di tipo nevico originatasi da residui embrionali di ghiandole sudoripare nel derma, che hanno perduto la connessione con l'epidermide. Alcuni AA., invece, ritengono che le neoformazioni debbano essere considerate come cisti da ritenzione dovute all'obliterazione postinfiammatoria dell'ostio sudorale.

Anatomia patologica

Nel derma si riscontrano dilatazioni cistiche dei tubuli di ghiandole sudoripare. Nell'idrocistoma eccrino la parete della cisti è tappezzata da alcune assise di cellule epiteliali appiattite. In quello apocrino si osserva una caratteristica decapitazione delle cellule rivolte verso il centro del lume. La cavità è riempita da un liquido sieroso a volte paS positivo con qualche frammento nucleare.

Diagnosi differenziale

Per l'aspetto chiaramente cistico, per la sede di elezione, per la mancanza di fatti infiammatori, per la ricorrenza stagionale, l'affezione viene facilmente distinta da altre dermatosi vescicolari, quali: la sudamina, l'eczema, lo *herpes*, etc. L'idroadenoma delle palpebre si distinguerà per l'aspetto solido e non vescicolare degli elementi. Lo *pseudomilium* colloide si distingue agevolmente perché, con la puntura, si fa fuoruscire un liquido gelatinoso, anziché un liquido acquoso trasparente come nell'i.

Terapia

Dopo aver praticato l'evacuazione delle formazioni cistiche, si deve procedere all'elettrocausticazione o alla diatermocoagulazione del fondo. Può essere utilmente impiegata anche la neve carbonica.

Bibliografia

- Lever W F., *Histopathology of the Skin*, 1975, Lippincott, Philadelphia.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venerologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Rook A., Wilkinson D. S., Ebling F. J., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.
Smith J. D., Chernosky M. E., *Arch. Dermatol.*, 1973, 108, 676.

PAOLO NAZZARO*

IDROCORTISONE: v. CORTISONE E CORTISONICI (IV, 1145).

IDROFOBIA: v. RABBIA.

IDROFTALMO: v. GLAUCOMA.

IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE

f. *concentration en ions hydrogène*. - t. *hydrogen-ion concentration*. - t. *Wasserstoffionen Konzentration*. - s. *concentración de iones de hidrógeno*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1220). - Dissociazione dell'acqua, degli acidi e delle basi. Nozione di pH (col. 1220). - Regolazione del pH e effetto tampone (col. 1221). - Concentrazione idrogenionica in biologia (col. 1224). - Misura del pH (col. 1225).

Generalità

La nozione della *concentrazione in ioni idrogeno*, o *concentrazione idrogenionica*, è una di quelle che più validamente hanno contribuito allo sviluppo della chimica biologica, dopo che in questa scienza venne introdotta dal biochimico danese S. P. L. Sørensen (1912). Tale nozione è così strettamente legata a quelle di acidità e di alcalinità (v. ACIDI E BASI) delle soluzioni acquose che, volendo accingersi alla sua trattazione, si rende indispensabile riportarsi a queste per poter definire il significato della sua espressione usuale: il cosiddetto pH.

Dissociazione dell'acqua, degli acidi e delle basi. Nozione di pH

L'acqua (v.) pura è in piccolissima parte dissociata in ioni H^+ e OH^- (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI) secondo l'equazione



La reazione dalla quale tali ioni traggono origine è una reazione di equilibrio; ne consegue che, se la sua intensità è assai debole nell'acqua pura, essa, nondimeno, può fornire l'uno o l'altro dei due ioni in quantità, praticamente, illimitata, man mano che l'equilibrio si sposta nel corso di una reazione chimica. È in tal modo che, nell'idrolisi dei sali (v.), si assiste alla formazione di ioni H^+ (acidificazione) e OH^- (alcalinizzazione) secondo che si abbia a che fare con la combinazione di un acido forte con una base debole, o con quella di un acido debole con una base forte; la presenza del costituente più fortemente dissociato comporta, in tali casi, quella di un eccesso di uno dei due ioni che l'acqua è capace di fornire.

Se si applica all'equilibrio sopra indicato la *legge dell'azione di massa* (legge di Guldberg e Waage) la costante di equilibrio (K) è uguale a:

$$\frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} = K$$

Ora $[H_2O]$, che è la concentrazione delle molecole di acqua indissociate, è praticamente costante poiché l'acqua, essendo un elettrolita estremamente debole, è dissociata solo in grado poco apprezzabile nei suoi ioni. Quindi:

$$[H^+] \cdot [OH^-] = K \cdot \text{cost} = K_w$$

(prodotto ionico dell'acqua)

Poiché ogni molecola di acqua dà origine ad 1 idrogenione e ad 1 ossidrillione quando si dissocia, la concentrazione di questi due ioni deve essere necessariamente uguale in acqua pura. Essendo conosciute le mobilità degli ioni H^+ e OH^- , è stato possibile dedurre da misure di conducibilità (v. CONDUCEBILITÀ ELETTRICA) dell'acqua pura che questa concentrazione è con buona approssimazione di 10^{-7} g-ioni/l, a 25 °C, cioè:

$$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7} \text{ g-ioni/l}$$

(1 m³ di acqua pura, a 25 °C, contiene 0,1 mg di ioni H^+ e 1,7 mg di ioni OH^-).

K_w ha quindi il valore di $1 \cdot 10^{-14}$, a 25 °C.

Una soluzione è *neutra* quando contiene ioni H^+ e ioni OH^- in eguale concentrazione; tale è il caso dell'acqua pura e delle soluzioni diluite di sali neutri derivanti dalla reazione tra acidi forti e basi forti. Per contro le *soluzioni acide* contengono un eccesso di ioni H^+ , e le *soluzioni alcaline* un eccesso di ioni OH^- , ma, poiché tanto nelle

une che nelle altre il *prodotto ionico dell'acqua* rimane costante, l'aumento di concentrazione di uno dei due ioni va sempre di pari passo con la diminuzione di quella dell'altro. La conoscenza di questi fatti fondamentali ha portato ad una revisione dell'antica nozione di *acidità*, e a distinguere un'acidità da titolazione (o acidità potenziale) da un'acidità ionica (o acidità vera, o acidità attuale).

Due volumi uguali di soluzioni normali (v. SOLUZIONI), una di ac. cloridrico e una di ac. acetico, richiedono, per essere neutralizzati, l'aggiunta di una stessa quantità di base. Il loro potere di saturazione rispetto alle basi è uguale, e le due soluzioni hanno la stessa acidità potenziale. Si dice, anche, che queste soluzioni hanno un eguale acidità da titolazione rispetto alle soluzioni titolate alcaline. Le soluzioni suddette, equivalenti dal punto di vista della loro neutralizzazione, sono, tuttavia, assai differenti. In particolare, la conduttività (v. CONDUCIBILITÀ ELETTRICA) della soluzione acetica è assai più bassa di quella della soluzione cloridrica, e l'attività catalitica della prima sulla inversione del saccarosio o sull'idrolisi dell'amido è debole rispetto a quella della seconda. Tali diversità sono conseguenza del fatto che le soluzioni normali di ac. acetico e quelle di ac. cloridrico, pur possedendo la stessa acidità potenziale, contengono, nell'unità di volume, quantità assai diverse di ioni H^+ liberi; le loro acidità ioniche sono, cioè, assai diverse. Poiché le proprietà acide di una soluzione sono dovute alla sua concentrazione in ioni H^+ , e non già all'idrogeno ionizzabile che, per così dire, è tenuto in riserva nelle molecole non dissociate, tale acidità viene talvolta indicata come *acidità vera*. Nella soluzione normale di HCl, completamente dissociata, la quantità di ioni H^+ presenti è di 1 g per l. Nella soluzione acetica normale questa quantità è di $4,25 \cdot 10^{-3}$ g, ossia 235 volte inferiore.

Sørensen ha proposto di rappresentare l'acidità vera mediante il logaritmo decimale, cambiato di segno, dell'acidità ionica e di designare questo simbolo con la sigla pH (abbreviazione di: *potenza degli idrogenioni*). Pertanto si ha:

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

la concentrazione degli ioni H^+ essendo espressa in grammi di idrogeno per l. Nell'acqua pura e nelle soluzioni neutre si ha:

$$\begin{aligned} [H^+] &= 10^{-7} \\ pH &= 7 \end{aligned}$$

i valori del pH essendo inferiori a 7 in ambiente *acido*, e superiori a 7 in ambiente *alcalino*. Questa maniera di rappresentare l'acidità vera è giustificata dal fatto che le differenze di potenziale di soluzioni aventi acidità diverse (elettrodo al nero di platino saturato di H_2) sono proporzionali a $-\log [H^+]$. D'altra parte questa notazione è di facile maneggio, in quanto sostituisce delle unità a numeri decimali assai piccoli (ad es.: $pH = 7$ in luogo di $[H^+] = 0,0000001$). La sua adozione è universale.

Regolazione del pH e effetto tampone

Il pH dell'acqua pura, corrispondente, come si è detto, a 7, non può essere mantenuto a tale valore se non con estrema difficoltà quando l'acqua venga conservata. Questa, infatti, si arricchisce di ioni H^+ al contatto dell'aria, a causa delle tracce di CO_2 in questa presenti, e il suo pH tende, pertanto, ad abbassarsi. Se, ad es., la quantità di ioni H^+ si accresce di 0,0001 mg/l, la concentrazione di questi risulta raddoppiata, e il pH passa, allora, da 7 a 6,7.

In campo biologico questo dato di cose renderebbe impossibile la vita cellulare, poiché questa non sopporta forti variazioni di pH, se la presenza dei più diversi corpi organici o inorganici in una soluzione non fosse capace di conferire a questa un *potere*, cosiddetto, *tampone* (v. TAMPONI).

Si designa sotto questo nome la proprietà di attenuare le variazioni del pH che si produrrebbero nell'acqua pura in conseguenza dell'aggiunta di ioni H^+ o OH^- (aggiunta di acido, o di base, o di sali acidi o basici). Una soluzione dotata di tali proprietà viene chiamata *soluzione tampone* e la sua capacità a diminuire le variazioni del pH viene espressa numericamente da un *coefficiente-tampone*.

Una soluzione di acido debole contenente un sale di questo acido costituisce un liquido tampone; tale è il caso dell'ac. acetico mescolato ad acetato di sodio. In effetti, l'aggiunta di un acido forte, come HCl, provocherà la decomposizione dell'acetato di sodio.

Considerando l'equazione di equilibrio della dissociazione acida relativa all'ac. acetico:



si ha:

$$[H^+] = K \frac{[CH_3 - COOH]}{[CH_3 - COO^-]} \quad (2)$$

Nella soluzione tampone ricordata $CH_3 - COOH$ rappresenterà praticamente la concentrazione dell'ac. acetico e $CH_3 - COO^-$ la concentrazione dell'acetato di sodio. L'aggiunta di una piccola quantità di acido forte, come HCl, avrà come conseguenza la ricombinazione di ioni acetato con gli ioni H^+ dell'acido aggiunto, e la formazione di una quantità equivalente di ac. acetico. La variazione della c. i. sarà così data dalla variazione, relativamente piccola, del rapporto $[CH_3 - COOH] / [CH_3 - COO^-]$ della equazione (2).

L'HCl avrebbe, al contrario, a causa della sua totale dissociazione, fortemente arricchito l'acqua pura di ioni H^+ , e l'effetto della sua aggiunta è stato fortemente attenuato, o meglio *tamponato*, dalla presenza del miscuglio tampone.

Lo stesso accade nel caso che piccole quantità di soda vengano aggiunte a questo: gli ioni OH^- vengono sottratti per reazione con gli ioni H^+ .

L'equilibrio nella reazione (1) verrà ristabilito dalla dissociazione di nuovo ac. acetico con formazione di altri ioni acetato. La c. i. subirà solo una lieve modifica data dalla variazione del rapporto $[CH_3 - COOH] / [CH_3 - COO^-]$.

L'azione della diluizione ha ben poco effetto sul pH dello stesso miscuglio; essa fa diminuire, è vero, la concentrazione in ac. acetico di esso, ma, nel contempo, la dissociazione di tale composto viene ad essere sensibilmente aumentata.

I sali acidi derivati dai poliacidi deboli godono della proprietà tampone. Il *bicarbonato di sodio* si dissocia, in effetti, dando origine a una certa quantità di un sale neutro di acido debole e alla quantità corrispondente di acido libero ($2 NaHCO_3 \rightleftharpoons H_2CO_3 + Na_2CO_3$). Il *fosfato bisodico* agisce allo stesso modo dissociandosi ($2 Na_2HPO_4 \rightleftharpoons NaH_2PO_4 + Na_3PO_4$). I bicarbonati bastano, in generale, da soli alla regolazione del pH delle acque naturali. Essi svolgono, insieme ai fosfati, un ufficio importante nel mantenimento del pH nei terreni; più oltre prenderemo in esame la partecipazione degli uni e degli altri alla regolazione dell'equilibrio acido-base nelle cellule e nei liquidi degli organismi.

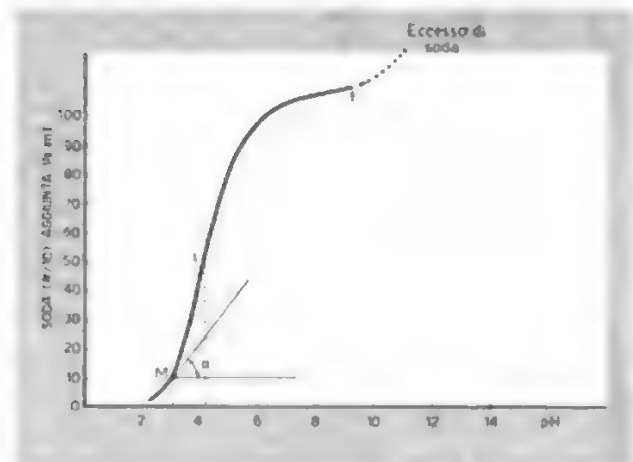


Fig. 1. Curva di neutralizzazione di 100 ml di ac. acetico N/10 ad opera della soda N/10 (la curva indica le quantità di soda che è necessario aggiungere a 100 ml di una soluzione N/10 di ac. acetico per ottenere diversi valori di pH). Per spiegazioni v. testo. (Originale Roche).

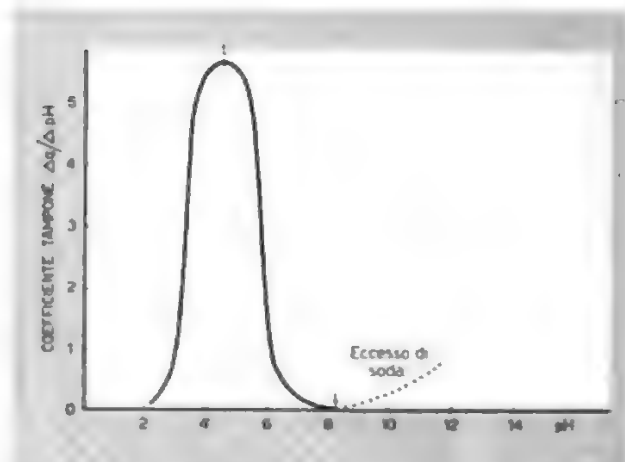


Fig. 2. Curva esprime la variazione dell'effetto tampone durante la neutralizzazione di un acido debole (ac. acetico) ad opera di una base forte (soda). Per spiegazioni v. testo. (Originale Roche).

La misura del potere tampone di una soluzione si effettua valutando la quantità di acido forte o di base forte (Δq) necessaria per modificare il pH della soluzione in esame, di una quantità determinata, molto piccola, ΔpH . Il coefficiente

tampone (X) è definito dal quoziente: $X = \frac{\Delta q}{\Delta pH}$, misurando

Δq in equivalenti (normalità) da aggiungere ad 1 l della soluzione. Si può facilmente dedurre la variazione del coefficiente tampone di una soluzione allorché si modifica il suo pH, se si conosce la sua curva di neutralizzazione, detta anche curva di titolazione (fig. 1). Si ottiene questa determinando l'acidità vera (pH) dopo singole aggiunte di acido forte o di base forte, titolati, e riportando poi sulle ascisse il pH e sulle ordinate il volume della soluzione aggiunta. L'inclinazione della tangente alla curva di neutralizzazione in un punto qualsiasi M (vale a dire la tangente trigonometrica dell'angolo) fornisce il valore del coefficiente tampone del liquido avente per pH l'ascissa del punto M. Quando si versa progressivamente soda nell'ac. acetico N/10 la tangente alla curva si solleva all'inizio, e l'effetto tampone aumenta. Questo passa per un massimo in corrispondenza del punto di inflessione I, per il quale la tangente attraversa la curva. Il pH di questo punto è tale che $pH = -\log K$, la costante K essendo la costante di dissociazione dell'acido; si designa col nome di pK l'espressione $-\log K$.

La curva dell'effetto tampone in funzione del pH ha una forma caratteristica (fig. 2): essa mette in rilievo il valore elevato del coefficiente tampone nella regione di pH corrispondente a un miscuglio equimolecolare di acido debole e del suo sale di sodio. Si potrebbero tracciare analoghe curve, che porterebbero agli stessi rilievi, per la saturazione di una base debole da parte di un acido forte; in tal caso, però, converrebbe portare i valori di pH sull'asse delle ascisse in senso decrescente.

Sono state costruite, a partire da tali curve, tabelle che permettono di preparare miscugli tampone; esse sono di uso corrente in biochimica per la preparazione di soluzioni tampone aventi pH ben definito (miscugli di ac. acetico e di acetato di sodio; di fosfati mono- e bisodico).

L'effetto tampone non presenta alcun interesse quando si tratti di mantener fisso il pH di un liquido molto acido o molto alcalino, dato che l'introduzione in questi di una minima quantità di ioni H^+ o OH^- , non ha, praticamente, alcun influsso sul pH. L'effetto tampone è, al contrario, assolutamente necessario per conservare fissa l'acidità di un mezzo prossimo alla neutralità, come è il caso di tutti gli ambienti biologici.

Concentrazione idrogenionica in biologia

Nessun processo biologico si sottrae all'influsso del pH; tale influsso è in ogni caso rilevante, in quanto, per ogni processo fisiologico, esiste un pH optimum e dei limiti di pH al di là dei quali i processi sono impossibili. Tale stato di cose fa sì che la regolazione del pH sia una delle condizioni fondamentali della vita cellulare, non meno importante di quel che non sia l'ossigenazione del protoplasma negli esseri aerobi. Gli esempi più caratteristici di optimum di pH sono forniti dall'attività degli enzimi (v.). Ciascuno di questi non esercita la sua proprietà catalitica se non entro un margine assai ristretto di pH, attorno ad un determinato valore di questo in corrispondenza del quale l'azione enzimatica ha il massimo di intensità. Questo pH optimum è caratteristico per i diversi enzimi; così, ad es., corrisponde a 1,5 - 2,0 per la pepsina del succo gastrico; a 6,8 ca. per l'amilasi salivare; a 9,8 per l'arginasi epatica.

La crescita dei batteri si compie in corrispondenza di un pH optimum, e lo stesso accade per quella dei vegetali e degli animali acquatici, e perfino dei Vertebrati.

Il pH di qualsiasi ambiente biologico si mantiene relativamente fisso grazie all'effetto tampone dei suoi costituenti; così, ad es., il pH del plasma sanguigno umano corrisponde a 7,35, il pH del corpo vitreo a 7,60, il pH del latte (vacca) a 7,65. Il pH dell'urina può subire notevoli variazioni (da 5,5 a 8,0, e oltre in casi eccezionali) a causa dell'eliminazione attraverso il rene di radicali acidi o basici, in eccesso, ai fini della regolazione dell'equilibrio acido-base. Il pH dell'acqua di mare si aggira attorno ad 8,1.

I sistemi tampone per mezzo dei quali gli organismi mantengono praticamente costante il loro pH in nulla differiscono da quelli sopra descritti per ciò che riguarda il loro meccanismo funzionale. Unicamente caratteristica è la loro composizione. Infatti sono costituiti non solo da sali (bicarbonati e fosfati alcalini), da acidi e da basi deboli (ac. carbonico, acidi e basi organici in debole concentrazione), ma anche da proteine, le cui molecole supportano radicali acidi ($-COOH$) e basici (gruppi aminici e nuclei azotati) che intervengono in funzione del grado della loro dissociazione nel mezzo ambientale. Il carattere colloidale di questi ultimi corpi e la diffusibilità

dei primi conferiscono al sistema regolatore del pH degli esseri viventi possibilità di azione di un'estrema finezza.

Per tutte queste ragioni la nozione di c. i. ha assunto in chimica, in fisiologia e in medicina importanza considerevole. La necessità di non introdurre con farmaci sostanze modificanti il pH dei tessuti ha avuto per conseguenza pratica un controllo della concentrazione degli ioni idrogeno dei farmaci e l'uso farmacologico di tamponi.

Bibliografia

- Clark W. M., *Topics in Physical Chemistry. A Supplementary Text for Students of Medicine*, 1952, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.
 Frutton C. F., Maron S. H., *Fundamental Principles of Physical Chemistry*, 1951, 2 ed., McMillan, New York.
 Glasstone S., *Trattato di chimica fisica*, 1956, Manfredi, Milano.
 Pillister A. W., *Physical Techniques in Biological Research*, III/A, B, C, 1966-69, Academic Press, New York.

JEAN ROCHE

Misura del pH

La determinazione del pH in una soluzione è una dell'operazioni più diffuse nei laboratori chimici e biochimici. Due sono i metodi usati per questa determinazione: colorimetrico e potenziometrico. Le tecniche colorimetriche (v. INDICATORI) non sono molto precise e spesso presentano delle limitazioni. Esse si basano sulle proprietà di determinati composti organici (indicatori) di sviluppare una tipica colorazione in diretta corrispondenza con la c. i. di una soluzione. L'uso di un indicatore è valido entro un determinato intervallo di c. i. detto campo di viraggio dell'indicatore e il cui valore è dell'ordine di 1-2 unità di pH.

È necessario, quindi, conoscere approssimativamente il valore del pH della soluzione per poter scegliere l'indicatore più opportuno. Allo scopo esistono in commercio confezioni di cartine indicatrici che possono dare con estrema rapidità e con una certa approssimazione (fino a 0,3 unità) i valori del pH. Una volta scelto l'indicatore è possibile una valutazione del pH con una precisione di 0,1 unità mediante il confronto tra i colori sviluppati nella soluzione in esame e in una serie di soluzioni tampone a pH noto.

Il metodo potenziometrico si basa sull'uso di elettrodi sensibili alla concentrazione degli ioni idrogeno. Per misure di estrema precisione e accuratezza in tutto l'intervallo del pH può essere usato un elettrodo a idrogeno, particolarmente importante poiché è stato scelto come riferimento per la misura dei potenziali delle semicopie che costituiscono la serie elettrochimica degli elementi. L'elettrodo è costituito da una lamina di platino immersa nella soluzione contenente ioni H^+ e nella quale viene fatto gorgogliare idrogeno. La reazione che avviene sulla lamina di platino (che costituisce solamente il supporto per lo scambio elettronico) è la seguente:



e il potenziale dell'elettrodo è funzione della concentrazione idrogenionica, secondo l'equazione di Nernst che, a 25 °C, può essere espressa così:

$$E = 0,059 \log [H^+] / p_{H_2}^{1/2}$$

dove p è la pressione parziale dell'idrogeno.

L'impiego pratico però dell'elettrodo a idrogeno è molto limitato.

Il sistema più usato per la determinazione della c. i. è

senza dubbio quello che si avvale dell'elettrodo a vetro. L'elettrodo a vetro è un elettrodo a membrana e il suo funzionamento si basa sul potenziale di membrana o di setto che acquista una membrana opportuna posta a contatto con due soluzioni contenenti differenti specie chimiche o la stessa specie a diverse concentrazioni.

Nel caso specifico dell'elettrodo a vetro questo fenomeno è dovuto alla proprietà di certe membrane di vetro di scambiare ioni Na^+ dei silicati che le costituiscono con ioni H^+ (e solo con questi) presenti nella soluzione con cui sono a contatto. Queste membrane di vetro poste in soluzioni acquose si comportano come elettrodi a idrogeno in quanto, entro certi intervalli di pH (dipendentemente dalla composizione del vetro) originano un potenziale all'interfase vetro/liquido proporzionale al valore del pH.

Se una membrana di questo tipo viene posta in contatto, da un lato con una soluzione a c. i. $[H^+]_1$, che si vuole determinare, dall'altro con una soluzione a c. i. standard fissa $[H^+]_2$, il potenziale che si sviluppa attraverso la membrana è determinato misurando la differenza di potenziale fra 2 elettrodi di riferimento inseriti ai 2 opposti lati della membrana nella cella galvanica che si può schematizzare:

elettrodo di riferimento / $[H^+]_1$ / membrana di vetro / $[H^+]_2$ / elettrodo di riferimento

Il potenziale di questa cella è dato dall'espressione

$$E = E_0 - 0,059 \frac{[H^+]_1}{[H^+]_2} \quad (1)$$

dove E_0 è una costante che comprende la differenza di potenziale fra i 2 elettrodi di riferimento e i potenziali di giunzione fra gli elettrodi di riferimento e le soluzioni.

Essendo $[H^+]_2$ fissa la (1) diventa

$$E = E_0' - 0,059 \log [H^+]_1$$

$$E = E_0' + 0,059 (pH)_1 \quad (2)$$

In pratica l'elettrodo a vetro è costituito da un bulbo di vetro (del diametro di ~0,5 cm) a parete molto sottile (50 μ m) che contiene un elettrodo di riferimento (elettrodo di riferimento interno) ad Ag/AgCl in una soluzione di un elettrolita (cloruro), tamponata. L'elettrodo viene immerso nella soluzione di cui si vuole determinare il

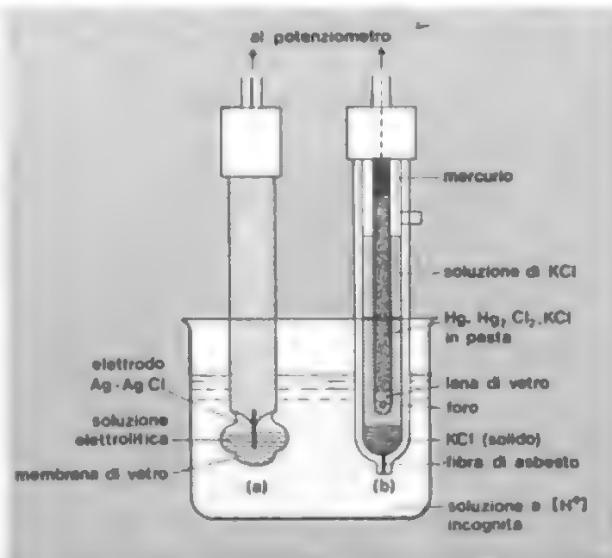


Fig. 3. Tipica cella con elettrodi per la misura del pH: a) elettrodo a vetro; b) elettrodo di riferimento a calomelano. (Da Pietrzyk et al., modificata e ridisegnata).

pH (soluzione esterna). Il secondo elettrodo di riferimento (elettrodo di riferimento esterno) è normalmente un elettrodo a calomelano. L'elemento galvanico così disposto per la misura del pH con l'elettrodo a vetro viene schematizzato nella fig. 3: il suo potenziale è dato dalla (2).

Poiché E_o' non può essere determinato facilmente e con precisione, la misura del pH di una soluzione coinvolge un'operazione di taratura con una soluzione tampone standard il cui pH $(pH)_n$ sia noto con precisione. In tal caso si ha

$$\begin{aligned} E_n &= E_o' + 0,059 (pH)_n \\ E_x &= E_o' + 0,059 (pH)_x \\ (pH)_x &= (pH)_n + \frac{E_n - E_x}{0,059} \end{aligned}$$

Poiché la resistenza elettrica della membrana di vetro è molto alta (da 1 a 100 megaohm), e quindi l'intensità della corrente è piccolissima, la misura del potenziale della cella galvanica deve essere eseguita per mezzo di particolari strumenti tipo potenziometro a valvole o voltmetro elettronico (v. POTENZIOMETRIA).

L'insieme elemento galvanico (elettrodo a vetro ed elettrodi di riferimento)-potenziometro viene chiamato pH-metro.

In pratica la misura si esegue immergendo dapprima gli elettrodi nella soluzione tampone standard e portando l'indice sulla scala dei pH in corrispondenza del valore noto del pH della soluzione. Immergendo quindi gli elettrodi nella soluzione da esaminare, previo lavaggio con acqua distillata, l'indice dello strumento segnerà direttamente il valore del pH della soluzione stessa.

L'applicabilità dell'elettrodo a vetro nel campo biologico e delle analisi cliniche, e la necessità di adoperare campioni di liquidi fisiologici il più piccoli possibile, hanno spronato negli ultimi anni l'ideazione e l'attuazione di microelettrodi atti alle misure di pH. In particolare, per la determinazione del pH del sangue, dove la misura deve essere eseguita con accuratezza e precisione su piccole quantità di campione, in condizioni anaerobiche (per impedire perdite di CO_2), alla temperatura di $37^\circ C$, sono stati realizzati particolari dispositivi che tengono conto di queste esigenze e permettono di raggiungere precisioni dell'ordine di 0,02 unità di pH.

Bibliografia

- Eisenman G., Bates R., *The Glass Electrode*, 1967, Interscience, New York.
Kirk P. L., *Quantitative Ultramicroanalysis*, Wiley, New York.
Wilson C. L., Wilson D. W., *Comprehensive Analytical Chemistry*, I, 1964, Elsevier, Amsterdam.

NORMAN ACCARDI

IDROGENO

r. hydrogène. - i. hydrogen. - T. Wasserstoff. - s. hidrógeno.

SOMMARIO

Chimica (col. 1227): *Proprietà generali. - Proprietà riduttrici. Reazioni di idrogenazione. - Biochimica* (col. 1230): *Ruolo strutturale dell'idrogeno nelle macromolecole biologiche. - L'idrogeno costituente delle molecole organiche e le ossidazioni biologiche.*

Chimica

Proprietà generali

Quello che nel linguaggio corrente si designa con il nome di idrogeno [H] è un miscuglio di due isotopi: l'H leggero o protio, 1H , e l'H pesante o deuterio (v.), 2H o D, presenti rispettivamente nelle quantità del 99,985% e 0,015%.

Il tritio, 3H o T, si trova in natura solo in quantità piccolissima (1 atomo di T ogni 10^{17} atomi di 1H).

L'H ordinario si comporta come un corpo di p. a. 1,00797, assai prossimo a quello del protio (1,00782). H e D sono gas biatomici e le rispettive densità stanno tra loro nel rapporto 1:2; anche nelle altre proprietà fisiche differiscono notevolmente, ma le proprietà chimiche sono identiche. Per tale motivo, il metabolismo dell'H ha potuto essere studiato sostituendo ad esso il deuterio (v.), che può seguirsi nelle reazioni cui partecipa, separandolo in virtù delle sue proprietà fisiche differenti da quelle dell'H preesistente negli organismi (analisi per mezzo dello spettrografo di massa [v. ISOTOP]). Il tritio, isotopo radioattivo dell'H, avente p. a. 3,0160, è stato ottenuto per fissione dell'atomo di litio; la sua utilizzazione permette di seguire il metabolismo dell'H mediante misure di radioattività.

L'atomo dell'H leggero è stato oggetto di numerose indagini; esso, infatti, è il più piccolo degli atomi e la conoscenza della sua struttura ha avuto una parte di capitale importanza nello sviluppo della fisica atomica. Esso è formato da un nucleo, costituito da un solo protone e da un elettrone che nello stato fondamentale occupa l'orbitale 1s (v. ELEMENTI CHIMICI; MATERIA). Gli atomi di deuterio e di tritio hanno, rispettivamente, un nucleo costituito, oltre che da un protone, da 1 e 2 neutroni.

La tab. I riassume le caratteristiche dell'H, del deuterio e del tritio.

TAB. I.

Isotopi dell'idrogeno	Simbolo	Numero atomico	Nucleo		Numero di elettroni	Peso atomico ($^{12}C=12$)
			numero di protoni	numero di neutroni		
Protio	H	1	1	0	1	1,00782
Deuterio	2H (D)	1	1	1	1	2,0141
Tritio	3H (T)	1	1	2	1	3,016

Solo il tritio è radioattivo (β), ciò che permette il suo dosaggio nelle molecole che lo contengono, e per tale ragione è impiegato nella sperimentazione biologica. Il deuterio, non radioattivo e di p. a. ca. doppio di quello dell'H (protio), è stato per lungo tempo il solo isotopo, detto *pesante*, dell'H, utilizzato dagli sperimentatori per seguire il destino biologico dell'H, per mezzo dello spettrometro di massa, dopo somministrazione di acqua pesante (v. DEUTERIO) D_2O , o di molecole con radicali diversi in cui il deuterio rimpiazzava l'H (ad es. — CD_3 al posto di — CH_3). Attualmente come marcante viene impiegato solo il tritio, sotto forma, per es., di radicali — CT_2 , o di acqua tritiata T_2O , a ragione della maggior facilità del suo dosaggio.

Lo studio chimico e chimico-fisico dei tre isotopi dell'H ha rivestito un'importanza considerevole poiché i loro atomi sono i più semplici fra quelli esistenti. L'utilizzazione del D e del T ha inoltre permesso di studiare il metabolismo dell'H e il suo meccanismo negli esseri viventi.

L'H trovasi nell'aria solo in tracce ed è, invece, assai abbondante in molteplici combinazioni. L'acqua (v.) ne contiene ca. 1/9 del suo peso. Lo si ritrova nelle più diverse sostanze organiche, giacché tutti i costituenti degli esseri viventi, ad eccezione di alcuni sali minerali, ne contengono in quantità che, nella maggior parte dei casi,

si aggira sul 10% del loro peso. Nelle sue combinazioni l'H è dotato di una spiccata mobilità: dà origine agli ioni H^+ (*idrogenioni*), caratteristici dei corpi acidi (v. ACIDI E BASI), per dissociazione elettrolitica (v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI) di questi; d'altra parte alcuni atomi di H, elettropositivi, si uniscono facilmente all'ossigeno, a certi ioni o a certi radicali elettronegativi (alogeni, gruppo ossidrilico).

L'H presenta due proprietà fisiche particolarmente importanti: è il più leggero dei gas ($d = 0,0899 \text{ g/l a } 0^\circ\text{C}$, pari, cioè, a ca. 1/14 di quella dell'aria), il che lo rende assai diffusibile attraverso certe membrane, o certe pareti porose, e gli conferisce una assai elevata conducibilità termica. D'altro canto è un gas assai prossimo allo stato perfetto (v. GASSOSO STATO), per cui è stato scelto come materiale dilatabile nei termometri a gas. È difficile a liquefarsi, dato che il suo punto di ebollizione è, dopo quello dell'elio (v.), il più basso fra quelli di tutti i corpi conosciuti ($-252,8^\circ\text{C}$). Ha p. f. $= -259,18^\circ\text{C}$. È incolore e inodore.

Ordinariamente è biatomico e la sua formula è, allora, H_2 . Tuttavia può esistere allo stato monoatomico, sia per dissociazione delle sue molecole sotto l'azione di scariche elettriche, sia quando si libera dalle sue combinazioni; in quest'ultimo caso si dice che l'H è allo stato *nascente*. Tale termine implica che esso esiste sotto una forma *attivata*, in virtù della quale può partecipare a diverse reazioni più energicamente dell'H molecolare. Il che accade, ad es., quando lo si liberi per elettrolisi o per dissociazione delle sue combinazioni metalliche d'adsorbimento.

L'H deve alla sua elettropositività una grande affinità per i metalli (v. METALLI E METALLOIDI), soprattutto per quelli fortemente elettronegativi come il fluoro (v.), il cloro (v.) e l'ossigeno (v.). Con il cloro la reazione, assai lenta all'oscurità, è quasi istantanea alla luce del sole; al rosso, si svolge con esplosione e, in ogni caso, dà origine all'ac. cloridrico ($Cl_2 + H_2 = 2HCl$). Con l'ossigeno il miscuglio dei due gas resta in falso equilibrio a freddo, ma la reazione si scatena in presenza di un catalizzatore (spugna di platino (v. CATALISI E CATALIZZATORI)) o per passaggio di una scintilla elettrica, e si compie con liberazione di una grande quantità di calore (58.000 cal): l'elevazione di temperatura è tale (ca. 2000°C) che, a causa della dilatazione del gas, si produce un'esplosione. La combustione dell'H dà luogo alla formazione di acqua ($H_2 + \frac{1}{2}O_2 = H_2O$). L'azoto (v.) e il carbonio (v.), meno elettronegativi dell'ossigeno, sono meno inclini ad unirsi all'H. L'unione con il primo porta alla formazione di ammoniaca (v.); e appunto su tale reazione è fondato uno dei procedimenti di sintesi industriale dell'ammoniaca (le operazioni vengono condotte sotto alta pressione e in presenza di catalizzatori, quali il ferro ridotto, puro o mescolato ad allumina). Con il carbonio la reazione porta alla formazione di acetilene (v.) accompagnato da piccole quantità di metano (v.).

Proprietà riduttrici. Reazioni di idrogenazione

In virtù della sua affinità per gli elementi elettronegativi, l'H, agendo su composti contenenti metalli, provoca il distacco di questi ultimi, generalmente a seguito di lieve riscaldamento. Nel caso dell'ossido di rame la formazione di acqua, per riduzione, avviene con incandescenza ($CuO + H_2 = Cu + H_2O$). L'H nascente permette, anch'esso, di realizzare facilmente questo tipo di reazione, spesso a temperatura ordinaria. Ad es., il cloruro d'argento viene trasformato in argento metallico a seguito della reazione: $AgCl + H = Ag + HCl$, al contatto con un filo di platino che funziona da elettrodo in un voltmetro nel quale si sviluppi H (v. ELETTROLISI E ELETTROLITI).

In chimica generale il termine *riduzione* si applica a

qualsiasi sottrazione di metalli o a qualsiasi fissazione di atomi elettropositivi, processi, questi, che comportano l'intervento delle suddette proprietà dell'H. In chimica biologica il termine ha un significato più ampio in quanto serve a indicare anche le reazioni di idrogenazione propriamente dette.

Alcuni corpi insaturi, contenenti legami doppi o tripli, fissano H e si trasformano, così, nei loro omologhi saturi ($CH_2 = CH_2 + H_2 = CH_3 - CH_3$). L'azione dell'H è, talvolta, più complessa; esso agisce, in un primo tempo, come riduttore, asportando gli atomi elettronegativi, quindi si sostituisce agli atomi asportati, funzionando come idrogenante ($CO_2 + 4H_2 = CH_4 + 2H_2O$). Le reazioni di idrogenazione, semplici o complesse, possono essere realizzate per semplice riscaldamento, ma sono notevolmente agevolate da alcuni catalizzatori (v. CATALISI E CATALIZZATORI) metallici quale il nichel, o quando si ricorra all'impiego dell'H nascente.

L'idrogenazione catalitica ha assunto una particolare importanza in chimica organica. Costituisce una delle reazioni più usuali per la sintesi di molecole carboniose, nelle numerose tappe intermedie in cui è richiesto il suo intervento. Fra i catalizzatori più usati, per la loro attività a temperature poco elevate, compatibili con la stabilità delle molecole, si devono citare il nichel e una lega di questo nota col nome di *nichel di Raney*. L'impiego di questi catalizzatori è così semplice che l'idrogenazione di una sostanza può essere seguita attraverso la misura del volume di H posto a contatto con la soluzione addizionata del catalizzatore insolubile e sottoposta ad agitazione continua.

Gli usi principali dell'H consistono nell'idrogenazione dei grassi e nella sintesi dell'ammoniaca (v.) in chimica industriale. Serve, inoltre, per la saldatura autogena, per l'alimentazione della fiamma ossidrica (miscela di ossigeno e di H), per gonfiare aerostati e come propellente per missili.

Biochimica

Ruolo strutturale dell'idrogeno nelle macromolecole biologiche

L'idrogeno partecipa a un particolare tipo di legame chimico, detto *legame a idrogeno* (v.). Questo legame è molto meno forte del legame covalente; svolge un ruolo importante nella struttura di molecole biologiche complesse, in particolare proteine e acidi nucleici. Nei composti semplici di H: NH_3 , H_2O , HF , gli atomi N, O, F sono molto più elettronegativi dell'H stesso e posseggono coppie isolate di elettroni; di conseguenza possono dare origine ad alcune specie di polimeri in seguito alla formazione di ponti d'H.

Nella fase liquida questi legami labili si dissociano e tendono a riformarsi continuamente, e non è possibile isolare i polimeri. Di contro, la stabilità di questi legami è molto maggiore nelle molecole complesse come quelle delle proteine e degli acidi nucleici: contribuiscono allora al mantenimento della struttura cellulare di queste molecole o al mantenimento di diverse strutture rigide, quali le fibre proteiche.

La struttura secondaria delle proteine (v.) è determinata dalla formazione di legami H fra l'ossigeno carbonilico e l'azoto amidico della catena peptidica in cui gli aminoacidi sono uniti da legami covalenti (struttura primaria). A seconda che i legami H siano intramolecolari o intermolecolari, ha origine rispettivamente la struttura a *elica* o la struttura a *foglio*.

Interazioni fra gruppi presenti nelle catene laterali dei vari residui degli aminoacidi ($-SH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$) includendo legami H, legami salini, interazioni di Van der Waals, forze elettrostatiche, etc., danno origine alla struttura terziaria delle proteine, rappresentata dalle varie conformazioni che può assumere, ad es., un lungo

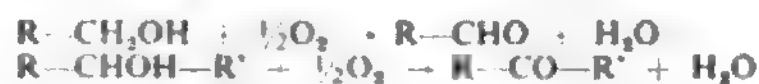
segmento peptidico a elica. I legami H contribuiscono in modo altrettanto importante alla determinazione della struttura degli acidi nucleici poiché assicurano in seno a questi il mantenimento della posizione spaziale delle basi puriniche rispetto a quella delle basi pirimidiniche.

L'idrogeno costituente delle molecole organiche e le ossidazioni biologiche

Gli atomi di carbonio delle molecole organiche sono legati ad atomi di H e a radicali contenenti H, quali $-\text{CH}_3$ (metile), $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (etile), $-\text{OH}$ (idrossile), $-\text{SH}$ (solfidrilile), etc. Di conseguenza l'H è presente, in quantità diversa, in tutte le molecole organiche contenute nelle cellule animali e vegetali; inoltre, il costituente principale di queste, da un punto di vista quantitativo, è l'acqua. L'H è dunque un elemento la cui importanza biologica è primordiale, per queste due principali ragioni. Nella loro quasi totalità le molecole organiche sono costituite da catene cicliche e acicliche, sature o non sature: esse sono dunque ricche di H. Questo è legato al carbonio in gruppi intracatenari $-\text{CH}_2-$ o $=\text{CH}-$, oppure all'estremità delle catene, in radicali $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ e in altri ancora. Questi radicali partecipano a reazioni di trasporto per mezzo delle quali possono essere trasferiti da un donatore ad un accettore senza venire modificati. Enzimi specifici catalizzano il trasferimento di ciascuno di essi: così si conoscono, per es., delle transmetilasi, delle transaminasi, delle transolfidrilasi, delle transguanidilasi. Questi enzimi partecipano a reazioni di sintesi, come quella della formazione della noradrenalina, quella della formazione di un aminoacido come l'alanina, $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$, per transaminazione di un gruppo $-\text{NH}_2$ del $-\text{CONH}_2$ della glutammina all'ac. piruvico $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{COOH}$.

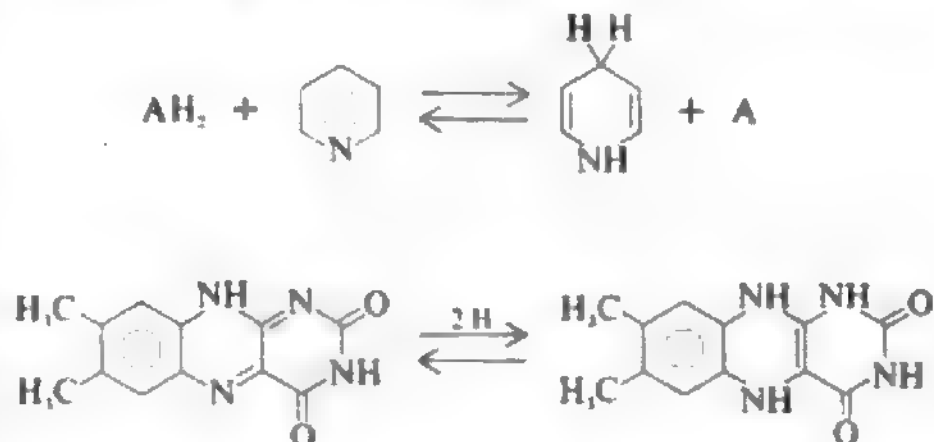
La quantità maggiore dell'H presente negli esseri viventi si trova allo stato di acqua, e questa proviene sia da un apporto esterno sia da processi metabolici attraverso cui l'ossidazione delle molecole organiche porta alla formazione di anidride carbonica e acqua. Il tenore di acqua dei tessuti rimane praticamente costante e uguale in media all'80% del peso della maggior parte delle cellule animali; per contro, l'acqua che si forma nel corso di reazioni metaboliche è regolarmente eliminata, e marcandola con l'uso di isotopi dell'H (D e T) si è potuto stabilire l'origine di questo e studiare il suo trasporto su una catena di enzimi partecipanti alle ossidazioni cellulari, le deidrogenasi (v. COENZIMI; ENZIMI; OSSIDORIDUTTASI).

La degradazione delle molecole organiche associa due grandi vie di reazioni: l'ossidazione propriamente detta con fissazione di ossigeno, e l'ossidazione per deidrogenazione. In quest'ultimo processo, di cui Wieland, Thunberg e Hopkins hanno dimostrato l'importanza, l'H delle molecole organiche, e da queste ceduto, viene portato attraverso una successione di tappe all'ossigeno attivato, al quale si combina per dare origine ad acqua. In chimica organica da tempo è accettato il concetto di ossidazione di molecole per deidrogenazione; nel caso della sintesi delle aldeidi e dei chetoni da alcoli primari e secondari il fenomeno si esprime nelle reazioni:



Tuttavia il ruolo predominante della deidrogenazione nel metabolismo delle ossidazioni cellulari è stato riconosciuto solo dopo che era stato messo in evidenza un insieme di enzimi trasportatori di H e cicli di reazioni

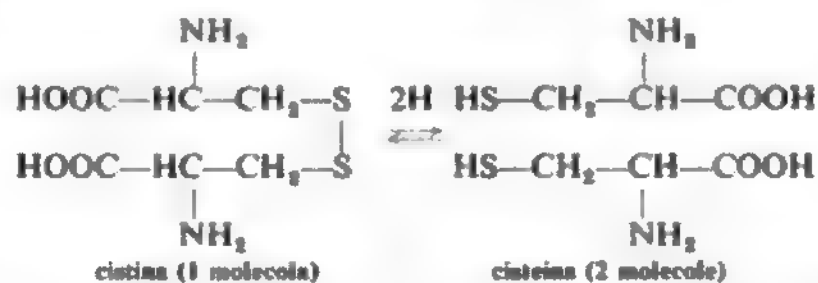
in cui tali enzimi intervenivano. La combustione totale in CO_2 e H_2O assicura il rifornimento dell'energia alle cellule attraverso una sequenza di tappe intermedie in cui si associano ossidazioni e riduzioni, e alla fine l'ossigeno attivato funziona da accettore dell'H che gli arriva. Gli enzimi che assicurano l'attivazione e il trasporto dell'H sono costituiti in linea generale da un coenzima eterociclico azotato capace di fissare reversibilmente l'H. Essi esistono sotto due forme, rispettivamente ossidata e ridotta, a seconda che siano capaci di fissare H o ne siano saturate e possano cederlo. I principi e il meccanismo entro cui si realizza il trasporto dell'H su di un eterociclico azotato quale piridina o isoallossazina, rispondono agli schemi sotto riportati:



Nel primo caso l'anello piridinico, presente nel coenzima di numerose deidrogenasi come amide dell'ac. nicotinic, si comporta sia come accettore di H (da sinistra a destra) che riceve da un donatore (AH_2), sia come un donatore di H (da destra a sinistra), grazie a un riarrangiamento intramolecolare rappresentato da una variazione nei doppi legami.

Nel secondo caso l'isoallossazina contenuta nella NADPH-deidrogenasi (fermento giallo del lievito) e in altri enzimi simili assolve il suo ruolo di trasportatore di H secondo un meccanismo analogo. La fissazione di due H e la loro cessione si realizza grazie ad un riarrangiamento intramolecolare di doppi legami che permette a due atomi di azoto dell'isoallossazina (formula a sinistra) di legarsi a due atomi di H. Così avviene il passaggio di quest'ultimo da un enzima all'altro, all'estremità di una catena di trasportatori, per il progressivo aumento di tappa in tappa del potenziale di ossido-riduzione. Questo trasporto è reso possibile dal fatto che gli elettroni che partecipano a questo processo si spostano da un potenziale negativo (substrato da ossidare) a un potenziale di ossido-riduzione positivo (O_2) attraverso l'intervento di tre principali tipi di biocatalizzatori: le deidrogenasi, a costituzione piridinica, le flavoproteine, a coenzima isoallossazinico, e i citocromi.

Reazioni di deidrogenazione più limitate danno luogo a riduzioni che non sono necessariamente comprese nel ciclo generale del metabolismo e vi partecipano dei trasportatori particolari fra cui il più importante è il glutathione, composto in cui un gruppo $-\text{SH}$ della cisteina viene reversibilmente ossidato secondo lo schema:



L'ossidazione della cisteina a cistina per perdita di 2 H

avviene in presenza di ossigeno. La reazione è catalizzata da tracce di ioni metallici quali Cu^{2+} e ha luogo molto più facilmente in seno al glutatione, tripeptide costituito da ac. glutammico, glicina e cisteina. L'interesse della presenza nelle cellule di un trasportatore di H di questo tipo è fondato sulla partecipazione a processi di riduzione e non a cicli di ossido-riduzione in cui le deidrogenasi e i citocromi assicurano le tappe successive.

La biochimica dell'H si presenta dunque sotto un insieme di aspetti ciascuno dei quali comporta problemi specifici: partecipazione alla costituzione della molecola d'acqua, come tale e come uno dei due prodotti finali del metabolismo; mobilitazione nel corso delle ossidazioni cellulari e trasporto per mezzo di una successione di tappe intermedie all'ossigeno attivo con cui si combina; integrazione in certi radicali che possono essere trasferiti da una molecola all'altra. Inoltre, l'importanza di una concentrazione ottimale di ioni H^+ per l'attività degli enzimi e il fatto che la vita cellulare esige una regolazione permanente di questa concentrazione rappresentano un altro dei ruoli biologici essenziali dell'H. Indipendentemente dal suo interesse chimico-fisico, l'H è dunque un elemento, sotto molti aspetti, d'importanza biologica eccezionale.

Bibliografia

- Bailar J. C. jr. ed., *Comprehensive Inorganic Chemistry*, I, 1973, Pergamon, Oxford.
 Pascal P. ed., *Nouveau traité de chimie minérale*, I, 1956, Masson, Paris.
 Rich A., Davidson N., *Structural Chemistry and Molecular Biology*, 1968, Freeman, San Francisco.

JEAN ROCHE

IDROLASI

F. *hydrolases*. - I. *hydrolases*. - T. *Hydrolasen*. - S. *hidrolasas*.

SOMMARIO GENERALE

DEFINIZIONE E GENERALITÀ	col. 1233
ESTERASI	col. 1234
Classificazione (col. 1234). - Carbossilesterasi (col. 1234): <i>Aliesterasi</i> (esterasi B, esterasi non specifiche). - <i>Fosfolipasi</i> . - <i>Ace-</i> <i>tilcolinesterasi</i> . - <i>Lipasi</i> . - Fosfoesterasi (col. 1238): <i>Fosfomo-</i> <i>noesterasi</i> . - <i>Fosfodiesterasi</i> . - <i>Idrolasi di anidridi fosforiche</i> . - Solfatasi (col. 1250): <i>Arilsolfatasi di I tipo</i> . - <i>Arilsolfatasi di</i> <i>II tipo</i> .	
GLICOSIDASI	col. 1250
Classificazione (col. 1250). - Oligosidasi (col. 1251): α - <i>glicosi-</i> <i>dasi</i> . - β - <i>glicosidasi</i> . - <i>Invertasi</i> . - <i>Nucleosidasi</i> . - Poliosidasi (col. 1252): <i>Amilasi</i> . - <i>Enzimi deramificanti</i> . - <i>Cellulasi</i> . - <i>Saluroni-</i> <i>dasi</i> . - <i>Lisozima</i> .	
AMIDASI	col. 1254
Classificazione (col. 1254). - Endopeptidasi (col. 1255): <i>Pepsina</i> . - <i>Chimotripsina</i> . <i>Trypsina</i> . <i>Elastasi</i> . - <i>Trombina</i> . - <i>Catepsine</i> . - <i>Papaina</i> . - <i>Subtilisina</i> . - Exopeptidasi (col. 1260): <i>Leucina ami-</i> <i>nopeptidasi</i> . - <i>Dipeptidasi e aminotripeptidasi</i> . - <i>Carbossipepti-</i> <i>dasi</i> . - <i>Amidasi propriamente dette</i> (col. 1261): <i>Ureasi</i> . - <i>Penti-</i> <i>cillinasi</i> (β - <i>lattamasi</i>). - <i>Glutamminalasi</i> . - <i>Asparaginalasi</i> . - <i>Amino-</i> <i>idrolasi specifiche per composti purinici</i> .	

DEFINIZIONE E GENERALITÀ

Gli enzimi che catalizzano reazioni di *idrolisi*, di qualunque tipo essi siano, rientrano in questo vasto raggruppamento. Come reazione tipo può essere indicata la scissione idrolitica di un estere quale l'acetato di etile:



La scissione è realizzata con l'introduzione degli elementi dell'acqua, H e OH, a livello del legame suscetti-

bile. Questi enzimi sono attualmente quelli meglio studiati: le nostre conoscenze sul meccanismo d'azione enzimatico sono basate in gran parte sui risultati ottenuti sulla ribonucleasi pancreatica, sulla chimotripsina, sulla nucleasi da stafilococco, sul lisozima ed altri enzimi di questa categoria. Le idrolasi sono spesso in grado di catalizzare, oltre che la reazione idrolitica anche quella inversa, di tipo sintetico.

Secondo le norme raccomandate dalla IUB (International Union of Biochemistry) e dalla IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) sulla classificazione e nomenclatura degli enzimi, le i. costituiscono la classe indicata dal n° 3 della classificazione degli enzimi (EC). Tale classe è suddivisa in 11 sottoclassi così contraddistinte:

- 3.1 i. che agiscono sui legami esterei;
- 3.2 i. che agiscono sui legami glicosidici;
- 3.3 i. che agiscono sui legami eteri;
- 3.4 i. che agiscono sui legami peptidici;
- 3.5 i. che agiscono sui legami carbonio-azoto non peptidici;
- 3.6 i. che agiscono sui legami di anidridi di acidi;
- 3.7 i. che agiscono sui legami carbonio-carbonio;
- 3.8 i. che agiscono sui legami con alogeni;
- 3.9 i. che agiscono sui legami fosforo-azoto;
- 3.10 i. che agiscono sui legami solfo-azoto;
- 3.11 i. che agiscono sui legami carbonio-fosforo.

In questa trattazione i legami idrolizzati che prenderemo in esame sono quelli esterei (legame C—O, substrato

tipo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OR}'$), glicosidici (legami C—O, substrato

tipo $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{R}' \\ | \\ -\text{C}- \\ | \end{array}$), amidici (legami C—N, substrato

tipo $\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R}'$) e di conseguenza seguiremo il criterio di suddivisione delle i. in *esterasi*, *glicosidasi* e *amidasi*.

ESTERASI

Classificazione

Le esterasi, come detto sopra, catalizzano l'idrolisi di composti contenenti una funzione estere:



A seconda dell'acido interessato nell'estere si distinguono quali principali componenti di questo gruppo *carbossilesterasi*, *fosfoesterasi* e *solfatasi*; le fosfoesterasi sono poi ulteriormente distinte in *fosfomonoesterasi* e *fosfodiesterasi* a seconda che una molecola di ac. ortofosforico sia impegnata in legame estere con uno o due residui alcolici.

Carbossilesterasi

Questo gruppo di i. catalizza la scissione di esteri formati da un acido carbossilico e da un composto con una funzione di tipo alcolico o fenolico. Gli enzimi più rappresentativi del gruppo possono essere considerati le *aliesterasi* e le *lipasi*, il cui substrato è, rispettivamente, un estere d'un acido grasso a pochi atomi di carbonio oppure di un acido grasso superiore.

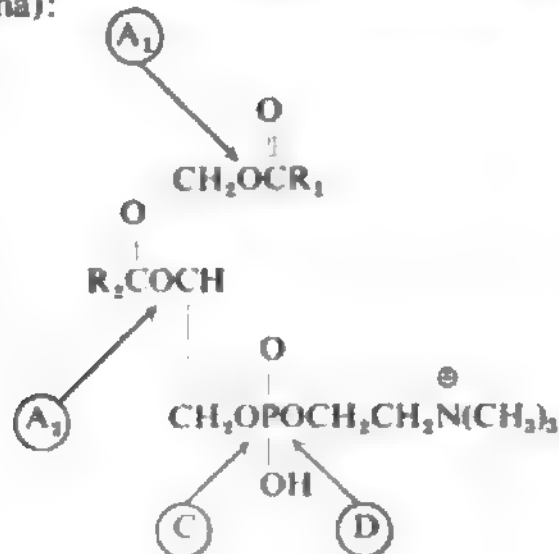
Aliesterasi (esterasi B, esterasi non specifiche)

Questi enzimi sono distinti da un altro gruppo di esterasi (*arilesterasi*, *esterasi A*) in base alla natura del substrato,

dato che le arilesterasi scindono anche esteri aromatici come il fenilacetato; inoltre alcuni composti organo-fosforici come il *paraoxon* (dietyl-*p*-nitrofenilfosfato) sono idrolizzati dalle arilesterasi, su cui non esercitano alcuna inibizione, mentre non sono affatto scissi dalle aliesterasi, che vengono invece inibite. È stato anche descritto un enzima del rene di maiale il quale non è inibito dal *paraoxon* ma non è neanche in grado di scinderlo: si è quindi proposto che questo enzima rappresenti un altro tipo ancora di carbossilesterasi, *esterasi C*. Tuttavia è da tenere presente che queste distinzioni non sono oggi così nette come originariamente apparivano. Le aliesterasi hanno un residuo di serina in corrispondenza del sito attivo, sono pertanto inibite dal diisopropilfluorofosfato al pari degli altri enzimi « a serina ». In alcune carbossilesterasi maggiormente purificate è stata determinata la sequenza aminoacidica intorno alla serina attiva, ed è risultata un'omologia quasi totale per vari di essi. La maggior parte dei tessuti animali o vegetali, muffe e batteri contengono enzimi di questo tipo. Gli enzimi più noti di questo gruppo comprendono le *acetilesterasi*, diffuse soprattutto nel regno vegetale ma presenti anche in tessuti animali; un'*atropina esterasi*, trovata nel siero e nei tessuti di conigli, e che è stata oggetto di molti studi specie farmacologici; un'*esterasi della Vit. A*; varie *colesterolesterasi*, per cui si è dimostrata la capacità di catalizzare la sintesi, oltre che l'idrolisi, di esteri del colesterolo; dato che questi enzimi sono in genere più attivi su esteri di colesterolo con acidi grassi a lunga catena carboniosa, essi dovrebbero forse essere compresi nelle lipasi piuttosto che nelle carbossilesterasi. È ancora per la maggior parte oscura la funzione di questi enzimi. Data la loro attività su substrati che non sono in genere normalmente costituenti dei tessuti, mentre alcuni di essi hanno importanza farmacologica (procaina, lidocaina, fenacetina, etc.), si potrebbe ritenere che la loro funzione preminente sia quella della detossificazione rispetto a composti esogeni; d'altra parte è anche stata avanzata un'interessante ipotesi, basata sull'osservazione sperimentale che in determinate condizioni una preparazione parzialmente purificata di carbossilesterasi può acquistare proprietà di lipasi, in presenza d'un estratto lipidico, mentre una lipasi epatica per trattamento con acetone o con una lipasi pancreatica può essere convertita in un'*esterasi*. L'ipotesi è che la lipasi epatica sia in effetti costituita da un complesso formato da *esterasi* e lipidi, e che un unico enzima sia in definitiva responsabile dell'idrolisi di esteri di acidi grassi a catena breve e a catena lunga.

Fosfolipusi

Sono stati individuati 4 enzimi che operano altrettanti tipi di idrolisi diverse sui fosfogliceridi. Come appare dalla formula, in cui è riportata la struttura della fosfatidilcolina (lecitina):



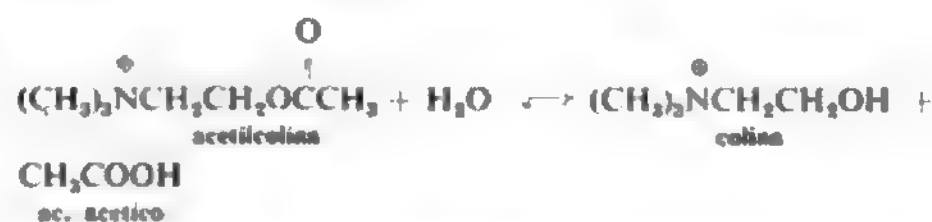
le fosfolipasi A₁ e A₂ portano alla liberazione di una molecola di acido grasso dalle posizioni 1 e 2 rispettivamente, la fosfolipasi C libera la base fosforilata e la fosfolipasi D la sola base. È anche nota un'attività definita di *fosfolipasi B*, che porta alla liberazione di acido grasso da un substrato che ha la struttura di monoacilfosfogliceride, che contiene quindi, oltre il residuo di base fosforilata, un solo residuo di acido grasso, a differenza del diacilfosfogliceride sul tipo della lecitina, di cui è riportata sopra la formula. I derivati di tipo monoacilfosfogliceridi sono designati come *liso-derivati* (*lisofosfatidi*) a causa delle marcate proprietà lisanti sugli eritrociti che li caratterizzano.

Le fosfolipasi, a causa della loro spiccata specificità, trovano un largo uso quali reagenti analitici per il riconoscimento della struttura di fosfolipidi, specie di quelli costituenti varie membrane biologiche. Le fosfolipasi meglio conosciute, in quanto più studiate e purificate, sono le fosfolipasi A₁ e C. La fosfolipasi A₂, che è anche stata cristallizzata, si ottiene allo stato di massima purezza da veleno di serpente (*Crotalus adamanteus*, *Crotalus atrox*) e da pancreas di maiale. In quest'ultimo caso è stata messa in evidenza la presenza d'un precursore inattivo, tipo zimogeno, «pre-fosfolipasi A₂», che differisce dall'enzima attivo per avere in più 7 residui di aminoacidi; il distacco dell'eptapeptide corrispondente porta all'attivazione dell'enzima. La caratteristica strutturale saliente di questo enzima è fornita dal numero molto elevato di ponti disolfuro intracatena (6), che rendono conto della particolare stabilità che esso dimostra rispetto agli agenti fisici e chimici. La fosfolipasi C, a differenza della A₂, si trova quasi esclusivamente in microrganismi; *Bacillus cereus* e *Clostridium perfringens* sono quelli prescelti per la purificazione.

Come si vede dallo schema del meccanismo d'azione delle varie fosfolipasi, solo le A_1 , A_2 e B sono vere e proprie carbossilesterasi; le fosfolipasi C e D, invece, sono da attribuire alle fosfodiesterasi. Tuttavia, come in altri casi, anche qui per ragioni di omogeneità si è preferito trattarle insieme, in un unico gruppo.

Acetilcolinesterasi

Questo enzima riveste un'importanza tutta particolare per la sua funzione nella trasmissione dell'impulso nervoso. Esso catalizza la reazione:



che avviene a livello della membrana delle sinapsi nervose o delle placche motrici. Il fenomeno essenziale della trasmissione dell'impulso è rappresentato dalla liberazione di acetilcolina da parte delle *vescicole sinaptiche*, che si trovano nella parte terminale del primo dei due assoni che, separati dal piccolo *intervallo sinaptico*, costituiscono la sinapsi stessa. L'acetilcolina così liberata diffonde verso la membrana postsinaptica del secondo assone, causandone, appena ne viene a contatto, la depolarizzazione e la creazione di un flusso di ioni Na^+ verso l'interno e di ioni K^+ verso l'esterno. A questo punto interviene l'acetilcolinesterasi, localizzata sulla membrana postsinaptica, che scinde quasi immediatamente l'acetilcolina, causando in tal modo la ripolarizzazione della membrana al valore normale di ca. -75 mV e restaurando le normali condizioni di permeabilità agli ioni Na^+ e K^+ .

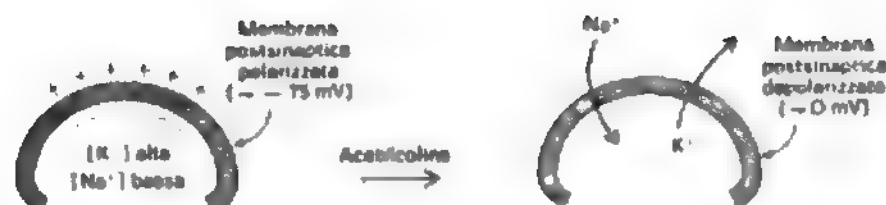


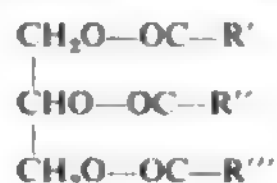
Fig. 1. Depolarizzazione della membrana postsinaptica da parte della acetilcolina, e conseguente aumento della conduttanza di Na^+ e K^+ . (Da L. Stryer, *Biochimica*, 1977, Zanichelli).

Caratteristica dell'enzima, che ha p. m. di 260.000 ed è costituito da 4 subunità, 2 di tipo α e 2 di tipo β , è il suo elevato numero di *turnovers*, di 25.000 sec^{-1} , per cui una molecola di acetilcolina è scissa ogni 40 μsec . Questa caratteristica è essenziale per assicurare il rapido ripristino della polarizzazione della membrana postsinaptica dopo la scarica di acetilcolina; solo in tal modo può infatti essere assicurata la velocità di trasmissione di ca. 1000 impulsi al sec nelle fibre nervose quale è fisiologicamente osservata (fig. 1). L'acetilcolinesterasi è un tipico «enzima a serina», fortemente e irreversibilmente inibito da composti organofosforici quali il diisopropilfluorofosfato. E infatti molti composti di questo tipo vengono usati in agricoltura come insetticidi (*parathion*) o come aggressivi chimici, data la paralisi respiratoria che segue al loro impiego.

L'organo elettrico del gimnoto, *Electrophorus electricus*, si presta ad una purificazione molto spinta dell'acetilcolinesterasi, che è stata anche cristallizzata a partire da tale tessuto. Esso è stato di grande utilità nella dimostrazione di siti specifici della membrana postsinaptica, recettori dell'acetilcolina. L'esistenza di questi siti è stata messa in evidenza dimostrando che alcune tossine di veleno di serpente (*bungarotossina*, *cobratossina*) si legano elettivamente ad essi, causando un blocco della trasmissione neuromuscolare; impiegando queste neurotossine, marcate con ^{125}I o con ^3H , si riescono a marcare specificamente i recettori per l'acetilcolina, che possono essere successivamente solubilizzati e purificati; si è così concluso che una molecola di neurotossina si lega in rapporto stechiometrico con una molecola di recettore, che è una proteina dal p. m. intorno a 90.000.

Lipasi

Questi enzimi catalizzano la scissione di trigliceridi (v. LIPIDI) in cui R' , R'' e R''' indicano residui di acidi grassi



a lunga catena carboniosa. I legami estere dei residui R' e R''' sono in genere scissi preferenzialmente, portando alla formazione di 2-monogliceridi. In effetti, è stato fatto osservare che questo non dovrebbe rappresentare il maggior criterio di distinzione tra questo gruppo di enzimi e l'altro, consimile sotto vari aspetti, delle carbossilesterasi; infatti sembra che un criterio di maggior rilievo sia costituito dallo stato fisico di aggregazione del substrato, il quale nel caso delle lipasi è sempre sotto forma di aggregazione idrofobica (oli o grassi, soluzioni oleose, etc.). Negli animali le lipasi sono molto diffuse, e si possono dividere in tre categorie: le *lipasi digestive*, quelle *cellulari* e quelle *del latte*. Come si vedrà le prime due categorie ricordano le consimili categorie distinte nel caso delle endopeptidasi. Delle lipasi digestive, quella

pancreatica è la più importante; anche lo stomaco e l'intestino elaborano lipasi proprie. Nel passaggio attraverso l'apparato gastroenterico i trigliceridi alimentari sono convertiti in gran parte in 2-monogliceridi e in acidi grassi liberi ad opera delle varie lipasi. Monogliceridi e acidi grassi attraversano la membrana delle cellule mucose dell'intestino sotto forma di micelle, insieme ai sali biliari. Una volta all'interno delle cellule, avviene la resintesi dei trigliceridi; questi si uniscono poi a piccole quantità di proteine e ad altri lipidi, formando i chilomicroni, che sono trasportati per mezzo della linfa lontano dall'intestino. Già Claude Bernard, alla metà dello scorso secolo, aveva notato che i dotti mesenterici d'un animale, dopo un pasto ricco di grassi, apparivano di color lattescente (per la presenza di quelli che oggi sappiamo essere i chilomicroni) solo a partire dal punto di sbocco del dotto pancreatico, e aveva concluso che ciò indicava che il pancreas doveva svolgere un'importante funzione nella digestione dei grassi. La lipasi pancreatica di maiale è stata purificata ed è risultata essere una proteina di p. m. intorno a 48.000, contenente 6 ponti disolfuro e 2 gruppi $-\text{SH}$ liberi per molecola. Mentre il diisopropilfluorofosfato non inibisce l'enzima, questo è inattivato da un altro composto organofosforico, il dietil-*p*-nitrofenilfosfato, che si lega a uno specifico residuo di serina. Quindi, anche la lipasi pancreatica è da considerare un «enzima a serina». Un fattore co-lipasico, termostabile, sarebbe anche associato all'enzima in condizioni normali; il suo distacco ad es. durante la purificazione porta a inattivazione; il fattore sarebbe rappresentato da una proteina di piccole dimensioni (p. m. 8000) forse associata con un altro componente, non ancora identificato.

Oltre la caratteristica azione idrolitica di trigliceridi, anche la reazione inversa, di loro sintesi a partire da glicerolo e acidi grassi, appare possibile da parte delle lipasi. In effetti le condizioni in cui normalmente questi enzimi agiscono, cioè in fasi oleose o comunque idrofobiche e in presenza, per valori acidi di pH, di acidi grassi non ionizzati, favoriscono le reazioni di sintesi di trigliceridi; tali sintesi si possono verificare a partire da digliceridi e monogliceridi più acidi grassi, ma non da glicerolo.

Fosfoesterasi

Si suddividono in fosfomonoesterasi e fosfodiesterasi. Comprendono enzimi della massima importanza in quanto essi sono interessati nel metabolismo degli acidi nucleici e loro derivati.

Fosfomonoesterasi

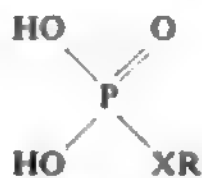
Sono attive su composti che contengono una funzione di monoestere dell'ac. ortofosforico. I due enzimi più conosciuti di questa categoria differiscono soprattutto per il pH *optimum* d'azione, che è alcalino: pH 8,4-9,4 (*fosfatasi alcalina*) per l'uno e acido, pH 5,0 (*fosfatasi acida*), per l'altro.

1) La *fosfatasi alcalina* è molto diffusa nel regno animale, ove si trova molto abbondante nella mucosa intestinale, nel rene, nelle cartilagini in via di ossificazione. Quest'ultima sede è stata oggetto di studi che hanno portato alla conferma dell'ipotesi originaria, secondo cui l'enzima è direttamente interessato nel processo della calcificazione delle ossa, probabilmente assicurando una produzione localizzata di fosfato inorganico, che induce la precipitazione di fosfato di calcio.

L'enzima, come si è detto, è molto diffuso in natura, sia negli animali sia nei microrganismi e nei funghi. Negli animali, un criterio alla base della distribuzione nei vari tessuti si può vedere nella constatazione della

sua abbondanza in quei tessuti interessati al trasporto di materiale nutritizio (mucosa intestinale, placenta, fegato), della sua frequente presenza in ghiandole e in tessuti in via di sviluppo, della sua assenza quasi completa dai muscoli, dal tessuto connettivo, dalle cartilagini non ossificanti e dalle emazie.

La fosfatasi alcalina è stata ottenuta molto purificata a partire da mucosa intestinale di vitello, rene di cavallo o di maiale, fegato bovino. Dalla placenta umana è anche stata cristallizzata. Si tratta d'una metalloproteina contenente da 2 a 3 atomi di Zn per molecola; lo zinco è essenziale per l'attività catalitica e per la stabilizzazione della struttura proteica dell'enzima. Questo è in genere tenacemente legato a membrane lipoproteiche; la sua solubilizzazione è effettuata sia provocando l'autolisi del tessuto sia trattando con n-butanolo. Per la fosfatasi alcalina di placenta umana è stato determinato un p. m. di 125.000; essa sarebbe composta di due subunità, possibilmente non identiche dato che studi genetici hanno dimostrato l'esistenza di tre tipi di subunità che possono combinarsi dando luogo a sei varianti, elettroforeticamente distinte. Per le fosfatasi alcaline di altri tessuti non sono state dimostrate varianti genetiche di questo tipo. Dal punto di vista della composizione in aminoacidi, vi è una sorprendente somiglianza tra l'enzima isolato da tessuti animali e quello di *Escherichia coli*, e anche la sequenza in corrispondenza del sito attivo, asp-ser-ala, è identica nei due casi. La specificità di substrato è notevolmente ampia: sono idrolizzati i fosfomonoesteri dell'ac. ortofosforico tipo α - e β -glicerofosfato, glicoso-1-fosfato, ac. 2- o 3-fosfoglicerico, fosfoetanolamina, *p*-nitrofenil-fosfato, così come anche il fosfato terminale di AMP, ADP, UMP e UDP; inoltre, anche il pirofosfato inorganico è scisso (in assenza di ioni Mg, che stimolano l'attività monoesterasica ma inibiscono quella pirofosfataseica). Sulla base di tali osservazioni è stato postulato che la scissione fosfomonoesterasica richiede un substrato dalla formula generale



dove X può essere F, O, S o N, e R è H o un radicale alchilico, o può anche essere assente del tutto; la scissione avviene sul legame tra P e X, dopo di che X viene trasportato su un accettore dalla formula generale R'-OH, in cui R' è un H o un alchile. Infatti è ben noto che, oltre alle reazioni di semplice idrolisi di fosfomonoesteri, le reazioni catalizzate dalle fosfatasi alcaline comprendono anche reazioni di trasferimento, in cui composti come glicoso, glicerolo e altri consimili fungono da accettori d'un gruppo fosforile ceduto dai vari possibili substrati ricordati prima. Comunque, mentre la specificità dell'enzima è scarsa per quanto riguarda la porzione non fosforica del substrato, per il residuo ortofosforico la specificità è molto stretta: infatti fosfodiesteri e fosfortriesteri non sono affatto idrolizzati. Per quanto riguarda il meccanismo della reazione, è stato dimostrato che in opportune condizioni si forma un derivato fosforico dell'enzima in cui una serina è fosforilata, e che successivamente si verifica la reazione di defosforilazione, in cui il radicale fosforico è trasferito all'accettore. Lo zinco sarebbe necessario per la formazione del derivato fosforilato. Il diisopropilfluorofosfato, caratteristico inibitore delle i. «a serina», in questo caso produce solo una blanda inibizione. In certe condizioni patologiche, quali

ittero da ostruzione, rachitismo e varie malattie delle ossa, vi è un forte aumento della fosfatasi alcalina nel plasma sanguigno; di conseguenza sono stati sviluppati metodi per una determinazione molto accurata dell'enzima (v. FOSFATASI).

Un enzima molto simile alla fosfatasi alcalina animale è stato in epoca recente (1960) evidenziato e purificato da colture di *E. coli*, allorché venne dimostrato che questo microrganismo, se coltivato in presenza di concentrazioni minime di fosfato inorganico, tali da limitare la crescita stessa, elabora una fosfatasi alcalina in quantità tale da corrispondere al 6% delle proteine totali sintetizzate. L'enzima di *E. coli* è stato purificato e cristallizzato. La sua struttura, così come le sue proprietà generali, sono molto simili a quelle descritte per la fosfatasi alcalina animale. Non è stato chiarito quale possa essere la sua funzione, benché sia stato trovato nella generalità dei microrganismi studiati. Data la scarsa specificità, si potrebbe pensare che l'enzima possa essere utilizzato per produrre fosfato inorganico a partire da molti composti, in condizioni di insufficienza di fosfato nel mezzo di coltura. Anche una sua funzione di trasporto intracellulare del fosfato può essere presa in considerazione in vista della capacità di legare fosfato sia covalentemente che non covalentemente, per cui il trasporto potrebbe effettuarsi, con una contemporanea concentrazione, da un ambiente più acido verso l'interno della cellula. Anche la fosfatasi di *E. coli* è una zincoproteina, contenente probabilmente 2 atomi di Zn per molecola di enzima (p. m. 80.000). L'enzima attivo consta di due subunità; inoltre, è stata anche dimostrata l'esistenza di isoenzimi, i quali potrebbero differire tra loro per la presenza di residui glicidici. Come per l'enzima di tessuti animali, anche per la fosfatasi di *E. coli* è stata dimostrata la formazione del fosforil-enzima a livello d'un residuo di serina, e, come già detto, la sequenza attorno a questa serina è la stessa nei due casi e presenta anche vari punti di omologia con le i. «a serina» in genere.

2) La *fosfatasi acida* è molto diffusa in natura: in microrganismi, nelle muffe, nei lieviti, in semi vegetali, in frutti, nel plasma sanguigno, negli eritrociti, nella milza, nel fegato e nel rene. Nella prostata poi vi è un'attività fosfataseica acida 1000 volte superiore a quella del fegato o di altri organi e tessuti. Si è voluto ricercare se la differenza di pH optimum fosse l'unico parametro che distinguerebbe la fosfatasi acida da quella alcalina, e se essa fosse invece accompagnata da altre differenze significative. E queste in effetti sono state messe in luce con un'analisi sistematica dell'attività dei due tipi di enzimi su una serie di composti saggiati come substrati. È risultato infatti che certi composti (monoesteri S-sostituiti di ac. fosforico, monoesteri O-sostituiti di ac. ortofosforico) sono idrolizzati dalla fosfatasi alcalina e non da quella acida, mentre altri (monoesteri O-sostituiti di ac. fosforico) sono idrolizzati solo dalla fosfatasi acida. Le forme più purificate e quindi meglio caratterizzate sono rappresentate dall'enzima della prostata, degli eritrociti e del fegato. L'enzima, che si riscontra in bassa concentrazione nel siero di soggetti maschi normali, non deriva, come si era pensato, dalla prostata ma dalle piastrine, e anche da parziale emolisi che libera la fosfatasi acida eritrocitaria. In caso di carcinoma prostatico che sia giunto ad invadere la capsula si ha passaggio della fosfatasi acida nel siero. In vari tessuti, come cuore, rene, fegato, pancreas, pelle e muscolo scheletrico, sono state identificate 4 componenti elettroforeticamente distinte, A, B, C e D, che mostrano diversi stati di associazione: ABD è quello predominante nel rene, BD nel fegato, intestino, cuore e muscolo scheletrico, B nella pelle e D nel pancreas. Per quanto riguarda il sito attivo dell'enzima, sembra che residui di tirosina e di triptofano siano coinvolti, mentre il ruolo della serina è incerto; infatti si osserva un'inibizione con diisopropil-

fluorofosfato, ma essa è reversibile, il che costituisce una netta differenza rispetto agli enzimi «a serina», e inoltre dall'analisi dopo trattamento con diisopropilfluorofosfato non risulta la presenza di alcun residuo di fosforilserina come in quegli enzimi. Tutto ciò sembra deporre per un ruolo non essenziale della serina nella fosfatasi acida, possibilmente nel senso d'una variazione conformazionale dell'enzima in di qualche reazione a lento decorso a carico di uno specifico residuo di aminoacido. Il fatto che sia possibile ottenere preparazioni di fosfatasi acida di prostata purificate in modo da essere del tutto esenti da attività fosfodiesterasica rappresenta un notevole vantaggio in studi strutturali su peptidi fosforilati o su polinucleotidi; in tutti questi casi infatti si ha la liberazione del solo fosfato terminale.

3) Sono conosciute e ben caratterizzate delle fosfomonoesterasi specifiche, come la *glicosio-6-fosfatasi*, molto diffusa che catalizza sia la reazione di idrolisi del substrato (glicosio-6-P + H₂O → glicosio + H₂PO₄), sia reazioni fosfotransferasiche del tipo: glicosio-6-P + monosaccaride → polialcol → glicosio + estere fosforico del monosaccaride del polialcol.

4) La *fruttosio-1,6-difosfatasi* catalizza la reazione fruttosio-1,6-difosfato + H₂O → fruttosio-6-fosfato + H₂PO₄ ed è un enzima allosterico, di cui è stata dimostrata l'importanza nella gliconeogenesi, dato che per sua opera il fruttosio-1,6-difosfato è convertito in fruttosio-6-fosfato, così che quest'ultimo, tramite la formazione intermedia di glicosio-6-fosfato, porta alla formazione di glicosio nelle reazioni in cui questo zucchero è formato a partire dal piruvato. Tutte le fruttosio-difosfatasi animali si somigliano, con un p. m. intorno a 135.000, e con 4 subunità costitutive; anche nei tessuti vegetali l'enzima ha una struttura di questo tipo, mentre da *Candida utilis* è stato isolato un enzima dal p. m. di ca. 100.000, probabilmente composto di solo 2 subunità. L'AMP agisce da inibitore allosterico.

5) *Nucleotidasi*. – Sono fosfomonoesterasi specifiche per mononucleotidi, di cui catalizzano la defosforilazione, portando al rispettivo nucleoside:

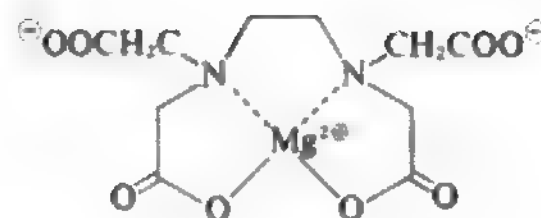


Si distinguono una *5'-nucleotidasi* e una *3'-nucleotidasi*, a seconda che il nucleotide che funge da substrato sia un nucleotide 5' o 3' fosfato (v. NUCLEICI ACIDI; NUCLEOTIDI).

Le *5'-nucleotidasi* sono state trovate in molti tessuti animali, come pure in microrganismi. Le forme più purificate sono state ottenute da *E. coli* e dal veleno di serpente (*Bothrops atrox*). Sembra trattarsi in genere di enzimi di origine citoplasmatica (lisosomale nel fegato di ratto), con p. m. che variano da 10.000 (*Naja naja atra*) a 237.000 (ipofisi bovina). È stato visto che, accanto ad alcune proprietà comuni, vi è anche molta variabilità, per cui è possibile che in realtà l'enzima occorra in natura sotto varie forme. La maggiore affinità è in genere dimostrata per l'ac. adenosin-5'-fosforico, sebbene anche in questo vi siano eccezioni. Quasi tutti gli enzimi di questo gruppo mostrano attivazione da cationi bivalenti, specie Co, Mn e Ni; l'EDTA (ac. etilendiaminetetracetico, efficace reattivo chelante dei metalli bivalenti; v. sotto) è un inibitore.



ac. etilendiaminetetracetico (EDTA)



Mg²⁺ + chelato di EDTA

Quasi tutte le *5'-nucleotidasi* sono attive anche sui deossiribonucleosidi-5'-fosfati.

Le *3'-nucleotidasi* appaiono molto meno diffuse delle precedenti; infatti finora sono state isolate solo da vegetali e da microrganismi. In questi ultimi alla *3'-nucleotidasi* è associata anche un'attività fosfodiesterasica per i nucleosidi 2', 3'-fosfati ciclici, e sembrerebbe che si tratti effettivamente d'un unico enzima che esibisce i due tipi di meccanismo catalitico (enzima «a due teste») piuttosto che di incompleta separazione di due enzimi diversi. Una situazione analoga è stata descritta per l'enzima purificato da germogli di frumento, che mostrano l'attività *3'-nucleotidasica*, *ribonucleasica* e *deossiribonucleasica*; anche qui l'evidenza sperimentale è a favore di un unico enzima.

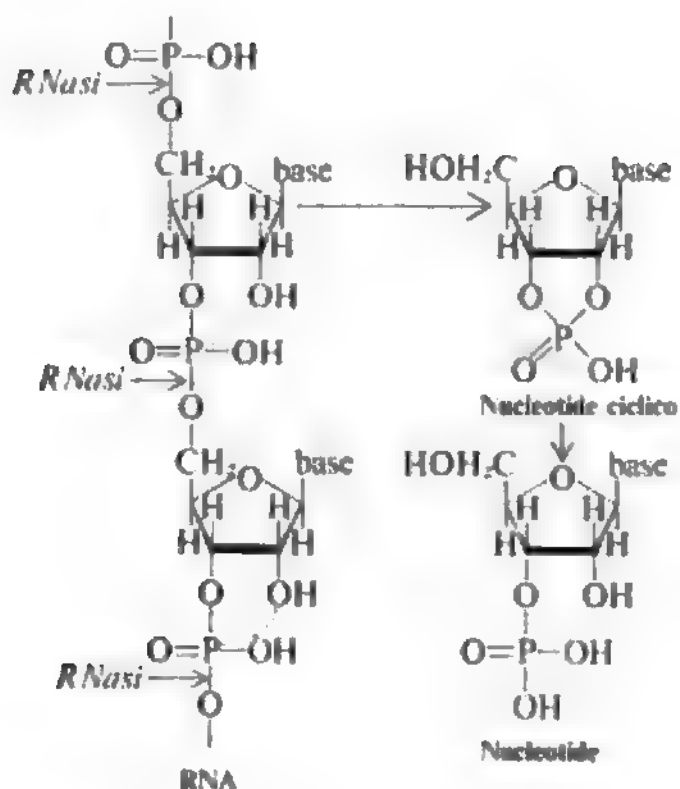
Fosfodiesterasi

Gli enzimi di questo gruppo, che agiscono su acidi nucleici, polinucleotidi e oligonucleotidi sono suddivisi in due grandi categorie, con lo stesso criterio adottato per le peptidasi: *endonucleasi* ed *esonucleasi*, a seconda che la loro azione si esplichi sui legami fosfodiesterici all'interno della molecola oppure su quelli che uniscono i mononucleotidi terminali al resto della molecola. Gli enzimi più rappresentativi del primo gruppo sono le *ribonucleasi* e le *deossiribonucleasi* mentre le *fosfodiesterasi* o *esonucleasi* di veleno di serpente e di milza lo sono per il secondo gruppo. Numerosi altri enzimi si sono peraltro venuti ad aggiungere, specialmente nel corso degli ultimi anni, ad entrambi i gruppi suddetti.

In realtà le *ribonucleasi*, a causa del loro caratteristico meccanismo d'azione, non rientrano propriamente nelle i. bensì nelle transferasi. Tuttavia per motivi di omogeneità si è ritenuto opportuno trattarne qui, insieme agli altri enzimi nucleolitici.

1. *Endonucleasi*. – Si può dire che l'enzima più rappresentativo di questo gruppo sia la *ribonucleasi pancreatica* (*ribonucleasi A*), in quanto essa costituisce la proteina enzimatica di cui è stato compiuto lo studio più completo: dopo il chiarimento della sua struttura primaria, si è raggiunta la definizione della sua struttura cristallina, e infine essa è anche stata sintetizzata chimicamente. Questo enzima presenta proprietà che possono definirsi eccezionali, per quanto riguarda la sua resistenza a valori molto acidi di pH e alle alte temperature. Infatti né pH acidi (fino a pH = 2,0), né temperature elevate riescono a denaturare l'enzima, il quale, agli inizi, attirò l'attenzione dei ricercatori proprio in virtù di questo suo singolare comportamento. Caratteristico è il meccanismo d'azione, in cui si possono distinguere due fasi.

Nella prima avviene l'idrolisi di un legame fosfodiesterico che unisce due nucleotidi all'interno dell'ac. ribonucleico (RNA); questa idrolisi, peraltro, avviene più precisamente sotto forma d'una transfosforilazione per cui il radicale fosforico, che originariamente univa due distinti nucleotidi, viene a costituire un ponte diestereo all'interno di un solo nucleotide, portando cioè alla formazione d'un nucleotide ciclico, secondo il seguente schema:



In questo schema la base è costituita da una base pirimidinica.

Nella seconda fase il nucleotide ciclico viene idrolizzato in modo da aversi un nucleoside 3'-fosfato. È da tenere presente che, oltre che per questo particolare meccanismo d'azione, la ribonucleasi pancreatica si distingue per la sua particolare specificità, in quanto il legame fosfodiesterico che viene ad essere in definitiva idrolizzato deve avere un nucleotide *pirimidinico* quale costituente del legame stesso, nella posizione indicata nello schema precedente. È chiaro che, per l'azione simultanea di molte molecole d'enzima sulla lunga molecola dell'RNA, si hanno molteplici scissioni nei siti che soddisfano alla specificità ora detta, per cui in definitiva si ottiene un miscuglio di mononucleotidi pirimidinici e oligonucleotidi in cui il nucleotide terminale è pirimidinico.

La ribonucleasi A ha un p. m. di 13.680 ed è formata da un'unica catena polipeptidica di 124 residui di aminoacidi, con 4 ponti S-S intracatena. Il sito attivo è stato localizzato in corrispondenza delle istidine 12 e 119 e della lisina 41. Si è visto che quando, con un'idrolisi controllata con subtilisina, si scinde il solo legame peptidico tra l'alanina 20 e la serina 21, il frammento 1-20 della sequenza può essere isolato, e così la restante parte della molecola, ognuna delle due parti risultando prive di attività enzimatica; se si pongono a contatto nuovamente il peptide 1-20 (*peptide S*) e la proteina 21-124 (*proteina S*) si osserva un recupero totale dell'attività; benché non si ricostituisca naturalmente il legame peptidico originariamente idrolizzato, il peptide S ritorna nella posizione « normale » rispetto alla proteina S in modo che la struttura tridimensionale del sito attivo sia ripristinata. Altra caratteristica della ribonucleasi A è costituita dalla possibilità di effettuare una riduzione totale dei 4 ponti disolfuro intracatena, arrivando così a una struttura completamente disordinata (*random coil*) della catena polipeptidica, con contemporanea perdita di attività enzimatica. Se però l'enzima ridotto è lasciato riossidare spontaneamente in presenza di ossigeno atmosferico, si osserva un recupero dell'attività catalitica; questo fenomeno è stato giustamente interpretato nel senso che durante la riossidazione si vanno a riformare specificamente i 4 ponti disolfuro originariamente preesistenti, mostrando così un'elevatissima specificità del fenomeno stesso. Infatti è stato calcolato che, sulla base di 4 ponti S-S che potenzialmente si possono stabilire, compatibilmente con la struttura primaria, si ha un totale di 105 possibili isomeri. Il fatto che uno solo di essi si formi, come è stato sperimentalmente provato, indica che la struttura primaria della proteina deve ritenersi determinante nei riguardi della conformazione della proteina stessa. È chiaro come queste osservazioni sul comportamento della ribonucleasi pancrea-

tica siano state di grandissima importanza per quanto riguarda le proteine in genere, data appunto la loro portata e il loro significato generali.

Un evento scientifico della massima importanza è stata la sintesi totale dell'enzima realizzata nel 1969 da B. Gutte e R. B. Merrifield con il metodo su fase solida. Nel succo pancreatico sono in realtà presenti due ribonucleasi, la ribonucleasi A finora descritta, e la ribonucleasi B, che si trova in concentrazioni ca. un decimo rispetto a quella A. La differenza sostanziale tra i due enzimi consiste nella presenza di residui di zuccheri (2 glicosammine e 6 mannosì) nella ribonucleasi B, la quale è altrimenti identica, in quanto a composizione e sequenza, alla ribonucleasi A; anche le proprietà catalitiche sono identiche. Oltre la ribonucleasi pancreatica, che ha un pH *optimum* d'azione alcalino, in vari altri organi, come pure nel siero, è stata messa in evidenza la presenza di ribonucleasi che hanno un pH *optimum* acido. Per quanto riguarda la funzione biologica della ribonucleasi pancreatica, data la sua particolare abbondanza nel pancreas dei ruminanti, è stata avanzata la teoria che la sua azione di scissione si svolga elettivamente sull'RNA che in tali animali deriva in misura molto abbondante nel ruminante dalla flora batterica ivi esistente. Mentre la ribonucleasi pancreatica sarebbe così caratterizzata da un'azione nei riguardi di RNA esogeno, le altre ribonucleasi degli altri tessuti e organi avrebbero la funzione di degradare l'RNA endogeno. A questo proposito va tenuto presente che la ribonucleasi pancreatica, e quelle di tipo simile, non sono attive su RNA a doppia elica, quale occorre in virus (*virus a RNA*) che nell'RNA, invece che nel DNA, racchiudano il loro patrimonio di codice genetico. Recentemente è stata isolata una *ribonucleasi seminale* dal liquido seminale di toro, la quale presenta alcune interessanti particolarità: è costituita da 2 subunità, ognuna delle quali ha le stesse dimensioni e lo stesso numero di aminoacidi della ribonucleasi pancreatica; le subunità, la cui sequenza presenta un alto grado di omologia con l'enzima pancreatico, sono unite da 2 ponti S-S; l'enzima è in grado di scindere l'RNA a doppia elica.

Da vari funghi sono state isolate altre ribonucleasi le quali, mentre mostrano molti aspetti comuni con l'enzima pancreatico (meccanismo d'azione di tipo endonucleolitico sull'RNA con formazione intermedia di nucleotidi 2',3'-ciclici e loro successiva idrolisi; stabilità al calore; inattività su RNA a doppia elica) se ne distinguono soprattutto per la specificità di substrato. Tra le più importanti di queste ribonucleasi è la *ribonucleasi T₁*, isolata da *Aspergillus oryzae*, specifica per i legami fosfodiesteri in cui la base del nucleotide legato in posizione 3' è la guanina; enzimi che mostrano eguale specificità sono la ribonucleasi N₁, da *Neurospora crassa*, e la U₁, da *Ustilago sphaerogena*, mentre quella U₂, anch'essa da *Ustilago*, presenta specificità meno rigorosa, in quanto il nucleotide ciclico e la sua idrolisi avvengono egualmente, purché sia presente una base purinica nel nucleotide legato in 3'. La ribonucleasi T₂ di *Aspergillus oryzae*, invece, non presenta alcun requisito di specificità di base. Il pH *optimum* di questi enzimi da funghi varia notevolmente: per le ribonucleasi T₁, N₁ e U₁ esso è tra 7,0 e 8,0, mentre si abbassa intorno a 4,5 per le ribonucleasi U₂ e T₂. Varie altre ribonucleasi sono state isolate da microrganismi quali *Azotobacter*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus*, *Thiobacillus*, etc.; in particolare in *E. coli* sono state identificate 5 ribonucleasi, di cui la I presenta molte proprietà simili a quelle dell'enzima pancreatico, però senza alcuna specificità di basi per i nucleotidi; la ribonucleasi II, egualmente non specifica, agisce con meccanismo esonucleolitico e non comporta la formazione intermedia di nucleotidi ciclici; la ribonucleasi III è specifica per l'RNA a doppia elica, mentre le ribonucleasi IV e V agiscono con meccanismo del tutto particolare e mostrano specificità di substrato per particolari legami di certi tipi di

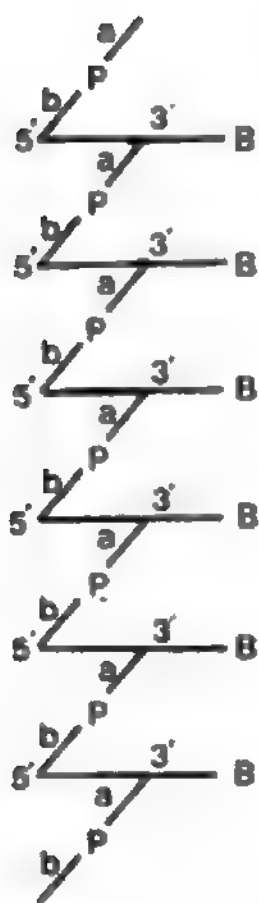


Fig. 2. Struttura schematica d'un acido nucleico: ■ indica la base, purinica o pirimidinica; il segmento orizzontale indica il residuo di pentoso, con le posizioni corrispondenti ai C 3' e 5' messe in evidenza. (Da L. Stryer, *Biochimica*, 1977, Zanichelli, ridisegnata).

RNA. Queste nucleasi di muffe o di batteri sono frequentemente impiegate negli studi sulla struttura degli acidi nucleici, in cui vengono sfruttate le loro particolari specificità.

Le *deossiribonucleasi* sono specifiche per l'ac. deossiribonucleico (DNA), e si possono distinguere in deossiribonucleasi (DNasi) animali da una parte, e di microrganismi dall'altra. Le DNasi animali conosciute sono di due tipi: DNasi I, il cui prototipo è l'enzima isolato dal pancreas bovino, e DNasi II, di cui l'enzima di milza di maiale è quello meglio studiato. Tenendo presente la formula schematica dell'ac. nucleico riportata nella fig. 2, le due DNasi si distinguono anzitutto per la specificità di legame. La DNasi I porta alla scissione dei legami *a*, mentre la DNasi II scinde legami *b*; di conseguenza, ad opera della DNasi I si formano frammenti di ac. nucleico con un radicale fosforico terminale in 5', mentre dalla DNasi II sono formati frammenti con radicale fosforico terminale in 3'. Inoltre, mentre la DNasi I esibisce attività ottimale a pH 7,0, la DNasi II ha un pH *optimum* a 5,0.

La DNasi I è stata cristallizzata da pancreas bovino, ha un p. m. di 31.000, è costituita da un'unica catena polipeptidica di 272 residui di aminoacidi; è stata recentemente determinata la sua struttura primaria, e un residuo di istidina sarebbe il componente essenziale del sito attivo. È stato trovato, in base a più recenti ricerche, che la DNasi I svolge la sua azione sul DNA, piuttosto che con una scissione generalizzata ed estesa a tutte e due le eliche del DNA, causando tagli limitati (*nicks*) nella struttura polinucleotidica d'una sola elica. È stato trovato in vari tessuti un inibitore, di natura proteica, che si combinerebbe in proporzioni equimolecolari con l'enzima inibendolo. La presenza in natura di inibitori di nucleasi offre varie analogie con l'esistenza di simili inibitori di enzimi proteolitici, quali tripsina e chimotripsina, e rappresenta un interessante argomento di studio, suggerendo che in tal modo possa essere realizzato un meccanismo molto specifico e sensibile di regolazione per varie attività enzimatiche *in vivo*. La DNasi II di milza di maiale, con p. m. 30.000, è forse costituita da 2 subunità. Essa agisce producendo sia dei « tagli » che interessano contemporaneamente le due eliche del DNA, sia « tagli » su una sola elica. Anche per questo enzima esistono degli inibitori naturali di natura proteica. Benché sia stato

proposto che le due DNasi possano svolgere un ruolo in processi essenziali quali la replicazione e la ricombinazione del DNA, l'opinione prevalente è che questi enzimi trovino la loro principale giustificazione biologica nella degradazione del DNA. Questo punto di vista è avvalorato, fra l'altro, dalla localizzazione intracellulare: infatti, per es., la DNasi II, insieme alla ribonucleasi acida e ad altri enzimi nucleolitici, è localizzata all'interno dei lisosomi, organelli subcellulari caratteristici sede di numerosi enzimi di tipo degradativo.

Recentemente è stato identificato e attentamente studiato un gruppo particolare di DNasi, meglio conosciuto come *endonucleasi di restrizione* o *enzimi di restrizione* (*restriction enzymes*). Per apprezzare la loro importanza, è bene ricordare che nei microrganismi è stata dimostrata l'esistenza d'un sistema di *restrizione e modificazione* (*sistema R-M*) basato sulla capacità dei microrganismi stessi di attuare specifiche modificazioni chimiche sul DNA che costituisce il loro genoma, e su DNA estranei. In quest'ultimo caso, le endonucleasi di restrizione effettuano una scissione in siti specifici della sequenza del DNA esogeno, inattivandolo; sarebbe questa una reazione di difesa rispetto a microrganismi o virus. D'altra parte, per evitare che lo stesso DNA del microrganismo interessato, quello endogeno, sia attaccato dalle endonucleasi, esistono *enzimi di modificazione*, che sono in realtà delle metilasi, le quali modificano con la metilazione delle basi il DNA endogeno in modo da conferirgli resistenza agli enzimi di restrizione. Il sistema di restrizione e modificazione è finora stato messo in luce solo in microrganismi. Le endonucleasi interessate in questo sistema hanno la caratteristica di agire solo su DNA a doppia elica, mostrando un'estrema specificità; questa si manifesta sia nella capacità di riconoscere determinate sequenze di basi, presumibilmente per condizionare il legame enzima-substrato, sia in quella di catalizzare la scissione in corrispondenza di siti molto specifici della sequenza del DNA.

L'importanza degli enzimi di restrizione oltre che nel costituire un efficace sistema di difesa biologica, deriva anche dalla possibilità di utilizzarli per provocare modifiche del DNA che portino a nuove caratteristiche genetiche. In questa applicazione, che a pieno diritto può definirsi di ingegneria genetica, per effetto di tali enzimi risultano frammenti di DNA a catena singola che per effetto di DNAligasi possono essere saldati ad altre porzioni di DNA (V. INGEGNERIA GENETICA).

Un enzima che, pur avendo le proprietà d'una endonucleasi, è tuttavia ben diverso dalle ribonucleasi e deossiribonucleasi finora descritte, è la *nucleasi di stafilococco*; infatti questo enzima catalizza la scissione tanto di DNA quanto di RNA, con la risultante liberazione di mononucleosidi-3'-fosfati. In realtà, l'enzima esercita un'azione sia di tipo endonucleolitico che di tipo esonucleolitico; precisamente si è visto che il primo tipo d'azione è prevalente, se non il solo, all'inizio dell'attacco enzimatico, mentre col progredire della scissione endonucleasica compare e si accentua il secondo tipo esonucleasico, che poi è l'unico ad effettuarsi nella fase finale. La nucleasi è stata isolata da colture di *Staphylococcus aureus*, da cui è stata anche cristallizzata, sicché è stato possibile determinarne la struttura ai raggi X. L'enzima è costituito da una proteina di 149 residui di aminoacidi, caratterizzata dall'assenza sia di cisteina che di ponti disolfuro. È stata determinata la sua struttura primaria e si è visto che un residuo di tirosina (tirosina 85) è essenziale per l'attività catalitica. L'enzima è stato utilizzato largamente nella determinazione dei « nucleotidi più vicini » (*nearest neighbours*) in DNA, specialmente di origine sintetica. Le dimensioni relativamente piccole, l'assenza di ponti disolfuro e il suo comportamento nel legarsi con molti tipi di composti hanno reso questo enzima un modello ideale per lo studio di vari aspetti della chimica delle proteine.

2. *Esonucleasi*. - Questi enzimi sono anche noti come *fosfodiesterasi*, quantunque in tal modo non sia espressa la principale caratteristica del loro meccanismo d'azione, che è rappresentata dalla proprietà di portare alla liberazione d'un mononucleotide situato ad una delle due estremità della catena polinucleotidica. Si distinguono quindi due tipi principali di esonucleasi, uno dei quali porta alla liberazione di nucleosidi 3'-fosfati staccandoli

progressivamente dall'estremità 5' OH, mentre l'altro libera nucleosidi 5'-fosfati staccandoli dall'estremità opposta. L'enzima rappresentativo del 1° tipo è l'esonucleasi di milza, mentre il veleno di serpente è la miglior fonte di esonucleasi del 2° tipo. Ambedue gli enzimi sono di estrema utilità nella determinazione della composizione, della struttura e della sequenza di acidi nucleici e di polinucleotidi. L'esonucleasi di veleno di serpente (chiamata anche *fosfodiesterasi I*) agisce con pH optimum di 9,0, ed è capace di idrolizzare DNA tanto ad elica singola che a doppia elica. Anche con RNA si è visto che la conformazione della catena polinucleotidica non ha influenza significativa sull'attività dell'enzima. La esonucleasi di milza (*fosfodiesterasi II*) è caratterizzata da un pH ottimale acido (pH 5,5) e presenta un comportamento diverso da quello precedente per quanto riguarda la conformazione del substrato: infatti questo enzima si dimostra molto sensibile alla struttura secondaria del polinucleotide su cui agisce. Così il DNA nativo è notevolmente resistente all'azione dell'enzima, al contrario del DNA denaturato da alcali.

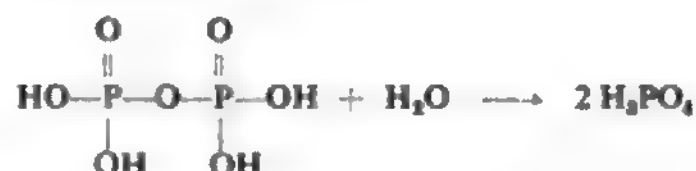
Altre fosfodiesterasi sono rappresentate da quegli enzimi che mostrano specificità per nucleotidi ciclici, del tipo nucleosidi 2',3'-fosfato (ciclico) oppure 3',5'-fosfato (ciclico). Ad opera dei primi si formano nucleosidi 3'-fosfato o nucleosidi 2'-fosfato, ad opera dei secondi si formano nucleosidi 5'-fosfato. Si è visto che la ribonucleasi pancreatica è caratterizzata dalla formazione, appunto, di nucleotidi ciclici 2',3' e dalla loro successiva scissione a nucleosidi 3'-fosfato; vi è quindi analogia con le fosfodiesterasi ora menzionate, ma la differenza tra i due tipi di enzimi sta nel fatto che questi ultimi non mostrano alcuna capacità di scindere legami internucleotidici, sono quindi del tutto inattivi su DNA e RNA. Gli enzimi meglio caratterizzati di questo gruppo sono rappresentati da due fosfodiesterasi specifiche per nucleotidi ciclici 2',3' e da una specifica per nucleotidi 3',5'. Le prime due fosfodiesterasi sono state isolate da microrganismi e da tessuto nervoso di vertebrati, rispettivamente. La fosfodiesterasi da microrganismi è caratterizzata anche da attività 5'-nucleotidasica, che si accompagna sempre alle preparazioni più purificate, per cui si ritiene debba trattarsi effettivamente d'un unico enzima che esibisce ambedue le proprietà, piuttosto che d'un miscuglio di due enzimi diversi. La funzione di questa fosfodiesterasi è dai più considerata come complementare a quella della ribonucleasi, per cui i nucleosidi 2',3'-fosfato ciclici formati da quest'ultimo enzima sarebbero più efficientemente idrolizzati. Anche nei nervi di vari vertebrati è stata dimostrata la presenza d'una fosfodiesterasi specifica per i nucleosidi 2',3'-fosfati ciclici: questa però è caratterizzata dal fatto che produce nucleosidi 2'-fosfato, ha maggiore attività su nucleotidi ciclici con basi puriniche piuttosto che pirimidiniche. L'enzima è localizzato nella guaina mielinica dei nervi, ma non si è finora messo in luce alcun nesso specifico con tale localizzazione. Tuttavia tale nesso è attentamente ricercato, data l'assenza dell'enzima in molte condizioni normali, per es. negli invertebrati, o patologiche (nelle malattie con demielinizzazione) in cui viene a mancare la mielina attorno alle fibre e ai gangli nervosi. La fosfodiesterasi specifica per i nucleosidi 3',5'-fosfato ciclici è stata messa in evidenza dopo che era stata stabilita l'importanza dell'AMP ciclico (ac. adenosin-3',5' - fosfato ciclico) quale « secondo messaggero » di ormoni e quale modulatore di attività enzimatiche. L'enzima è stato purificato a partire da vari tessuti, specie da cuore e da cervello bovini. Esso mostra attività sui nucleotidi ciclici contenenti le varie basi puriniche e

pirimidiniche, con variazioni a seconda del tessuto di origine. È stata messa in evidenza l'esistenza di forme molecolari diverse, con differenti p. m., presumibilmente a causa di fenomeni di aggregazione di vari tipi di subunità. È importante la funzione che questo enzima può svolgere con ruolo antagonista dell'adenil-ciclastasi, che forma AMP ciclico a partire da ATP; la concentrazione intracellulare del nucleotide ciclico sarebbe la risultante degli opposti effetti dell'enzima sintetizzante e di quello fosfodiesterasico.

Idrolasi di anidridi fosforiche

Queste non andrebbero incluse tra le esterasi, dovendo a regola costituire un gruppo a sé; tuttavia, per consuetudine e per la somiglianza dei substrati, sono descritte qui, dopo le fosfomonoesterasi e le fosfodiesterasi. Gli enzimi più importanti di questo gruppo sono la *pirofosfatasi inorganica*, la *nucleotidopirofosfatasi* e le *adenosintrifosfatasi (ATPasi)*.

1. *Pirofosfatasi inorganica*. - Questo enzima catalizza la reazione



che comporta una considerevole variazione di energia libera standard ($\Delta G^\circ = -5,0$ kcal/mole). Varie reazioni di biosintesi (RNA, DNA, coenzimi, attivazione di aminoacidi e acidi grassi) comportano la formazione di pirofosfato inorganico (nel tipo di scissione « pirofosforica » dell'ATP: $\text{ATP} + \text{X} \rightarrow \text{AMP}-\text{X} + \text{PP}$, in cui X rappresenta un accettore specifico del residuo adenilico); dato che, di queste reazioni, quelle che non sono endoergiche non sono mai caratterizzate da una variazione di energia libera tale da favorire la direzione nel senso della sintesi, la concomitanza della scissione enzimatica del pirofosfato inorganico con la relativa liberazione di energia che essa comporta, fa sì che la reazione globale sia nettamente spostata nel senso della sintesi.

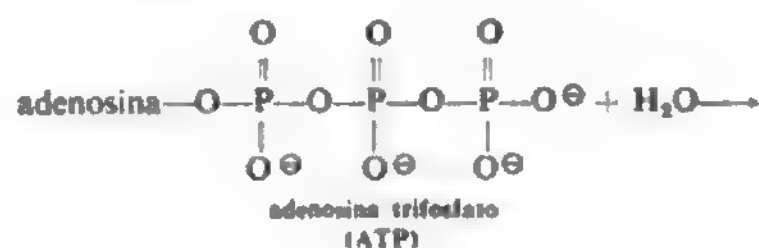
Sono meglio conosciuti gli enzimi, molto specifici e altamente purificati, di *E. coli* e di lievito di fornaio, oltre a enzimi da microrganismi e da tessuti animali. La pirofosfatasi inorganica di *E. coli*, con un p. m. di ca. 120.000, è costituita da 6 subunità; un residuo di lisina sarebbe essenziale per l'attività catalitica, e la presenza di un metallo bivalente come Mg sarebbe anche richiesta. La pirofosfatasi inorganica di lievito ha un p. m. di ca. 70.000 ed è costituita da 2 subunità.

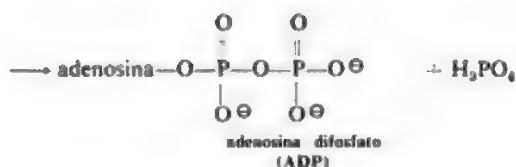
2. *Nucleotidopirofosfatasi*. - Catalizza la scissione di dinucleotidi secondo la reazione:



Da veleno di serpente e dai tuberi di patata si è purificato un enzima che scinde NAD, FAD, coenzima A e anche ATP (formando AMP e pirofosfato inorganico).

3. *Adenosintrifosfatasi (ATPasi)*. - Sono stati identificati vari enzimi che hanno in comune il meccanismo della reazione catalizzata





Occorre far presente che la specificità di questi enzimi è in realtà meno rigorosa di quanto il loro nome faccia supporre: infatti anche altri nucleosidi trifosfati, oltre l'ATP, sono scissi, e le rispettive velocità di reazione dipendono molto dalla presenza di composti quali sali di Ca, di K, di NH_4 e di EDTA.

Gli enzimi più importanti di questo gruppo sono le ATPasi di mitocondri e quelle del muscolo. Nei mitocondri l'ATPasi (è stata studiata approfonditamente quella del fegato) risulta presente in uno stato di latenza, nel senso che se ne riscontra un basso livello di attività in condizioni normali; trattando con alcuni reattivi come il 2,4-dinitrofenolo o danneggiando fisicamente i mitocondri si mette in evidenza un'attività molto maggiore. Contemporaneamente all'aumento di attività ATPasica in queste condizioni si osserva la scomparsa della fosforilazione ossidativa caratteristica dei mitocondri. La conclusione che si è tratta da questi esperimenti è che la ATPasi mitocondriale sia uno dei componenti del complesso sistema della fosforilazione ossidativa.

ATPasi muscolare. — Le proteine costitutive dei muscoli striati sono, in primo luogo, la *miosina* e l'*actina*, cui vanno quindi aggiunte *tropomiosina* e *tropomiosina*, che occorrono in molto minore quantità. La scoperta di V. Engelhardt e M. Lyubimova, nel 1939, che la miosina è una ATPasi ha portato un contributo decisivo alle conoscenze del meccanismo d'azione della contrazione muscolare. Questa è vista, secondo il modello dello *scivolamento dei filamenti*, come una sovrapposizione reciproca dei filamenti spessi e di quelli sottili, i quali nella contrazione scivolano gli uni sugli altri. Alla base di questo scivolamento c'è l'interazione tra miosina e actina per formare *actomiosina*. Tale interazione causa un aumento dell'attività ATPasica della miosina; questo risultato è dovuto alla proprietà particolare dell'actina, che ha una forte affinità per la miosina e per il complesso miosina-ADP- P_i , mentre ha bassa affinità per il complesso miosina-ATP. Di conseguenza, non appena la miosina reagisce con ATP,

trasformandola in ADP e fosfato inorganico, l'actina si lega alla miosina; quando ADP e fosfato sono stati allontanati e la miosina reagisce con un'altra molecola di ATP, l'actina si dissocia (fig. 3).

Lo ione calcio è il regolatore della contrazione muscolare; per lo stimolo nervoso, si ha liberazione di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, il calcio liberato si lega alla tropomiosina (presente, insieme alla tropomiosina, nelle fibre sottili dell'actina) e porta a modifiche conformazionali che vengono poi trasmesse alla tropomiosina e all'actina; queste modifiche determinano la capacità dell'actina di reagire con la miosina, con il risultato della contrazione muscolare e dell'idrolisi dell'ATP, che persistono fino alla scomparsa dello ione calcio.

Solfatasi

Catalizzano la scissione di esteri solforici secondo la reazione generale: $\text{R---OSO}_3^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R---OH} + \text{SO}_4^{2-} + \text{H}^+$; a seconda della natura del componente alcolico o fenolico dell'estere, si distinguono vari tipi di enzimi. Quello meglio conosciuto è che raccoglie anche il maggior numero di enzimi è costituito dalle *arilsolfatasi*; gli altri tipi sono rappresentati dalle *steroidosolfatasi*, *glicosolfatasi*, *colinsolfatasi*, *alchilsolfatasi* e *mirosolfatasi*, che idrolizzano rispettivamente esteri solforici di vari steroidi (estrone, androstenolone, eticolanalone, cortisone), di monosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi, della colina, di vari alchili e di glicosidi come la sinigrina, in cui vi è un legame (che propriamente non è di tipo estereo) tra un residuo ---SO_3^- e un atomo di N. Le *arilsolfatasi*, che scindono esteri solforici di composti fenolici, sono distinte in due categorie: le arilsolfatasi di I tipo, che non sono inibite dagli ioni SO_4^{2-} , cioè dal prodotto della reazione, e quelle di II tipo, che invece sono inibite.

Arilsolfatasi di I tipo

Si trovano sia in microrganismi che in animali; un esempio tipico di enzima animale è la *solfatasi C* che si trova nei lisosomi epatici di molti mammiferi. Solo da un microrganismo, *Aerobacter aerogenes*, è stata purificata un'arilsolfatasi allo stato di omogeneità, del p. m. di ca. 40.700, piuttosto stabile al calore e con un elevato grado di specificità: infatti, mentre scinde il 4-nitrofenil-solfato, è inattiva nell'1-nitrofenil-solfato.

Arilsolfatasi di II tipo

Sono state trovate quasi esclusivamente in tessuti animali; un solo enzima, la *solfatasi A* di fegato bovino, è stata altamente purificata. Queste arilsolfatasi di II tipo sono tipici enzimi lisosomiali; anche negli invertebrati sono localizzate in specifici organelli subcellulari, per quanto se ne ritrovino anche nei secreti digestivi. Oltre alla *solfatasi A*, nel fegato bovino si trova anche la *solfatasi B*; le maggiori differenze tra questi due enzimi (solo il primo, come si è detto, è stato sufficientemente purificato) riguardano il p. m., il punto isoelettrico e la cinetica enzimatica. La solfatasi A è una proteina acida, con punto isoelettrico a pH 3,4; la solfatasi B è invece basica e ha il punto isoelettrico a pH 8,3. Mentre la solfatasi B mostra un p. m. di 45.000, per la solfatasi A si è trovato un peso minimo intorno a 107.000, con la possibilità di formare tetrameri del p. m. di 411.000.

GLICOSIDASI

Classificazione

Glicosidasi (o *carboidrasi*) sono gli enzimi caratterizzati dalla capacità di favorire la scissione di *legami glicosidici*,

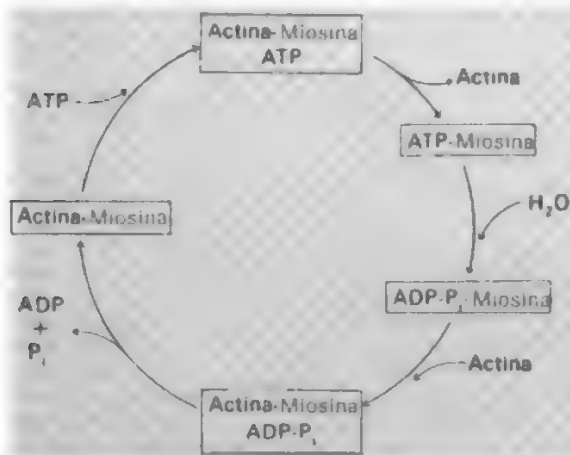


Fig. 3. Associazione e dissociazione ciclica di actina e miosina, regolata dalla idrolisi di ATP. (Da L. Stryer, *Biochimica*, 1977, Zanichelli).

IDROLASI

tanto in oligosidi quanto in polimeri a lunga catena:



Il radicale R rappresenta di regola un altro monosaccaride o l'estremità terminale d'un polisaccaride, ma può anche essere costituito da composti di tipo diverso (*eterosidi*) in cui il legame scisso dall'enzima, sebbene sempre di natura glicosidica, può essere di tipo N-C (N-glicosidasi: nucleosidasi) invece che di tipo C-C. *Oligosidasi* e *poliosidasi* sono quindi le due categorie principali in cui si dividono gli enzimi di questo gruppo.

Oligosidasi

In questi enzimi occorre distinguere anzitutto la natura dei monosaccaridi che partecipano al legame osidico, e in secondo luogo la configurazione, α o β , del legame stesso.

α -glicosidasi

Catalizzano la scissione di un legame α -glicosidico.

1. *Maltasi*. - Questo enzima è responsabile dell'idrolisi del maltoso (4- α -D-glicopiranosil- α -D-glicopiranosio) in due molecole di glicoso. È molto diffuso in natura; nell'uomo si riscontra nell'intestino e nel siero sanguigno.

2. *Trealasi*. - Il trealoso (α -D-glicopiranoside- α -D-glicopiranoside) viene scisso anch'esso in due molecole di glicoso, ad opera di questo enzima, variamente distribuito in natura.

β -glicosidasi

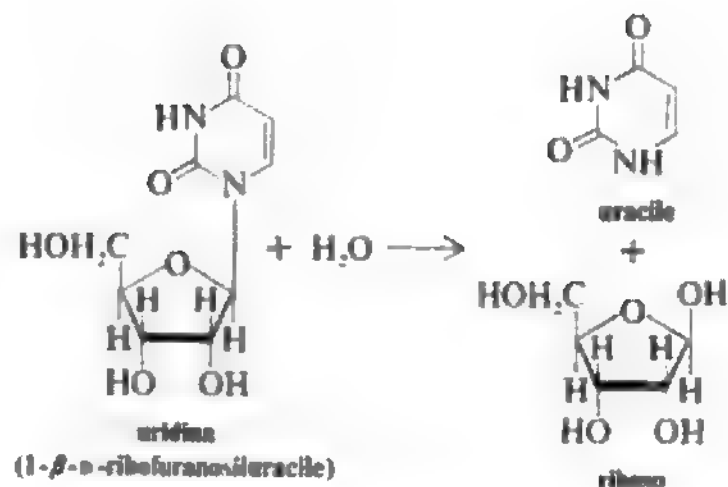
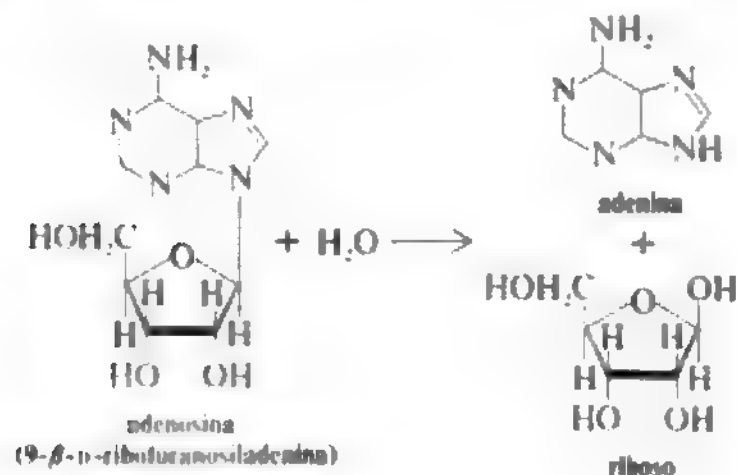
Idrolizza il legame β -glicosidico dei rispettivi glicosidi. È probabile che esistano vari enzimi dello stesso tipo, con specificità diverse anche se molto vicine. Il pH *optimum* d'azione varia fra 4,0 e 6,0.

Invertasi

Questo enzima (noto anche come *saccarasi*) catalizza la scissione del saccarosio (α -D-glicopiranosil- β -D-fruttofuranoside); questo è caratterizzato da una rotazione specifica (α_D^{20}) di + 66,5°; il miscuglio equimolecolare (*zucchero invertito*) di glicoso ($\alpha_D^{20} = + 52,5^\circ$) e fruttosio ($\alpha_D^{20} = -92^\circ$) prodotto per effetto dell'enzima è levogiro, dato che prevale il potere rotatorio specifico levogiro del fruttosio, su quello destrogiro del glicoso. Quindi il risultato dell'azione della saccarasi consiste in un'inversione del segno dell'attività ottica, da destrogiro a levogiro.

Nucleosidasi

Sono responsabili dell'idrolisi dei *nucleosidi*, costituiti dal legame N-glicosidico fra una base purinica o pirimidinica e un pentoso, riboso o deossiriboso. Il legame glicosidico è costituito tra il C-1' del pentoso e l'N-9 delle purine o quello N-1 delle pirimidine.



Questi enzimi hanno specificità non molto spiccata, anche se variabile a seconda degli organismi in cui occorrono (animali, muffe, microrganismi). Sono conosciuti d'altra parte altri enzimi consimili che anche effettuano la scissione dei nucleosidi (specie purinici), però con meccanismo *fosforolitico* (rientrano quindi nelle *transferasi*) e non idrolitico.

Poliosidasi

Amilasi

L'amido e i polimeri consimili rappresentano i costituenti tra i più importanti degli alimenti animali, e delle risorse nutritive dei vegetali; non meraviglia perciò la grande diffusione delle *amilasi*, destinate alla scissione idrolitica dei polisaccaridi amilacei. Il meccanismo d'azione di questi enzimi consiste nella scissione dei legami 1-4 che uniscono tra loro i vari residui di glicoso costituenti il polisaccaride. I legami 1-6 invece non sono affatto attaccati. Sono stati identificati due tipi di amilasi, le α - e le β -amilasi; la differenza consiste nella configurazione del prodotto della scissione, che è un α -derivato o un β -derivato nei due casi rispettivi. Ma vi sono altre importanti differenze; le α -amilasi scindono all'interno della molecola del substrato (endo-amilasi), le β -amilasi scindono alle estremità non riducenti o almeno in prossimità di esse (eso-amilasi); il prodotto della reazione è costituito da un miscuglio di oligosaccaridi (maltoso, maltotrioso, α -destrina) dalle α -amilasi, mentre il maltoso è praticamente l'unico disaccaride staccato dalle β -amilasi. Infine, mentre le α -amilasi possono effettuare un *by-pass* in corrispondenza dei legami 1-6, continuando così la scissione progressiva dell'amido, le β -amilasi si arrestano nella loro azione quando incontrano tali legami. Come distribuzione in natura le α -amilasi, che rappresentano gli enzimi più diffusi, si trovano sia in tessuti animali che in tessuti vegetali, mentre le β -amilasi si trovano solo nei vegetali. Negli animali, le ghiandole salivari e il pancreas sono le sedi di maggiore attività amilasica; in queste ghiandole l'enzima è elaborato e conservato in granuli di zimogeno, dai quali viene trasportato nel secreto ghiandolare. Le α -amilasi più pure, anche cristalline in certi casi, sono state ottenute dal pancreas e dalla saliva umani, dal pancreas di ratto e di maiale, nonché dal malto d'orzo, dalla soja, dal malto di sorgo e di frumento. Le β -amilasi più pure sono state ottenute dalle patate dolci, dall'orzo, dal frumento, dalla soja. Sia le α - che le β -amilasi mostrano una notevole somiglianza tanto nel p. m. (intorno a 50.000, in genere) quanto nella composizione in aminoacidi. Anche microrganismi e muffe sono ricchi di amilasi, per lo più del tipo α -amilasico, che sono purificate fino allo stato cristallino, e trovano larghe applicazioni industriali, ad es. nella preparazione industriale dell'amido.

Enzimi deramificanti

Si è visto che le amilasi hanno la capacità di scindere i legami glicosidici 1→4 ma non quelli 1→6; questi ultimi sono idrolizzati dagli *enzimi deramificanti*, di cui sono stati identificati vari tipi, che si possono ricondurre a due gruppi principali: gli enzimi deramificanti *diretti* e quelli *indiretti*. I primi effettuano la scissione dei legami 1→6 direttamente da soli, e si distinguono a loro volta in due tipi: le *pullulanasi* che catalizzano la scissione del *pullulano* (un α-glucano-polisaccaride della *Pullularia pullulans*, costituito da un polimero lineare di unità maltotriosiche unite alle estremità da legami 1→6) e le *isoamilasi*, caratterizzate dalle loro inattività sul pullulano, mentre sono gli unici enzimi capaci di scindere tutti i legami 1→6 del glicogeno; se ne conclude che le isoamilasi sono specifiche per i legami 1→6 che rappresentano punti di ramificazione nelle molecole di polisaccaridi del tipo dell'amido o del glicogeno. Gli enzimi deramificanti *indiretti* comportano, oltre la scissione dei legami 1→6 (azione amilo-1,6-glicosidasi), un concomitante effetto transferasico, che ha lo scopo di mettere in evidenza il legame 1→6, rendendolo accessibile all'azione enzimatica. L'effetto transferasico consiste nel trasportare le unità monoglicosidiche da una catena all'altra d'un segmento di glicogeno (tutte e due tenute insieme da legami 1→4) fino ad arrivare ad un legame 1→6.

Cellulasi

Gli enzimi che scindono la cellulosa sono di origine microbica, vegetale e animale; questi ultimi si riscontrano negli invertebrati, dove assicurano un'adeguata fonte di nutrimento attraverso la digestione di materiale celluloso. E si considera che, in generale, la funzione di questi enzimi sia triplice: di natura morfogenetica nei vegetali ove la loro azione di indebolimento e lisi delle pareti cellulari, costituite da cellulosa, è alla radice di fenomeni quali l'accrescimento, la differenziazione e la caduta di semi, fiori e foglie. In secondo luogo i microrganismi patogeni per i vegetali utilizzano le cellulasi di cui sono provvisti per potere penetrare all'interno dei tessuti vegetali stessi. Infine, come già detto, in vari animali invertebrati le cellulasi fungono da enzimi digestivi, fornendo i carboidrati necessari alla nutrizione. Una funzione digestiva, di tipo indiretto ma molto importante, è anche quella esplicata dai microrganismi presenti nel rumine degli erbivori, i quali in tal modo possono utilizzare la cellulosa a scopo alimentare. Le cellulasi trovano vasta applicazione in campo industriale, specie nella preparazione di preparati digestivi. Pertanto sono stati sviluppati vari metodi per la loro produzione su larga scala, partendo da muffe e microrganismi selezionati.

Ialuronidasi

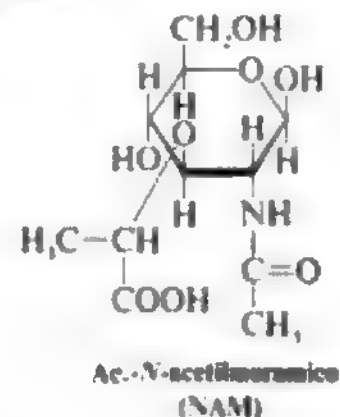
Questo enzima opera la scissione dell'ac. ialuronico, un mucopolisaccaride acido, un polimero lineare che è costituito da unità ripetitive formate da un disaccaride di ac. D-glicuronico e N-acetil-D-glicosamina uniti con legame β 1→3. Le singole unità disaccaridiche sono unite tra loro con legame β 1→4, quindi nell'ac. ialuronico si alternano legami β 1→3 e β 1→4. Per azione dell'enzima, che scinde i legami β 1→4, l'ac. ialuronico, caratterizzato da alta viscosità, perde questa sua proprietà, per cui molti metodi di determinazione sono basati su tecniche viscosimetriche. Per vari aspetti si possono distinguere 3 tipi principali di ialuronidasi: tipo A) l'enzima dei testicoli, dei lisosomi, delle ghiandole salivari e del veleno di serpente; tipo B) l'enzima delle sanguisughe

(*Hirudo medicinalis*); tipo C) l'enzima batterico. Fra l'altro, anche la specificità di substrato è diversa per i tre tipi. Infatti, mentre quelli del tipo B sono specifici solo per l'ac. ialuronico e per oligosaccaridi da esso derivati, i tipi A e C agiscono anche sul condroitinsolfato A (condroitina 4-solfato) e condroitinsolfato C (condroitina 6-solfato), che sono i principali componenti strutturali delle cartilagini, delle ossa, della cornea. Un'azione specifica è esercitata dalla ialuronidasi che si trova in alta concentrazione nella testa degli spermatozoi; essa sarebbe un fattore importante della fecondazione, per l'effetto di fluidificazione della matrice gelatinosa, composta da proteine e ac. ialuronico, in cui sono incluse le cellule dello strato granuloso che circonda l'ovulo (v. anche: IALURONIDASI).

Lisozima

Alexander Fleming, lo scopritore della penicillina, fu anche lo scopritore del lisozima. Nel 1922 egli osservò che il muco nasale e le lacrime hanno potere litico verso vari batteri; in seguito si è visto che tale attività si riscontra in molti secreti e tessuti, e che il bianco d'uovo ne è particolarmente ricco, tanto che rappresenta la miglior fonte per la purificazione dell'enzima.

L'effetto batteriolitico dipende dall'idrolisi di un componente polisaccaridico della parete cellulare dei microrganismi. Questo polisaccaride è formato dalla successione alternata di due derivati della glicosamina, la N-acetil-glicosamina (NAG) e l'ac. N-acetilmuramico (NAM). Quest'ultimo può considerarsi un derivato del NAG in cui vi sia un residuo di ac. lattico unito con legame etere al C-3 dello zucchero.



NAG e NAM sono uniti tra loro, nel polisaccaride della parete cellulare batterica, da legami glicosidici tra il C-1 di uno zucchero e il C-4 dell'altro; tutti i legami glicosidici hanno la configurazione β. Il polisaccaride deve quindi essere considerato come un polimero alternato di NAM e NAG uniti da legami glicosidici β (1→4). Il lisozima idrolizza il legame glicosidico tra il C-1 del NAM e il C-4 del NAG. V. anche: LISOZIMA.

AMIDASI

Classificazione

In questo gruppo rientrano tutti quegli enzimi che catalizzano la scissione di legami amidici, $-CO-NH-$; la maggior parte di essi agisce su quel particolare legame amidico che è il legame peptidico, formato dal carbossile in α d'un aminoacido e dall'α-aminogruppo d'un altro aminoacido. È quindi giusto parlare di *peptidasi*, indicando con tale termine qualunque enzima responsabile della scissione d'un legame peptidico. A meglio differenziarle, si distinguono poi le *endopeptidasi* dalle *esopeptidasi*; le prime portano alla scissione di legami peptidici che non siano in prossimità dell'estremità C-terminale o N-terminale del substrato, mentre le seconde sono specifiche per

i legami peptidici situati all'inizio o alla fine di esso. Rientrano nelle *endopeptidasi* gli enzimi proteolitici propriamente detti (proteasi, proteinasi) elaborati nelle ghiandole annesse all'apparato digerente (pepsina, chimotripsina, tripsina); o all'interno delle varie cellule (alcune catepsine), o da organismi vegetali e microrganismi (papaina, subtilisina, termolisina, pronasi, etc.). Appartengono alle *esopeptidasi* quegli enzimi che portano alla degradazione sia di polipeptidi e proteine, operando però sempre a partire dalle due estremità della catena polipeptidica (aminopeptidasi e carbossipeptidasi), sia di oligopeptidi (dipeptidasi, tripeptidasi).

Nel gruppo delle amidasi rientrano anche altri enzimi che scindono un legame —CO—NH— , che non è peraltro legame peptidico, quale il legame presente nell'urea, nella glutammina e nell'asparagina.

Endopeptidasi

Un criterio di suddivisione di questi enzimi, che corrisponde anche a diverse proprietà caratteristiche di ogni sottogruppo, può essere quello in base alla distribuzione in natura, per cui possiamo distinguere *endopeptidasi* di origine animale, vegetale e microbica. Le endopeptidasi animali hanno formato oggetto di maggiori ricerche, e infatti una di esse, la chimotripsina, rappresenta oggi uno di quei pochissimi enzimi di cui si è raggiunta, insieme alla RNasi pancreatica, al lisozima, alla nucleasi di stafilococco, una conoscenza molto elevata sia dal punto di vista conformazionale (struttura primaria, secondaria, terziaria, analisi cristallografica) che da quello strettamente enzimologico (identificazione del sito attivo, meccanismo d'azione, inibitori specifici). D'altra parte, è anche possibile, e al tempo stesso opportuno, nello stesso ambito delle endopeptidasi animali, fare una distinzione tra *endopeptidasi digestive* e *endopeptidasi cellulari*, termini forse non del tutto corretti, con cui si vuol significare che il primo gruppo comprende enzimi elaborati da ghiandole che riversano il loro secreto nell'apparato digerente, mentre il secondo è costituito da enzimi dell'ambiente endocellulare, in genere localizzati in specifici organelli subcellulari (lisosomi). Il gruppo delle *endopeptidasi digestive* è principalmente caratterizzato dal fatto che al momento della loro elaborazione e sintesi a livello delle cellule ghiandolari a ciò preposte (stomaco, pancreas), la molecola neoformata (zimogeno) è enzimaticamente inattiva, e viene attivata solo quando il secreto ghiandolare, gastrico o pancreatico, viene a contatto con l'ambiente interno (cavità gastrica o lume dell'intestino tenue) dell'apparato digerente. L'attivazione consiste in genere nel distacco enzimatico di una parte più o meno lunga della catena polipeptidica, a partire dall'estremo N-terminale, ed è di regola promossa da enzimi specifici. È verosimile che questo meccanismo, apparentemente complicato, sia giustificato dalla necessità di proteggere le cellule ghiandolari dall'attività proteolitica, e quindi dannosa, che gli enzimi potrebbero esercitare nei riguardi delle cellule stesse, se fossero attivi fin dal primo momento della loro elaborazione. È solo infatti quando gli enzimi proteolitici sono divenuti esocellulari, dopo la loro secrezione nei rispettivi succhi ghiandolari, che la loro attivazione ha luogo.

Pepsina

È secreta dalle ghiandole del fondo dello stomaco sotto forma di *pepsinogeno*, con p. m. 40.400, che in presenza dell'HCl del succo gastrico viene trasformato in pepsina attiva, del p. m. 32.700. È quindi un frammento piuttosto grosso (42 residui di aminoacidi) che viene rimosso in

questa reazione di attivazione, la quale viene catalizzata dalla stessa pepsina libera, per cui la reazione è autocatalitica. Il frammento N-terminale rimosso nell'attivazione del pepsinogeno consta in realtà d'un miscuglio di vari peptidi, tra cui ne è stato identificato uno, di p. m. intorno a 3000, dotato di attività inibitrice verso la pepsina. È da notare che tra i residui di aminoacidi rimossi nel processo dell'attivazione sono compresi la maggior parte dei 16 residui di aminoacidi basici totali del pepsinogeno; ciò spiega come la molecola della pepsina (che presenta l'*optimum* di pH a 1,0-1,5) mostri proprietà nettamente più acide, con punto isoelettrico a pH 1,0-1,5, rispetto al pepsinogeno, che ha punto isoelettrico a pH 3,8. Dal punto di vista dei valori di punto isoelettrico e pH *optimum* così acidi la pepsina rappresenta un caso quasi eccezionale fra tutti gli enzimi noti. Le endopeptidasi digestive si distinguono da quelle cellulari, oltre che per il fenomeno dell'attivazione da zimogeni inattivi, per la loro specificità di substrato, notevolmente più ristretta. Così la pepsina catalizza la scissione dei legami peptidici in cui siano impegnati col carbossile residui di aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano) e acidi (ac. glutammico e aspartico).

La pepsina è forse la prima proteina ad essere stata descritta; essa corrisponde probabilmente alla sostanza che lo Spallanzani descrisse nel 1783.

È dovuto, in ogni caso, proprio al fatto che gli enzimi proteolitici digestivi siano stati descritti fra i primi, che essi hanno ricevuto nomi convenzionali particolari, ben diversi da quelli sistematici successivamente adottati. È da ricordare che nell'*achilia gastrica* si riscontra nello stomaco assenza di pepsina, oltre che di HCl, mentre nell'*anemia perniciosa* l'insufficiente digestione delle proteine a livello gastrico è dovuta solo alla scarsa secrezione di HCl, per cui la pepsina, non trovando il pH adatto, agisce in misura molto ridotta.

Dal succo gastrico è stata isolata un'altra endopeptidasi, la *gastricsina*, ancora poco studiata. Inoltre, nel quarto stomaco dei giovani ruminanti è presente un altro enzima, la rennina (chimosina, labfermento), principio attivo del caglio responsabile della coagulazione del latte, per cui il caseinogeno solubile viene trasformato in caseina insolubile; in genere, la rennina presenta molte proprietà (p. m., specificità di substrato) simili a quelle della pepsina.

Chimotripsina. Tripsina. Elastasi

1. *Chimotripsina*. - Secreta dalle cellule acinose del pancreas come chimotripsinogeno con p. m. 25.000, è costituita d'una sola catena polipeptidica di 245 residui di aminoacidi, contenente cinque ponti disolfurici. La conversione nella forma attiva instabile (chimotripsina π) avviene con la scissione, ad opera della tripsina, del legame peptidico fra l'arginina in posizione 15 e l'isoleucina in posizione 16.

La π -chimotripsina poi, agendo su altre molecole della π -chimotripsina stessa, rimuove due peptidi e dà origine così alla α -chimotripsina, che è la forma attiva stabile dell'enzima.

Nello schema (fig. 4) sono riportate le fasi essenziali del processo di attivazione. Come si vede, la α -chimotripsina consta di 3 catene (residui 1-13, 16-146 e 149-245 del chimotripsinogeno), legate da 2 ponti disolfuro (gli altri 3 ponti sono intracatena). Si è studiata molto a fondo la struttura della α -chimotripsina, e si sono ottenuti risultati del massimo interesse. Il sito attivo è stato localizzato, nella conformazione tridimensionale dell'enzima, nella zona che comprende i residui di ac. aspartico 102, istidina 57 e serina 195 legati fra loro da legami idrogeno. L'uso del potente inibitore, diisopropil-fluoro-fosfato (DIPF),

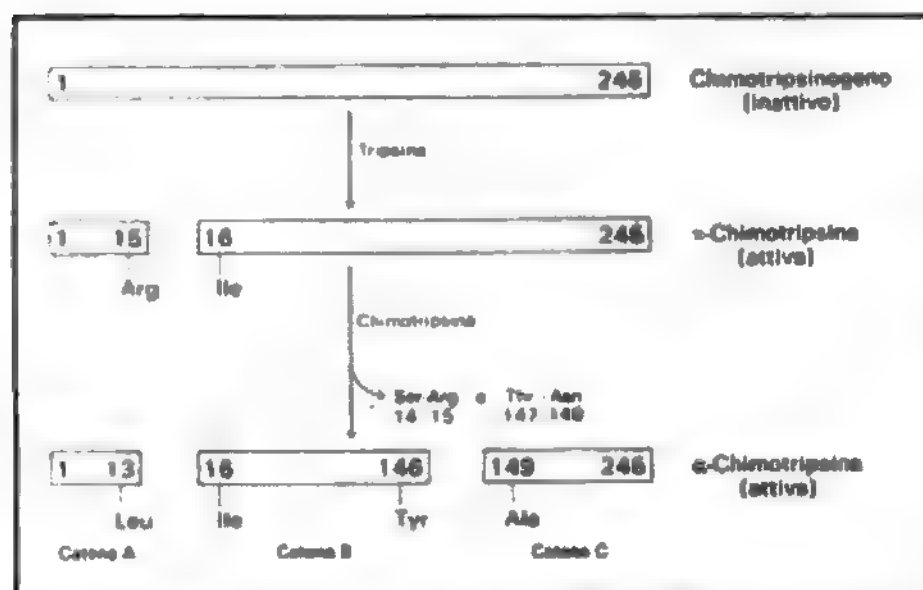


Fig. 4. Processo di attivazione del chimotripsinogeno a chimotripsina. (Da L. Stryer, *Biochimica*, 1977, Zanichelli).

è stato di grande utilità in questi studi: esso ha la proprietà di legarsi specificamente, covalentemente, con residui di serina.

Pertanto, reagendo con la chimotripsina, che contiene 28 residui di serina, il DIPF si lega solo con la serina 195, formando un complesso inattivo. Si ha quindi, con l'uso di questo reagente, la possibilità, in genere, di riconoscere quegli enzimi in cui un residuo di serina entra a far parte del sito attivo. Tali enzimi, cui appartengono anche la tripsina, la trombina e la subtilisina tra le peptidasi e l'acetilcolinesterasi fra le esterasi, sono perciò indicati come «enzimi a serina». Il meccanismo di attivazione riconosce il suo momento determinante nella scissione che avviene tra l'arginina 15 e l'isoleucina 16. In seguito ad essa, il gruppo aminico libero dall'isoleucina 16 si piega e va ad interagire con l'aspartato 194 che è situato all'interno della molecola; come conseguenza, la metionina 192 si sposta verso la superficie e da questa nuova disposizione spaziale viene creata una cavità nella quale si colloca parte del substrato nell'enzima attivo. La chimotripsina, che ha il suo *optimum* d'azione a pH leggermente alcalino, è specifica per i legami peptidici in cui sono impegnati col gruppo carbossilico residui di aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano) e idrofobici (metionina).

2. *Tripsina*. - L'attivazione del tripsinogeno, molecola composta da una singola catena di 249 residui di aminoacidi, è più semplice rispetto agli altri enzimi precedenti. Ad opera d'un enzima secreto dall'intestino, l'*enterochinasi*, o della stessa tripsina, esso viene scisso con la liberazione di un unico frammento esapeptidico. Il pH *optimum* è 7,7 e la specificità di substrato è molto ristretta; infatti vengono scissi solo i legami peptidici in cui sia impegnato il carbossile degli aminoacidi lisina o arginina.

3. *Elastasi*. - È anch'essa secreta dal pancreas sotto forma di zimogeno, *proelastasi*; ad opera della tripsina viene attivata in elastasi, ed è specialmente attiva nei riguardi dell'elastina; ha preferenza per i legami peptidici che interessano aminoacidi neutri.

Chimotripsina, *tripsina* ed *elastasi* presentano numerosi punti di somiglianza. Sono tutte elaborate dal pancreas come zimogeni, e il loro meccanismo d'attivazione è molto simile; il loro sito attivo contiene una serina che si lega specificamente con il diisopropilfluorofosfato; la sequenza aminoacidica in corrispondenza della serina attiva è la stessa, gly-asp-ser-gly-gly-pro; anche il rimanente della sequenza presenta vari punti di omologia: infatti ca. il 40% di essa è uguale per i tre enzimi; la struttura tridimensionale, dedotta dagli studi ai raggi X, è fondamentalmente simile. Si può perciò concludere che con tutta probabilità il meccanismo d'azione di questi enzimi è simile. D'altra parte essi presentano notevoli differenze per quanto riguarda la specificità di

substrato; come si è visto, la chimotripsina è attiva sui legami peptidici che interessino un residuo aromatico o una grossa catena laterale non polare (ad es. metionina), la tripsina lo è su quelli con lisina o arginina, mentre l'elastasi è attiva solo su legami che comprendono catene laterali piccole, apolari. Si è raggiunta la conclusione che questa notevole diversità nella specificità di substrato, cui si accompagnano tante somiglianze nella struttura primaria e nel meccanismo d'azione, debba trovare la sua spiegazione nella diversa conformazione spaziale del sito attivo. Questo, nella chimotripsina, assume la forma di una «nicchia» non polare, in cui si può alloggiare una catena laterale aromatica o non polare del substrato; nel caso della tripsina, una serina della nicchia è sostituita da un residuo di ac. aspartico; questo può formare un forte legame elettrostatico con un'arginina o una lisina del substrato. Nell'elastasi poi, la sostituzione di due glicine da parte di due residui molto più grossi, una valina e una treonina, fa sì che la nicchia sia in gran parte repressa (fig. 5).

Le considerazioni sulle notevoli somiglianze esistenti nella sequenza aminoacidica dei tre enzimi su descritti hanno portato a vedere nella loro evoluzione un esempio di *evoluzione divergente*, nel senso che probabilmente da un unico gene originario si sono avuti, per una serie di duplicazioni accompagnate da mutazioni, i geni attuali che codificano la sintesi di queste proteine enzimatiche, fondamentalmente simili ma con significative, specifiche differenze strutturali e conformazionali. A questo tipo di evoluzione divergente si può opporre l'*evoluzione convergente*, che si sarebbe verificata per quelle proteine come chimotripsina e subtilisina, in cui, sulla base di strutture primarie del tutto differenti, si sono realizzati siti attivi somiglianti contenenti serina e altri residui comuni.

Trombina

Questo enzima, che ha una funzione chiave nel complesso fenomeno della coagulazione del sangue (v.) trasformando il fibrinogeno solubile in fibrina insolubile, ha molti punti di somiglianza con le endopeptidasi digestive di origine pancreatica e in particolare con la tripsina. Anche la trombina, che ha un p. m. di 33.700, origina da un precursore inattivo, la protrombina; inoltre, è costituita da due catene polipeptidiche, A e B, unite da un ponte disolfuro. Mentre la catena A è priva di particolari caratteristiche, la catena B presenta tali omologie con la sequenza di chimotripsina, tripsina ed elastasi, che si è portati ad ammettere l'esistenza di un precursore comune nel corso dell'evoluzione, pur tenendo presente che la trombina è elaborata nel fegato, mentre le altre endopeptidasi sono formate nel pancreas. Anche per la trombina una serina è il costituente essenziale del sito attivo, il quale d'altra parte presenta la stessa sequenza aminoacidica delle «endopeptidasi a serina» pancreatiche. La specificità della trombina è ristretta ai legami arginina-

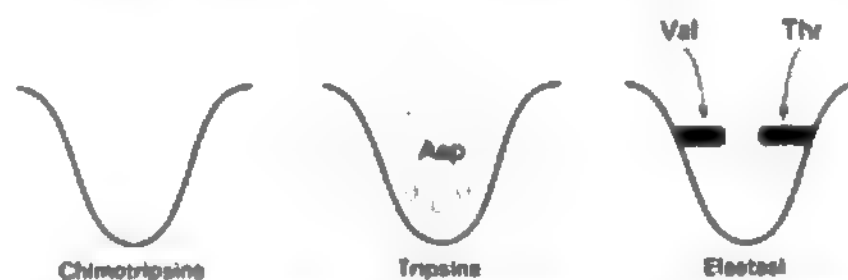


Fig. 5. Diversa conformazione spaziale del sito attivo nella chimotripsina, tripsina, elastasi. (Da Stryer, *Biochimica*, 1977, Zanichelli).

glicina del fibrinogeno; può quindi essere considerata come l'esempio di massima specificità esibita da un enzima proteolitico.

Catepsine

Queste endopeptidasi sono localizzate nelle cellule di vari tessuti e in modo particolare sono state trovate nei lisosomi, i quali sono caratterizzati da un abbondante corredo di enzimi idrolitici. Le catepsine meglio individuate sono la A, la B, la C e la D. Mentre la catepsina A e la catepsina C hanno carattere prevalente di esopeptidasi, le catepsine D ed E rappresentano le più attive endopeptidasi del sistema reticoloendoteliale. La catepsina D si riscontra in vari leucociti, specie nei polimorfonucleati e nei linfociti. Il meccanismo d'azione rassomiglia a quello della pepsina, con qualche differenza. Il p. m. della catepsina D, purificata da milza bovina, è di 58.000; non si conoscono attivatori o inibitori specifici; il pH optimum d'azione è fra 3,0 e 4,5. La catepsina E presenta varie somiglianze con la D; anch'essa è localizzata particolarmente nel sistema reticoloendoteliale e presenta un pH optimum d'azione acido. È stato proposto un p. m. intorno a 300.000, ed è stata riportata l'interessante osservazione che, dopo conservazione a bassa temperatura, dalla catepsina E si formerebbe quella D, a minor p. m. Della catepsina B, purificata da milza o fegato, non è sicura la natura endopeptidasica, a favore della quale parla la sua capacità di scindere, sia *in vivo* che *in vitro*, il tripsinogeno per dare tripsina attiva.

Papaina

Con questo nome si indica il maggior costituente proteico del lattice e del frutto acerbo della *Carica papaya*, un albero tropicale nativo dell'America del Sud. L'enzima è stato isolato allo stato cristallino, e ne sono state determinate la struttura ai raggi X, la composizione e sequenza aminoacidica; anche il suo meccanismo d'azione è stato approfondito. La sua molecola è composta da 212 residui di aminoacidi in catena singola, con 3 ponti disolfuro intracatena. Un residuo di cisteina (cys 25) rappresenta la parte essenziale del sito attivo; questo si trova in una fessura nella catena polipeptidica dell'enzima, che è disposta spazialmente in modo da formare due raggruppamenti piuttosto ben definiti. La papaina può quindi essere considerata una endopeptidasi a -SH (si ricordino gli enzimi a serina). Altri enzimi consimili sono la ficina e la bromelaina nel campo vegetale, e la proteasi da streptococco nei microrganismi. In tutte queste endopeptidasi si riscontrano, oltre alla cisteina caratteristica del sito attivo, un certo numero di aminoacidi intorno ad essa, uguali o somiglianti, per cui nella sequenza stessa del sito attivo si può constatare l'esistenza di una certa, sia pur modesta, omologia. Per quanto riguarda la specificità, la papaina si dimostra in grado di scindere numerosi tipi di legami peptidici, in particolare quelli in cui il gruppo CO—è fornito da alanina, glicina, leucina, serina, istidina, ac. glutammico e aspartico, tirosina. Mentre da ciò sembrerebbe di poter concludere per l'assenza d'una stretta specificità di substrato, studi su peptidi d'una certa lunghezza hanno dimostrato che l'enzima in effetti riconosce un discreto tratto della sequenza del substrato. È così stato messo in evidenza che il sito attivo si estende per una lunghezza di 25 Å, che può essere suddivisa in 7 sub-siti ognuno dei quali corrisponde a un residuo di aminoacido del substrato; in particolare si è visto che i subsiti sono disposti 4 da un lato e 3 dall'altro rispetto alla cisteina 25, e che uno di essi, il subsito S-2, interagisce specificamente con un residuo di fenilalanina. È

noto l'effetto vermifugo della papaina, dovuto alla digestione della cheratina della cuticola dei nematodi (ascaridi, ossiuri, tricocefali), cuticola su cui le endopeptidasi intestinali sono inattive; la dissoluzione della cuticola porta alla morte dei parassiti.

Alle endopeptidasi di origine vegetale appartengono anche la ficina e la bromelaina. La ficina, isolata dal lattice di alberi del genere *Ficus*, presenta notevoli somiglianze con la papaina; è anch'essa un enzima a -SH. Anche la bromelaina (o bromelina [v.]), isolata dal succo di ananas (*Ananas comosus*), ha un gruppo -SH quale più significativo componente del sito attivo e presenta somiglianza di meccanismo d'azione con la papaina e la ficina; un residuo di istidina in tutti e tre gli enzimi si trova a una distanza di 5 Å, o meno, rispetto al gruppo tiolico essenziale, ed è incluso in un tratto di sequenza che è eguale in tutti e tre i casi.

Subtilisina

In realtà, occorre parlare di subtilisine al plurale, dato che più di un enzima è stato isolato e studiato che risponde alle caratteristiche di rappresentare un prodotto extracellulare, con attività endopeptidasica alcalina, ottenuto da colture di *Bacillus subtilis* o di altra specie di *Bacillus*, quali *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilis*, etc. Le subtilisine meglio caratterizzate sono la subtilisina Carlsberg, la subtilisina BPN', la subtilisina Novo, la subtilisina da *B. amylosacchariticus*.

La loro molecola consta di 274 o 275 aminoacidi, che presentano una composizione molto somigliante, ma non identica, con un p. m. tra 26.000 e 28.000. Una comune caratteristica è rappresentata dall'assenza assoluta di cisteina o cistina, a differenza del numero, spesso elevato, di ponti disolfuro presenti in molte delle endopeptidasi di origine pancreatica. Rispetto a queste ultime, e in particolare alla chimotripsina, si hanno sorprendenti somiglianze nella composizione del sito attivo; infatti anche nelle subtilisine questo è costituito da una serina, un'istidina e un ac. aspartico. D'altra parte, la specificità di substrato è notevolmente ampia, e ciò spiega l'impiego delle subtilisine in studi per la determinazione di sequenze proteiche, specie per la idrolisi di peptidi che resistono all'azione delle altre endopeptidasi, caratterizzate da una molto maggiore specificità. La struttura ai raggi X della subtilisina Carlsberg e della subtilisina BPN' è stata chiarita soddisfacentemente; la molecola ha una forma approssimativamente sferica, con un diametro di circa 42 Å. La caratteristica più interessante di questa struttura è rappresentata dal particolare avvolgimento della catena polipeptidica, che dà luogo a tre distinte parti di essa, facilmente distinguibili, mentre il sito attivo si trova in corrispondenza di una delle due posizioni in cui le tre parti sono a contatto.

Esopeptidasi

Leucina aminopeptidasi

Questo enzima è secreto dall'intestino tenue ed idrolizza la maggior parte dei legami peptidici in prossimità del gruppo NH₂-terminale d'una proteina o d'un peptide. La sua specificità quindi è parecchio vasta, pur presentando maggiore attività nei riguardi di particolari residui, quali la leucina. È molto utilizzata nelle analisi della composizione e sequenza delle proteine.

Dipeptidasi e aminotripeptidasi

Dipeptidasi di vario tipo sono state descritte, così come è conosciuta un'aminotripeptidasi, caratterizzata dal promuovere la scissione di tripeptidi, staccando un residuo di aminoacido dall'estremo N-terminale e portando così alla formazione di un dipeptide.

Carbossipeptidasi

Sono state identificate a tutt'oggi varie carbossipeptidasi, che differiscono soprattutto per la diversa specificità di substrato.

La *carbossipeptidasi A* è capace di scindere, con maggiore o minore velocità, tutti i legami peptidici prossimi all'estremo C-terminale, ad eccezione di quelli che comprendono, come residuo terminale, lisina o arginina o prolina. La *carbossipeptidasi B* è invece specifica per i residui di lisina e arginina C-terminali. Le carbossipeptidasi (a differenza della leucina aminopeptidasi) sono anch'esse, come le endopeptidasi digestive, elaborate sotto forma di zimogeni, le procarbossipeptidasi. Il pancreas è il sito della loro formazione, e attraverso il dotto pancreatico giungono all'intestino tenue. La *carbossipeptidasi A* è stata studiata in maggiore dettaglio e anche la sua struttura tridimensionale è stata chiarita.

Essa è costituita da una singola catena polipeptidica di 307 residui di aminoacidi. Del suo sito attivo forma parte integrante un atomo di Zn; questo insieme alle istidine 69 e 196, al glutammato 72 e a una molecola d'acqua, è così la sede specifica del centro catalitico, e si trova vicino a una « nicchia » nella quale si va a collocare la catena laterale dell'aminoacido N-terminale del substrato. Il fenomeno che rende particolarmente importante l'evidenza sperimentale ottenuta per la carbossipeptidasi A nei riguardi del suo meccanismo d'azione è rappresentato dall'adattamento indotto (*induced fit*, postulato da D.E. Koshland) che l'unione del substrato provoca nella conformazione dell'enzima nativo. È stato infatti dimostrato che, oltre ad altre modifiche conformazionali, la maggiore variazione che si verifica in seguito all'unione col substrato consiste nel movimento dell'ossidrile fenolico della tirosina 248; esso si sposta di ben 12 Å, spostamento molto notevole se si tiene presente che il diametro di tutta la molecola dell'enzima è di 50 Å. Per questo spostamento, il gruppo ossidrilico della tirosina 248, posto originariamente alla superficie della molecola, va a collocarsi in prossimità del legame peptidico del substrato; in tal modo la nicchia del sito attivo viene a chiudersi e acquista carattere idrofobico, da idrofilico che era originariamente.

La *carbossipeptidasi B*, a parte la diversa specificità di substrato, presenta molte analogie con la carbossipeptidasi A, sia per quanto riguarda la presenza dello Zn, sia per la composizione in aminoacidi e la sequenza, almeno in alcune parti della molecola e particolarmente a livello del sito attivo; pertanto anche in questo caso potrebbe essere riconosciuto un meccanismo di *evoluzione divergente* (v. sopra). Anch'essa è elaborata dal pancreas sotto forma di procarbossipeptidasi B, da cui, per azione della tripsina, origina la forma attiva.

Amidasi propriamente dette

Ureasi

È stato il primo enzima ottenuto allo stato cristallino, da Sumner, nel 1926. È purificata da fonti vegetali, essendo assente nel regno animale; l'enzima meglio conosciuto è quello isolato dai semi di una leguminosa, *Canavalia ensiformis*. Caratteristiche sono la sua specificità rispetto al substrato, molto elevata, la notevole attività catalitica e la sua struttura quaternaria, per cui appare che la molecola, del p. m. di 489.000, è composta di ca. 16 subunità eguali, del p. m. di 30.000 ciascuna. La reazione catalizzata dall'enzima può essere così formulata:

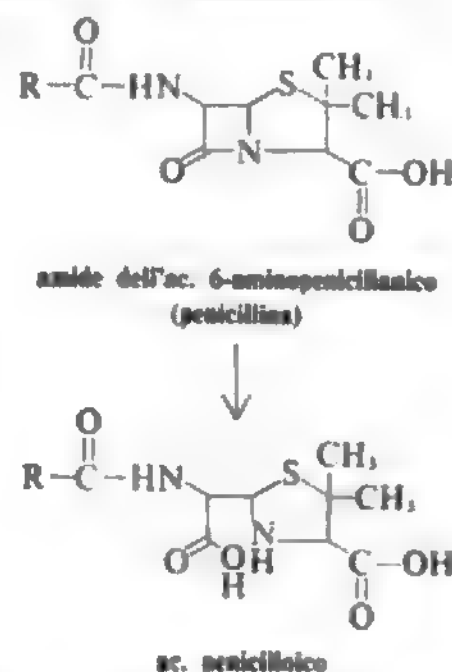


e in base a tale meccanismo il procedere della reazione può essere seguito determinando sia l' NH_3 (ad es. colorimetricamente con il reattivo di Nessler), sia la CO_2 (mano-

metricamente). L'enzima, oltre che nel regno vegetale, si trova anche in vari microrganismi; nonostante la sua diffusione e il livello di attività, frequentemente elevato, non ancora si è potuta formulare una soddisfacente ipotesi per il suo ruolo biologico, per quanto, nel caso dei microrganismi, si può capire l'utilità di fornire NH_3 libera per la sintesi di aminoacidi.

Penicillinasi (β -lattamasi)

Nel 1940 è stato scoperto il primo enzima di questo gruppo, quando E. P. Abraham e E. B. Chain osservarono che un estratto di *Escherichia coli* annullava l'attività antibatterica della penicillina. Successivamente sono stati identificati molti altri microrganismi dotati di tale capacità. Finora questa è stata trovata solo in batteri; la funzione di questi enzimi sarebbe in rapporto con la formazione della parete cellulare. La reazione catalizzata dalle β -lattamasi consiste nella scissione del legame amidico dell'anello β -lattamico comune alle penicilline e alle cefalosporine (nell'esempio sottoriportato, la penicillina viene trasformata in ac. penicilloico):



La presenza delle β -lattamasi è in diretto rapporto col fenomeno, di grande importanza clinica, della resistenza alle penicilline e cefalosporine.

È stata determinata la composizione in aminoacidi di enzimi isolati da ceppi di *E. coli*, *Bacillus cereus*, *B. licheniformis* e *Staphylococcus aureus*: è risultata una discreta costanza nei vari enzimi analizzati, con l'assenza in tutti di cisteina sia come tale che ossidata; la somiglianza tra le varie β -lattamasi è stata poi definitivamente confermata dalle sequenze di alcune di esse, che mostrano notevole grado di omologia.

Glutamminasi

Per effetto di questo enzima viene rimosso il gruppo $-\text{NH}_2$ in γ della glutammina, producendo ac. glutammico e NH_3 . Questa reazione rende conto della maggior parte dell' NH_3 eliminato con le urine, ad opera della glutamminasi renale. L'enzima si riscontra così negli animali come nei microrganismi, per quanto importanti differenze siano riscontrabili. Queste riguardano soprattutto il meccanismo della reazione: si possono infatti distinguere glutamminasi che agiscono sul substrato in via esclusivamente idrolitica, mentre altri enzimi consimili esibiscono anche un meccanismo glutammiltransferasico, per cui l'ac. glutammico viene trasferito su altri composti, specialmente amine; quest'ultimo meccanismo può poi essere quello preponderante, e addirittura l'unico messo in opera. Non è ancora ben chiaro se in questi casi si tratti di enzimi assolutamente differenti tra loro, anche

da un punto di vista evoluzionistico, o se invece si possano rintracciare punti in comune e somiglianze tali da far pensare a un precursore comune.

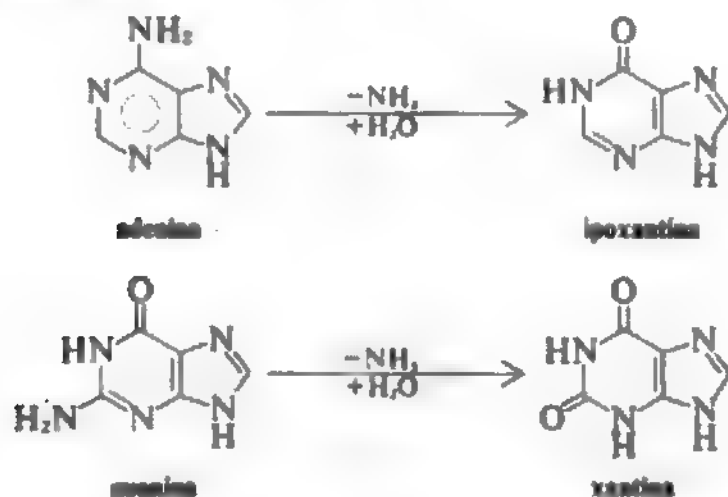
Asparaginasi

È responsabile dello stesso tipo di reazione della glutamminasi, liberando il gruppo —NH_2 in β a partire da asparagina, producendo ac. aspartico e NH_3 . È molto diffusa sia in tessuti animali (fegato, siero) che in molti microrganismi. È stato molto studiato l'enzima di *E. coli B*, a causa dell'effetto antitumorale che è stato dimostrato in casi di linfosarcoma. Il meccanismo d'azione di tale effetto, tuttora non ben chiarito, può risiedere nell'esigenza particolare di asparagina da parte delle cellule neoplastiche per il loro accrescersi e riprodursi, esigenza che non sarebbe esibita da cellule normali, oppure nell'esigenza, da parte delle stesse cellule, di glicina, la quale può venire sintetizzata a partire da ac. glicosilico e asparagina (oltre che dalla serina, che è il precursore più frequente).

L'asparaginasi di *E. coli B* ha un p. m. intorno a 127.000-130.000, ed è formata da 4 subunità. È stato messo a punto da varie industrie farmaceutiche un procedimento di purificazione che permette di ottenere grosse quantità di enzima, quali sono quelle richieste per le prove cliniche (v. anche: ASPARAGINASI).

Aminoidrolasi specifiche per composti purinici

Le basi puriniche costitutive degli acidi nucleici, adenina e guanina, possono essere scisse tramite l'azione di due enzimi specifici: *adenasi* (adenina-aminoidrolasi) e *guanasi* (guanina-aminoidrolasi); in queste reazioni, il gruppo —NH_2 viene liberato come NH_3 , e si ottiene l'idrossiderivato della purina:



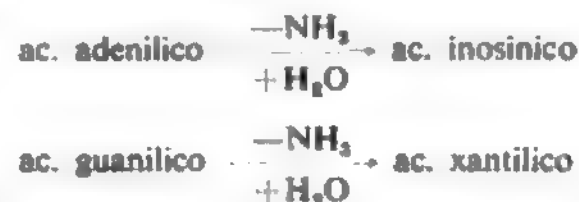
L'adenasi sembra assente dai tessuti animali, mentre è stata ritrovata in alcuni microrganismi, come *Azotobacter vinelandi*, da cui è stata anche purificata; la guanasi invece è ampiamente distribuita tra gli animali, e ne sono descritte purificazioni da fegato di ratto e di coniglio, da cervello di ratto, etc. La sua funzione rientra nel generale catabolismo delle basi puriniche; alla sua mancanza nel fegato e nella milza di maiale viene attribuito il caratteristico quadro patologico osservato spesso in questa specie, sotto forma d'una specie di gotta in cui si accumulano cristalli di guanina nelle articolazioni.

Adenosina-deaminasi (adenosina-aminoidrolasi) e *guanosina-deaminasi* (guanosina-aminoidrolasi) sono gli enzimi che, con meccanismo eguale a quello descritto per le basi libere, portano alla liberazione di NH_3 a partire dai relativi nucleosidi, producendo così i nucleosidi deaminati corrispondenti:



L'*adenosina-deaminasi* è stata purificata a partire da vari tessuti, quali mucosa duodenale di vitello, cuore bovino, milza e siero di vitello. Sulla base di forme molecolari corrispondenti a pesi di 30.000, 100.000 e 200.000 dalton sono state evidenziate forme multiple dell'enzima. La sua funzione presenta aspetti interessanti in quanto, oltre che a fornire un meccanismo nel catabolismo delle basi puriniche e dei loro derivati, è stata per essa messo in evidenza anche un effetto di tipo farmacologico, sulla circolazione coronarica. Infatti è stato dimostrato un effetto di blocco atrioventricolare provocato da adenosina, blocco di molto breve durata, presumibilmente per il pronto effetto dell'*adenosina-deaminasi*. Inoltre, anche una funzione di questo enzima nel metabolismo del DNA è stata ipotizzata; si è visto che in tessuti che mostrano alta sintesi di DNA e intensa attività mitotica, come in cellule normali in via di rigenerazione oppure nella proliferazione neoplastica, a differenza degli altri enzimi responsabili del catabolismo cellulare, i livelli di *adenosina-deaminasi* sono sorprendentemente alti. Da notare che la deossiadenosina è deaminata a velocità comparabile a quella della adenosina.

La *adenilico-deaminasi* (adenilato-aminoidrolasi) e la *guanilico-deaminasi* (guanilato-aminoidrolasi) deaminano i rispettivi nucleotidi, liberando NH_3 e producendo i corrispondenti nucleotidi deaminati.



Le forme più altamente purificate di *adenilato-deaminasi* sono state ottenute a partire dal tessuto muscolare (di coniglio, di pollo, di ratto, di carpa). Non è ancora possibile inquadrare la funzione di questo enzima in uno schema metabolico soddisfacente. Ne è stata riportata la diminuzione in casi di distrofia muscolare, e dopo denervazione di muscoli normali e distrofici, mentre si riscontrerebbe un aumento di attività in epatomi primari e secondari. Una sua partecipazione al processo della contrazione muscolare sembra da escludere, dato che non sono state riscontrate significative variazioni di IMP e AMP durante le contrazioni di muscoli isolati, né si è trovata attività *adenilico-deaminasica* nel tessuto muscolare uterino umano.

Bibliografia

- Advances in Enzymology*, 1/XXXVIII, 1941-1978, Wiley-Interscience, New York.
 Barman T. E., *Enzyme Handbook*, 1974, Springer, Berlin.
 Bernhard S. A., *Funzione e struttura degli enzimi*, 1971, Tamburini, Milano.
 Boyer P. D., *The Enzymes*, 1971, 3 ed., Academic Press, New York.
 Ferdinand W., *The Enzyme Molecule*, 1976, Wiley, London.
 Florkin M., Stotz E. H., *Comprehensive Biochemistry*, 1962-1972, Elsevier, Amsterdam.
 Lehninger A. L., *Biochimica*, 1975, Zanichelli, Bologna.
 Mahler H. R., Cordes E. R., *Fondamenti di chimica biologica*, 1973, Idelson, Napoli.
 Stryer L., *Biochimica*, 1977, Zanichelli, Bologna.
 Tze-Fei Wong J., *Kinetics of Enzyme Mechanisms*, 1975, Academic Press, New York.
 White A., Handler P., Smith E. L., *Principles of Biochemistry*, 1973, 5 ed., McGraw-Hill, New York.
 Wingard L. B. Jr., *Enzyme Engineering*, 1972, Interscience, New York.

ENZO LEONE

IDROLATI

Sin.: acque aromatiche; acque distillate aromatiche. - *F.* *eaux distillées*. - *I.* *hydrolata*. - *T.* *aromatische Wässer*. - *S.* *hidrolatos*.

Gli *idrolati* sono forme farmaceutiche ottenute distillando a vapore i principi volatili di determinate droghe vegetali. In base all'unicità o alla pluralità delle droghe impiegate si distinguono in *i. semplici* e in *i. composti*. Gli *i.* devono essere limpidi, incolori, di odore e sapore caratteristici della droga impiegata per la preparazione; l'eventuale eccesso di essenza, che impartisce al distillato un aspetto torbido, viene eliminato, o per filtrazione con carta bagnata, o mediante apposito apparecchio (*boccia fiorentina*).

Data l'alterabilità di queste preparazioni è bene che esse siano conservate in luogo fresco e buio, in bottiglie di vetro giallo con tappo a smeriglio, che ogni tanto devono essere agitate.

Le parti di vegetale normalmente adoperate sono i fiori, i frutti, le foglie, le cortecce, le radici e i semi. Si preferisce usare i vegetali freschi; comunque anche quelli secchi servono allo scopo, previa *macerazione*.

Gli *i.* non sono destinati a svolgere azione farmacologica, ma ad essere impiegati come *correttivi* del sapore; come *veicoli* di alcuni farmaci; essi sono anche usati in *cosmetica*, per una blanda pulizia della pelle. Tra gli *i.*, che oggi trovano scarso impiego pratico, ricorderemo quelli di *camomilla romana*, di *cannella*, di *rose*, di *valeriana*, di *fiori d'arancio*.

RED.

IDROLISI

F. *hydrolyse*. - *I.* *hydrolysis*. - *T.* *Hydrolyse*. - *S.* *hidrólisis*.

Processo di scissione chimica provocato dall'acqua. Con questo termine vengono comunemente indicati due tipi differenti di fenomeni, che è più opportuno distinguere coi nomi, rispettivamente, di *idrolisi salina* e di *scissione idrolitica*.

Idrolisi salina

Questo fenomeno si manifesta nelle soluzioni acquose di alcuni sali (v.). In conseguenza di esso tali soluzioni vengono a contenere, accanto agli ioni B^+ e A^- (provenienti dalla dissociazione elettrolitica [v. ELETTROLISI ED ELETTROLITI] del sale BA) e agli ioni H^+ (o, più propriamente, H_3O^+) e OH^- (provenienti dalla dissociazione elettrolitica dell'acqua [v.]), anche quantità apprezzabili di molecole indissociate di acido HA , di base BOH o di entrambi. Tali molecole indissociate hanno origine dalle seguenti reazioni:



Se un acido forte si trova combinato con una base forte (v. ACIDI E BASI), ad es.: HCl e $NaOH$, nelle soluzioni del loro sale entrambe le reazioni sopra scritte si trovano in pratica spostate completamente verso sinistra e di conseguenza l'*i.* non si manifesta.

Se, invece, un acido forte è combinato con una base debole (ad es., HCl e NH_4OH), la soluzione del sale corrispondente, essendo, in questo caso, la reazione (II) molto più spostata verso destra della (I), allo stabilirsi dell'equilibrio viene a contenere più ioni H^+ che ioni OH^- ed ha, quindi, reazione acida. Il fenomeno opposto si manifesta nella soluzione di un sale di un acido debole con una base forte (ad es., CH_3COOH e $NaOH$).

Infine, nelle soluzioni di un sale di un acido debole con una base debole le reazioni (I) e (II) si trovano entrambe spostate sensibilmente verso destra; nel caso in cui la forza dell'acido e quella della base siano, almeno approssimativamente, uguali, la soluzione del sale potrà avere reazione neutra, ma differirà dalla soluzione di un sale del primo tipo sopra considerato, in quanto conterrà quantità sensibili di acido e di base indissociati.

Qualora sia scarsa la solubilità in acqua dell'acido debole, della base debole o di entrambi, l'*i.* salina può condurre a separazione di precipitati solidi o a sviluppo di gas. Se l'acido e la base sono polivalenti, l'*i.* del sale può arrestarsi alla formazione di *sali acidi* o, rispettivamente, *basici*; il primo caso si verifica, ad es., per il *fosfato tripotassico* K_3PO_4 , il secondo per il *nitrato di bismuto*, $Bi(NO_3)_3$.

Scissione idrolitica

Anche questo fenomeno è dovuto all'azione degli ioni H^+ e OH^- ; in questo caso, però, essi reagiscono con molecole non dissociate, provocandone la separazione in due o più molecole di dimensioni inferiori. La scissione idrolitica può, quindi, essere considerata come la reazione inversa del più comune tipo di condensazione chimica, quella che avviene con eliminazione di molecole di acqua. Si tratta di un processo reversibile: tra la reazione di scissione e quella inversa, di condensazione, si stabilisce un equilibrio, per il quale, accanto ai prodotti di *i.*, sono presenti anche molecole integre. Generalmente, operando con acqua pura e a temperatura ordinaria, questo equilibrio viene raggiunto molto lentamente; perché esso si stabilisca rapidamente è necessario l'intervento di catalizzatori (v. CATALISI E CATALIZZATORI), che possono avere natura inorganica od organica. Al primo gruppo appartengono gli *acidi minerali* e gli *alcali*, al secondo gli *enzimi idrolitici* (v. ENZIMI; IDROLASI). Tra i legami suscettibili di scissione idrolitica sono: quello caratteristico degli *esteri* (v.), presente in molte sostanze di interesse biologico (ad es., lipidi [v.], *esteri esosofosforici* [v. GLICIDI], *acetilcolina* [v.]), il legame *glicosidico*, contenuto nei glicosidi (v.) e nei poliosi (v. GLICIDI), quello *amidico* (v. AMIDI) contenuto nell'urea (v.) e derivati, nonché nei polipeptidi e nelle proteine. Risulta, quindi, evidente l'importanza della scissione idrolitica nei processi biochimici.

1. *Idrolisi acida*. - Gli acidi minerali forti (*ac. solforico*, *idracidi alogenici*) catalizzano efficacemente l'*i.* di tutti i tipi di legame sopra ricordati. Vengono impiegati a forte diluizione e a temperature intorno a $\pm 100^\circ C$.

2. *Idrolisi alcalina*. - Gli idrati alcalini vengono usati pressoché esclusivamente per scindere gli *esteri* e, in primo luogo, i *gliceridi*. Da questi, per riscaldamento con alcali, prendono origine i sali sodici o potassici degli acidi grassi corrispondenti, detti comunemente *saponi* (v.), da cui il termine di *saponificazione*, usato per indicare questo processo e spesso, impropriamente, come sinonimo di scissione idrolitica indipendentemente dal catalizzatore impiegato.

3. *Idrolisi enzimatica*. - L'azione delle *idrolasi* (v.) presenta caratteristiche che la differenziano da quella dei catalizzatori inorganici. Tali caratteristiche sono, peraltro, comuni a tutti gli enzimi. Le idrolasi, ad es., operano meglio a temperature relativamente basse, generalmente tra $+30^\circ C$ e $+50^\circ C$, oltre le quali subiscono una progressiva inattivazione. Ogni idrolasi presenta, inoltre, un massimo di attività entro un determinato intervallo di pH, caratteristico per ciascun enzima. Va ricordata, infine, l'elevata *specificità* delle idrolasi: mentre, infatti, uno stesso acido catalizza l'*i.* di composti aventi natura

IDROLISI

molto diversa, una stessa idrolasi può scindere due composti differenti solo quando essi, oltre a contenere lo stesso tipo di legame idrolizzabile, abbiano, altresì, una costituzione notevolmente affine.

Bibliografia

Anderegg G., *Idrolisi*, in *Enciclopedia della Chimica*, VI, 1977, USES, Firenze.

GIORGIO CASTELFRANCHI

IDROLITI

Sono forme farmaceutiche magistrali oggi non più prescritte dai medici. Gli idroliti si preparano sciogliendo in acqua medicinali; si distinguono in semplici e composti, se nel prepararli s'impiegano una o più sostanze. Tra gli idroliti ricorderemo: l'acqua borica, l'acqua di calce, le soluzioni di acetato di alluminio, di arsenito potassico (liquore arsenicale del Fowler). Gli i. non sono più iscritti nella F. U.

RED.

IDROLOGIA MEDICA

F. *hydrologie médicale*. - 1. *medical hydrology*. - T. *medizinische Hydrologie*. - S. *hydrologia medica*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1267). - Modalità d'azione sull'organismo e durata delle cure idrologiche (col. 1267). - Crisi termale (col. 1268). - Cofattori terapeutici in idrologia medica (col. 1269). - Acque minerali (col. 1270): Acque oligominerali. - Acque mediominerali. - Acque minerali propriamente dette. - Peloidi (col. 1284): Azione dei fanghi. - Tecnica della fangoterapia. - Indicazioni e controindicazioni. - Grotte naturali (col. 1286): Azione delle grotte naturali. - Tecnica d'uso. - Indicazioni. - Controindicazioni.

Generalità

L'idrologia medica si identifica con la clinica delle malattie che si curano mediante le acque minerali; la cura con le acque minerali è detta anche *crenoterapia*. Per *idroterapia* si intende la cura fatta mediante varie modalità di applicazione di acqua comune (o minerale) e per *cura idropinica* si intende la cura fatta usando le acque minerali per bevanda. Ma le acque minerali, oltre che per bevanda, possono essere usate per inalazione, per irrigazione, per bagni parziali o generali, per fanghi. Se è vero che la terapia idrologica è tutt'ora in parte basata su acquisizioni derivate prevalentemente da osservazioni empiriche, è vero anche che le conoscenze della chimica e della chimica fisica, per quanto riguarda le acque minerali, sono oggi molto più approfondite che per il passato.

L'impostazione è la, sia pur parziale, soluzione dei problemi relativi alla radioattività, al potenziale di ossidazione, ai colloidi delle acque, alle loro proprietà zimosteriche e catalitiche, ai coefficienti di attività ionica e ai coefficienti osmotici nell'ambito della teoria delle soluzioni reali, agli isotopi dei vari elementi, al diverso contenuto nelle acque di molecole d'acqua di diversa struttura isotopica ($^{16}\text{H}_2\text{O}$, $^{18}\text{H}_2\text{O}$, ^{16}HDO , etc.), ai polimeri dell'acqua secondo la concezione di Schade, alla struttura pseudocristallina dell'acqua liquida e alla possibilità di particolari orientamenti delle molecole d'acqua fra loro, hanno portato luce a molti aspetti della i. m.

Modalità d'azione sull'organismo e durata delle cure idrologiche

Nelle cure termali possono distinguersi (Messini):

1) *azioni locali esterne sulla pelle, sulle mucose, sui tessuti* con i quali il mezzo termale viene a contatto;

2) *azioni sui singoli apparati*, verso i quali il mezzo termale è capace di esercitare un'azione particolare;

3) *azioni generali su tutto l'organismo*, conseguenti all'assorbimento, caratteristiche di ogni mezzo termale (azione di aggiustamento o equilibratrice, azioni catalitiche, azioni degli elementi in tracce, etc.);

4) *azione generale aspecifica*, che dà reazioni simili a quelle ottenibili con la stimoloterapia aspecifica. Le reazioni simili a questa possono identificarsi con la sindrome generale di adattamento (Selye): in campo termale uno stretto parallelismo, salvo qualche suggestivo aspetto (Spadea, Mancini, De Martini), non è facilmente sostenibile. Gli stimoli crenoterapici inducono reazioni inquadabili piuttosto negli schemi classici dell'adattamento e della reattività: reazioni di difesa, reazioni allergiche, reazioni di squilibrio. Si tenga presente, anche in terapia idrologica, il principio che in clinica *l'adattabilità aumenta in funzione del tempo nel quale lo squilibrio si determina* (Messini).

La moderna medicina sperimentale suggerisce una durata delle cure termali identificabile con quanto l'antico empirismo clinico aveva indicato. Questa durata varia dalle 2 alle 3 settimane. Essa è però in rapporto allo stato clinico del malato ed è in funzione di una curva (fig. 1) in cui sono riconoscibili (Benczur, 1939) 3 fasi:

1) una breve prima fase negativa all'inizio della cura, talora associata a qualche manifestazione di intolleranza;

2) una fase positiva di benessere nella quale possiamo, con esami funzionali, osservare le cosiddette reazioni di aggiustamento (Messini);

3) una seconda fase negativa di stanchezza termale.

Crisi termale

I medici che hanno seguito malati nelle stazioni termali conoscono assai bene questa sindrome. Il malato, sia che pratichi una serie di applicazioni di fango o di bagni, sia che venga sottoposto ad un trattamento idropinico, giunto al 5°-7° giorno di cura, quando si manifesta la crisi termale, comincia ad accusare un senso di malessere, per lo più vago e indefinito, avverte un indolenzimento diffuso, una modica cefalea, talora insonnia. Per lo più esiste febbre che raramente supera i 38 °C, ma può talora osservarsi una diminuzione della temperatura rispetto alla norma; sono anche constatabili turbe dell'apparato digerente quali: anoressia, lingua impaniata, alvo tendente ora alla stipsi, ora alla diarrea. I valori

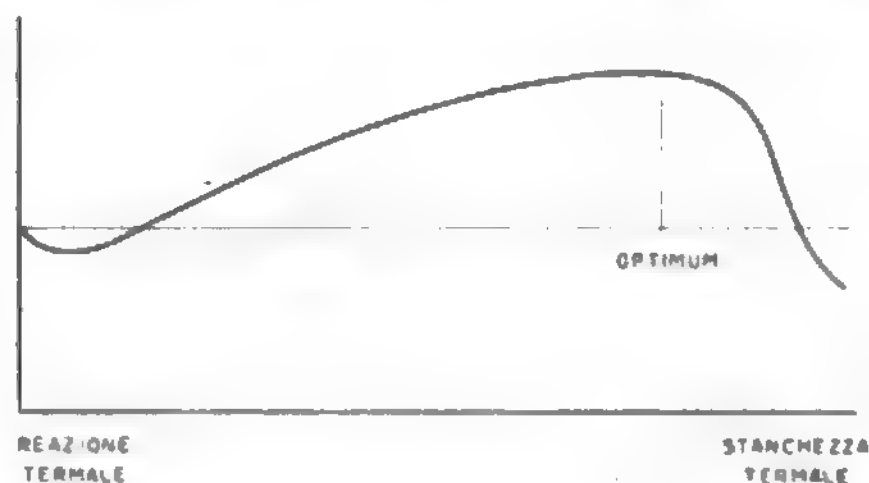


Fig. 1. Curva della reattività termale secondo Benczur. Dopo una breve iniziale fase negativa, si ha un aumento del benessere sino al raggiungimento di un *optimum*, cui segue la fase di stanchezza termale. (Da Messini, ridisegnata).

della pressione arteriosa subiscono variazioni, per lo più nel senso di una diminuzione, più raramente di un aumento.

A questa sintomatologia generale si aggiunge, con notevole frequenza, una sintomatologia locale costituita fondamentalmente dalla comparsa di una fenomenologia acuta a carico degli organi o degli apparati malati (sindromi di focolaio); esacerbazione della sintomatologia articolare, comparsa di crisi gottose, reazione epatica ed epatocolecistica sino alla colica, etc.

La crisi termale si comporta, alla valutazione clinica e alle indagini complementari, come un blando shock da proteine eterogenee (Messini).

La diagnosi di crisi termale si baserà, da un lato sulla esclusione di cause accidentali interferenti (alimentazione incongrua, strapazzi fisici, etc.), nonché delle intolleranze generali di cui s'è fatto cenno e della stanchezza termale nel senso detto, dall'altro sulla simultaneità (o immediata precedenza) della sintomatologia generale rispetto ai sintomi di focolaio e sulla constatazione di qualcuno dei segni di perturbazione dell'equilibrio umorale, che giustificano, come s'è detto, l'assimilazione della crisi termale a un blando shock da proteine eterogenee. La crisi termale acquista spesso aspetti clinici nei quali, per quanto ci si debba astenere dalla generalizzazione del concetto di allergia, ricorrono talune caratteristiche cliniche importanti dei fenomeni allergici. Le modificazioni biochimiche che si hanno durante il decorso della crisi termale ricordano assai da vicino quelle conseguenti alla proteinoterapia aspecifica e dimostrano spesso modificazioni non trascurabili della velocità di sedimentazione, modificazioni del rapporto albumine/globuline, abbassamento dell'indice refrattometrico del siero, aumento dell'ac. urico, caduta frequente dei lipidi (denominata da Messini *crisi lipidica*) talvolta tendenza alla positività della reazione di Takata; leucopenia e tendenza ad inversione della formula leucocitaria con linfocitosi e mononucleosi, caduta degli eosinofili.

La crisi termale si risolve di solito in pochi giorni.

Quando la crisi insorge è opportuno sospendere la terapia idrologica per 1-3 giorni e tenere il malato a dieta ridotta. Le particolari manifestazioni della crisi saranno curate sintomaticamente. È opportuno tuttavia che anche l'eventuale intervento farmacologico sia limitato nel tempo.

Cofattori terapeutici in idrologia medica

Lo scetticismo di molti medici nei riguardi delle cure termali, non potendo essere negati taluni risultati terapeutici, riconduce questi all'effetto di un fattore suggestivo. Charcot, nel dicembre del 1892, su un periodico inglese parlò a lungo della *faith-healing*, cioè della fede che guarisce, concetto identificabile nella *suggestione vittoriosa* di Bernheim. D'altra parte non mancano osservazioni e fatti, anche non recenti, che attestano l'intervento di influenze psichiche nel provocare reazioni organiche.

Nella maggior parte dei casi, non è la suggestione in senso stretto che può essere invocata per spiegare il possibile intervento del fattore psichico nelle cure termali, bensì il concorso di fattori che sono essenziali in medicina e in terapia e dai quali una razionale e obiettiva disamina della questione non può prescindere.

Secondo Müller e Bürgi, il clima e l'acqua minerale di una località possono dare un risultato globale che supera la somma degli effetti dati dal clima e dall'acqua singolarmente considerati: s'instaura, cioè, un sinergismo di potenziamento fra i detti fattori. Ma può esser dato un significato anche più esteso al concetto della possibilità di una azione sinergica del clima e del mezzo idrotermale

nell'ambito di tutto il complesso (fattori estetici, microclimatici, etc.) di una stazione di cura. L'azione di taluni colori naturali (vegetazione, etc.) ravvivante lo psichismo, in estetoclimatologia, è riconosciuta. Esistono tipi d'azione che si svolgono attraverso modalità che ricordano quelle dei riflessi condizionati, più che le cosiddette influenze suggestive, con risposte in ambito neurovegetativo analoghe a quelle provocabili da fatti emotivi attraverso, sembra, i centri talamici e ipotalamici. E non si può affatto escludere che gli stimoli psicosensoriali dell'ambiente termale, possano, in soggetti recettivi a questi stimoli, avviare, attraverso il detto meccanismo, una reattività neurovegetativa che integra, nel senso delle empiricamente note e vantate proprietà terapeutiche, l'azione farmacologica dell'acqua (Messini).

Acque minerali

« Costituiscono le acque minerali soluzioni naturali le quali, per le condizioni geologiche che danno luogo alla loro formazione, presentano, alla sorgente, un vero dinamismo chimico-fisico in evoluzione, al quale è devoluta molta parte dell'azione terapeutica » (così suona la definizione del Messini). Tali soluzioni sono assai difficilmente riproducibili e i tentativi fatti in questo senso danno, in genere, risultati biologici diversi.

Quando una sorgente di acqua ha una temperatura superiore a quella annuale media del luogo in cui affiora, si dirà *sorgente termale*; questa denominazione è però entrata nell'uso comune ad indicare qualsiasi sorgente di acqua minerale. Tuttavia, secondo le definizioni dell'idrologia, non sarebbe il grado effettivo di temperatura di una sorgente che ne definisce il tipo in termale o non termale, ma la sua temperatura relativa alla temperatura annuale media del luogo da cui la sorgente affiora. A seconda della temperatura le acque si dividono in:

acque fredde (sotto i 20 °C) e

acque calde o termali:	$\left\{ \begin{array}{l} \text{ipotermali da 20 a 30 °C} \\ \text{omeotermali da 30 a 40 °C} \\ \text{ipertermali sopra i 40 °C} \end{array} \right.$
(sopra i 20 °C)	

In Italia le sorgenti e i gruppi di sorgenti minerali con temperatura ordinaria superano il numero di 700; le sorgenti e i gruppi di sorgenti *termali* superano il numero di 300; alcune di queste, come le sorgenti di vapore d'acqua con ac. borico dei soffioni boraciferi della Toscana, possono arrivare alla temperatura di 190 °C; temperature elevate si hanno anche ad Agnani (150 °C), ad Abano (87 °C) e a Battaglia (78 °C). Le regioni più ricche di sorgenti termali sono in Italia: la Toscana, la regione intorno ad Abano e la regione che circonda i golfi di Gaeta e di Napoli.

Rispetto alla concentrazione molecolare le acque minerali si dividono in:

acque *ipotoniche*: Δ da -0,55 °C a valori superiori;
 acque *isotoniche*: Δ fra -0,55 e -0,58 °C;
 acque *ipertoniche*: Δ da -0,58 °C a valori inferiori.

Marotta e Sica distinguono le acque minerali italiane in:

acque *oligominerali*
 acque *mediominerali*
 acque *minerali* (tab. I).

Messini, ai fini medico-terapeutici, così sistematizza la i. m.

Acque *oligominerali*.

Acque *mediominerali*:

acque *mediominerali solfuree*;
 acque *mediominerali arsenicali-ferruginose*;
 acque *mediominerali bicarbonate e solfate*.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE ACQUE MINERALI SECONDO MAROTTA E SICA

Acque oligominerali (residuo a 180 °C non superiore a 0,200‰)

Acque mediominerali (residuo a 180 °C superiore a 0,200‰ fino a 1,00‰)

Acque minerali (residuo a 180 °C superiore a 1‰)

a) <i>salse</i>	1) <i>salse</i> 2) <i>salso-solfato-alcaline</i> 3) <i>salso-solfato-alcantino-terrose</i> 4) <i>salso-bromo-iodiche</i> 5) <i>salso-iodiche-solfato-alcantine</i> 6) <i>salso-iodiche-alcantino-terrose</i>
b) <i>solfuree</i>	1) <i>solfuree</i> 2) <i>solfuree-bicarbonato</i> 3) <i>solfuree-salse</i> 4) <i>solfuree-salzo-bromo-iodiche</i> 5) <i>solfuree-salzo-solfato-alcantine</i> 6) <i>solfuree-solfato-alcantine</i>
c) <i>arsenicali-ferruginose</i>	1) <i>arsenicali</i> 2) <i>arsenicali-ferruginose</i>
d) <i>bicarbonato</i>	1) <i>bicarbonato-alcantine</i> 2) <i>bicarbonato-alcantino-bromo-iodiche</i> 3) <i>bicarbonato-alcantino-terrose</i> 4) <i>bicarbonato-solfato-alcantine</i> 5) <i>bicarbonato-solfato-alcantino-terrose</i>
e) <i>solfate</i>	1) <i>solfato-alcantine</i> 2) <i>solfato-alcantino-terrose</i>

Acque minerali:

acque salso-solfato-alcantine;
acque salso-iodiche;
acque solfuree;
acque arsenicali-ferruginose;
acque bicarbonato-alcantine e alcantino-terrose;
acque bicarbonato-solfato-alcantine e alcantino-terrose;
acque solfate e solfato-alcantine;
acque carboniche;
acque radioattive.

Peloidi.**Grotte naturali.****Acque oligominerali**

Le acque oligominerali hanno un residuo secco non superiore a 0,200 g per l, a 180 °C. In futuro, sarà possibile una classificazione delle acque oligominerali, come è stato fatto (Messini) per le acque mediominerali. Sono costituite da soluzioni di elettroliti, tra cui principalmente i cationi Na, Ca, Mg, gli anioni cloro, idrocarbonico, solforico; etc. Alcuni elementi (ferro, manganese, cobalto, rame, cromo, bario, zinco, vanadio, uranio, stagno, boro, rubidio, argento, stronzio) possono esservi contenuti in tracce infinitesimali. In alcune acque di questo gruppo sono state inoltre trovate piccole quantità di ac. crenico e ac. apocrenico. Nelle acque oligominerali sono sempre disciolte quantità più o meno grandi di gas: anidride carbonica, azoto e ossigeno.

La maggior parte delle acque oligominerali italiane sono fredde, ad eccezione di quelle di Comano che sono ipotermali (27 °C). Alcune, poi, sono notevolmente radioattive.

Esistono sorgenti di acque oligominerali nelle seguenti località: Fiuggi, Bagni di Medres (Campo di Trens), Baveno, Bracciano-Manziana, Brennero Terme, Cepina (Valle di sotto); Comano (Lomaso), Foligno, Garessio, Guarino, Lurisia (Roccaforte Mondovì), Nocera Umbra, Poggio di Marciano (Elba Napoleone), Pracchia (Pistoia), San Carlo (Massa), Scarperia-Panna (Firenze), Solzago (Traverio), Teano.

Fra le straniere: Daruvar (Iugoslavia), Luxenil, Plombières (Francia), Pfäfers-Ragaz (Svizzera), Schlangenbad (RFT).

1. *Azione delle acque oligominerali.* - Le acque oligominerali sono rapidamente assorbite dal tubo digerente e rapidamente eliminate, soprattutto attraverso i reni, provocando un aumento della diuresi, in quanto la quantità di acqua eliminata supera quella dell'acqua assorbita. Detto risultato non si ottiene in genere nei primi giorni di cura, ma dopo alcuni giorni; successivamente aumenta la rapidità di eliminazione dell'acqua. Aumenta inoltre l'eliminazione con le urine dell'azoto, dell'ac. urico e dei materiali solidi tra cui il magnesio ed il fosforo; inoltre le cure idropiniche con acque oligominerali possono indurre un miglioramento della funzione renale. Importante per le acque oligominerali è soprattutto l'azione di lavaggio delle vie urinarie e l'urto idrico intenso, associati a una certa azione sulla parete ureterale con la possibilità di provocare l'eliminazione di piccoli calcoli. Sono state fatte interessanti indagini radionefrografiche (Borrelli) con Hippuran ¹³¹I sulle acque oligominerali di Fiuggi. Dopo l'ingestione di acqua oligominerale si è osservato un più rapido innalzarsi del segmento parenchimale e una maggiore capacità renale ad estrarre il tracciante e a immetterlo più rapidamente nelle vie di deflusso. In soggetti con gotta latente è possibile che la cura idropinica fatta con acqua oligominerale induca un accesso gottoso, quale aspetto di crisi termale.

2. *Tecnica d'uso.* - Le acque oligominerali sono prevalentemente usate per bibita. Si inizia con quantità non elevate di acqua (500-700 ml), aumentando poi gradatamente fino a 1-2-3 l al giorno a seconda dei casi; si fanno bere a digiuno, lentamente (1 bicchiere ogni 20-30 min), fredde o, nei soggetti che non tollerano l'acqua fredda, intiepidite. In alcuni malati può essere consigliabile di bere l'acqua in posizione sdraiata (clinostatismo), col che si ottiene una riduzione della pressione portale, onde un migliore assorbimento, e si mette il rene in condizione di migliore lavoro funzionale. La cura deve durare non meno di 15 giorni.

Le acque oligominerali possono essere usate anche per bagni.

3. *Indicazioni delle acque oligominerali.* - Prevenzione e cura della calcolosi urinaria: microlitiasi; « renella »,

calcolosi conclamata; calcolosi ureterale; prima dell'intervento e dopo per la prevenzione della recidiva. Flogosi croniche delle vie urinarie.

Tutte le manifestazioni cliniche della gotta; manifestazioni della diatesi urica ed ossalica. Azione di stimolo sul metabolismo.

4. *Controindicazioni.* - Nefrite cronica ipertensiva e iperazotemica; nefriti croniche edemigene e con elevata albuminuria; insufficienze renali gravi; tbc renale; insufficienza cardiaca; ipertensione arteriosa arteriosclerotica; atonia gastrica; cirrosi epatica; gravi stati di deperimento e cachessia. Si deve essere cauti nelle cure idropiniche con acque oligominerali negli ipertesi, negli epatici in genere, negli ptosici; in tali soggetti si devono usare modeste quantità di acqua (da 500 a 1500 ml al massimo) e si può consigliare il clinostatismo.

Acque mediominerali

Sono le acque che hanno un residuo, a 180 °C, superiore a 0,20 g/100, ma inferiore a 1 g/100. Sin dal 1939 (Messini) è stata ritenuta indispensabile la distinzione in taluni gruppi fondamentali analogamente a quanto si fa per le acque aventi una concentrazione superiore ad 1 g/100.

Esistono in Italia sorgenti di acque mediominerali solfuree nelle seguenti località: Cassano al Ionio, Castel San Pietro, Montepelato (Montechiarugolo); Riolo Bagni, San Maurizio, Spinone dei Castelli, Valdieri, Vicoforte, Vinadio.

Esistono sorgenti di acque mediominerali arsenicali-ferruginose o solo ferruginose nelle seguenti località: Bagno di Mezzo (Ultimo), Borgofranco d'Ivrea, Peio, Pré-Saint-Didier, Recoaro, Santa Caterina di Valfurva, Valdagno.

Esistono sorgenti di acque mediominerali bicarbonate nelle seguenti località: Acquasparta (Amerino e Furapane), Anguillara Sabazia, Assisi, Bagni Masino, Bognanco, Brennero Terme, Civitella del Tronto, Chianciano, Corticella (Bologna), Gaverina, Gavignana, Laigueglia, Laterina, Montecarlo, Montefortino, Monticchio, Nepi, Nocera Umbra, Radda in Chianti, Rieti, Rimini, Rionero in Vulture, Roma (Ninfa Egeria, Appia, etc.), San Miniato, Sant'Andrea Bagni (Medesano), Sarnano, Sasso Marconi, Scandicci, Tolentino, Velletri.

Esistono sorgenti di acque mediominerali solfate a: Bracca, San Pellegrino.

Nei riguardi delle indicazioni e controindicazioni terapeutiche deve essere rilevato che le acque mediominerali possono avere, specie se il loro residuo secco è di poco superiore a 0,2 g/100, un'azione terapeutica analoga a quella delle acque oligominerali; altrimenti possono avere effetti terapeutici analoghi a quelli delle acque minerali.

Acque minerali propriamente dette

1. *Acque salse.* - Nella pratica medica interessano soprattutto i seguenti gruppi di acque salse: acqua salso-solfato-alcalina, salso-solfate, salse lievemente bromoiodiche; e acque salso-bromoiodiche.

Esistono sorgenti di acque salse nelle seguenti località: Casamiciola, Castrocaro, Ischia, Longiano, Palermo.

Esistono sorgenti di acque salso-solfato-alcaline e di acque salso-solfate nelle seguenti località: Montecatini Terme, Agliano d'Asti, Ali, Castelletto d'Orba; Equi, Fivizzano, Monsummano, Montalcino, Pieve Fosciana, Pozzuoli, Sellia, Torre Annunziata, Valzangona (Montefelcino).

Esistono sorgenti di acque salse lievemente bromoiodiche nelle seguenti località: Alessandria, Aspio Terme, Faenza, Ischia, Livorno, Montecatini Terme, Ravone Casaglia (Bologna), San Colombano al Lambro, Sant'Andrea dei Bagni (Medesano), Termini Imerese, Verrucchio.

Fra le acque clorate straniere: Baden-Baden (Germania), Chatel-Guyon (Francia), Essentuki (U.R.S.S.), Hervideros de

Fuensanta (Spagna), Homburg (Germania), Karlsbad (Karlový-Vary: Cecoslovacchia), Kissingen (Germania), Marienbad (Mariánské-Lázně: Cecoslovacchia), Saratoga (U.S.A.), Tarasp-Schuls (Svizzera), Wiesbaden (Germania).

2. *Acque salso-solfato-alcaline.* - Ci riferiamo soprattutto alle acque salso-solfato-alcaline di Montecatini, che sono le acque di gran lunga più studiate in Italia.

a) *Azione delle acque salso-solfato-alcaline.* - Nello stomaco esercitano un'azione equilibratrice sulle disfunzioni secretorie cloridriche e peptiche; posseggono, inoltre, un effetto colagogo, coleretico e colecistocinetico, il quale è maggiore per le acque deboli che per le forti, e un'azione attivante la funzione pancreatica. Sotto l'azione delle acque salso-solfato-alcaline somministrate attraverso la sonda duodenale, o meglio per via gastrica, si ottiene, in un'elevata percentuale di casi, un succo duodenale con maggiore velocità di deflusso, con colore più intenso, con pH che, specie nei casi in cui, per condizioni patologiche, era acido, tende all'alcalinità, con diminuzione della viscosità e della tensione superficiale e, soprattutto, con forte aumento del colesterolo e della bilirubina. Le acque salso-solfato-alcaline deboli e medie (Tettuccio Regina) stimolano la peristalsi attraverso un meccanismo in parte neuromorale, mentre le acque forti agiscono richiamando ancora acqua per essere diluite; l'azione catartica delle acque salso-solfato-alcaline si esplica senza molestia e il transito attraverso il tubo digerente è rapidissimo (30-40 min per le acque forti). Una esatta individuazione degli stati morbosi che possono giovare delle acque salso-solfato-alcaline è condizione importante per il successo della cura. Ueber, parlando dell'efficacia delle acque salso-bicarbonate, scrive che «è in gran parte perché regolano l'attività dell'intestino e la peristalsi di esso che queste acque svolgono nella cura della colelitiasi delle azioni assai benefiche». È certo che ottenere mediante le acque salso-solfato-alcaline un effetto catartico ben tollerato (in genere coincidente, al rilievo sperimentale, con un effetto coleretico) nella stipsi, così frequente nei colelitiasici, costituisce un cofattore importante dell'effetto curativo. È bene che l'acqua salso-solfato-alcalina, che esercita le azioni decongestionanti sul fegato, lassativa e coleretica, non provochi irritabilità vescicolare; a questo riguardo quella soluzione di tipo fisiologico, che è rappresentata dall'acqua salso-solfato-alcalina Tettuccio, può considerarsi fra le acque più tollerate dal sistema epatocolecistobiliare in condizioni patologiche, e specialmente nella colecistopatia litiasica.

Le acque salso-solfato-alcaline esercitano, inoltre, una azione generale sul metabolismo, e in particolare sul ricambio dei lipidi, specialmente a livello epatico, e soprattutto sul colesterolo; inoltre sulla bilirubinemia, sui glicidi, sulle frazioni proteiche, sull'ac. urico, sulla riserva alcalina, inducendo una correzione di abnormi impostazioni metaboliche.

Le caratteristiche fondamentali della cura con le acque salso-solfato-alcaline italiane (Montecatini) sono: la capacità equilibratrice, l'azione tampone delle acque, la loro azione di stimolo atta ad imprimere capacità durature di recupero (disfunzione epatica, stipsi).

b) *Tecnica d'uso.* - Le acque salso-solfato-alcaline si usano prevalentemente per bibita; in genere il paziente beve l'acqua a digiuno in bicchieri da 250 ml a lente sorsate, passeggiando. È bene, di solito, bere prima le acque più concentrate e successivamente quelle meno concentrate, queste ultime più lentamente delle prime; si possono bere 750-1000-1500 ml in 1-2 h.

Le acque salso-solfato-alcaline possono inoltre venire usate in tutte le modalità di applicazione della terapia idrologica: bagni generali (acqua Leopoldina, etc., di tipo salsoiodico con

eventuale aumento di concentrazione mediante acqua madre), docce generali o parziali, irrigazione vaginale, polverizzazioni, inalazioni, aerosol, doccia orale, fanghi.

c) *Indicazioni.* - Le acque salso-solfato-alcaline sono indicate: nella litiasi biliare e nelle malattie della colecisti, nelle varie forme dell'epatopatia acuta benigna, nelle disfunzioni epatiche (acque leggere); negli esiti della coledocistite operata (acque medie e leggere). Si deve dare in genere la preferenza alle acque salso-solfato-alcaline (Montecatini) per la loro azione sullo stato diatesico, antilittiasica, equilibratrice, quando, nel quadro della calcolosi epatica, prevalga il fattore diatesico, specialmente se associato a disfunzione dell'apparato digerente. È stato osservato con dette acque, in non pochi casi di angiolite con epatite e febbre, miglioramento notevole del malato e successivamente scomparsa della febbre.

Inoltre, queste acque sono indicate nella congestione epatica (acque medie e forti); nel cosiddetto fegato dei paesi caldi; nelle gastriti catarrali e in particolare nella dispepsia ipocloridrica con ipotonia o atonia gastrica (acque medie e leggere); nelle ipercloridrie sono più indicate le acque forti; nella stitichezza di origine alimentare (acque forti); nella stitichezza d'origine digestiva (acque medie e leggere); nella stitichezza atonica (prima acque forti, poi acque medie e leggere); nel colon irritabile, nella stitichezza spastica (acque medie); nelle diarree postprandiali e da dispepsia, da fermentazione e da putrefazione (acque leggere); indicazione, questa, assai antica e caratteristica per alcune acque salso-solfato-alcaline la cui efficacia in condizioni cliniche opposte è espressione di un'influenza equilibratrice; nelle coliti, anche di origine parassitaria, specialmente come preparazione alla terapia antiparassitaria specifica (acque medie, poi leggere); nelle malattie del ricambio, e in particolare nell'obesità (acque forti); nel diabete, specialmente nella glicosuria alimentare (acque associate, ma specialmente acque medie); inoltre le acque salso-solfato-alcaline sono usate in una serie di affezioni che, sebbene indicate con termini poco precisi, corrispondono però a un indubbio senso sintetico della realtà clinica (quali il cosiddetto artrismo, la cosiddetta pleora, etc.): affezioni che si manifestano in modo disforme e per le quali l'individuo si rivolge al medico, o anche direttamente ricorre alla cura idrominerali, nel concetto di attuare un'attivazione generale del ricambio, una cura depurativa, disintossicante, un lavaggio dell'organismo, usando espressioni certo non scientifiche, ma che possono corrispondere a fenomeni legati all'azione delle acque minerali.

d) *Controindicazioni.* - Le acque salso-solfato-alcaline in generale sono controindicate: nelle nefropatie in genere, sia del tipo nefrotico-idropigeno, sia del tipo nefritico-ipertensivo. Le acque salso-solfato-alcaline leggere sono controindicate: negli esiti recenti delle affezioni infiammatorie delle vie urinarie (affezioni nelle quali possono invece essere prescritte le acque forti). Le acque salso-solfato-alcaline forti sono controindicate: nella colite spastica, negli stati diarroici, specie se associati a ulcerazioni intestinali (affezioni nelle quali sono invece indicate le acque leggere).

3. *Acque salsoiodiche.* - Sono caratterizzate dalla presenza di una rilevante quantità di cloruro di sodio, che, per l'acqua di Salsomaggiore, esponente massimo della categoria fra le italiane, raggiunge la notevole cifra di ca. 150 g per l. Sono presenti in proporzioni pure considerevoli: lo iodio, il bromo, il litio, lo stronzio, l'ac. bórico e, inoltre, anche il calcio, il magnesio, l'ammonio,

il ferro, etc. Possono essere fredde o calde, ipotoniche o ipertoniche; queste ultime sono le più importanti e vengono usate specialmente per bagno e per applicazione sulle mucose.

Esistono sorgenti di acque salsoiodiche nelle seguenti località italiane: Salsomaggiore, Abano, Agnano, Battaglia, Bobbio, Castel San Pietro, Castrocaro, Fano, Fonti della Fratta (Bertinoro), Lesignano, Miradolo, Montecatini, Montepelato (Montechiarugolo), Montegrotto, Napoli, Rivanazzano, Rocca S. Casciano, Salice, Sant'Andrea Bagni, Sarno, Spezzano, Albanese, Teolo.

a) *Azione delle acque salsoiodiche.* - Le acque salsoiodiche posseggono un'azione locale e un'azione generale. La prima è particolarmente importante nella cura delle affezioni dell'apparato respiratorio e degli organi genitali femminili; le acque salsoiodiche esercitano sulle mucose un'azione locale congestiva, stimolante della secrezione. L'azione generale è dovuta all'assorbimento e al passaggio in circolo degli elementi assorbiti attraverso le mucose, all'influenza del bagno sulla circolazione e sulla respirazione e alla stimolazione delle terminazioni sensitive cutanee ad opera dei sali che impregnano la cute. Si ottiene così un'azione stimolante e risolvante anche sui processi infiammatori degli organi profondi.

b) *Tecnica d'uso.* - Le acque salsoiodiche diluite possono essere usate per bibita, ma generalmente, specie le più importanti di esse, sono usate solo per applicazione esterna: bagni, inalazioni, irrigazioni, fanghi.

I bagni si fanno in vasche fornite, di solito, di un rubinetto per acqua salsa e 2 per l'acqua comune, calda e fredda; all'inizio della cura l'acqua del bagno avrà una densità di 3-4 gradi Beaumé; si può salire poi, gradatamente, sino a 6-7 (nelle forme subacute, peraltro raramente trattabili), e a 8-9, e talora anche 10 gradi (forme torpide). Temperatura del bagno oscillante tra i 35 e 38 °C; durata 15-30-40 min. Di solito si prescrivono 15-20 bagni, che saranno fatti al mattino o al pomeriggio.

Per le irrigazioni si usa acqua deferrizzata e sterilizzata, avente la densità di 2-3-4 gradi Beaumé e la temperatura di 38-40 °C (2 l a bassa pressione: 15-20 irrigazioni in tutto). Si possono fare anche irrigazioni rettali a 37 °C con acqua ipo-, iso-, e ipertonica, mediante cannule rettali di gomma molto lunghe e con pressione debole, lasciando defluire l'acqua nell'intestino molto lentamente.

La terapia inalatoria con acque salsoiodiche può effettuarsi mediante inalazioni a vapore (acqua a 2-3-4 gradi Beaumé) o mediante polverizzazione (secca o umida) praticata in adatto ambiente (acqua a ca. 5 gradi Beaumé, 20-40 min, 1 volta al giorno).

Le acque salsoiodiche sono, talora, usate anche per irrigazione nasale; infine, esse costituiscono importanti mezzi d'applicazione dei fanghi.

c) *Indicazioni.* - Malattie infiammatorie ginecologiche (annessiti, metriti, parametriti) croniche e loro postumi. Affezioni infiammatorie croniche delle prime vie respiratorie, specialmente dell'orecchio, naso e gola. Postumi di infiammazioni delle grandi sierose (compreso il pericardio), postumi di appendicititi, di pelviperitoniti; perivisceriti (pericolecistiti, periduodeniti, etc.); flebiti, linfangiiti. Osteoartrosi, processi artrici e periartrici nei quali sia stata superata e dominata la fase acuta; fibrositi, esiti di lesioni articolari, muscolari, ossee.

d) *Controindicazioni.* - Si applicano, naturalmente, anche alle cure salsoiodiche le controindicazioni generali alle cure termali rappresentate dalla presenza di tumori maligni, dall'esistenza di processi acuti, specialmente se febbrili, per i quali può esistere l'indicazione in altra fase del processo morboso, e infine dalle condizioni generali dei pazienti.

Sono controindicazione assoluta le forme di tbc polmonare, anche fibrosa.

Per quanto riguarda la sfera genitale femminile le controindicazioni sono date dallo stato di gravidanza o di allattamento, dalla presenza di fatti infiammatori acuti, dall'esistenza di raccolte essudative fluttuanti e dalla presenza di gravi emorragie, anche se sono in rapporto col periodo mestruale.

Controindicazioni relative sono date dalla presenza di rilevante albuminuria e di nefropatie in genere; dell'ulcera gastroduodenale; di forme gravi di diabete, di alterate condizioni dell'apparato circolatorio.

4. *Acque solfuree.* - Acque solfuree sono tutte quelle contenenti solfo bivalente in combinazioni varie, in genere, in via di trasformazione.

Dal punto di vista terapeutico interessa particolarmente distinguere le acque solfuree nei seguenti tre gruppi: solfuree; solfuree solfate; solfuree salsobromoiodiche. Esistono anche acque solfureo-carboniche utili (v. sotto) nelle malattie dell'apparato cardiovascolare.

Esistono sorgenti di *acque solfuree* nelle seguenti località: Acquasanta, Acque Albule (Tivoli), Albignasego, Antrodoto, Bagni di Lusnizza (Malborghetto-Valbruna), Bagni San Filippo (Castiglione d'Orcia), Brisighella, Calatafimi, Cassano Spinola, Castroreale, Cerreto di Spoleto, Colle S. Giuseppe (Abano), Contursi, Fonti della Fratta (Bertinoro), Genga, Monte Valenza, Murlo, Penna San Giovanni, Petriolo, Pomarance, Radicondoli, Rapolano, Recoaro di Broni, Salice, Sambiasi, Sant'Andrea Bagni (Medesano), Stradella, Tabiano (Salsomaggiore), Telesse, Tresscore Balneario.

Esistono sorgenti di *acque solfureo-solfate* nelle seguenti località: Agliano d'Asti, Alessandria, Bagni di Stigliano (Canale Monterano), Castelletto d'Orba, Castelnuovo Don Bosco, Costigliole d'Asti, Isola d'Asti, San Martino Alfieri, San Salvatore Monferrato, Sciacca, Spineto Scrivia.

Esistono sorgenti di *acque solfuree salso-bromo-iodiche* nelle seguenti località: Acireale, Acqui, Ali, Bibbona, Caramanico, Castellammare di Stabia, Contursi, Fonti della Fratta (Bertinoro), Guardia Piemontese (Cosenza), Lesignano, Montegioco, Porretta Terme, Riolo Bagni, Sant'Andrea Bagni (Medesano), Sclafani, Sirmione, Tresscore Balneario, Vignale Monferrato.

Fra le solfuree straniere: Aachen (Germania), Aix les Bains (Francia), Baden (Svizzera), Bagnères de Luchon (Francia), Barèges (Francia), Budapest (Ungheria), Caldas de Rainhas (Portogallo), Helouan (Egitto), Tennstadt (Germania), Tunbridge (Inghilterra), Uriage (Francia), Weilbach (Germania).

a) *Azione delle acque solfuree.* - Qualunque sia la via di applicazione o di introduzione (cute, vie respiratorie, tubo digerente, vie genito-urinarie) delle acque solfuree nell'organismo, possiamo distinguere un'azione locale ed un'azione generale. L'azione locale si esercita sull'apparato attraverso il quale il solfo e le sue combinazioni possono essere assorbiti. L'azione generale è in rapporto alla quantità di solfo assorbito dalle varie vie; spesso nelle cure termali si ha la contemporaneità di varie vie di introduzione e ciò anche involontariamente, in quanto all'applicazione cutanea è spesso associata l'inalazione delle combinazioni volatili del solfo. Le acque solfuree posseggono numerose proprietà e trovano la loro applicazione su un grande numero di apparati.

Sulla pelle hanno azione prosciugante, cheratoplastica e, in alcuni casi, anche cheratolitica; sulle vie respiratorie, azione anticatarrale; sull'apparato digerente hanno azione anticatarrale, eccitante la secrezione gastrica, e talvolta lassativa; sulle mucose genito-urinarie, azione anticatarrale, antiflogistica, risolvete anche sui processi infiammatori vicini a queste mucose; sulle malattie dell'apparato locomotore hanno l'azione risolvete e sedativa caratteristica dei bagni termali e dei fanghi solfurei.

Tecnica d'uso. - Le acque solfuree possono essere usate: per cure eudermiche, per bibita (da 1 a 4-5 bicchieri a digiuno); per bagno in piscine natatorie (20-25-30 °C), fornite talora di docce termali, per 10-15-30 min; per bagno caldo o tiepido o quasi freddo in piscina o in camere da bagno, semicupi, docce; per inalazioni, polverizzazioni, nebulizzazioni; per irrigazioni vaginali; per applicazioni di fanghi; per fangature eudermiche con doccia filiforme. Dette modalità d'attuazione possono essere fra loro variamente associate.

c) *Indicazioni attinenti all'azione locale delle acque solfuree.*

Malattie della pelle, e in particolare: eritema, acne volgare, seborrea, comedoni, prurigo, eczemi cronici, orticaria recidivante, psoriasi, pitiriasi, sicosi, e in genere tutte le forme infiammatorie croniche.

Nelle malattie cutanee, sia parassitarie che autotosiche, sono particolarmente indicate le acque solfidriche e solfureo-calciche; nei casi in cui la cute è molto irritabile, invece, sono da preferire le solfuree semplici.

Nelle malattie cutanee le acque sono usate per bagno e per bibita.

Malattie dell'apparato respiratorio e otorinolaringoiatriche, in particolare: bronchiti croniche, bronchietasie, enfisemi; rinite catarrale, rinite cronica purulenta, ozena, sinusiti, faringiti, laringiti catarrali professionali e dei fumatori; asma bronchiale, specie dei bambini. Si usano prevalentemente per aerosol, per inalazioni, e anche per bibita; nell'asma si usano per aerosol, per inalazioni, polverizzazioni, bagni e bibite.

Malattie dell'apparato digerente: sarebbero da preferire le solfureo-calciche e le solfureo-clorurate leggere; le solfureo-solfate sono per lo più usate come acque anticatarrali purgative. Si usano per bibita; nella enterocolite si fanno anche docce rettali e microclismi del colon.

Malattie ginecologiche: sterilità secondaria; endometriti, annessiti, etc. Si usano acque non troppo forti, solfuree e solfureo-salzo-bromo-iodiche, in genere per irrigazioni.

d) *Indicazioni attinenti all'azione generale delle acque solfuree.*

Malattie del ricambio: diabete in obesi; stati diatesici. Si usano le acque per via gastrica e per bagno.

Malattie osteoarticolari: osteoartrite, artropatie croniche in genere, fibrositi. Le acque solfuree si usano per bagno, per applicazioni calde e per via gastrica. Nelle forme torpide convengono le acque solfuree forti e i fanghi solfurei.

Malattie dell'apparato cardiovascolare (acque solfureo-carboniche): ipertensione essenziale; morbo di Raynaud, acrocianosi, arterite obliterante delle estremità.

e) *Controindicazioni.* - Malattie della pelle molto umide, irritate e bollose; tbc polmonare e rinofaringea; stati di eretismo.

Le controindicazioni delle acque solfureo-salzo-bromo-iodiche sono quelle delle acque solfuree e delle acque salso-bromo-iodiche, tenendo conto, al riguardo, del prevalere della caratteristica dell'uno o dell'altro dei due tipi d'acqua.

5. *Acque arsenicali-ferruginose.* - Dal gruppo fondamentale delle acque arsenicali-ferruginose si possono distaccare due sottogruppi, nei quali predomina in maniera decisa, o il ferro, o l'arsenico, di guisa che la classificazione di queste acque risulta la seguente: ferruginose; arsenicali-ferruginose; arsenicali.

Le acque minerali arsenicali-ferruginose italiane emergono per la massima parte in località del Trentino e dell'Alto Adige e tale distribuzione è dovuta alla struttura geologica di quelle regioni. Esse sono, quindi, per lo più

ubicate in luoghi di media ed alta montagna, il che permette di utilizzare, contemporaneamente alla cura idrologica, la cura climatica, col risultato di un sinergismo negli effetti terapeutici, come è stato dimostrato da varie ricerche.

Esistono sorgenti di acque arsenicali e arsenicali-ferruginose nei seguenti comuni: Ceresole Reale (Aosta), a 1495 m s.l.m., Borgofranco d'Ivrea (Aosta) con la sorgente « Laura », mediomminerale (pare sia esente da ferro, onde può essere considerata come una delle pochissime acque italiane puramente arsenicali); Levico-Vetriolo (Trento), rispettivamente a 500 e 1500 m s.l.m.; due sorgenti l'Ocra (debole) e la Vetriolo (forte); Roncegno (Trento) a 530 m s.l.m.; S. Orsola (Trento) a 925 m s.l.m.; Pré Saint-Didier.

Esistono sorgenti di acque ferruginose nei seguenti comuni: Agnano (Napoli) con la sorgente « Marte »; Bagni di Rabbi (Bolzano) a 1250 m s.l.m.; Bagni di Razzes (Bolzano) a 1200 m s.l.m.; Bognanco (Novara) con la sorgente « Luigia »; Castellammare di Stabia (Napoli) con la sorgente « Acqua ferrata del mulino »; Castiglione della Pescaia (Grosseto); Chitignano (Arezzo); Peio (Trento) a 1393 m s.l.m., mediomminerale; Recoaro (Vicenza) a 450 m s.l.m. con due gruppi, uno di acqua bicarbonato-solfato-alcalino-terrosa ferruginosa, l'altro di acque ferruginose carboniche mediomminerale; Rio dell'Elba (Livorno); S. Caterina Valfurva (Sondrio) a 1768 m s.l.m., mediomminerale; Sassari: S. Maria (Agrigento); Staro (Vicenza) mediomminerale; Val d'Inferno (Arezzo), mediomminerale.

Fra le arsenicali e ferruginose straniere: Alexisbad (Germania), Bagnères de Bigorre (Francia), Bourboule (Francia), Mont-Dore (Francia), Saint-Moritz (Svizzera), Tharandt (Germania).

a) *Azione delle acque arsenicali e arsenicali-ferruginose.* — Si deve tener conto del contenuto in ferro e soprattutto del contenuto in arsenico, onde limitare, nell'uso per via orale, la posologia.

Coi bagni si ottiene, indipendentemente dalla cura idropinica, un miglioramento molto sensibile delle condizioni generali, per cui, quando è possibile, è bene associare i due mezzi di cura.

b) *Tecnica d'uso.* — Le acque arsenico-ferruginose vengono prescritte per bibita in quantità variabile a seconda della loro concentrazione. Si somministrano alla dose di 1-2 cucchiaini o cucchiaini, una, due volte al giorno, ai 3 pasti; in alcuni casi si possono aumentare le dosi, sino a far sopportare anche dosi più elevate.

Oltreché per bibita le acque arsenicali e arsenicali-ferruginose vengono usate per bagni, irrigazioni e fanghi. Il bagno deve essere generalmente breve (10-15 min) poiché, se prolungato, induce astenia.

c) *Indicazioni.* — Malattie del sangue e degli organi emopoietici; ipertiroidismo e morbo di Basedow; infantilismo; neuriti, nevralgie; alcune malattie cutanee: eczema, acne, lupus, lichen, psoriasi; per irrigazione nelle leucorree associate ad anemia.

d) *Controindicazioni.* — Le controindicazioni sono quelle del ferro e soprattutto dell'arsenico tenendo presenti gli aspetti farmacologici e tossicologici.

6. *Acque bicarbonate.* — Nelle acque bicarbonate prevale l'anione HCO_3 ; le acque alcaline sono più ricche di bicarbonato di sodio, le acque alcalino-terrose più ricche di bicarbonato di calcio; alcune contengono ac. carbonico libero. A questo gruppo appartengono le più conosciute acque da tavola.

Esistono sorgenti di acque bicarbonato-alcaline e alcalino-terrose nelle seguenti località: Sangemini, Acireale, Agnano, Arezzo, Bagni di Rabbi, Bagno di Romagna, Belpasso, Bonorva, Calci, Castellammare di Stabia, Castroreale, Colle Salvetti, Codrongianos, Firenzuola, Fonti della Fratta (Bertinoro), Montegimignano, Montevarchi, Poggibonsi, Pratella, Roma (Acetosia), Riardo (Ferrarelle), Rionero in Vulture, San Giuliano

Bagni, Sardara, S. Maria, S. Faustino (Massa Maritima), Villa Volturno.

Fra le bicarbonate straniere: Arequipa-Jesus (Perù), Borschom (U.R.S.S.), Ems (Germania), Frantishov Lazne (Cecoslovacchia), Marmolejo (Spagna), Mondariz (Spagna), Ostenda (Belgio), Salzbrunn (Germania), Saratoga (U.S.A.), S. Hilario (Spagna), Vals (Francia), Vidago (Portogallo), Vrnjacka Banja (Iugoslavia).

a) *Azione delle acque bicarbonate.* — Le acque alcaline, somministrate a digiuno, inibiscono la secrezione gastrica mentre possono stimolarla se prese durante o dopo i pasti; facilitano l'azione dei fermenti pancreatici; stimolano la diuresi e, se prese in quantità elevate, aumentano il pH urinario. La riserva alcalina viene di poco aumentata. Inoltre alcune acque bicarbonate inducono variazioni delle sostanze azotate; altre hanno azione antidiabetica.

b) *Tecnica d'uso.* — Le acque bicarbonate vengono prevalentemente usate per bibita al mattino a digiuno o prima dei pasti o nel corso della giornata. Presso alcune stazioni idrologiche vengono usate anche per bagni e per altre applicazioni idroterapiche.

c) *Indicazioni.* — Gastriti catarrali croniche con ipercloridria; alcune malattie epatiche, epatite semplice, congestione epatica, coledociti; calcolosi urica; diabete; gotta.

d) *Controindicazioni.* — Le acque bicarbonate a lieve mineralizzazione hanno le stesse controindicazioni delle acque oligominerali; le acque ipertoniche ricche di calcio possono avere azione irritante per il tubo digerente e quindi non prestarsi ad essere usate per bibita.

7. *Acque bicarbonato-solfato-alcaline e alcalino-terrose.* — Le acque bicarbonato-solfate costituiscono un gruppo di acque minerali che, nei riguardi terapeutici, sono difficilmente separabili dalle acque solfate da una parte, e da quelle bicarbonate dall'altra; tra i due gruppi non vi è una netta separazione, ma una gamma di proprietà di transizione.

Vi sono sorgenti di acque bicarbonato-solfato-alcaline ed alcalino-terrose nelle seguenti località: Chianciano, Bagni di Casciana, Bagni Vignone (San Quirico d'Orcia), Bognanco, Courmayeur, Gambassi, Ischia, Narni, Monsummano, Montegimignano, Riolo dei Bagni, Saint-Vincent, San Pellegrino, Vicarelli (Bracciano).

Fra le straniere: Bagnères de Bigorre (Francia), Bath (Inghilterra), Contrexéville (Francia), Vittel (Francia).

a) *Azione delle acque bicarbonato-solfate.* — Le acque bicarbonato-solfate hanno un'azione che è simile a quella delle bicarbonate se sono prevalentemente bicarbonate, e simile a quella delle solfate se sono prevalentemente solfate.

Le acque bicarbonato-solfate agiscono sulla motilità e la secrezione dello stomaco e dell'intestino, hanno azione anticatarrale, antiflogistica e antispastica; posseggono azione coleretica e colecistocinetica; talune hanno azione lassativa. Sotto l'azione di dette acque vengono attivati i processi di ossidazione, viene favorita la glicogenogenesi epatica; è stata osservata, inoltre, un'azione regolatrice sul ricambio acidi-basi.

b) *Tecnica d'uso.* — Le acque bicarbonato-solfate vengono prescritte per bibita al mattino a digiuno, 45 min—1 h avanti la prima colazione. L'acqua, se non è naturalmente calda, viene riscaldata a bagnomaria e bevuta a sorsi, lentamente e in quantità variabile da 100 ml a 1 l a seconda della sua composizione. Talora, all'inizio della cura, si suol dare, specie per alcune acque povere di solfato di sodio, una soluzione più concentrata ad azione lassativa. Le acque bicarbonato-solfate possono anche essere bevute nel corso della giornata, a temperatura ordinaria.

Oltre che per bibita, le acque bicarbonato-solfate sono usate per bagni, docce generali e locali, bagni a vapore, inalazioni, irrigazioni, fanghi, etc.

c) *Indicazioni.* - Malattie del fegato e delle vie biliari, in particolare nella calcolosi epatica e negli esiti infiammatori di detta affezione (Chianciano); nelle malattie del ricambio; nelle affezioni catarrali gastriche e intestinali con manifestazioni dispeptiche. Le acque ricche di solfato di sodio e di calcio sono anche utili nella stipsi spastica. Le acque bicarbonato-solfate poco concentrate (San Pellegrino) non hanno azione purgativa, si eliminano prevalentemente attraverso gli organi urinari e sono specialmente indicate nelle affezioni, anche litiasiche, delle vie urinarie. Per bagno sono anche usate nelle malattie cutanee croniche; nei postumi di affezioni articolari, di lesioni chirurgiche e nelle malattie del sistema nervoso periferico: neuriti, polineuriti, nevralgia ischiatica (Bagni di Casciana).

d) *Controindicazioni.* - Le acque bicarbonato-solfate povere di solfati e di magnesio sono controindicate nella stipsi, nella stasi epatica, negli stati emorroidari; quelle ricche di solfato di sodio, invece, nelle affezioni catarrali irritative dell'intestino e nelle dispepsie gastriche.

8. *Acque solfate (solfato-alcaline e solfato-alcantino-terrose).* - Sono acque nelle quali prevale l'anione SO_4 ; le cosiddette acque amare sono le acque solfate sodico-magnesiache.

Esistono sorgenti di acque solfato-alcaline e alcalino-terrose nelle seguenti località: Boario, Bagni di Casciana, Bagno Roselle, Bormio, Castelnuovo Calcea, Civitavecchia, Crodo, Foiano della Chiana, Gavorrano, S. Casciano dei Bagni, San Giuliano dei Bagni, Sellia, Venturina (Campiglia Marittima), Viterbo.

Fra le solfate straniere: Breazu (Romania), Carabaña (Spagna), Hunyadi-Janos (Ungheria), Mircëa (Romania), Mont-Mirail (Francia), Pullna (Cecoslovacchia), Villacabras (Spagna).

a) *Azione delle acque solfate.* - Le acque solfate hanno un'azione essenzialmente purgativa, la quale avviene con una elevata sottrazione di acqua all'organismo, dovuta all'ipertonicità della soluzione. Le acque solfato-alcaline hanno anche una azione coleretica utile nelle malattie epatiche (colelitiasi, etc.).

b) *Tecnica d'uso.* - Le acque amare si usano quasi esclusivamente per bibita; vengono bevute al mattino a digiuno in quantità variabile da 100 a 300 ml a seconda della loro concentrazione, a piccoli sorsi, generalmente calde (riscaldare se l'acqua non è naturalmente calda). Se hanno una concentrazione superiore al 10% non possono essere usate per molti giorni di seguito perché irritanti.

c) *Indicazioni.* - Sono indicate specialmente nei casi in cui sia necessario attivare l'emuntorio intestinale: nella stipsi non abituale, nelle dispepsie intestinali, nell'obesità, nella colelitiasi, nella congestione epatica con stasi emorroidaria. Nei catarrhi cronici dell'apparato digerente, alle acque amare, irritanti, sono da preferire, per cure prolungate, le acque salso-solfato-alcaline, le acque solfate deboli, le acque bicarbonato-solfate.

d) *Controindicazioni.* - Le acque solfate sono controindicate nei soggetti deperiti, ipotesii, nell'ulcera gastroduodenale, nella tbc intestinale.

9. *Acque carboniche.* - Sono acque la cui attività terapeutica va riferita alla presenza di ac. carbonico libero in notevole quantità; per il resto la loro composizione può esser molto diversa, per quanto, nella maggior parte, siano acque bicarbonate. Possono essere considerate carboniche le acque contenenti almeno 300 ml di CO_2 libera per l.

Esistono sorgenti di acque carboniche nelle seguenti località: Cassano al Ionio (mediosolfurea), Peio, Santa Caterina Valfurva (medioarsenicali-ferruginose); Anguillara Sabazia, Laterina, Nepi, Recoaro (mediocarbonate); Torre Annunziata (salso-solfata); Agnano (salso-bromoiodica); Acque Albule (Tivoli), Bagni San Filippo (Castiglione d'Orcia), Castoreale, Murlo, Petriolo Pomarance, Telesse (solfuree); Ali, Castellammare di Stabia, Contursi (solfureo-salsobromoiodiche); Bagnoli, Valli del Pasubio (arsenicali); Agnano, Arezzo, Bagno di Romagna, Belpasso, Bonorva, Calci, Castoreale, Colle Salvetti, Codrongianos, Montevarchi, Poggibonsi, Pratella, Riardo, Rionero in Vulture, Roma (Acqua Acetosa), Salerno, Sangermini, San Giuliano Bagni, Sciacca, Uliveto (Vicopisano), Valle di Pompei, Villa San Faustino (Massa Maritana) (bicarbonate); Bagni di Casciana, Bognanco, Chianciano, Courmayeur, San Pellegrino, Saint-Vincent (bicarbonato-solfate).

a) *Acque carboniche usate per bibita.* - Sono dette anche acidule per il loro sapore. Le acque carboniche stimolano la secrezione e la motilità dello stomaco, provocando una distensione dello stomaco e dell'intestino, hanno azione coleretica, diuretica; nelle urine si ha una tendenza alla alcalinità per maggiore eliminazione di carbonato di sodio. Non si verifica aumento dell'ac. carbonico nell'organismo in quanto la rapidità di eliminazione è superiore a quella di assorbimento.

1) *Tecnica d'uso.* - Le acque carboniche vengono bevute a temperatura ambiente, a digiuno o anche durante i pasti, come acque da tavola, in quantità variabile da 1 a più bicchieri.

2) *Indicazioni.* - Dispepsia ipocloridrica con atonia gastrica senza dilatazione e senza ptosi; tendenza all'acidosi; malattie che si accompagnano ad abnorme acidità urinaria; calcolosi urica; alterazioni del ricambio dell'ac. urico.

3) *Controindicazioni.* - Ipercloridria, ectasia e ptosi gastrica, calcolosi fosfatica e malattie urinarie cui si accompagni una reazione alcalina dell'urina.

b) *Acque carboniche usate per bagno: bagni carbogassosi.* - Con le acque carboniche naturali sono stati istituiti impianti di bagni carbonici a Chianciano, Uliveto, Bagni di Casciana, San Giuliano Bagni, Agnano, Castellammare di Stabia, etc.

Fra le stazioni per bagni carbogassosi straniere: Bad-Nauheim (Germania), Royat (Francia), Spa (Belgio).

Inoltre vi sono ottimi impianti di bagni carbogassosi artificiali nelle principali stazioni idrologiche italiane (Montecatini, etc.).

1) *Azione del bagno carbogassoso.* - I bagni carbonici, e i bagni solfureo-carbonici, ripetutamente eseguiti, avrebbero, secondo numerose osservazioni, lieve azione ipotensiva. Agirebbero anche sulle arteriopatie periferiche.

2) *Tecnica d'uso del bagno carbonico.* - I bagni carbonici si eseguono a temperatura più bassa dei bagni ordinari, perché nel bagno carbonico il punto indifferente di temperatura, il punto, cioè, variabile a seconda degli individui, nel quale l'organismo non sente né caldo né freddo è più basso che nell'acqua comune di ca. 2 °C ed è di 34,8-36,4 °C. Lo svolgimento di CO_2 si accompagna, infatti, a sensazione di calore per iperemia dovuta ad un continuo distaccarsi di bollicine di gas dalla cute. Si può cominciare a 34,5-35,5 °C e diminuire la temperatura nei bagni successivi sino a 30-28-25 °C. La durata del bagno, che da principio non deve superare i 5-10 min, può essere poi protratta fino a 20 min. Si faranno 12-15 bagni consecutivi o a giorni alterni. Il malato deve stare a riposo prima e dopo il bagno.

3) *Indicazioni.* - Iperensione arteriosa essenziale, specialmente se caratterizzata da fasi di oscillazione pressoria; ipertensione arteriosa associata a modica arteriosclerosi e senza evidente compromissione renale e cardiaca;

tachicardie dei basedowiani; varici degli arti; alcune sindromi angiotrofoneurotiche (acrocianosi, malattia di Raynaud); arterite obliterante; ipotensione arteriosa (bagni freddi ad alto contenuto gassoso).

4) *Controindicazioni.* - Le controindicazioni della balneoterapia carbogassosa sono date dallo scompenso miocardico in atto, dall'arteriosclerosi avanzata, da precedenti di embolia (endocardite), da infarto miocardico recente (meno di 6 mesi), da pregresse emorragie cerebrali, dall'arteriosclerosi renale, dalle nefriti iperazotemiche.

10. *Acque radioattive.* - Le acque radioattive agiscono per la radioemanazione (Ra-Em) che posseggono e per lo stato di attivazione dei loro componenti.

Oltre la Ra-Em, possono essere sciolte nelle acque minerali anche altre sostanze radioattive solide, cioè i discendenti della Ra-Em che vanno sotto il nome di radioattività indotta.

Nell'insieme, Ra-Em, radioattività indotta, stato di attivazione dei componenti organici e inorganici dell'acqua determinano azioni biologiche mediante due agenti: i raggi corpuscolari (α e β) e l'iperionia, cioè l'alta concentrazione di ioni determinata dai raggi corpuscolari stessi.

La radioattività dovuta all'emanazione di radio si riduce a metà in ca. 3-4 giorni (precisamente in giorni 3,825) e a valori molto piccoli in 2 settimane.

Si considerano in genere come «acque radioattive» quelle che contengono almeno 3,5 U. M. (Unità Mache per litro; 1 Unità Mache = 0,364 millimicrocurie).

Le principali acque radioattive italiane sono nelle seguenti località: Lurisia, Ischia, Bormio, Merano, Abano, Anguillara Sabazia, Bagni di Lucca, Bognanco, Bracca, Castellammare di Stabia, Fiuggi, Gaverina, Laigueglia, Montecatini Terme, Nepi, Praduro e Sasso, Sarnano, San Giuliano Bagni, San Pellegrino, Sirmione, Spezzano Albanese, Tolentino, Tresscore Balneario, Uliveto (Vico Pisano), Vicarello (Bracciano).

Fra le radioattive straniere: Oberslema (Germania), Brambach (Germania), Masutoni (Giappone), Joachimstal (Germania), Valdemorillo (Spagna), Guerignor (Algeria), Swieradow (Polonia), Badgastein (Austria).

a) *Tecnica d'uso.* - Le acque radioattive possono essere usate per bibita, a bicchieri da prendere di solito al mattino a digiuno; o anche per inalazioni, irrigazioni, bagni parziali o generali, impacchi, fanghi.

b) *Indicazioni.* - Manifestazioni cliniche della gotta; dermatosi pruriginose.

c) *Controindicazioni.* - Quelle delle cure radioattive.

Peloidi

Si designano col nome generico di *peloidi* quei prodotti naturali che consistono nella mescolanza di un'acqua minerale (ivi compresa l'acqua di mare e l'acqua di lago salato) con materie organiche e inorganiche risultanti da processi geologici o biologici, o geologici e biologici ad un tempo, utilizzati a scopo terapeutico sotto forma di impacchi o di bagni.

I peloidi possono essere classificati nel modo indicato nella tab. II.

In Italia i peloidi sono fondamentalmente rappresentati dai fanghi.

I fanghi sono melme ipertermali o ipertermalizzate derivanti dall'intima commistione, primaria o più spesso secondaria, di una componente solida, essenzialmente argillosa, con una componente liquida, rappresentata da un'acqua termale, e usate nella pratica medica sotto forma di impacchi.

I fanghi sono i peloidi che godono di più antica e di più larga fama. Già i Romani se ne servivano (Galeno, 131-201 d. C.) e ne sono chiara testimonianza le numerose vestigia esistenti.

TAB. II. PELOIDI

Denominazione del peloido	Componente solida	Componente liquida		Condizione di maturazione
		Natura chimica	Temperatura	
Fanghi (<i>bains de boue, muds, Schlamm</i>)	prevalentemente inorganica (minerale)	solfurea, solfata, clorurata, salso-bromo-iodica	ipertermale* omeotermale* (36-38 °C) ipotermale*	a) <i>in situ</i> (sulle polle sorgive) b) in bacino
Limani	» »	acqua di mare o di lago salato	ipotermale**	<i>in situ</i>
Torbe (<i>tourbes, peats</i>)	prevalentemente organica	alcalina, carbonica, ferruginosa, solfurea, acqua di mare	ipertermale** omeotermale* ipotermale* ipotermale**	a) all'aperto b) in ambiente chiuso
Muffe (<i>mousses, barégines</i>)	» »	solfurea	ipertermale*	<i>in situ</i>
Bioglee all'infuori delle muffe (alghe, etc.)	» »	acqua minerale all'infuori di quella solfurea	ipertermale* omeotermale* ipotermale*	<i>in situ</i>
Sapropeli	» »	alcalina solfurea ferruginosa	ipotermale*	<i>in situ</i>
Gyttje	» »	acqua di mare	ipotermale**	<i>in situ</i>

* alla sorgente

** in bacino di macerazione, o di maturazione, o di sedimentazione, a seconda dei casi

In base alla qualità della loro componente liquida, i fanghi si dividono in: solfurei; clorurati; ferruginoso-arsenicali; bicarbonati.

I fanghi che si usano nei maggiori centri di cura sono specialmente quelli solfurei salso-bromo-iodici e clorurati.

Le località italiane dove si pratica la fangoterapia sono: Abano, Acqui, Agnano, Montecatini Terme, Acquasanta, Asciano, Bagni di Lucca, Bagni San Filippo (Castiglione d'Orcia), Bagni di Stigliano (Canale Monterano), Bagno di Romagna, Bagnoli, Battaglia, Bormio, Campiglia Marittima, Carmanico, Casamicciola, Cassano al Ionio, Castellammare di Stabia, Castel S. Pietro, Castrocaro, Chianciano, Civitavecchia, Contursi, Fonti della Fratta (Bertinoro), Guardia Piemontese, Ischia, Lesignano, Levico-Vetriolo, Miradolo, Montechiarugolo, Montegrotto Terme, Murlo, Petriolo, Pozzuoli, Radicondoli, Rapolano, Riplo dei Bagni, Rivanazzano Terme, Salice, Salsomaggiore, Sambiase, San Casciano Bagni, San Giuliano, San Quirico d'Orcia, Santa Cesarea Terme, Sant'Andrea Bagni (Medesano), Sardara, Sciacca, Sirmione, Tabiano, Teolo, Trescore Balneario, Valdieri (muffe), Vicarello (Bracciano), Villa S. Faustino (Massa Martana), Viterbo.

Fra i fanghi stranieri: Aachen (Germania), Bath (Inghilterra), Dax, Saint-Amand (Francia).

Fra i limi: Odessa e Saky in U.R.S.S., e i limi del Mar Nero. Fra le torbe: Elster, Pymont in Germania; Karlovy-Vary e Mariánské-Lazne in Cecoslovacchia, Spa nel Belgio e quelli delle province settentrionali dell'U.R.S.S. I sapropeli sono specialmente nei paesi scandinavi, nella Germania del Nord, e nelle province settentrionali dell'U.R.S.S.

Azione dei fanghi

Oltre all'azione fisica del calore e del fango e alle variazioni osmotiche che la concentrazione molecolare del fango induce sui tessuti dell'organismo, ha importanza la costituzione chimicofisica del fango in relazione alle funzioni che oggi vengono riconosciute alla pelle, apparato complesso le cui variazioni funzionali si ripercuotono sugli altri apparati dell'organismo. D'altra parte l'azione del fango sulla cute può mettere in circolazione elementi locali, prodotti disintegrativi, sostanze istaminosimili, etc., che possono agire su un eventuale focolaio torpido di flogosi e facilitarne la risoluzione (Comèl).

Importante è, particolarmente, l'azione stimolante aspecifica dei fanghi, che potrebbe provocare la messa in gioco del sistema ipofiso-corticosurrenale e precisamente dell'ormone adrenocorticotropo, analogamente, forse, a come può fare la proteinoterapia aspecifica. Interessante è, al riguardo, quanto è stato osservato a Montecatini (Messini, Manciola e De Martini) sull'aumento dei 17-chetosteroidi urinari sotto l'influenza delle cure termali.

Tecnica della fangoterapia

Le applicazioni vengono fatte al mattino o al pomeriggio, di solito in camerini da bagno appositamente attrezzati; salvo che per le forme traumatiche, è opportuno fare una applicazione al giorno. L'applicazione può essere più o meno estesa, ma è bene, in genere, evitare le applicazioni troppo limitate; si potrà fare un'applicazione a metà corpo, sia trasversale che verticale, e, quando si voglia esercitare un'azione generale, l'applicazione alle due metà del corpo sarà fatta a giorni alterni. Si comincia con lo stropicciare il fango sulla pelle e si mette poi sopra la massa, per uno spessore di 10-12 cm. La temperatura non supererà i 50 °C; sarà in media di 47 °C. La durata sarà di 20-30 min. Dopo la fangatura, tolto il fango, il malato viene immerso nella vasca da bagno con acqua semplice o minerale a 37-38 °C. Dopo questo brevissimo bagno di pulizia il malato viene asciugato rapidamente e completamente con un panno ruvido e poi posto per 20-60 min in un letto caldo per la cosiddetta reazione. Sarà opportuna una tisana calda (tè molto diluito, infuso di fiori di tiglio o di camomilla al 10%, o anche acqua minerale). Ogni 4 giorni è bene alternare 1 giorno di riposo in modo da fare 12-15 fangature in 15-20 giorni.

Indicazioni

Osteoartrosi; spondiloartrosi; osteoartrosi uratica (Messini); artropatie croniche in genere; fibrositi; esiti delle artropatie traumatiche; esiti di fratture (callo esuberante); nevralgie; radicolalgie; nevriti; miositi croniche; perivisceriti; esiti di affezioni ginecologiche; artrite reumatoide e spondilite in fase non acuta né subacuta.

Controindicazioni

Malattia di Bouillaud (febbre reumatica). Pseudoreumatismo tubercolare. Artrite reumatoide e spondilite anchilosante in fase acuta e subacuta. Artropatie acute in genere. Osteiti e periostiti acute o con carie e seni fistolosi. Durante la fase mestruale è bene che i fanghi siano sospesi (almeno nei primi 3 giorni della mestruazione); nella gravidanza la controindicazione è in genere assoluta. Controindicano, inoltre, la fangoterapia le seguenti condizioni: vecchiaia; arteriosclerosi, malattie della pelle, varici e tromboflebiti; manifestazioni emorragiche (diatesi emorragica, emottisi, esiti di emorragia cerebrale); epilessia (la controindicazione, però, non è affatto assoluta e bisogna distinguere caso per caso); cardiopatie (i fanghi sono controindicati, specie negli aortici e nei miocarditici gravi; per i mitralici compensati non esiste controindicazione assoluta).

Grotte naturali

Si distinguono in grotte (o stufe) naturali umide e in grotte (o stufe) naturali secche. Le grotte naturali umide sono costituite da escavazioni naturali nell'interno delle quali scaturiscono sorgenti termali, onde l'ambiente si satura di vapori e assume una temperatura più o meno elevata a seconda della termalità della sorgente. La temperatura di questi bagni a vapore naturale oscilla tra un minimo di 26 e un massimo di 70 °C. Nelle grotte secche vi è temperatura elevata senza presenza di vapore acqueo.

Vi sono grotte naturali umide nelle seguenti località (tra parentesi la temperatura dell'ambiente in °C): Monsummano (27-35), Acquasanta (38-39), Bagni di Lucca (35-40), Bagni di Stigliano (37-40), Bagno di Romagna (36-38), Bormio (28-36), Ischia (46-70), Montegrotto (38-65), Pozzuoli (35-45), Sardara (38-50), Santa Cesarea Terme (18-32), Sciacca (36-42), Termini Imerese (42-43), Valdieri (48-58), Vicarello (30-38), Vinadio (30-63).

Vi sono grotte naturali secche ad Agnano (57-96).

Azione delle grotte naturali

Attraverso una aumentata sudorazione le grotte umide provocano maggiore eliminazione di acqua e di scorie del metabolismo, con conseguente disidratazione; perdita di cloruri con conseguente diminuzione dell'acidità gastrica; aumento dell'eliminazione di ac. urico; vasodilatazione cutanea.

Tecnica d'uso

Nelle grotte naturali umide si può esercitare un'azione generale su tutto l'organismo e un'azione locale su alcune parti di esso mediante appositi dispositivi; in genere, però, è preferibile il bagno a vapore generale. Esso è bene sia eseguito almeno 4-5 h dopo i pasti; il paziente si spoglia completamente e indossa una cappa di tela; entra poi nella grotta passando possibilmente dagli ambienti meno riscaldati a quelli più riscaldati e facendo l'inverso nell'uscire; il medico addetto al reparto stabilirà anche la durata del soggiorno nella grotta, durata che può variare da 10 min a più di 1 h. Si potrà far seguire al bagno una doccia calda a getto violento, progressivamente raffreddata; essa serve ottimamente ad aumentare nel paziente, dopo il soggiorno nella grotta che ha azione piuttosto depressiva, il tono muscolare e psichico. Nelle grotte naturali secche si usa una tecnica analoga a quella sopra descritta; ad Agnano, ad es., esistono locali in serie progressivamente più caldi e sale

di riposo, di massaggio e di bagni. Nelle grotte secche viene sopportato un calore più elevato (50-70 °C e più) che in quelle umide.

Indicazioni

Osteoartrosi uratica. Artropatia gottosa e altre manifestazioni cliniche della gotta. Osteoartrosi. Spondiloartrosi. Obesità. Diabete dei grassi e degli artritici. Ipercloridria. Bronchiti croniche.

Controindicazioni

Malattie organiche di cuore; arteriosclerosi di alto grado; malattie febbrili; ipocloridria ed atonia gastrica.

Bibliografia

- Amelung W., Evers A. et al., *Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde*, 1962, Schattauer, Stuttgart.
 Benczur G., *Balneologie*, 1939, 511.
 Bovet D. et al., *Arch. Med. Hydrol.*, 1964, 74, 3.
 Cairella M., Meoni G. C., *Clin. Term.*, 1962, 3, 133.
 Dietrich E., Kaminer S., *Handbuch der medizinischen Klimatologie und Balneologie*, 1916-1926, Thieme, Leipzig.
 Frugoni C., *Clin. Term.*, 1941, 1, 99.
 Licht S., *Medical Hydrology*, 1963, Licht, New Haven.
 Messini M., *Metodologia nella ricerca idrologica*, Atti XLIII Congr. Naz. Idroclimatol., Agnano-Castellammare, 1973.
 Messini M., Meccoli V., *Clinica e terapia idrologica*, 1940, Vallecchi, Milano.
 Messini M., Guadagnini G., *Clin. Term.*, 1942, 2, 2.
 Messini M., *Balneologie*, 1943, 10, 2.
 Messini M. et al., *Trattato di idroclimatologia clinica*, 1951-52, Cappelli, Bologna.
 Messini M., Di Lollo G. C., *Acque minerali del mondo*, 1957, Universo, Roma.
 Messini M., *Clin. Ter.*, 1963, 27, 406.
 Messini M., *History of the I.S.M.H.*, 1966, Nistri-Lischi, Pisa.
 Messini M., *Cura della diuresi nella calcolosi renale e nella gotta*, 1970, Cappelli, Bologna.
 Messini M., *Trattato di terapia clinica*, 1974, Cappelli, Bologna.
 Messini M., Messini B., *Trattato di idroclimatologia medica*, 1974, Cappelli, Bologna.
 Rondoni P., *Riv. Idroclimatol.*, 1934, 7.
 Scalabrino D., *Boll. Accad. Med. Pistoia. Pacini*, 1933.
 Stella G., Bullio V., *Clin. Term.*, 1953, 4, 227.
 Talenti M., *Idrologia generale e crenologia*, 1970, Bulzoni, Roma.
 Villaret M., Justin-Besançon L., *Clinique et thérapeutique hydroclimatique*, 1932, Masson, Paris.
 Vogt H., *Lehrbuch der Bäder- und Klimaheilkunde*, 1940, Springer, Berlin.

MARIANO MESSINI

IDRONEFROSI

f. hydronéphrose. - i. hydronephrosis. - t. Hydronephrose. - s. hldronefrosis.

SOMMARIO

Definizione (col. 1287). - Fisiopatologia (col. 1288). - Anatomia patologica (col. 1291). - Etiopatogenesi (col. 1292). - Sintomatologia (col. 1293). - Diagnosi (col. 1295). - Trattamento (col. 1296).

Definizione

S'intende con il termine idronefrosi una sindrome caratterizzata dalla dilatazione primitivamente asettica, progressiva, parziale o totale, congenita o acquisita, delle cavità pielocalicili seguita, in una fase successiva, anche da atrofia del parenchima renale. Se la dilatazione interessa anche l'uretere, in tutta la sua lunghezza o solo parte di esso, si parlerà di uretero-idronefrosi.

Alla base di tale situazione, qualunque ne sia il movente etiologico, deve sempre porsi un comune fattore determinante, vale a dire un ostacolo all'escrezione esplicantesi ad un qualsiasi livello della via escrettrice.

Per parecchi AA. tale definizione non esprime il medesimo significato nosologico; per alcuni studiosi di lingua francese, infatti, il termine *i.* viene riservato alla forma cosiddetta « essenziale », con la quale si definisce esclusivamente un difetto di svuotamento della via escrettrice, con distensione pielocaliciale, per una turba urodinamica della giunzione pielo-ureterale.

Per diversi AA. anglosassoni il termine serve ad indicare ogni distensione della via escrettrice al di sopra di un ostacolo, qualunque ne sia la natura e il livello nell'albero urinario, collo vescicale e uretra inclusi.

L'intransigenza dei presupposti fisiopatologici della sindrome idronefrosica ci obbliga a ricordare come la condizione che caratterizza la vera *i.* sia la ritenzione cronica pellica o uretero-pellica; pertanto, questo elemento costituisce formalmente l'autentico requisito patogenetico della forma morbosa e nello stesso tempo consente di separare da tale sindrome altre situazioni cliniche ad essa sovrapponibili per taluni aspetti morfologici, quali il megabacinetto congenito, la megapolicalicosi di Puigvert e le uretero-pielectasie da reflusso non associate a stasi urinaria cronica e ingravescente.

Va precisato infatti che sovente in caso di reflusso vescico-ureterale inveterato s'instaura una rigidità dell'uretere terminale dovuta alla degenerazione della parete vescicale e ureterale a livello della giunzione uretero-vescicale. Questa circostanza favorisce l'insorgere di un singolare fenomeno patologico (*trapping*) caratterizzato dalla coesistenza di un reflusso cospicuo e di un difficoltà di transito urinario attraverso l'uretere terminale (Weiss, Lytton, Pagano, etc.) che realizza, nel tempo, condizioni progressive di ritenzione e dilatazione nell'albero urinario a monte.

Fisiopatologia

Da un punto di vista fisiopatologico la sindrome è il risultato dello squilibrio tra la secrezione dell'urina da una parte e il riassorbimento di questa dall'altra. Questa interpretazione, nella felice intuizione di Hinman, è servita a conciliare gli opposti orientamenti patogenetici più recenti che dividevano gli studiosi di vari paesi in due opposte correnti, l'una fautrice di un meccanismo puramente funzionale, dinamico, e l'altra sostenitrice di un fattore esclusivamente meccanico. Inoltre essa richiama l'attenzione su quegli elementi che caratterizzano in maniera palese e costante lo stato idronefrosico, vale a dire la permanenza nelle cavità escrettrici di una certa quantità di urina residua e la dilatazione delle stesse.

Infatti, se il fenomeno fondamentale dell'*i.* è rappresentato dall'esistenza di un ostacolo, congenito o acquisito, che si oppone al libero flusso dell'urina, gli effetti da esso provocati sulla dinamica escretoria si esplicano immancabilmente attraverso la compromissione del sistema muscolare pielo-ureterale, prima nella sua componente fasica (ritenzione) e più tardivamente nella componente tonica (dilatazione), fino allo scompenso totale.

Pertanto, delle due condizioni, la prima assume senza dubbio un significato più importante, in quanto è la più autentica espressione dell'alterato deflusso dell'urina e ne rappresenta la prima conseguenza. La dilatazione è un fenomeno secondario e accessorio, anche se ad essa è stata in passato attribuita un'importanza notevole.

Alla base del quadro fisiopatologico che caratterizza lo stato idronefrotico deve porsi una particolare condizione, alla quale è legata la stessa fisionomia anatomoclinica della sindrome, vale a dire la persistenza della funzione di filtrazione glomerulare, anche se ridottissima, ma protratta entro limiti di tempo più o meno ampi.

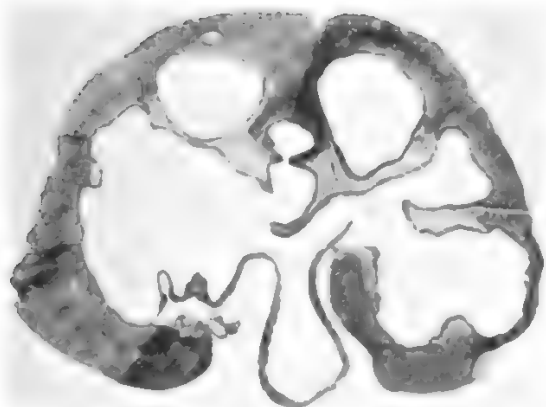


Fig. 1. Sezione trasversale completa di grosso rene idronefrotico, con notevole distensione ampollo-caliciale. (Preparato Christeller).

Infatti, se gli effetti dell'ostacolo che si oppone all'escrezione si esplicano bruscamente, completamente e in maniera irreversibile, si avrà, entro limiti di tempo molto brevi, l'arresto della filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare, cui conseguirà in breve tempo l'atrofia del rene. Conoscendo infatti i principi fisiologici dell'attività secretoria del rene, è noto come la filtrazione glomerulare si espliciti in virtù del gradiente pressorio esistente tra la pressione arteriosa e la pressione oncotica delle proteine del plasma da un lato e la pressione endocavitaria dall'altro. Pertanto, allorché, come nella condizione surriferita, si realizza un'uguaglianza dei due valori, si ha un rapido arresto della filtrazione glomerulare.

Perché s'instauri, invece, e possa evolvere, una vera i. è indispensabile, da un lato che il processo di formazione dell'urina continui, sia pure in maniera ridotta, ad onta dell'ostacolo escretorio che tende a realizzare valori pressori sempre maggiori e che, dall'altro, l'urina fuoriesca in qualche modo dalla cavità pellica. Questa possibilità si realizza per l'intervento di numerosi fattori tra loro correlati, oltre che per le residue possibilità di escrezione attraverso la via naturale ostruita.

È stato ripetutamente dimostrato in varie condizioni sperimentali come, dopo ostruzione ureterale, la pressione endopielica tenda, col tempo, a diminuire malgrado

rimanga costante la quantità dell'urina nel segmento urinario a monte dell'ostacolo. Il fenomeno è stato riferito alla modificazione del tono dello strato muscolare, che per effetto dell'aumento pressorio endocavitario tende a diminuire consentendo una dilatazione delle vie escrettrici, nonché alla diminuzione in ampiezza delle contrazioni peristaltiche. L'effetto, pertanto, che ne deriva è una diminuzione della pressione endopielica.

È stato inoltre accertato come l'urina sequestrata a monte di un ostacolo sia sede di un continuo scambio di acqua e di soluti con gli scompartimenti liquidi contigui. Si realizza in tal modo una rimozione dell'acqua endopielica attraverso i ben noti reflussi pielointerstiziale, pielovenoso e pielolinfatico, con conseguente diminuzione della pressione endocavitaria, a tutto vantaggio del potere di filtrazione glomerulare.

La possibilità inoltre di un reflusso glomerulare è stata avanzata da Fuchs. Esso si realizzerebbe nei glomeruli fortemente compromessi nella loro attività e del tutto esclusi funzionalmente.

Un ultimo fattore che concorrerebbe al persistere della filtrazione glomerulare, malgrado le precarie condizioni funzionali, sarebbe rappresentato dalla compressione dei capillari peritubulari da parte dei tubuli dilatati. Questa condizione, il cui effetto è stato confermato sperimentalmente da Gottschalk e Mylle, determinerebbe un aumento delle resistenze postglomerulari e di riflesso un aumento della pressione di filtrazione dei capillari glomerulari. In ultima analisi si realizzerebbe un potere di filtrazione eccedente la capacità funzionale effettiva.

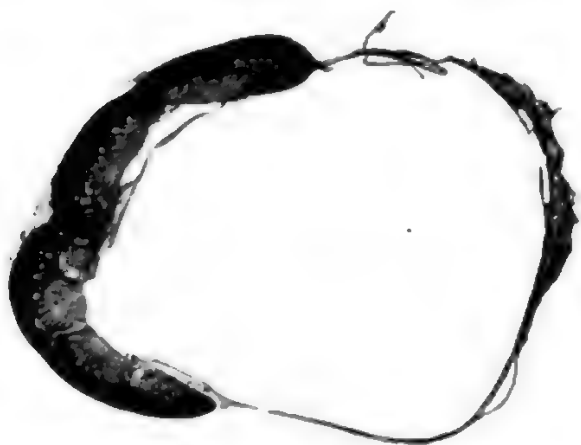


Fig. 2. Notevole ectasia ampollare in rene idronefrotico congenito. (Preparato Christeller).



Fig. 3. I. destra da calcolo incuneato nel giunto pielo-ureterale. (Osservazione Polito).



Fig. 4. I. destra da calcolo incuneato nell'uretere lombare. (Osservazione Polito).

Anatomia patologica

L'orientamento della ricerca anatomicoistologica, condividendo i pareri della maggior parte degli AA., tende a considerare separatamente le alterazioni parenchimali da quelle della rete vascolare dell'organo. In effetti ci sembra logico ammettere che la patogenesi di entrambe possa essere riferita a due fattori essenziali: l'ectasia dell'ampolla e dei calici per la stasi urinaria da un lato e l'ischemia da compressione del letto vascolare dall'altro, che si influenzano reciprocamente.

In sintesi, le alterazioni morfologiche del rene idronefrotico seguono tappe obbligate e comuni: nelle fasi precoci il rene è edematoso ed emorragico, con papille molli e friabili. Persistendo un sufficiente grado di ostruzione, il rene aumenta di volume per la dilatazione progressiva delle sue cavità. Il parenchima in un primo tempo si assottiglia a spese delle papille e della midollare, poi anche della corticale (figg. 1 e 2). Il contenuto delle sacche, che ha dapprima la costituzione dell'urina, perde pian piano le proprie caratteristiche trasformandosi in un liquido incolore, a p. s. molto basso, sempre più povero di sali e di urea. Se il contenuto si infetta, si parlerà di idropionefrosi.

Dal punto di vista istologico le alterazioni precoci sono rappresentate da una marcata dilatazione tubulare che, inizialmente limitata ai collettori, interessa successivamente i tubuli contorti distali e prossimali. Ben presto ha inizio una progressiva atrofia del tubulo denunciata da fenomeni di degenerazione torbida dell'epitelio, ispessimento e raggrinzimento della membrana basale e contemporanea riduzione del lume. Più tardivamente i tubuli sono sostituiti da connettivo che li trasforma in cordoni solidi.

I glomeruli, dapprima deformati e compressi, divengono successivamente fibrosi. Le arterie interlobari e arciformi appaiono ristrette e allungate, mentre le arterie rette e interlobulari sono estremamente tortuose.



Fig. 5. I. bilaterale da adenoma della prostata con ritenzione vescicale e diverticolo iuxtaameatale sinistro. (Osservazione Polito).

Lo strato elastico di queste arterie presenta delle nette interruzioni, in senso trasversale e obliquo, che successivamente saranno sede di un tipico processo riparativo connettivale.

Etiopatogenesi

Il fattore ostruente può essere tanto di natura congenita che acquisita (idronefrosi secondaria), agire tanto dall'interno (ostacolo intrinseco) quanto per compressione dall'esterno (ostacolo estrinseco), esplicarsi a un qualsiasi livello della via escrettrice urinaria, dal colletto di un calice

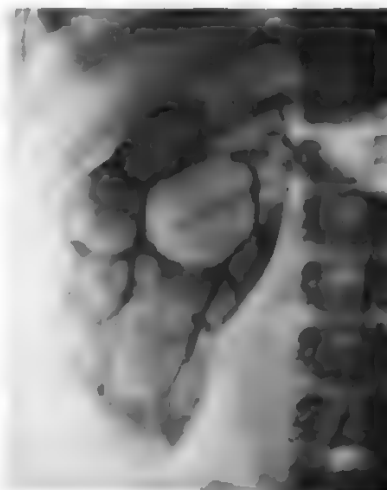


Fig. 6. I. congenita da malattia del giunto pieloureterale (fase nefrografica in corso di angiografia); notevole assottigliamento del parenchima renale. (Osservazione Polito).

(idrocalice) alla giunzione uretero-vescicale. Ne possono derivare forme anatomocliniche complesse e con caratteristiche morfologiche ed evolutive molto diverse, in rapporto alla natura e all'entità dell'ostacolo, alla durata e al livello dell'ostruzione.

Una vasta patologia è coinvolta nell'etiologia dell'i.; citeremo, per le forme acquisite, la tbc, la calcolosi, le stenosi flogistiche e postoperatorie dell'uretere, le neoplasie primitive della via escretrice, l'adenoma e il cancro della prostata, le neoplasie vescicali interessanti gli sbocchi ureterali, le neoplasie pelviche comprimenti la via escretrice, la fibrosi retroperitoneale, etc. (figg. 3, 4 e 5).

Fra le forme congenite vanno ricordate soprattutto la malattia del giunto pielo-ureterale, le ostruzioni da vaso anomalo, l'uretere retrocavale, le disectasie della giunzione uretero-vescicale, l'ureterocele, le ostruzioni cervico-uretrali con *trapping*, etc. (figg. 6, 7, 8 e 9).

A proposito delle forme congenite che caratterizzano la cosiddetta « sindrome del giunto pielo-ureterale » non ci sembra inopportuno ricordare come esse siano le più frequenti e le più tipiche da un punto di vista morfologico e clinico. Varie sono le cause responsabili della turba urodinamica, e tra esse, soprattutto, i difetti di orientamento dei fasci muscolari lisci del giunto o l'ipertrofia circoscritta di essi, le valvole mucose, le formazioni fibrose periureterali, i difetti di impianto dell'uretere, etc.

Queste forme assumono un interesse particolare sia per quel che concerne il criterio terapeutico che per le tecniche chirurgiche suggerite per la loro correzione.

Sintomatologia

Non può stabilirsi un quadro clinico unico e caratteristico dell'i., poiché numerose circostanze, come la natura congenita o acquisita della forma, la uni- o bilateralità

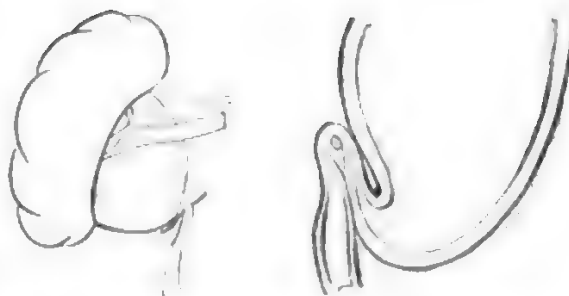


Fig. 8. I. congenita da fascio vascolare anomalo polare inferiore (rappresentazione schematica).

dell'affezione, l'età, il livello dell'ostacolo escretorio, o l'intervento di fattori complicativi intercorrenti (ematuria, infezione, etc.), concorrono a rendere quanto mai complesso il quadro sintomatologico dell'affezione, differente il decorso e diversa l'evoluzione.

Nelle forme acquisite e in talune congenite (da ostruzione cervico-uretrale) spesso i suoi sintomi si confondono con quelli dell'affezione responsabile della turba escretoria, che assumono in tali casi un carattere predominante; pertanto il quadro idronefrotico riveste spesso solo un interesse prevalentemente morfologico di maggiore o minore rilievo.

È nelle forme congenite, in virtù dell'autonomia etiopatogenetica ed evolutiva di cui esse godono, che l'i. si manifesta in genere col profilo clinico tipico e caratteristico.

All'inizio l'affezione può restare anche per lungo tempo

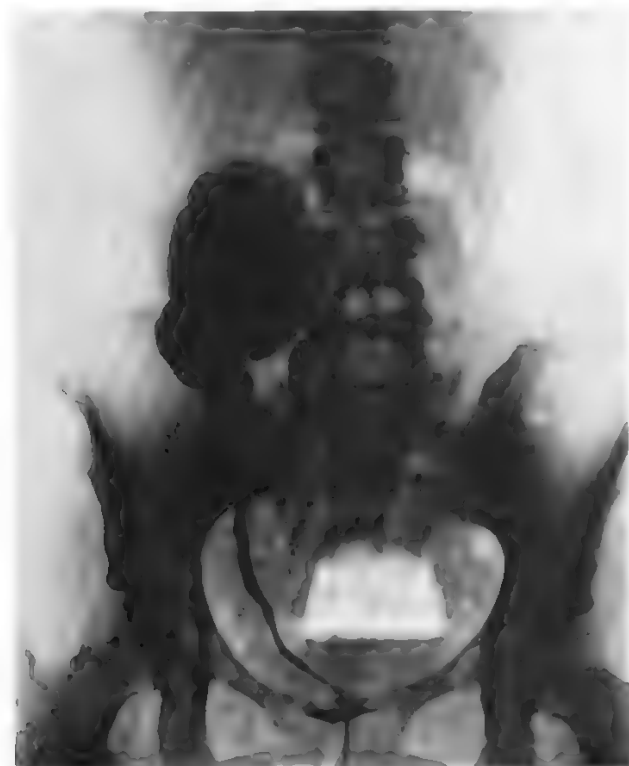


Fig. 7. I. destra da malattia del giunto (pielografia ascendente preoperatoria). (Osservazione Polito).

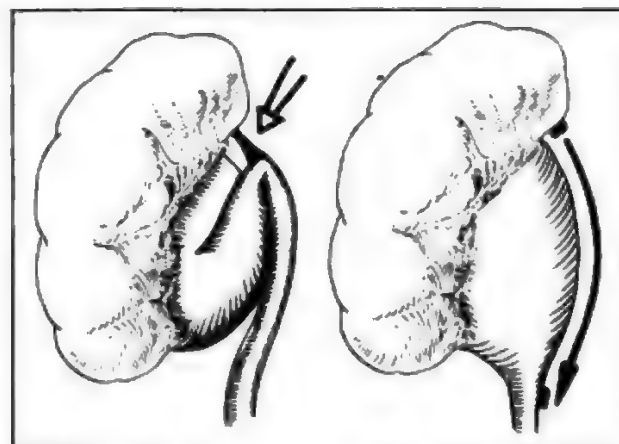


Fig. 9. A sinistra: i. congenita da briglia fibrosa polare superiore retraente il giunto pielo-ureterale. A destra: ripristino della normale morfologia ampollo-ureterale dopo sezione della briglia (rappresentazione schematica). (Da Bishoff).

silente e non di rado la scoperta di essa può avvenire in maniera del tutto fortuita in occasione di un accertamento radiologico eseguito per altri motivi.

Frequentemente l'attenzione sull'apparato urinario è richiamata dalla presenza di un dolore sordo, gravativo, riferito alla regione lombare, che aumenta in posizione eretta, si esacerba dopo affaticamento e/o spesso dopo l'ingestione rapida di bevande. La vera « colica », con dolore violento alla regione lombare e la tipica irradiazione verso l'inguine, il testicolo o il grande labbro corrispondenti, con

difesa muscolare, vomito precoce e febbre, non è rara in queste forme e coincide con una crisi di ritenzione acuta pielocaliciale, che si risolve in un lasso di tempo più o meno ampio con una scarica poliurica abbondante cui segue la remissione completa della sintomatologia.

Spesso una piuria o un'ematuria microscopica persistenti possono essere, specialmente nei bambini, l'unico sintomo della malattia e non di rado tali reperti urinari hanno indotto a lunghi trattamenti farmacologici nell'errata convinzione dell'esistenza di nefrite o cistite.

Talvolta l'ematuria può essere anche cospicua e provocare nello stesso tempo episodi dolorosi violenti per l'impegno di coaguli nella via escretrice.

Nelle forme bilaterali o nei casi di rene unico (congenito o superstito) potranno comparire anche i segni dell'insufficienza renale (anoressia, vomito, anemia, edemi diffusi, etc.).

Diagnosi

I segni di maggiore significato (il dolore lombare gravativo o a tipo di colica, l'ematuria, la poliuria dopo remissione della colica, un'intumescenza teso-elastica in sede renale), se associati, sono inequivocabilmente probativi per la diagnosi.

Nelle forme acquisite, comunque, soprattutto in quelle in cui il quadro clinico sia dominato dai sintomi dell'affezione primitiva, spesso per la discordanza di alcuni reperti obiettivi con la sintomatologia soggettiva, può crearsi non di rado qualche perplessità nell'indirizzo clinico.

Un orientamento più preciso sarà fornito dagli esami radiologici e strumentali, tra i quali si pone in primissimo piano l'urografia. L'indagine contrastografica tradizionale può talvolta non essere sufficiente a documentare il reale aspetto morfologico della lesione per l'eccessiva diluizione del mezzo di contrasto nelle cavità escretrici notevolmente dilatate. Meglio ricorrere, per ovviare a questo inconveniente, all'urografia perfusione potenziata, usando eventualmente l'accorgimento di eseguire dei radiogrammi a distanza anche notevole (3-5 h e oltre) dall'inizio dell'indagine.

Di valido aiuto in non pochi casi si rivelano la scintigrafia e la renografia, soprattutto nell'accertare il grado di funzionalità parenchimale del rene lesa.

Un'altra indagine cui in alcuni casi è opportuno ricorrere è l'angiografia, al fine soprattutto di individuare la presenza di vasi anomali e di stabilire la funzione parenchimale residua.

Anche il calibro dell'arteria renale viene ritenuto da taluni un elemento significativo, soprattutto per la valutazione di un eventuale intervento demolitivo (Idborn, Waide, Costantini, etc.); la riduzione, infatti, del calibro di oltre il 50% sarebbe incompatibile con il recupero funzionale dell'organo.

L'indagine pielografica ascendente, salvo rare eccezioni, non trova precise indicazioni preferenziali ai fini della

diagnosi e non presenta, nei confronti di altre indagini, alcun vantaggio che possa compensare il rischio, molto grave, di infettare la sacca idronefrotica, tanto più deprecabile se l'evenienza si verifica in un rene unico. Può costituire un mezzo di particolare utilità ai fini di una documentazione più dettagliata sulla sede, natura ed entità dell'ostacolo solo nell'immediato periodo preoperatorio.

Trattamento

In linea di massima il primo compito della terapia è quello di rimuovere l'ostacolo al deflusso urinario e di ripristinare normali condizioni urodinamiche nella via escretrice.

Le possibilità attuali di una diagnosi precoce, i mezzi moderni d'esplorazione radiologica, le perfezionate tecniche radioisotopiche e le recenti metodiche di cui disponiamo per una più precisa valutazione della funzionalità renale, ci consentono oggi di adottare in larga misura una terapia chirurgica conservativa (tab. I).

Il criterio demolitore sarà consentito esclusivamente quando costituisca l'unico mezzo per risolvere particolari situazioni critiche e gravi (pionefrosi) o quando l'entità della compromissione funzionale del rene sia tale da farlo ritenere irrecuperabile (tab. II).

È intuitivo come siano numerose le possibilità chirurgiche che si prospettano nel trattamento delle forme di i. di tipo acquisito e come spesso esse si inseriscano nell'ambito di una finalità chirurgica rivolta prioritariamente alla terapia dell'affezione primitiva responsabile della turba escretrice renale.

Ricordiamo, soltanto per esigenze didattiche, come l'intervento, a seconda dei casi, possa consistere, ad es., nella semplice rimozione di un calcolo ostruente (pielo- o ureterolitotomia), nella resezione di un segmento di uretere nei casi di tumori primitivi di esso o di stenosi, nella ureterocistostomia dopo resezione del segmento intramurale dell'uretere per tbc, nell'enucleazione di voluminosi adenomi prostatici, fino all'esecuzione di interventi derivativi più o meno complessi dopo interventi di pelvectomy per forme neoplastiche.

Problema lungamente dibattuto, il cui studio e le varie soluzioni proposte si confondono con la storia e l'evoluzione dell'urologia di questo secolo, è quello relativo al trattamento dell'i. congenita di più frequente osservazione, quale è quella da ostacolo a livello della giunzione pieloureterale.

La chirurgia plastica conservativa di questa sindrome ha trovato ogni legittimo riconoscimento soltanto all'indomani della II guerra mondiale, assumendo ben presto un ruolo di primissimo piano nella terapia.

Condividendo in pieno tale orientamento e al lume dell'esperienza acquisita riteniamo che questa, per quanto riguarda i risultati, abbia soddisfatto completamente le aspettative. Ma ai fini pratici bisogna rilevare come esistano

TAB. I. ELEMENTI DI INDICAZIONE
ALLA TERAPIA CHIRURGICA CONSERVATIVA

- 1) Funzionalità renale non eccessivamente compromessa.
- 2) Età giovanile del paziente.
- 3) Precarietà del rene adelfo.
- 4) Complicanze settiche reversibili.
- 5) Condizioni di rene unico.

TAB. II. ELEMENTI DI INDICAZIONE
ALLA TERAPIA CHIRURGICA DEMOLITIVA

- 1) Funzione renale fortemente compromessa o esclusa.
- 2) Età avanzata del paziente.
- 3) Complicanze settiche irreversibili con grave rischio per la vita.
- 4) Insuccesso di precedente intervento conservativo.

alcuni aspetti fondamentali di questa chirurgia che occorre valutare attentamente e che condizionano senza dubbio il successo, e cioè l'indicazione operatoria nelle varie forme, il momento più adatto e la tecnica più adeguata per l'intervento.

Ogni caso infatti esige un'attenzione particolare, al fine di evitare, nei limiti del possibile, i cattivi risultati e gli insuccessi. Siamo quindi tutti convinti che nelle forme unilaterali, con dilatazioni di lieve entità e sintomatologia modesta, l'indicazione all'intervento sarà eventualmente posta dalle caratteristiche evolutive della lesione, che occorrerà controllare e precisare con esami radiologici periodici e programmati ad intervalli regolari nel tempo. Non v'è dubbio che in taluni di questi casi l'astensione chirurgica potrà essere perseguita lungamente e, talvolta, anche definitivamente.

L'intervento sarà senza indugi indicato nei casi con dilatazione notevole e danno renale secondario, oppure nelle forme con sintomatologia intensa o infine in presenza di complicazioni associate (calcolosi, infezione).

Nelle forme bilaterali, con notevole dilatazione dei due reni e danno funzionale marcato, s'impone un duplice intervento, in un lasso di tempo più o meno ravvicinato, dando la precedenza al lato maggiormente colpito. Ugualmente senza indugi è prescritto l'intervento nei casi in cui l'i. è più marcata da un lato e più lieve dall'altro, al fine di non correre il rischio che un improvviso aggravamento del lato con maggiore dilatazione possa sollecitare il lato in migliori condizioni a un sovraccarico funzionale con inevitabile aggravamento della sua capacità escretoria.

Un problema particolare, che occorre sottolineare anche in questa sede, è quello relativo al come comportarsi di fronte ad un vaso anomalo. L'orientamento attuale è conservatore ad oltranza. In effetti, nei pochi casi in cui il vaso anomalo è la causa unica e determinante della turba escretoria, è possibile praticare con successo una semplice uretero-pielolisi con raddrizzamento del sifone costituitosi sulla via escrettrice angolata; in tutte le altre condizioni è indispensabile effettuare sempre una

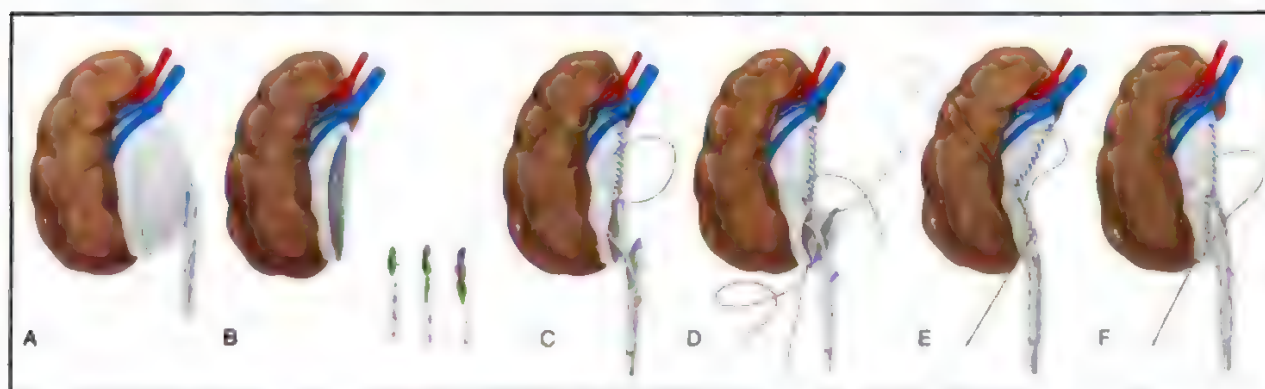


Fig. 10. Rappresentazione schematica di operazione di Anderson-Hynes. Tempi principali dell'intervento di resezione pielo-giuntale e plastica ampollo-ureterale declive.



Fig. 11. I. congenita da malattia del giunto pielo-ureterale con vaso anomalo (sequenze operatorie di una resezione ampollo-ureterale con successiva plastica pielo-ureterale declive secondo Anderson-Hynes): 1) situazione preoperatoria; è bene evidente il vaso anomalo; 2) s'inizia la resezione dell'ampolla sulla parete anteriore; 3) si continua la resezione sulla parete ampollare posteriore; 4) l'ampolla è completamente sezionata; 5) primi punti tra ampolla e uretere; 6) la plastica è terminata. (Osservazione Polito).

TAB. III. TERAPIA DEI DIFETTI DELLA GIUNZIONE
PIELO-URETERALE
Il problema delle idronefrosi giganti

Motivi di difficoltà

- 1) La maggiore frequenza nell'età infantile.
- 2) L'eventuale bilateralità.
- 3) L'utilizzazione di tessuti inidonei per atonia e sclerosi.
- 4) L'accensione di focolai di sepsi spesso indomabili.
- 5) L'associazione con calcolosi secondaria.
- 6) L'associazione con note di insufficienza renale.

Soluzioni possibili

- a) Plastica pielo-ureterale.
- b) Derivazione temporanea o definitiva.
- c) Plastica di sostituzione con ansa intestinale.
- d) Demolizione.

resezione plastica pielo-ureterale rispettando il vaso anomalo. Si potrà essere indotti alla sezione di quest'ultimo solo quando si tratti di vasi molto sottili, quando cioè si sia sicuri di non provocare delle alterazioni ischemiche che altrimenti obbligherebbero alla resezione del territorio parenchimale tributario: d'altronde, dopo la resezione dell'ampolla e del giunto, è sempre possibile fare assumere al neo-giunto una posizione ideale nei confronti del vaso anomalo, antepoendolo o retroponendolo ad esso in maniera che quest'ultimo non venga più ad esercitare alcuna compressione sulla via escrettrice.

Per quanto concerne la tecnica, alla luce della più recente esperienza, si è ormai convinti come l'intervento più opportuno per assicurare la correzione completa e duratura del difetto anatomofunzionale della giunzione pielo-ureterale consista nella rimozione delle strutture patologiche e nel ristabilire la continuità della via escrettrice con una nuova anastomosi pielo-ureterale. Di conseguenza, il procedimento che oggi viene preferito è la resezione pielo-ureterale secondo Anderson-Hynes, seguita da una plastica dell'ampolla e dell'uretere. Le finalità garantite da questo intervento possono così schematizzarsi:

- 1) riduzione dell'ampolla, dilatata e spesso a pareti profondamente alterate;
- 2) asportazione del giunto, ristretto e funzionalmente insufficiente;
- 3) realizzazione di un neo-giunto in posizione declive e ristabilimento d'una attività dinamica pielo-ureterale molto vicina alla norma.

Una situazione particolare è quella rappresentata dall'i. gigante, per la quale, in rapporto a particolari motivi che le giustificano, possono prevedersi diverse soluzioni chirurgiche di correzione (tab. III).

Bibliografia

- Altschul R., Fedor S., *Am. Heart J.*, 1963, 46, 291.
 Bracci U., Polito M., *J. Urol. (Paris)*, 1969, 75, 701.
 Campbell M. F., Harrison J. H., *Urology*, 1970, Saunders, Philadelphia.
 Hinman F., *Surgery*, 1945, 17, 816.
 Hinman F., *Principles and Practice of Urology*, 1955, Saunders, Philadelphia.
 Johnston J. H., Kathel B. L., *Br. J. Urol.*, 1972, 44, 320.
 Le Guillon M., Jardin A., *Hydronephrose*, in *Rein, III, Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1976, Ed. Techniques, Paris.
 Murnaghan G. F., *J. R. Coll. Surg.*, 1959, 4, 57.
 Schirmer H., Murphy G. et al., *J. Urol.*, 1967, 97, 1000.
 Williams D. L., *Urology in Childhood*, in *Encyclopedia of Urology*, XV, 1958, Springer, Berlin.
 Young J. D., Kiser W. S., *J. Urol.*, 1965, 94, 101.

MARIO POLITO

IDROPE

F. *hydrops*; - i. *hydropsia*. - T. *Hydrops*. - s. *hidropesia*.

È un vecchio termine, caduto ormai in disuso, col quale si designava, da alcuni, la raccolta di liquido sia nei tessuti che nelle cavità sierose, da altri solo in queste ultime. Per i primi, dunque, idrope era sinonimo di edema (v.), per gli altri, invece, stava ad indicare la contemporanea associazione di ascite, idrotorace, idrocele, etc.

Quando la raccolta di liquido era diffusa alle varie cavità, si parlava anche di i. *universale* o *idropisia* (v.).

Il termine i. viene peraltro ancor oggi adoperato nel linguaggio clinico corrente per indicare le raccolte liquide, asettiche, che si formano in corso di affezioni a carico delle vie biliari: i. *della colecisti* (v. COLECISTITE; COLELITIASI).

Per l'i. *fetoplacentare*: v. ANASARCA FETOPLACENTARE (I, 1622); EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453).

RED.

IDROPISIA

F. *hydropisie*. - i. *dropsy*. - T. *Hydropsie*; *Wassersucht*. - s. *hidropesia*.

Idropisia, o *idrope universale*, è un vecchio termine, non più usato da tempo, col quale si indicava la presenza di liquido nelle varie cavità sierose. Esso è stato sostituito dalla parola *anasarca* (v.).

V. anche: EDEMA (V, 802).

RED.

IDROSADENITE

F. *hydrosadenite*. - i. *hydrosadenitis*. - T. *Hydrosadenitis*; *Schweissdrüsenabszess*. - s. *hidrosadenitis*.

Velpeau aveva dato il nome di *ascesso tuberoso* a questa affezione che, nel 1854, Verneuil riconobbe come un'infezione delle ghiandole sudoripare, chiamandola idrosadenite.

Etiologia e patogenesi

Cause predisponenti possono essere la scarsa pulizia, la sudorazione intensa, irritazioni cutanee varie, la scabbia, l'eczema scorroico, la pitiriasi rosea di Gybert. Tra le malattie generali, le discrasie: prima fra tutte il diabete.

Il germe responsabile dell'affezione è, nella grande maggioranza dei casi, lo stafilococco aureo.

L'affezione è più frequente nelle donne.

Anatomia patologica

La sede più frequente è la regione ascellare, ma può presentarsi anche alla regione perianale, attorno ai genitali esterni, all'areola mammaria, generalmente dove sono più numerose le ghiandole sudoripare e dove è più facile il ristagno delle secrezioni.

All'inizio l'affezione si manifesta come un noduletto di forma sferica, grande quanto un pisello o una nocciola, duro-elastico, situato profondamente nel sottocutaneo.

Nella fase colliquativa contiene pus denso, cremoso, privo di cencio necrotico, il che lo fa differenziare dal foruncolo.

Data, infatti, la sede sottodermica della ghiandola, questa è circondata da connettivo lasso che ne permette liberamente l'aumento di volume, contrariamente al foruncolo che, sviluppandosi nel derma, viene strozzato dal connettivo fibroso che ivi forma fessure strette e anelastiche. Ne deriva la necrosi con produzione del cencio e la caratteristica sporgenza conica. L'infezione può colpire una sola ghiandola o un gruppo di ghiandole, della stessa regione o di regioni diverse. L'evoluzione è verso la fusione purulenta, con avanzamento del processo verso la superficie cutanea e apertura all'esterno. Nei casi di polidrosadenite ogni elemento può evolvere per suo

conto, o si può avere una confluenza del processo. Come esito si può avere: la regressione della flogosi allo stato infiltrativo con *restitutio ad integrum*; la cicatrizzazione in seguito a svuotamento, spontaneo o terapeutico, della cavità ascessuale; la fistolizzazione (rara), oppure l'apparente regressione per attenuazione dei germi e successiva riacutizzazione (forme recidivanti).

Sintomatologia

L'affezione si manifesta in un primo tempo come un nodulo rotondo, duroelastico, leggermente doloroso, situato nel sottocutaneo, scorrevole sui piani sottostanti aderente alla pelle solo in un punto limitato. Non è visibile il pelo al centro, caratteristico del foruncolo che, come è noto, è l'infiammazione dell'apparato pilosebaceo.

La cute sovrastante è normale o lievemente arrossata e edematosa.

Col progredire del processo il nodulo diviene fisso, molto doloroso, i tessuti circostanti s'infiltrano, la cute che lo ricopre diventa rossa. Successivamente si comincia ad avvertire fluttuazione, la cute si assottiglia, diviene cianotica e, quando il pus ha esito spontaneo, si necrotizza e si apre lasciando vuotare il contenuto dell'ascesso. In genere non si accompagnano fenomeni generali, tranne un lieve senso di malessere. La febbre, in caso sia presente, è sempre moderata.

Complicazioni

Le complicazioni sono rare, essendo l'affezione benigna. Data la sua sede sottocutanea, si può avere la formazione di un flemmone sottocutaneo per propagazione del processo per continuità.

Verneuil ha segnalato la possibilità della fistolizzazione per apertura insufficiente dell'ascesso, non eccezionale alla regione perianale.

Decorso

L'i. in genere risolve in 10-15 giorni, se non sia fatta regredire con terapia adatta, o non regredisca spontaneamente.

Diagnosi

La diagnosi non è difficile, se si tengono presenti la sede e i caratteri differenziali con il foruncolo e, nei casi di polidrosadenite, con il favo. Ma queste ultime affezioni sono a sede più superficiale, intradermica, portano un'infiammazione diffusa alla cute circostante, vanno incontro a necrosi, con formazione del caratteristico cencio immerso nel pus. Il foruncolo ha forma conica mentre nell'i. il nodulo è rotondeggiante. Alla sommità del foruncolo, o dei vari foruncoli che formano il favo, si nota sempre la presenza di un pelo o del suo follicolo.

Terapia

Per la profilassi si raccomanda la pulizia accurata della regione e lavaggi frequenti con soluzioni che riducano l'eccessiva traspirazione.

Nella fase dell'infiltrazione è di grande efficacia il trattamento con antibiotici a più o meno largo spettro d'azione, a seconda del tipo di germe e della sua sensibilità al trattamento stesso, saggiata eventualmente con l'antibiogramma. Utile anche la somministrazione di sulfamidici a basso dosaggio.

Localmente si possono fare impacchi di alcol o applicazioni di pomate antibiotiche. Si possono anche praticare infiltrazioni di antibiotici nei tessuti attorno al nodulo. Quando è avvenuta la fusione purulenta, vi è chi

consiglia il tentativo di aspirazione del pus con immisione di antibiotici nella cavità residua. Secondo la maggioranza dei chirurghi non vale la pena di perdere tempo in un trattamento lungo e doloroso ed è meglio ricorrere subito all'incisione. È sufficiente un'incisione piccola, poiché non vi sono detriti di tessuti necrotici da eliminare.

In caso di forme recidivanti o persistenti giovano le cure generali, la correzione di eventuali stati discrasici, l'uso di vaccini (polivalenti) o meglio di autovaccini. Se si è isolato lo stafilococco puro può giovare l'anatossina stafilococcica.

Nelle forme che vanno incontro a risoluzione incompleta, con persistenza di nodosità, si consiglia la roentgenterapia a dosi antiflogistiche (600 r complessivamente, in 2-3 sedute).

Qualora si formi una fistola, si praticherà l'escissione della ghiandola, asportando una losanga di cute attorno alla fistola stessa e chiudendo, se possibile, per prima, sotto copertura di antibiotico-terapia.

V. anche: SUDORIPARE GHIANDOLE.

FRANCESCO MATRONOLA

IDROSALPINGE

F. *hydrosalpinx*. - I. *hydrosalpinx*. - T. *Hydrosalpinx*. - S. *hydrosalpinx*.

Affezione delle salpingi, conseguente prevalentemente a processi infiammatori, caratterizzata dalla distensione della tuba per presenza di un liquido chiaro e limpido, e causata da occlusione ad una delle sue estremità o in altre parti del suo decorso.

V. ANNESSI UTERINI (II, 27).

RED.

IDROSSIBUTIRRATODEIDROGENASI

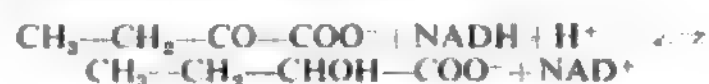
F. *hydroxybutyrate-deshydrogénase*. - I. *hydroxybutyrate dehydrogenase*. - T. *Hydroxybutyrate dehydrase*. - S. *hidroxi-butirato dehydrogenasa*.

La lattatodeidrogenasi (EC 1.1.1.27) si è dimostrata capace di catalizzare l'ossidazione di numerosi α -idrossiacidi e α -chetoacidi. Uno dei suoi isoenzimi (lattatodeidrogenasi I, LAD₁) ha un'attività particolarmente elevata sul 2-oxobutirrato rispetto agli altri isoenzimi e in particolare del LAD₅ e questa caratteristica è stata denominata «attività α -idrossibutirrato-deidrogenasica [HBD]». È corretto pertanto parlare di «test della idrossibutirrato-deidrogenasi» perché in realtà non si tratta di un enzima autonomo, bensì di una frazione della lattatodeidrogenasi (la i. non appare nella classificazione degli enzimi proposta dalla IUPAC-IUB [v. ENZIMI]). Questo test comunque è importante in diagnostica, perché consente una netta discriminazione fra l'isoenzima-cuore (LAD₁) e quello fegato (LAD₅) eventualmente presenti nel plasma umano. In pratica, si osserva un'elevazione della i. nei casi in cui l'aumento della LAD nel plasma sia dovuto alla presenza preponderante dell'isoenzima I.

La i. (così definita, come si è detto, solo per convenzione, in quanto che si tratta della frazione elettroforeticamente più mobile della lattatodeidrogenasi), è presente nei tessuti dove fisiologicamente prevale il metabolismo ossidativo (in particolare nel muscolo cardiaco), è fortemente inibita dal piruvato in eccesso, mentre non è sensibile a concentrazioni di urea capaci di inibire la frazione LAD₅ (prevalente nel tessuto epatico); anche il calore agisce selettivamente inibendo più intensamente la frazione LAD₅ rispetto alla LAD₁ (che è stabile a 65 °C).

La frazione della LAD denominata HBD catalizza

reazioni, come si è detto, del tipo:



con equilibrio di reazione spostato verso destra. Su questo principio si basa il più comune metodo di determinazione in laboratorio.

Nel siero umano normale l'attività HBD rappresenta ca. il 20% dell'intera attività lattatodeidrogenasica (la frazione principale è la LAD₁ che rappresenta ca. il 50%). Di HBD (LAD₁) è ricco in particolare il tessuto miocardico ed è pertanto durante l'infarto cardiaco che si riversa nel plasma la maggior quantità di enzima.

I valori 'normali' per il plasma umano normale negli adulti variano fra le 50 e le 140 U./l a 25 °C; a 30 °C fra le 90 e le 210, e a 37 °C fra le 155 e le 325. Nei bambini i valori sono più elevati di ca. il 25%.

Metodi di determinazione

L'attività HBD può essere determinata in laboratorio con metodi e con substrati diversi: determinazione spettrofotometrica del NADH usando come substrato il 2-oxobutirrato, il L-idrossibutirrato o il DL-idrossibutirrato; utilizzando come substrato il 2-oxobutirrato, determinazione colorimetrica del substrato che non è stato ridotto previa reazione di questo con la 2,4-dinitrofenilidrazina.

Descriviamo in modo particolareggiato il metodo che secondo la nostra esperienza è risultato quello che dà maggiore affidamento. Con gli opportuni aggiustamenti esso è adattabile alle apparecchiature automatizzate. Nella reazione catalizzata dalla HBD sopra riportata, l'equilibrio è spostato verso destra. La misura dell'attività enzimatica, proporzionale all'ossidazione del NADH, si ottiene determinando la variazione di assorbanza per min a 340 nm (o a 334 o a 365).

Reattivi. 1) Tampone fosfato, 53 mmoli/l a pH 7,4; 2) soluzione di 2-oxobutirrato, 3,2 mmoli/l in tampone fosfato; 3) soluzione di NADH, 5,8 mmoli/l in tampone fosfato. Le prime due soluzioni si conservano almeno 3 mesi a 0-4 °C; la soluzione di NADH va preparata giornalmente. Esistono confezioni commerciali di reattivi già pronti per l'uso. Le concentrazioni dei reagenti nel volume finale di reazione (3,2 ml) sono: tampone, 50 mmoli/l; 2-oxobutirrato, 3 mmoli/l; NADH, 0,18 mmoli/l (valori del metodo ottimizzato).

Campione: adoperare siero o plasma raccolto solo con EDTA o eparina. È importante evitare l'emolisi (gli eritrociti contengono ca. 100 volte più LAD del siero). La stabilità dell'enzima è molto alta: in congelatore supera i 6 mesi.

Procedimento. - Pipettare in una provetta di reazione 3 ml di soluzione tampone-substrato e 0,1 ml di soluzione di NADH. Termostatare alla temperatura prescelta (ad es. 30 °C), trasferire il contenuto in una cuvetta spettrofotometrica a cammino ottico di 1 cm. La reazione viene iniziata dall'aggiunta di 0,1 ml del campione in esame. Si legge l'assorbanza alla lunghezza d'onda prescelta (ad es. 340 nm), ogni min, per 3 min. La registrazione grafica è preferibile. Si calcola la differenza di assorbanza per min ($\Delta A/\text{min}$). L'attività enzimatica dell'HBD espressa in U./l (data dalle mmoli di NADH ossidate/min/l) si ricava dal prodotto:

$$\Delta A/\text{min} \times \frac{3,2 \cdot 1000}{0,1 \cdot 6,22}$$

dove 3,2 rappresenta il volume finale di reazione in ml; 0,1 rappresenta il volume del campione in ml; 6,22 è l'assorbanza (a 340 nm) di una soluzione di NADH alla concentrazione di 1 $\mu\text{mole/ml}$. Per attività enzimatiche molto elevate può essere necessario diluire il siero con il tampone. Il coefficiente di variazione percentuale del metodo (precisione fra le serie) è stato trovato intorno al 5%. Il metodo per l'HBD (LAD₁) può essere definito «selettivo», più che specifico.

Significato diagnostico

La determinazione di questo isoenzima della LAD chiamato HBD viene essenzialmente attuata in diagnostica cardiologica, in particolare nell'infarto del miocardio. Sono stati dimostrati però aumenti significativi anche nella distrofia muscolare progressiva, nell'anemia megaloblastica, nelle leucemie e in molti tumori con diffusione metastatica. Nelle epatiti virali acute gli aumenti di HBD sono meno marcati di quelli della LAD; nelle cirrosi e negli itteri ostruttivi i valori sono entro la norma.

Nel corso di infarto miocardico l'HBD è invariabilmente aumentata. Gli aumenti si manifestano nel plasma ca. 12 h dopo l'inizio della necrosi e raggiungono il picco massimo fra le 48 e le 72 h seguenti. La persistenza di valori patologici è di 10-15 giorni.

Valori elevati si possono riscontrare in corso di miocardite, di pericardite e di febbre reumatica e nella grande chirurgia cardiaca; mai nell'angor, nell'insufficienza coronarica e raramente nello scompenso congestizio di cuore e nell'infarto polmonare.

L'HBD ha il più ampio potere discriminante, fra gli enzimi cardiaci, dopo la creatinfosfochinasi (CPK); tuttavia, valutata sulla base di una casistica (che fra l'altro è la più frequente) in cui vi sia sovrapposizione di dati enzimatici fra infarto e non infarto, l'HBD vede diminuire questo suo alto valore predittivo, mentre assume importanza decisiva, accanto all'isoenzima MB della CPK, il comportamento degli isoenzimi 1 e 2 della lattatodeidrogenasi («inversione» del loro comportamento quantitativo). La determinazione dell'HBD resta comunque un efficace strumento diagnostico per i casi di infarto del miocardio, soprattutto per la semplicità di esecuzione e per l'affidabilità nelle urgenze; per una diagnosi di certezza è però indispensabile ricorrere al frazionamento isoenzimatico della CPK e della LAD.

Bibliografia

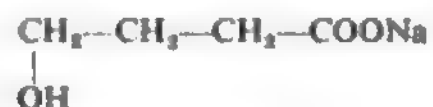
- Galen R. S., Reiffel J. A., Gambino S. R., *J.A.M.A.*, 1975, 232, 145.
 King J., LDH₁ («2-Hydroxybutyrate Dehydrogenase») - *Colorimetric Assay*, in Bergmeyer H. U., *Methods of Enzymatic Analysis*, II, 1974, Academic Press, New York.
 McQueen M. J., King J., *Enzyme*, 1971, 12, 523.
 Plummer D. T., Elliot B. A. et al., *Biochem. J.*, 1963, 87, 416.
 Rosalki S. B., Wilkinson J. H., *Nature*, 1960, 188, 110.
 Rosalki S. B., Wilkinson J. H., *J.A.M.A.*, 1964, 189, 61.
 Wilkinson J. H., LDH₁ («2-Hydroxybutyrate Dehydrogenase») - *UV Assay*, in Bergmeyer H. U., *Methods of Enzymatic Analysis*, II, 1974, Academic Press, New York.

ANGELO BURLINA

γ -IDROSSIBUTIRRATO DI SODIO

F. γ -hydroxybutyrate de sodium. - t. sodium- γ -hydroxybutyrate. - T. Natrium- γ -hydroxybutyrat. - s. γ -hidroxibutirado de sodio.

Il γ -idrossibutirrato di sodio (sin. 4-idrossibutirrato di Na, ossibato di Na), abbreviato correntemente con la sigla GHBNa, ha formula di struttura



■ formula molecolare: C₄H₇NaO₃, p. m. = 126,09.

Si presenta come polvere bianca fortemente igroscopica. Allo stato libero si trova in forma lattamica, mentre sotto forma di sale sodico l'anello lattamico si apre (cfr. formula). Recentemente l'ac. γ -idrossibutirrico è stato ritrovato nel cervello dei mammiferi come prodotto di metabolizzazione dell'ac. γ -aminobutirrico. Il GHBNa

supera la barriera ematoencefalica e non dà luogo alla formazione di corpi chetonici. Negli animali di laboratorio la somministrazione di GHBNa provoca uno stato che, a seconda della dose, va dalla sedazione al sonno. L'elettroencefalogramma mostra la comparsa di onde lente e *spikes* a livello delle aree corticali e sottocorticali. La funzionalità degli apparati cardiocircolatorio, respiratorio, epatico e renale non viene alterata. A livello metabolico si registra una lieve iperglicemia e una transitoria ipopotassiemia riferibile ad un aumentato ingresso di potassio nei compartimenti intracellulari.

Sulla base dei risultati sperimentali, il GHBNa è stato introdotto in clinica da Laborit (1969) per l'induzione dell'anestesia, come complemento per la neuroleptoanalgesia (v.) in interventi di breve durata e nel travaglio di parto. La somministrazione di 50-70 mg/kg endovena di GHBNa provoca uno stato simile al sonno dopo 10 min, la sua durata è di ca. 90 min, il risveglio è brusco e il ritorno allo stato di coscienza è completo. Il GHBNa potenzia l'effetto degli anestetici generali consentendo una diminuzione del dosaggio di questi ultimi. Nonostante ciò l'uso del GHBNa in anestesia è stato abbandonato a causa del lungo periodo di latenza.

Bibliografia

Laborit H., *Neurophysiologie: aspects métaboliques et pharmacologiques*, 1969, Masson, Paris.

MARINO MASSOTTI

β-IDROSSIBUTIRRICO ACIDO

Sin.: ac. 2-idrossibutanoico. - *F.* *acide β-hydroxybutyrique*. - *I.* *β-hydroxybutyric acid*. - *T.* *β-Hydroxybutyriksäure*. - *S.* *ácido β-hidroxibutirico*.

È un ac. monocarbossilico cui spetta la seguente formula di struttura:



Formula molecolare: $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$; p. m. 104,10.

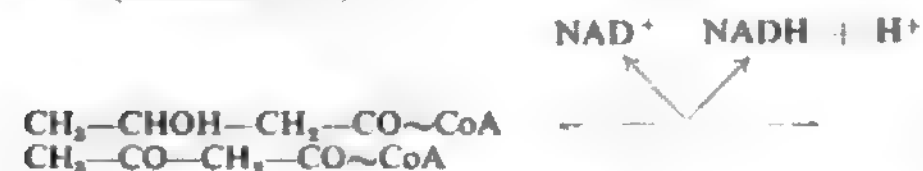
L'asimmetria dell'atomo di C in posizione β rende ragione dell'esistenza di due stereoisomeri, le forme L e D, otticamente attivi, nonché della sua forma racemica.

La forma D *levogira*, cui è legato un considerevole interesse biologico, si presenta sotto forma di cristalli monoclini, igroscopici, solubili in acqua, alcol, etere, insolubili in benzene ($[\alpha]_D^{25} = -24,5^\circ$; p.f. $+45,5^\circ \div 48^\circ\text{C}$); essa è presente, in tracce, nel sangue e nei tessuti degli organismi animali, in condizioni fisiologiche, e nelle loro urine in particolari condizioni patologiche. La forma L *destrogira*, costituita da cristalli solubili in acqua, alcol, etere ($[\alpha]_D^{10} = +24,3^\circ$), è stata ottenuta per azione di *Aspergillus griseus* sul composto racemico (sostanza sciropposa, igroscopica, solubile in acqua, alcol, etere).

L'ac. β-i. (e più precisamente la sua forma D *levogira*) entra a far parte del gruppo dei cosiddetti *corpi chetonici* (v. ACETONICI CORPI) derivanti prevalentemente dal metabolismo dei lipidi.

L'ac. β-i. sotto forma di idrossibutirilCoA, compare nel processo demolitivo di β-ossidazione degli acidi grassi (v. LIPIDI).

Si forma, prevalentemente nel fegato, dall'ac. acetacetico (acetacetilCoA):



In condizioni metaboliche normali l'ac. β-i. è presente solo in tracce nel sangue e nei tessuti di organismi animali.

Concentrazioni elevate di ac. β-i. si riscontrano soltanto

in particolari condizioni metaboliche, quali si verificano nei casi in cui si realizzi un insufficiente metabolismo glicidico o una eccessiva metabolizzazione dei grassi (v. CHETOGENESI E CHETOLISI). Ciò può determinarsi in seguito a esaurimento delle riserve di glicogeno epatico (digiuno) o quando sia alterata la capacità del fegato a metabolizzare glicogeno (diabete, intossicazione da cloroformio, da tetracloruro di carbonio, da fosforo, etc.) o, infine, quando la dieta alimentare sia costituita in prevalenza da grassi. L'accumulo dei corpi chetonici, quale si realizza nei suddetti casi, conduce a un'eliminazione urinaria notevole di ac. β-i.; questa, specialmente nel diabete, può raggiungere valori molto elevati (fino a 50 - 150 g nelle 24 h), che esprimono fino al 60 - 80% della quota totale dei corpi chetonici eliminati per via renale.

È stato recentemente dimostrato, in studi condotti su animali da esperimento, che il cervello adatta prontamente i corpi chetonici, in particolare l'ac. β-i., come fonte di energia sostitutiva, durante il digiuno.

L'ac. β-i. non rivela aspetti farmacologici di particolare interesse o di certa utilità terapeutica; la conoscenza che nelle urine acide può agire come blando antisettico, si da far ritenere utile l'attuazione di diete chetogenetiche in casi di infezioni delle vie urinarie, non sembra potersi tradurre in un'applicazione terapeutica di sicura e costante efficacia e scevra di inconvenienti.

Per la determinazione ed il significato dell'ac. β-i. in chimica clinica v. CHETONEMIA.

Bibliografia

Cantarrow A., Schepartz B., *Biochemistry*, 1967, 4 ed., Saunders, Philadelphia.

GINO MORISI

IDROSSICOBALAMINA (COBAMAMIDE): v. VITAMINE.

17-IDROSSICORTICOIDI: v. STEROIDI.

6-IDROSSIDOPAMINA: v. DOPA E DOPAMINA (V, 581).

IDROSSILAMINA

Sin.: ossiammoniaca. - *F.* *hydroxylamine*. - *I.* *hydroxylamine*. - *T.* *Hydroxylamin*. - *S.* *hidroxilamina*.

Derivato idrossilato dell'ammoniaca (v.). Formula: NH_2OH ; p. m. 33,03; d. 1,204; p. f. $+32^\circ\text{C}$. Cristalli romboedrici, igroscopici, incolore e inodori, solubili in acqua e alcol. La sostanza e le sue soluzioni acquose sono assai instabili; ad alta temperatura la decomposizione avviene con esplosione.

L'idrossilamina è una base debole; può aggiungere gli acidi formando sali (ad es., il *cloridrato di i.*: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$), abbastanza stabili, i quali possono essere considerati *sali di idrossilammonio*, costituiti dall'anione dell'acido, e dal catione *idrossilammonio* (NH_2OH^+). L'i. è un energico riducente: riduce l'ossido rameico, in soluzione alcalina, ad ossido rameoso; il cloruro mercurico a cloruro mercurioso; il nitrato di Ag ad argento metallico; etc.

Su alcuni composti può, invece, esplicare azione ossidante riducendosi ad ammoniaca: in soluzione alcalina, ad es., ossida i sali ferrosi a ferrici.

L'i. è un reattivo delle *aldeidi* e dei *chetoni*: con il gruppo carbolinico ($=\text{CO}$) di questi composti essa reagisce formando le *ossime*, rispettivamente aldossime ($\text{RHC}=\text{N}-\text{OH}$) e chetossime ($\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{OH}$).

Dall'i., per sostituzione degli atomi di idrogeno con gruppi alchilici o arilici, derivano le *idrossilamine sostituite* (*alifatiche* o *aromatiche*).

IDROSSILAMINA

L'i. trova impiego industriale in un processo di preparazione del nylon e, in quantità minori, per la preparazione di derivati organici ■ come agente riducente (ad es. per distruggere i catalizzatori a base di perossido usati nelle polimerizzazioni). Uno dei metodi di preparazione industriale dell'i. si basa sulla riduzione dei nitriti mediante anidride solforosa.

Nell'organismo si decompone con formazione di *nitriti* (v.) e di *ammonio* (v. AMMONIACA); a questi prodotti deve essere in gran parte attribuito l'effetto tossico della sostanza (azione metemoglobinizzante, convulsivante, etc.).

RED.

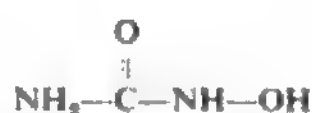
IDROSSILISINA: v. LISINA.

IDROSSIPROLINA: v. PROLINA E IDROSSIPROLINA.

IDROSSIUREA

F. *hydroxyurée*. - I. *hydroxyurea*. - T. *Hydroxyurea*. - S. *hidroxiurea*.

L'idrossiurea è una sostanza incolore, cristallina, prontamente solubile in acqua, appartenente al gruppo dei derivati delle idrossilamine, la cui formula di struttura è la seguente:



La sostanza è stata sintetizzata nel 1869 da Dresler e Stein. Rosenthal e coll. nel 1928 segnarono per primi che il farmaco, somministrato nei conigli a dosi piuttosto alte, provocava megaloblastosi, anemia e leucopenia. Nei ratti la sostanza è risultata tossica per le cellule dell'epitelio intestinale, del midollo osseo e degli organi linfatici (Philips *et al.*, 1964). È stato anche riscontrato che l'i. esercita un'azione inibitrice sull'accrescimento in coltura delle cellule di mammiferi e sulla proliferazione di cellule leucemiche e tumorali nei roditori e nell'uomo (Stearns *et al.*, 1963; Thurman *et al.*, 1963); è stato infine segnalato un'effetto teratogenico sugli embrioni di ratti e di polli.

Circa il suo meccanismo d'azione, numerose ricerche hanno dimostrato che essa interferisce con la sintesi del DNA o, secondo alcuni AA., con la sintesi *ex novo* di sostanze pirimidiniche. Essa induce alterazioni cario-logiche nelle cellule di embrioni di topo ■ di criceto. Nelle cellule HeLa l'i. inibisce l'incorporazione di timidina nel DNA senza interferire con l'incorporazione di uridina e leucina nell'RNA e nelle proteine (Young *et al.*, 1964). Così pure, nelle cellule del tessuto epatico di ratto in via di rigenerazione, ricerche autoradiografiche e biochimiche hanno dimostrato che una singola dose di i. inibisce rapidamente l'incorporazione di timidina-¹⁴C e fosforo-³²P, senza influire minimamente sulla sintesi e sui profili sedimentimetrici dell'RNA (Schwartz *et al.*, 1965).

Per quanto riguarda le applicazioni terapeutiche della sostanza nell'uomo, si è osservato che essa non ha alcun effetto o tutt'al più dimostra un'attività molto scarsa sulla maggior parte dei tumori solidi, compresi quelli del sistema linfatico e reticoloendoteliale. Nelle leucemie acute e croniche gli effetti più significativi sono stati segnalati in casi di leucemia mieloide cronica (Krakoff *et al.*, 1963; Quaglino *et al.*, 1966).

I risultati ottenuti in quest'ultima emopatia sistemica

depongono per una spiccata ed elettiva azione sulle cellule della serie granuloblastica, mentre alle dosi terapeutiche impiegate ha uno scarso effetto sul tessuto eritroblastico e megacarioblastico. Le remissioni indotte dall'i. sono di durata più breve di quelle ottenibili con il busulfano, per cui il trattamento deve essere continuato indefinitamente; infatti, non appena si sospende la somministrazione del farmaco, il livello dei globuli bianchi ritorna rapidamente ai valori di partenza. Gli effetti collaterali, conseguenti all'impiego prolungato del farmaco, sono minimi e consistono per lo più nella comparsa, a livello del midollo osseo, di alterazioni morfologiche di tipo macromegaloblastico. La sostanza è inefficace nella crisi blastica della leucemia mieloide cronica e nelle forme subacute. Tuttavia, la sua grande maneggevolezza, la scarsa tossicità e l'effetto quasi nullo sul tessuto eritroblastico ■ megacarioblastico alle normali dosi terapeutiche rendono l'i. un farmaco utile e prezioso, che trova una precisa collocazione, accanto al busulfano, nella terapia della fase cronica della leucemia mieloide cronica, specialmente di quei casi decorrenti con livelli piastrinici inferiori alla norma, per i quali l'uso del busulfano è controindicato.

Bibliografia

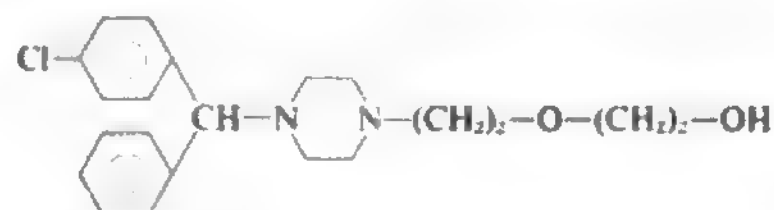
- Dresler W. F. C., Stein R., *Liebig's Ann. Chem. Pharmacol.*, 1869, 150, 242.
Krakoff I. H., Murphy M. L., Savel H., *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1963, 4, 35.
Philips F. S., Sternberg S. S. *et al.*, *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1964, 5, 50.
Quaglino D., Torelli U., Emilia G., *Eur. J. Cancer*, 1966, 2, 69.
Rosenthal R., Wislicki L., Kollek L., *Klin. Wochenschr.*, 1928, 7, 972.
Schwartz H. S., Garofalo M. *et al.*, *Cancer Res.*, 1965, 25, 1867.
Stearns B., Losee K. A., Barnstein J., *J. Med. Chem.*, 1963, 6, 201.
Thurman W. G., Bloedow C. *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 1963, 29, 103.
Young C. W., Hodas S., Fennelly J. J., *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1964, 5, 71.

DENNIS QUAGLINO

IDROSSIZINA

F. *hydroxyzine*. - I. *hydroxyzin*. - T. *Hydroxyzin*. - S. *hidroxicina*.

L'idrossizina, chimicamente 1-(*p*-clorobenzidril) 4-[2-(2 idrossietossi)-etil] piperazina, ha la seguente formula di struttura:



Formula bruta: C₂₁H₂₇N₂O₃Cl. P.m.: 374,92.

L'i. è stata sintetizzata nel 1954 da Morren e coll. nel corso di ricerche volte alla sintesi di nuovi antistaminici idrosolubili derivati dalla cloro-benzidril-piperazina. Nella serie dei farmaci più solubili, i più attivi si sono mostrati gli 1,4 disostituiti della piperazina, il più interessante dei quali, l'i., è stato oggetto di attente ricerche farmacologiche.

I sali di i. utilizzati in terapia sono il cloridrato e l'embonato. In Italia sono commercializzate alcune specialità medicinali contenenti il cloridrato di i. (Atarax®, Atazina®, Neocalma®, etc.).

Le varie prove farmacologiche hanno dimostrato che l'i. ha una notevole attività antistaminica, una buona

attività anestetica locale, una certa azione spasmolitica e muscolo-rilassante, mentre non ha azione ipnotica pur essendo capace di decondizionare l'animale addestrato.

Altre azioni di un certo interesse sono: l'attività *antiemetica* che è stata messa in evidenza iniettando 20 mg/kg di i. nel cane per impedire il vomito provocato da apomorfina; l'attività *antiflogistica* nei confronti del destrano e del formolo iniettati per via sottocutanea nella cavia; l'azione *ipotermizzante* e una certa attività *vasodilatatrice*. A forti dosi, somministrate per via endovenosa, si è notata nel cane una forte ipotensione. È stata segnalata anche un'azione *antifibrillante*.

La DL₅₀ nel ratto è, per via endovenosa, di 45 mg/kg e per os di 1 g/kg. Prove di tossicità cronica, condotte sempre sul ratto, hanno permesso di constatare che nessun danno subisce l'organismo dell'animale anche se si somministrano per 30 giorni consecutivi le dosi di 20 mg/kg per via sottocutanea oppure di 200 mg/kg per os.

L'i. per via orale (10-25 mg 3 volte al giorno, oppure 25-100 mg in un'unica somministrazione serale) è utilizzata come tranquillante in pazienti ansiosi o in pazienti con varie affezioni psicosomatiche in cui esista un'importante componente neurodisonica e per i quali si richieda un leggero effetto sedativo. Data l'attività tranquillante, antistaminica, antispasmodica, anticolinergica, anestetica locale e antiaritmica, dell'i., il suo impiego è particolarmente interessante come coadiuvante nel trattamento di varie turbe psicosomatiche di origine cardiovascolare (palpitazioni, aritmie, tachicardie primitive), di origine bronchiale (broncospasmi allergici o atopici), ma soprattutto in dermatologia (neurodermia, eczema) e in modo particolare nell'orticaria, prurito e dermatismo.

È bene sottolineare che la somministrazione in più riprese suddivise nel corso della giornata è preferibile quando si richieda un effetto sedativo diurno, mentre, nel caso di pazienti che svolgono attività lavorative, si consiglia un'unica somministrazione serale.

In alcuni pazienti a dosi abituali si possono osservare effetti secondari di tipo atropinico (sechezza delle fauci).

Dopo forti dosi sono stati descritti tremori, movimenti involontari e convulsioni. È sconsigliabile somministrare il farmaco in gravidanza.

Bibliografia

- Brown C. R. et al., *J. Clin. Pharmacol.*, 1974, **14**, 210.
Cook T. J. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, **51**, 71.
Goodman L., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York.
Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 27 ed., The Pharmaceutical Press, London 1977.
Rhoades R. B. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1975, **55**, 180.

GIANLUIGI GATTI

IFOMICETI

F. *hyphomycetes*. - I. *hyphomycetes*. - T. *Hyphomyceten*. - S. *hifomicetos*.

Nome caduto in disuso e che nelle vecchie trattazioni micologiche indicava la classe attuale dei Ficomiceti (v.).

Il termine Ifomiceti trae origine dalla particolare struttura delle ife, che mancano di setti. I funghi che presentavano ife settate erano raggruppati invece nella classe degli Eumiceti (v.).

V. MICOLOGIA.

ANTONIO TONOLO

IGIENE

F. *hygiène*. - I. *hygiene*. - T. *Hygiene*; *Gesundheitspflege*. - S. *higiene*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Abitazione	ABITAZIONE (I, 11); IDRICO APPROVVIGIONAMENTO; ILLUMINAZIONE
Acqua	ACQUA (I, 309); ABITAZIONE (I, 42); DISSALAZIONE (V, 394); IDRICO APPROVVIGIONAMENTO; INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE
Alimenti	ALIMENTI, <i>igiene degli alimenti</i> (I, 1205)
Ambienti asettici	ANTISEPSI I ASEPSI, <i>ambienti asettici</i> (II, 370)
Antisettici	ANTISETTICI E DISINFETTANTI (II, 384)
Aria	ARIA (II, 648); INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE
Bonifica	BONIFICA (III, 62)
Cimiteri e polizia mortuaria	CIMITERI E POLIZIA MORTUARIA (III, 2250)
Condizionamento dell'aria	ARIA (II, 662)
Demografia	DEMOGRAFIA (IV, 2086)
Disinfestanti	DISINFESTANTI (V, 319); ACARICIDI (I, 125); ELMINTICIDI (V, 1134); FUNGICIDI (VI, 2049); INSETTICIDI; MALACOCIDI; RODENTICIDI; PESTICIDI
Disinfestazione	DISINFESTAZIONE (V, 320)
Disinfettanti	ANTISETTICI E DISINFETTANTI
Disinfezione	DISINFESTAZIONE (V, 324)
Ecologia	ECOLOGIA (V, 760)
Educazione sanitaria	EDUCAZIONE SANITARIA (V, 820)
Emigrazione	EMIGRAZIONE (V, 1308)
Epidemiologia	EPIDEMIOLOGIA (V, 2351)
Eugenica	EUGENICA (VI, 434)
Fogne	FOGNE (VI, 1794); LIQUAME DI FOGNA
Idrico approvvigionamento	IDRICO APPROVVIGIONAMENTO; DISSALAZIONE (V, 394)
Igiene dei trasporti	TRASPORTI, IGIENE DEI
Igiene della scuola	SCUOLA, IGIENE DELLA
Igiene del lavoro	LAVORO, IGIENE E MEDICINA DEL
Igiene dell'industria	INDUSTRIA, IGIENE DELLA
Igiene del vestiario	VESTIARIO, IGIENE DEL
Igiene mentale	MENTALE IGIENE
Igiene militare	MILITARE IGIENE
Igiene navale	NAVALE IGIENE
Igiene personale	PERSONALE IGIENE
Igiene rurale	RURALE IGIENE
Igiene urbana	URBANA IGIENE
Inquinamento dell'ambiente	INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE
Isolamento	ISOLAMENTO
Latte	LATTE
Legislazione e ordinamenti sanitari	LEGISLAZIONE E ORDINAMENTO SANITARI
Medicina preventiva	MEDICINA PREVENTIVA
Ospedale	OSPEDALE
Profilassi	PROFILASSI
Spazzature	SPAZZATURE
Statistica sanitaria	STATISTICA SANITARIA
Sterilizzazione	STERILIZZAZIONE
Suolo	SUOLO

Nella maniera più completa e sintetica l'igiene può, con Ottolenghi, essere definita come la scienza che si propone di conservare e promuovere la salute.

Due mezzi sono disponibili per raggiungere tale fine: 1) impedire, mediante opportuni provvedimenti, l'azione di tutte quelle cause che tendono a diminuire lo stato di salute; 2) potenziare l'azione di tutti i fattori utili alla salute stessa.

Ad evitare i fattori nocivi e potenziare quelli utili alla salute l'i. perviene studiando l'uomo e i suoi rapporti con l'ambiente che lo circonda. Questo studio viene condotto con i mezzi tecnici forniti dalle scienze statistiche e, di volta in volta, dalla semeiologia clinica sia manuale che strumentale, dalla microbiologia, dalla chimica, dalla fisica, etc.

L'insieme di questi studi, di carattere prevalentemente osservazionale, ma talvolta anche sperimentale, è il fondamento dell'epidemiologia (v.) e apre la strada all'intervento preventivo. L'epidemiologia, dunque, è parte integrante dell'i. in quanto può, a buon diritto, essere considerata come la diagnostica della prevenzione.

Dal punto di vista storico, si può dire che l'i. è antica quanto la medicina; infatti il desiderio di conservare la salute è, nell'uomo, istintivo, come lo è la tendenza a curarsi in caso di malattia. Nella Bibbia e in altri documenti antichi ritroviamo accenni a norme di carattere religioso (divieto di consumare certi cibi, riposo periodico, distruzione o imbalsamazione dei cadaveri, etc.), che possono al tempo stesso essere considerate come pratiche igieniche.

Non si può negare, tuttavia, che come scienza l'i. è assai giovane. È, infatti, nei secoli XVIII e XIX che essa comincia a poggiare su basi strettamente scientifiche, per svilupparsi poi tanto rapidamente da meritare, nel volgere di poco più di un secolo, l'appellativo di scienza sociale.

Nell'evoluzione dell'i. sono facilmente riconoscibili tre periodi o fasi.

La prima fase prende l'avvio nel secolo XVIII, a seguito delle prime osservazioni epidemiologiche, quali quelle sulla malaria, sul vaiolo, sul beri-beri, etc.

La seconda fase è quella delle grandi scoperte microbiologiche che, chiarendo l'etiologia delle malattie infettive, hanno di fatto reso possibile studiare, sistematicamente, il modo con cui tali malattie si originano e si trasmettono e, di conseguenza, escogitare e attuare i mezzi atti a prevenirle.

Intanto, in seno alle popolazioni dei paesi più evoluti, si verificavano profondi cambiamenti; le società ad economia prevalentemente agricola cedevano rapidamente il passo alle moderne società industriali. L'affermarsi dell'industria e lo sviluppo dell'urbanesimo, che dall'industrializzazione direttamente deriva, se da una parte hanno imposto all'i. lo studio di nuovi problemi, dall'altra, mediante le scoperte soprattutto nel campo della fisica e della chimica, hanno fornito gli elementi indispensabili per studiarli e risolverli.

È così che a lato della parte più strettamente medica (sieroprofilassi e vaccino profilassi) hanno preso corpo e si sono sviluppati, nella terza fase, altri indirizzi altrettanto importanti, se pur meno appariscenti, per i fini che questa scienza si propone: l'i. del suolo, dell'aria, dell'abitato, degli alimenti, del lavoro, etc. (ecologia umana).

D'altra parte, la vastità e la complessità di tali problemi e le ripercussioni che essi potevano avere sulla società finirono col richiamare l'attenzione degli uomini di governo e con l'imporre il principio che la difesa della salute è un primario diritto del cittadino e un dovere da parte dello Stato. Ecco così svilupparsi, in tutti i paesi

evoluti, legislazioni sanitarie e apposite organizzazioni destinate a tradurre in atto le norme di legge (v. LEGISLAZIONE E ORDINAMENTO SANITARI).

L'importanza sempre crescente dell'i. ha, poi, fatto sì che a lato di organismi nazionali se ne sviluppassero, anche di recente, altri su base internazionale (Organizzazione Mondiale della Sanità: OMS) con il compito di coordinare e aiutare singoli Stati a risolvere i problemi più urgenti e di più vasta portata.

In sintesi si può dire che nei suoi primi periodi l'i. era animata da un solo principio: evitare la malattia; e cercava di conseguire lo scopo agendo più sull'ambiente che sull'uomo. Si trattava di una specie di difesa statica della vita realizzata elevando barriere contro tutte le cause offensive e, in particolare, contro le malattie infettive.

La scomparsa dei grandi morbi epidemici (vaiolo, peste, colera, febbre gialla e tifo esantematico) e l'eradicazione della malaria rappresentano i risultati più appariscenti dell'azione svolta dall'i. nelle sue due prime fasi.

In questo scorcio di secolo abbiamo altresì assistito ad una fortissima riduzione di molte malattie endemiche; basti pensare alla tubercolosi, alla difterite, alle infezioni tifo-paratifiche, alla poliomielite, etc. Responsabili di questo ultimo vistoso risultato sono le migliorate condizioni igieniche ambientali, ma, soprattutto, l'applicazione sempre più estesa della vaccino profilassi e l'introduzione, in campo terapeutico, dei chemioterapici e degli antibiotici.

La riduzione della morbosità e della mortalità, specie nel campo delle malattie infettive, da una parte ha contribuito notevolmente al miglioramento delle condizioni economiche delle popolazioni interessate, dall'altra ha portato ad un profondo cambiamento di tutti gli indici demografici. In Italia, la mortalità generale, che intorno al 1880 era di ca. 30 morti per 1000 abitanti, è scesa oggi a poco più di 9; nello stesso periodo la mortalità nel primo anno di vita si è ridotta da ca. 200 morti per 1000 nati vivi a meno di 20, e la vita media alla nascita (probabile durata media della vita in un vasto complesso di popolazione) è passata dai 35 anni del 1881 ai 70 anni del 1964-67.

Il risultato finale è rappresentato dall'invecchiamento della popolazione nei paesi economicamente e socialmente più evoluti e, di riflesso, da un profondo cambiamento nella patologia di queste popolazioni. Infatti, mentre diminuiscono continuamente le forme infettive, aumentano in maniera impressionante quelle di tipo cronico-degenerativo (malattie cardiovascolari su base arteriosclerotica, diabete, tumori, malattie croniche dell'apparato respiratorio, locomotorio, etc.) proprie dell'età media; di ciò è responsabile non solo l'invecchiamento delle popolazioni ma anche, e forse in misura ancora maggiore, il modo di produrre e di consumare caratteristico delle moderne società industriali.

La cosa potrebbe avere un interesse relativo se le caratteristiche di questa nuova patologia fossero simili a quelle della patologia infettiva; invece sia l'origine che il decorso della patologia degenerativa sono pressoché diametralmente opposti a quelli della patologia infettiva (tab. I).

Circa il decorso e l'evoluzione, la patologia degenerativa, a differenza di quella infettiva, può essere genericamente definita come una patologia cronica e irreversibile, nei riguardi della quale ogni progresso terapeutico, prolungando la durata media della malattia senza portare a guarigione, si risolve, paradossalmente, in un aumento del numero dei malati con conseguente aumento della spesa sanitaria.

TAB. I. CARATTERISTICHE GENERALMENTE PRESENTI NELLA PATOLOGIA INFETTIVA E IN QUELLA DEGENERATIVA

	Patologia infettiva	Patologia degenerativa
Fattori causali	naturali unico specifico ad azione rapida	ambientali o da abitudini di vita multipli aspecifici ad azione lenta
Decorso	acuto	cronico
Esito	favorevole (guaribile)	sfavorevole (inguaribile)
Miglioramenti terapeutici	abbreviano il decorso	allungano il decorso

Si pensi, ad es., alle coronaropatie di natura ischemica; negli ultimi decenni l'aumento del numero dei malati di queste forme morbose è stato talmente rapido da far affermare all'OMS che, se non s'interviene con efficaci misure preventive, la coronaropatia ischemica rischia di diventare la più grande epidemia che l'umanità abbia mai conosciuto.

Di non minore interesse è l'esame dei fattori già accennati che, insieme all'invecchiamento delle popolazioni, favoriscono l'aumento di queste malattie; a differenza di quanto accade per le malattie infettive, non si tratta più di agenti unici e naturali (i microrganismi), ma di fattori ambientali (inquinamenti dell'ambiente, tempi e ritmi di lavoro, etc.), e più spesso di fattori multipli, in parte legati ad errate abitudini di vita; questi ultimi sono i cosiddetti fattori comportamentali, quali ad es., l'alimentazione incongrua, la sedentarietà, l'abuso di alcol e di tabacco, etc.

Nessuno di questi fattori sembra necessario, nel senso che la malattia può manifestarsi anche in loro assenza; tuttavia la loro presenza conduce ad una maggiore frequenza della medesima; sono fattori che agiscono lentamente nel tempo, favorendo, spesso, modificazioni croniche nel funzionamento di determinati organi e sistemi; modificazioni che possono essere prevenute oppure evidenziate e corrette ma che, qualora non lo siano, possono sfociare nella malattia conclamata. Per di più, essi sono aspecifici e cioè uno stesso fattore può predisporre a più di una malattia; basterebbe pensare ai rapporti che il fumo di tabacco sembra avere con l'infarto del miocardio, con le bronchiti croniche, con il cancro del polmone, con le vasculopatie cerebrali e periferiche.

La suscettibilità all'azione di queste cause è, probabilmente, in relazione ad una predisposizione familiare e varia quindi da un soggetto all'altro.

Dall'avanzare della patologia cronico-degenerativa e dall'esame dei fattori che la condizionano, emergono chiari i compiti che attendono l'i. nella sua terza fase, da poco cominciata, e le strade da battere per assolvere a tali compiti.

Innanzitutto, a differenza di quanto è accaduto nelle prime due fasi, l'azione sull'uomo assume oggi un'importanza di primo piano; l'i., cioè, diventa sempre di più medicina preventiva se, come ancora usa in alcuni paesi europei, si vuole con tale termine identificare tutti gli interventi di prevenzione primaria condotti sull'uomo e

riservare il termine i. agli interventi riguardanti l'ambiente sia fisico che sociale.

Ricorderemo, per inciso, che nei paesi anglosassoni nella medicina preventiva rientrano tutti gli interventi intesi a prevenire l'insorgenza di malattie, indipendentemente dal fatto che essi riguardino l'uomo o l'ambiente. In questi paesi il termine i. è, quindi, praticamente scomparso.

Comunque sia, ciò che maggiormente interessa è tenere presente che, per quanto concerne l'azione sull'uomo, l'intervento preventivo nei confronti della patologia cronico-degenerativa assume caratteristiche completamente diverse da quelle che riveste nei confronti delle malattie infettive. In queste, infatti, l'intervento preventivo (che si identifica, in pratica, con la vaccinoprofilassi) è un intervento di massa, sporadico e, al limite, di tipo impositivo. Nei confronti della patologia degenerativa la prevenzione primaria consiste nella correzione e, più ancora, nella prevenzione dei fattori di rischio; ma dato che si tratta di fattori multipli e quasi sempre legati ad abitudini di vita, l'intervento preventivo diventa individuale, continuo e di tipo educativo.

Questi caratteri, uniti all'elevatissimo numero di soggetti adulti portatori di fattori di rischio, impongono una completa revisione della strategia della prevenzione primaria per quanto attiene agli interventi sull'uomo. Questi, cioè, non possono più essere, come per il passato, l'appannaggio esclusivo o quasi di coloro che operano nel campo della sanità pubblica; si rende necessaria anche l'azione vigile e continua di tutti coloro che professano la medicina, primo fra tutti il medico di prima istanza. Occorre cioè che l'intervento inteso a prevenire e correggere il rischio diventi il pane quotidiano del medico di prima istanza. Su questo punto l'accordo sembra essere pressoché generale e su di esso ha, recentemente, richiamato l'attenzione anche l'OMS.

Naturalmente, perché tutto ciò possa essere tradotto in pratica, si rende necessaria una completa ristrutturazione della medicina di primo intervento e cioè un diverso modo di erogare l'assistenza sanitaria a livello di base; ciò al fine di poter ottenere che ogni cittadino sappia quali sono le regole di vita alle quali deve attenersi se si vuole mantenere il più possibilmente sano.

Attualmente la medicina di primo intervento, nel nostro paese, possiede, fondamentalmente, tre caratteristiche: cioè è una medicina di sola diagnosi e cura, di attesa e pressoché priva di personale paramedico. È evidente, invece, che per poter giungere ad una effettiva socializzazione dell'informazione sanitaria e ottenere un miglioramento delle condizioni di salute delle popolazioni interessate, è necessario creare strutture di base nelle quali venga erogata una medicina di iniziativa, globale (e cioè di tipo sia terapeutico che preventivo) e che utilizzi in maniera estesa e razionale il personale paramedico.

I centri sanitari di base, del tipo integrato, sembrano strutture capaci di erogare una medicina di primo intervento che possieda tutte queste caratteristiche. Si tratta di strutture nelle quali un gruppo sanitario, costituito da medici e da personale paramedico, provvede all'assistenza sia curativa che preventiva di nuclei di popolazione di dimensioni variabili ma, in genere, non superiori a 10.000 abitanti. Dal lato preventivo, in particolare, tiene aggiornato lo schedario sanitario della popolazione provvedendo, su invito, al controllo periodico e differenziato dello stato di salute degli assistiti e disponendo gli interventi necessari; cura l'assistenza alla madre e al bambino, la medicina scolastica e le vaccinazioni; sollecita gli interventi relativi all'ambiente sia fisico che sociale.

IGIENE

Attualmente i paesi più avanzati dal lato sanitario, e cioè l'Inghilterra e la Svezia, stanno ristrutturando i loro servizi sanitari, mettendo al primo posto la creazione dei centri sanitari integrati.

Bibliografia

- Checcacci L., *Igiene e medicina preventiva*, 1972, 4 ed., Ambrosiana, Milano.
Hilleboe H., Larimore G., *Preventive Medicine*, 1962, Saunders, Philadelphia.
Maxcy-Rosenau, *Preventive Medicine and Public Health*, 1965, Appleton-Century-Crofts, New York.
Ottolenghi D., *Trattato d'igiene*, 1933, Vallardi, Milano.
Puntoni V., *Trattato d'igiene*, 1949, Tumminelli, Roma.

LUIGI CHECCACCI

IGROMA: v. BORSE MUCOSE (III, 77).

IGROMETRIA

F. *hygrométrie*. - I. *hygrometry*. - T. *Hygrometrie*. - S. *higrometria*.

Metodo di misura dell'umidità relativa di un gas o di una miscela gassosa, cioè del rapporto fra il peso di vapore acqueo presente in un dato volume del gas e il peso di vapore necessario a saturare lo stesso volume nelle condizioni di temperatura e pressione alle quali la misura è effettuata.

È impiegato principalmente per la determinazione dell'umidità atmosferica in campo igienico (temperatura «effettiva», benessere termico, condizioni di abitabilità, etc.), meteorologico (formazione di nebbia, brinate, condensazione sul piano stradale), culturale (protezione di beni deperibili a causa di umidità o secchezza eccessiva) ■ viene attuato con apparecchi diversi.

Non considerando i semplici *igroscopi* fondati sulla variazione di colore di alcune sostanze chimiche (ad es. cloruro di cobalto) al mutare dell'umidità dell'aria, gli igrometri propriamente detti sono essenzialmente di due tipi: nel primo (*igrometro a capello* e simili) si utilizza la variazione di lunghezza di un sottile fascetto di capelli sgrassati, e quindi atti ad assorbire vapore acqueo, che è funzione dell'umidità. Questo strumento non è molto preciso, va tarato periodicamente e si presta alla costruzione di apparecchi scriventi (igrografi). Al secondo tipo, di maggiore precisione, appartengono l'*igrometro a condensazione* (fondato sul principio del confronto fra la temperatura di una parete speculare, opportunamente raffreddata, nel momento in cui su essa comincia la condensazione del vapore, e la temperatura dell'aria) e lo *psicrometro*. Quest'ultimo risulta costituito da 2 termometri a bulbo uguali con scala al decimo di grado C; uno dei due ha il bulbo contenente il liquido termometrico avvolto in garza, mantenuta bagnata per capillarità da un piccolo deposito di acqua in cui essa pesca, l'evaporazione della quale è facilitata e uniformata da un piccolo ventilatore. L'evaporazione è tanto più intensa quanto maggiore è la secchezza dell'aria e determina una proporzionale sottrazione di calore e quindi raffreddamento di quel termometro. Apposite tabelle permettono di ottenere, dalla differenza di temperatura registrata dai 2 termometri, il valore di umidità relativa, che può essere anche calcolato con la formula seguente:

$$p = P - 0,00079 B (t - t_1)$$

in cui p = pressione del vapore acqueo nell'aria esaminata;

P = pressione massima del vapore alla temperatura t_1 ;

B = pressione barometrica del momento;

t = temperatura segnata dal termometro asciutto;

t_1 = temperatura segnata dal termometro bagnato.

Dal valore di p (umidità assoluta) si risale a quello di umidità relativa, che è il rapporto $(p/P) \cdot 100$.

RED.

ILEITE TERMINALE

F. *iléite terminale*. - I. *terminal ileitis*. - T. *Crohnsches Syndrom*. - S. *ileitis terminal*.

L'ileite terminale è un processo infiammatorio cronico recidivante dell'apparato digerente, ad etiologia ignota, frequentemente con reazione granulomatosa, con tendenza a provocare stenosi e fistole, con quadro clinico polimorfo, caratterizzato essenzialmente da diarrea, crisi subocclusive ■ malnutrizione, che impegna ogni porzione del tratto gastrointestinale ■ non solo l'ileo terminale secondo la descrizione originale di Crohn, Ginzberg ■ Oppenheimer (1932). Tale processo infiammatorio può colpire infatti anche l'esofago, lo stomaco e il duodeno, come pure il digiuno, dare origine ad una colite granulomatosa, associata o meno ad impegno intestinale che può creare problemi di differenziazione con la colite ulcerosa (v.), e associarsi anche a manifestazioni extraintestinali (ad es. poliartriti, spondilite, etc.). Per questo motivo attualmente anche la dizione di enterite regionale o segmentaria, subentrata a quella originaria di i.t. perché troppo riduttiva, tende ad esser sostituita dal termine più generico di *malattia di Crohn*. L'argomento è stato trattato per esteso sotto l'esponente ENTERITE REGIONALE (cui si rimanda il lettore) che abbiamo ritenuto di dover ancora mantenere perché tuttora più diffuso nella letteratura mondiale.

Per quanto riguarda la localizzazione della i. t. al colon v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

RED.

ILEO: v. INTESTINO TENUE E CRASSO.

ILEO DINAMICO E MECCANICO: v. ADDOME (I, 553); INTESTINO TENUE E CRASSO; OCCLUSIONI INTES-TINALI.

ILIACO OSSO: v. ARTO, *arto inferiore* (II, 1205); BACINO OSSEO (II, 1819); PELVICA CINTURA.

ILLUMINAZIONE

F. *illumination*; *éclairage*. - I. *illumination*; *lighting*. - T. *Beleuchtung*. - S. *iluminación*.

SOMMARIO

Aspetti generali (col. 1316). - Unità di misura della radiazione ottica e cenai di fotometria (col. 1317). - Fattori influenzanti la visione (col. 1318): *Comfort visivo*. - Illuminazione naturale (col. 1320): *Criteri per l'illuminazione naturale degli ambienti*. - Illuminazione artificiale (col. 1324).

Aspetti generali

Il problema dell'illuminazione degli ambienti ha assunto in questi ultimi tempi una grande importanza in rapporto sia all'aumento delle esigenze umane per il *comfort visivo*, sia al rapido progresso tecnico e industriale in tutti i campi di attività, che ha imposto condizioni sempre più faticose e esigenti per l'occhio. L'i. deve essere considerata infatti come uno dei fondamentali fattori del benessere ambientale, alla pari con il riscaldamento, la

ventilazione, il condizionamento, etc. Il criterio essenziale che deve guidare è che non basta vedere, ma occorre anche veder bene; pertanto, mentre da un lato dovranno incrementarsi e diffondersi tutti gli interventi preventivi di oftalmologia sociale, dall'altro i tecnici progettisti dovranno predisporre gli spazi esterni e interni per fornire gli *stati di i.* adeguati ai particolari compiti visivi da espletare in ogni ambiente.

Nel problema dell'*i.* s'intrecciano i fini tecnico-igienici con quelli sociali. Anzitutto occorre considerare l'*i.* come mezzo di conservazione dell'integrità e della sanità dell'organo della vista, essendo a tutti noto come una scarsa o inadatta *i.* possa affaticare l'occhio e condurlo in tempi lunghi all'aggravamento di difetti di rifrazione o alla menomazione della sua funzione.

Nei riguardi delle attività umane e particolarmente di quelle lavorative si può ricordare che da numerose prove risulta chiaro come l'aumento della produttività e del rendimento nei locali di lavoro segua l'incremento del livello di *i.* e la maggiore razionalità del sistema di *i.* A questi fattori viene del resto strettamente collegata la diminuzione della frequenza e della gravità degli infortuni, fenomeno evidente in tutti i campi da quello domestico a quello stradale, ma che presenta un'estrema importanza nell'attività industriale e in genere lavorativa (v. ERGONOMIA).

Molto noto è l'effetto igienico fondamentale della luce naturale con l'azione bonificatrice continua sull'ambiente e sugli oggetti per la distruzione o l'inattivazione dei germi, aspetto che sarà meglio evidenziato nel prosieguo trattando dell'*i.* naturale. Né si possono sottacere i riflessi fisiologici della stessa luce naturale sull'organismo umano sia nei riguardi di essenziali attività biologiche, sia a motivo dell'influenza su certi ritmi circadiani (alternanza dei periodi di riposo e di veglia, variazione ciclica della temperatura interna, del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa, etc.) (v. RITMI BIOLOGICI).

Non va infine trascurato l'importante contributo della luce, sotto entrambe le forme, naturale e artificiale, nella valorizzazione delle condizioni ambientali ai fini del benessere psicofisico individuale come soddisfacimento dei bisogni di ordine estetico e come caratterizzazione della fisionomia dello spazio abitato.

Unità di misura della radiazione ottica e cenni di fotometria

La radiazione compresa fra 380 e 760 nm rappresenta lo stimolo adeguato per la retina dell'occhio umano e, se d'intensità sopraliminare e di durata sufficiente, provoca la sensazione visiva (v. OCCHIO; VISIONE).

Si possono definire sinteticamente le principali grandezze fotometriche la cui conoscenza è necessaria per la comprensione dei vari criteri inerenti alla tecnica dell'*i.*, partendo dal concetto di *flusso luminoso* $d\Phi$ come quantità di luce emessa da una sorgente nell'unità di tempo.

L'*intensità luminosa*, simbolo I , è il flusso luminoso emesso da una sorgente puntiforme per angolo solido unitario, ovvero $I = \frac{d\Phi}{d\Omega}$. L'unità di misura è la *candela* (cd), ossia l'intensità luminosa emessa da un corpo nero di Burgess alla temperatura di solidificazione del platino (2045 K) in direzione perpendicolare al foro d'uscita, quando la sezione di tale foro ha un'area di $\frac{1}{600.000}$ m² sotto la pressione di 101.325 Pa.

Si può ora definire il *lumen* (lm) quale unità di misura del flusso luminoso; esso è il flusso luminoso emesso nell'angolo solido di 1 steradiano da una sorgente isotropa dell'intensità di 1 cd.

L'*illuminamento*, simbolo E , rappresenta il flusso luminoso incidente per unità di superficie, ovvero $E = \frac{d\Phi}{dS}$. La sua unità



Fig. 1. Fotometro CINTRA modello 101 con testa di lettura intercambiabile per misure radiometriche e fotometriche. Per queste ultime, la sensibilità è 10^{-11} W. (Istituto Superiore di Sanità, Roma).

di misura è il *lux*, ovvero l'illuminamento prodotto su una superficie di 1 m² dal flusso luminoso di 1 lm incidente perpendicolarmente: $1 \text{ lux} = \frac{1 \text{ lm}}{\text{m}^2}$.

La *luminanza*, simbolo L , è il rapporto tra l'intensità luminosa emessa da una superficie in una data direzione e la proiezione della superficie (dS_p) in un piano normale alla direzione considerata: $L = \frac{I}{dS_p}$. Si esprime in $\frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$ (nit), oppure in $\frac{\text{cd}}{\text{cm}^2}$ (stilb).

Non appare contemplata nel sistema internazionale delle unità di misura (SI) l'*emittanza*, simbolo M , che sarebbe il rapporto tra il flusso luminoso emesso da una superficie primaria o secondaria e la sua area dS , ovvero $M = \frac{d\Phi}{dS}$. L'unità di misura sarebbe il *lux equivalente*, pari a $\frac{1 \text{ lm}}{\text{m}^2}$.

Le misure fotometriche possono essere eseguite con strumenti visuali e con apparecchi fotoelettrici. Mediante i primi si effettua una valutazione visiva dell'uguaglianza di due campi illuminati, la quale, fondandosi sulla proprietà della retina, è inevitabilmente incostante e non molto fine, in rapporto alle condizioni dell'occhio (visione fotopica, scotopica, sensibilità al contrasto, colore, etc.) e del soggetto (stanchezza nelle misure ripetute, attenzione). Nei secondi la radiazione ottica è misurata sotto forma di corrente circolante in un circuito nel quale sia inserito un fotoresistore, o prodotta da una cella fotoemittente o fotovoltaica (ad es., all'ossido di selenio). Gli apparecchi sono, di regola, tarati in lux mediante una sorgente-campione e sono comunemente denominati luxmetri (fig. 1).

Fattori influenzanti la visione

Numerosi sono i fattori primari e secondari che possono influenzare la visione. Si citano a tal proposito l'acuità visiva, il livello e il contrasto di luminanza e quello cromatico, la composizione spettrale della luce, la durata, la posizione e la mobilità dello stimolo luminoso, il rapporto tra luce diretta e diffusa, la struttura del fondo, l'abbagliamento, etc.

Per l'*i.* degli ambienti è di estrema importanza la composizione spettrale della luce che vi perviene, particolarmente ai fini della resa cromatica. La luce naturale è quella che meno affatica l'occhio. Essa, nella sua forma diffusa, senza il contributo diretto del sole, contiene una buona percentuale di azzurro e modesta quantità di giallo e rosso; la luce solare è invece caratterizzata da una media proporzione di azzurro e da una buona percentuale di giallo e di rosso.

La riuscita dell'i. a incandescenza (che presenta una composizione spettrale ricca di raggi gialli e rossi) è dovuta in gran parte allo spettro continuo della luce emessa dalle lampade elettriche e al fatto che ai livelli di illuminamento normalmente connessi con la luce artificiale la sensibilità dell'occhio si sposta verso l'azzurro, per cui la visione dei colori si avvicina a quella che si avrebbe con la luce solare. Questo effetto è poi largamente influenzato dalla componente psicologica dell'adattamento alla stessa luce artificiale.

Tale fenomeno rende ragione della ricerca di una qualità della luce che si avvicini alla luce naturale diffusa, alla quale tendono molti tipi di lampade a fluorescenza, specialmente quando si debba passare in qualsiasi momento da una luce naturale diffusa a quella artificiale.

L'abbagliamento è un fenomeno fisiologico consistente prevalentemente in una caduta di sensibilità dell'occhio con menomazione delle facoltà visive, stanchezza oculare e generale, cefalea, etc., che possono a volte risultare durature, provocate dall'esposizione alla eccessiva luminanza di una sorgente primaria o secondaria. Secondo le modalità dell'esposizione l'abbagliamento è puramente energetico (assoluto) quando deriva da una luminanza troppo forte della sorgente, come avviene quando si guarda direttamente il disco solare o una superficie riflettente speculare rispetto al sole; oppure si produce a causa del contrasto tra luminanze molto diverse (relativo): ne sono esempi la luce intensa dei fari nell'oscurità o una luce improvvisa nel buio e, nell'interno dell'abitazione, la visione diretta dei filamenti delle lampade.

Da quanto sopra si può arguire che il fenomeno dell'abbagliamento si verifica in genere più facilmente negli ambienti interni per la grande differenza tra la luminanza della sorgente artificiale e quella circostante nel campo visivo corrispondente agli standard normalmente adottati.

Dal punto di vista fisiologico esiste in linea generale un valore di luminanza che si può giudicare inoffensivo ($0,2 \text{ cand/cm}^2$), ma in campo applicativo si ritiene che la luminanza dovrebbe contenersi entro $0,5 \text{ cand/cm}^2$.

Comfort visivo

Il *comfort* visivo rappresenta il precipuo obiettivo di ogni tipo di i. ambientale e si potrebbe definire come l'insieme delle condizioni di i. che rendono gradevole e non faticoso ad un individuo dotato di una visione normale lo svolgimento del proprio compito visivo. Deriva da questa espressione che per ottenere uno stato di *comfort* occorre la predisposizione di un vero e proprio «condizionamento luminoso» di ogni ambiente attraverso l'attuazione di varie provvidenze concernenti le caratteristiche costruttive e degli ambienti e degli impianti, quali ad es., la finitura e tinteggiatura delle pareti, la posizione, il numero e le caratteristiche delle sorgenti luminose naturali e artificiali, la natura e il colore dei vetri, la disposizione di tavoli, banchi, scrittoi, etc. A tal fine, oltre alle ipotesi o schematizzazioni scientifiche con le calcolazioni relative, l'illuminotecnica si è avvalsa da tempo di numerose prove sperimentali sui fattori implicati, tra le quali si ricordano quelle sulla velocità di percezione, sulla velocità di lettura, sulla velocità di visione, sull'influenza del contrasto, sul rendimento dell'attività lavorativa, etc. Da queste prove risulta che le prestazioni dell'occhio umano vanno migliorando secondo la nota legge di Fechner con l'aumento della luminanza e con l'adatta combinazione dei fattori primari e secondari della visione.

Pertanto, per la predisposizione o l'accertamento di

un *comfort* visivo non basta che l'illuminamento sia compreso entro i valori raccomandati ma occorre altresì che siano soddisfatte insieme determinate esigenze basilari fisiologiche e igieniche (Goromosov):

- a) ottimale intensità di i. in tutti i posti di lavoro e nelle zone circostanti dentro il campo della visione;
- b) evitare grandi differenze nella luminanza dentro il campo della visione per non interferire sulla normale capacità di adattamento dell'occhio;
- c) protezione dell'occhio dall'abbagliamento da luce diretta o riflessa;
- d) evitare forti ombre sulle superfici di lavoro;
- e) adeguati contrasti nella luminanza e nel colore tra gli oggetti e lo sfondo;
- f) ottimale composizione spettrale e attività biologica della luce.

Particolare importanza presenta l'osservanza dei predetti requisiti nelle aule scolastiche, in quanto gli organi della vista dei bambini sono in via di sviluppo e quindi devono essere assolutamente protetti contro le disagiate condizioni ambientali.

Illuminazione naturale

L'i. naturale è quella prodotta dalla luce diurna che viene fornita direttamente dal sole e indirettamente per diffusione dalla atmosfera terrestre. Per essa, oltre alle esigenze visive richieste per consentire l'esecuzione delle normali attività inerenti a ciascun tipo di ambiente, sono da valutare particolarmente i benefici effetti sulla salubrità degli ambienti stessi: l'azione della luce del giorno rappresenta infatti uno dei migliori elementi per una bonifica continua ed efficace di un ambiente confinato e affollato e perciò avente un'elevata carica microbica. Da lunghe sperimentazioni è risultato che l'azione battericida, oltre che esercitata dalla luce solare diretta ad opera principalmente dei suoi raggi U. V., viene anche esercitata dalla luce diffusa del giorno purché ad un sufficiente livello.

Criteri per l'illuminazione naturale degli ambienti

Per gli ambienti di abitazione, le aule scolastiche, le stanze di ufficio, i posti di lavoro industriali, etc., sono

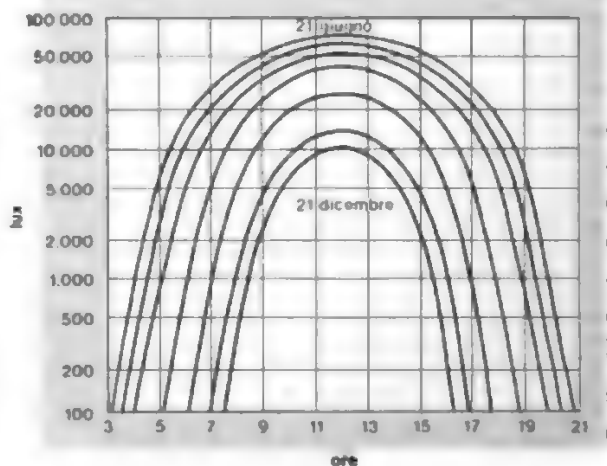


Fig. 2. Andamento dell'emittanza media della volta celeste in lux equivalenti (sulle ordinate) nelle ore del giorno e nei vari mesi alla latitudine intorno a 50° Nord.

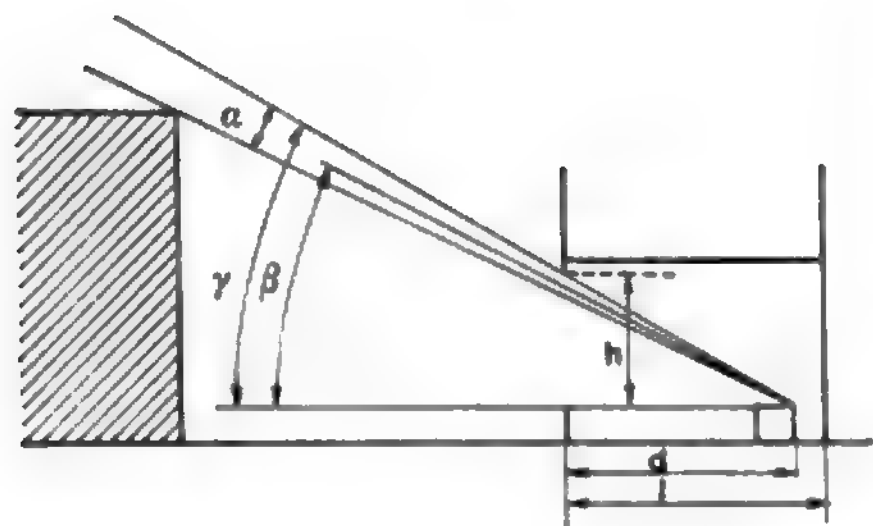


Fig. 3. α) Angolo di apertura. β) Angolo di inclinazione. γ) Angolo di massima elevazione. h) Distanza del piano tangente l'architrave della finestra dal piano di lavoro. d) Distanza dalla finestra del punto da illuminare. l) Profondità della stanza. Per la spiegazione, v. testo.

stati nel tempo proposti numerosi criteri riguardanti sia il giudizio sulla sufficienza e la razionalità dell'i., sia la predeterminazione dell'i. stessa. Questa, in linea generale, oltre che dai fattori geografici, stagionali e orari (fig. 2) e da quelli meteorologici riguardanti la località, dipende dall'esposizione dell'ambiente, dall'altezza dal suolo dell'apertura finestrata se vi sono edifici di contropospetto, dalla distanza di questi edifici e dalla natura delle loro facciate, dalle caratteristiche e finiture dell'ambiente, dall'area e dalle caratteristiche dell'apertura finestrata, etc.

I primi criteri adottati, tuttavia, non fanno espresso riferimento alle condizioni fotometriche del cielo, bensì consistono nell'enunciazione di regole pratiche legate alle dimensioni e alla posizione dell'apertura finestrata nei confronti dell'ambiente.

Una regola molto applicata ancora attualmente, in quanto di pronta ed efficace comprensione, s'incentra sul razionale proporzionamento della superficie della finestra rispetto alla superficie del pavimento. Questa regola non tiene conto però degli eventuali ostacoli frontistanti, né della posizione della finestra nella parete esterna dell'ambiente, etc. Comunque, in molti regolamenti vengono prescritti i valori ottimali o i valori limite del rapporto superficie finestra / superficie pavimento; in linea generale non si dovrà scendere al disotto di 1/8, mentre i valori secondo i vari edifici dovrebbero mantenersi entro uno scarto da 1/4 ad 1/7. Un valore ottimale per un'esposizione libera di cielo si può ritenere pari ad 1/6.

Altri criteri importanti consigliati dagli igienisti tengono conto dell'esistenza di fabbricati frontistanti. Si tratta dell'osservanza di due angoli caratteristici: l'*angolo di apertura* di Förster, formato dai raggi visuali che, dipartentisi dal posto di lavoro o di studio prescelto in direzione dell'apertura esterna, risultano tangenti all'architrave della finestra e alla linea di coronamento dell'edificio frontista, per il quale si consiglia un valore minimo di 4-5°; l'*angolo d'inclinazione*, determinato dalla bisettrice del precedente angolo di apertura e dall'orizzontale passante per il punto stabilito sul piano di riferimento, per il quale sono stati fissati dei valori minimi, tra i quali prevalente risulta quello di 28°, al fine di evitare che raggi troppo obliqui cadano sul piano di lavoro e quindi con scarsa efficacia ai fini dell'illuminamento (fig. 3).

La valutazione dei predetti angoli non può fornire

sufficienti elementi per un giudizio sull'illuminamento interno, anche se può essere utilmente integrata dalla conoscenza del rapporto finestra/pavimento. Comunque, da essi può dedursi una regola pratica di orientamento per la costruzione: l'altezza della finestra (intendendosi l'altezza dell'architrave sul piano di riferimento) non deve essere minore della metà della distanza del punto in esame dalla finestra; detta distanza può talvolta coincidere con l'intera profondità della stanza.

In corrispondenza è da raccomandare che la linea dell'architrave venga mantenuta il più possibile vicina al piano del soffitto.

I metodi moderni non fissano in genere valori standard o minimi assoluti per l'i. naturale, basandosi piuttosto su criteri di relatività, cioè sul confronto contemporaneo tra l'illuminamento all'interno dell'ambiente e l'illuminamento esistente al di fuori, il quale dipende dalle condizioni fotometriche della volta celeste.

Appartengono a questa categoria le valutazioni effettuate per mezzo del *fattore di luce diurna*. Esso viene definito come il rapporto tra l'illuminamento del piano di lavoro in una posizione determinata e l'illuminamento che si avrebbe, nelle identiche condizioni di tempo e di luogo, su una superficie orizzontale esposta all'aperto in modo da ricevere luce dall'intera volta celeste, senza irraggiamento diretto del sole; esso tiene conto della riflessione dalle pareti dell'edificio frontistante e delle riflessioni interne, dell'assorbimento prodotto dai vetri e dalle eventuali tende e del dimensionamento dell'apertura, etc., e presenta una componente diretta e una componente riflessa (dall'esterno e dall'interno).

I valori minimi che nelle diverse regolamentazioni vengono assegnati al fattore di luce diurna variano in funzione della destinazione e delle caratteristiche degli ambienti.

Per ambienti e lavori non specifici si può usufruire di una tabella del « Manuale dell'architetto » del C.N.R., che presenta una graduazione di valori medi del fattore di luce diurna (considerando quindi la media nell'ambiente), efficace per un orientamento sul giudizio dell'illuminamento:

illuminazione insufficiente	fattore < 0,5%
illuminazione discreta	fattore compreso tra 0,5% e 1,5%
illuminazione buona	fattore compreso tra 1,5% e 3%
illuminazione ottima	fattore > 3%

Il decreto ministeriale 5 luglio 1975 prescrive che per ciascun locale di abitazione l'ampiezza della finestra deve essere proporzionata in modo da assicurare un valore del fattore di luce medio non inferiore al 2%.

Le norme contenute nelle circolari del Ministero dei LL.PP. per gli edifici di civile abitazione, per le scuole e per gli ospedali risultano abbastanza precise sui valori minimi e anche si preoccupano di evitare che l'area delle porzioni vetrate delle pareti perimetrali opache diventi notevole oltre misura, prescrivendo che non debba eccedere il valore necessario per ottenere che il fattore medio di luce diurna degli ambienti risulti superiore o almeno eguale al 6%. Ciò per ovvie ragioni di protezione termica e da eccessivi soleggiamento e luminosità.

Per gli edifici scolastici le norme tecniche aggiornate, emesse con decreto ministeriale 18 dicembre 1975, al punto 5.2.5 raccomandano che il fattore medio di luce diurna, senza irraggiamento diretto del sole, risulti uguale ai seguenti valori:

ambienti ad uso didattico (aule di lezione, studio, lettura, aule di disegno, laboratori)	3%
palestre, refettori	2%
uffici, spazi per la distribuzione, scale, servizi igienici	1%

Per gli ospedali altre norme specifiche raccomandano i seguenti valori per i vari elementi funzionali:

ambienti di degenza, diagnostica, laboratori	3%
refettori	2%
uffici, spazi per la distribuzione, scale	1%

ILLUMINAZIONE

TAB. I. LIVELLI DI ILLUMINAMENTO PER VARIE CATEGORIE DI EDIFICI

	Lux		
	min.	max.	
<i>Locali comuni in tutte le categorie di edifici</i>			
Vestiboli, corridoi, disimpegni	50	70	
Scale	100	150	
Spogliatoi, toilettes, lavabi	50	100	
<i>Abitazioni ordinarie:</i>			
Stanze da bagno	{ illuminazione generale	50	100
	{ allo specchio	200	500
Camere da letto	{ illuminazione generale	50	—
	{ ai letti		
	{ e agli specchi	200	500
Cucine		100	200
Soggiorni		70	200
<i>Uffici</i>			
Stanze dattilografia, contabilità, schedari		300	600
Stanze private		200	—
Sale di disegno	{ illuminazione generale	150	—
	{ ai tavoli	200	1000
Sale di attesa e di ricezione		150	500
Archivi	{ nel magazzino	100	—
	{ per lettura documenti	150	—
<i>Alberghi, caffè, ristoranti</i>			
Sale di scrittura	{ illuminazione generale	100	—
	{ ai tavoli	300	500
Camere da letto	{ illuminazione generale	100	200
	{ al letto, allo specchio,		
	{ al tavolo	200	200
Sale da pranzo e da caffè, saloni di albergo		100	500
<i>Stabilimenti industriali</i>			
Lavori grossolani		50	200
Lavori medi		200	400
Lavori fini		400	1000
Lavori molto fini		1000	2000
<i>Scuole</i>			
Anfiteatri, aule di conferenza, sale riunioni		200	500
Aule e laboratori		200	500
Aule per allievi ambliopi		400	700
Stanze da disegno e cucitura		500	700
Stanze da disegno d'arte		300	500
Lavagne nere o colorate		300	500
Palestre		150	300
<i>Ospedali e cliniche</i>			
Camere di degenza	{ illuminazione generale	50	—
	{ illuminazione notturna	10	—
	{ al letto (per esame e per lettura)	200	—
Sale da visita		300	500
Stanze di attesa		100	—
Sale operatorie		300	500
Tavolo operatorio		9000	25.000
Laboratori di patologia e ricerca		300	500
<i>Negozi</i>			
Illuminazione generale		300	500
Banchi		500	700
Vetrine interne		1000	—
Vetrine su strada frequentata		2000	5000

illuminazione artificiale

L'i. artificiale degli spazi esterni o degli ambienti confinati ha per scopo fondamentale quello di sopperire alla carenza di luce naturale, ma può anche avere funzioni specifiche non attinenti a queste finalità, come ad es. quella di assicurare particolari effetti estetici o quella di produrre stimoli visivi per segnalazioni luminose.

È evidente l'importanza che in ogni caso assume sia la scelta del tipo che la disposizione delle sorgenti di luce per assicurare i necessari requisiti di comfort e di razionalità dell'i.

In campo applicativo, oltre ai citati fondamentali requisiti qualitativi, debbono prendersi in considerazione anche aspetti tecnico-economici che possono interferire influentemente sulla scelta del tipo e sulla disposizione delle sorgenti luminose; essi sono rappresentati dalla valutazione dei costi d'installazione e di quelli di manutenzione e di gestione degli impianti d'i. artificiale.

Per quanto attiene al requisito fondamentale dell'ottimale livello di illuminamento, misurato in lux, si riportano nella tabella a lato i valori in lux (minimi e massimi) ricavati dalle raccomandazioni redatte dalla Association Française de l'Éclairage (tab. I).

Un cenno sommario meritano anche altri aspetti quali l'eliminazione dell'abbagliamento, particolarmente facile con lampade a filamento incandescente e bulbo non smerigliato, nel qual caso la luminanza può raggiungere qualche migliaio di stilb (mentre l'occhio può sopportare senza disturbo valori localizzati di qualche decimo di stilb o valori medi dell'area luminosa di ca. 2 stilb): a tal fine sono utili la disposizione delle sorgenti luminose in zone non comprese entro il campo visivo di normale attività, l'uso di diffusori, di più di una lampada o l'impiego di sistemi di tipo semidiretto o indiretto. Questi ultimi attenuano anche la disuniformità dell'illuminamento (il rapporto tra valore massimo e minimo non dovrebbe essere maggiore di 3). È anche importante che la variazione dell'illuminamento nel tempo non superi la velocità del riflesso pupillare e, se notevole, tenga conto delle caratteristiche dell'adattamento retinico: ciò è molto importante per la sicurezza della condotta dei veicoli (entrata e uscita da gallerie; volo notturno). Lo spettro di emissione delle lampade varia notevolmente a seconda del tipo, con effetti importanti sulla percezione dei colori, che può risultare falsata, e sul tono dell'umore. In particolare, le comuni lampade a scarica di tipo fluorescente emettono in prevalenza radiazioni di minore lunghezza d'onda e possono causare fenomeni stroboscopici a causa della periodicità della scarica del gas (50 o 60 Hz).

Bibliografia

- Baumgardt E., *L'hygiène de la vue*, 1962, PUF, Paris.
 Deribère M., *L'éclairage*, 1964, PUF, Paris.
 Fazio M., *Manuale delle unità di misura*, 1973, Ist. Ed. Internazionale, Milano.
 Goromoso H. S., *The Physiological Basis of Health Standards for Dwellings*, 1968, Public Health Papers n. 33, WHO.
 Hopkinson R. G., *Architectural Physics: Lighting*, 1966, H.M.S.O., London.
 Hopkinson R. G., Petherbridge P., Longmore J., *Day Lighting*, 1966, Heinemann, London.
Manuale dell'architetto, 1962, CNR, Roma.
 Parolini G., Paribeni M., *Tecnica dell'illuminazione*, 1977, UTET, Torino.
 Philips, *Manuale di illuminotecnica*, 1975, Ed. C.E.L.I., Bologna.
 Tizzano A., *I fondamenti igienico-fisiologici dell'illuminazione razionale*, 1956, Ed. ENPI, Roma.
Vocabulaire International de l'éclairage, Commission Internationale de l'éclairage, Paris.

SALVATORE TOMASELLI E MARCELLO NICOLI

ILLUSIONE

F. *illusion*. - I. *illusion*. - T. *Illusion*. - S. *ilusión*.

SOMMARIO

Illusioni ottico-geometriche (col. 1325): *Introduzione*. - *Mondo fenomenico e mondo fisico*. - *Principali illusioni ottico-geometriche*. - *Interpretazione del fenomeno e conclusioni*. - *Psicopatologia dell'illusione* (col. 1371).

Illusioni ottico-geometriche*Introduzione*

La realtà fisica che ci sta intorno è costituita da una molteplicità di oggetti i quali hanno ciascuno una certa forma, una certa grandezza, un certo colore; alcuni di tali oggetti si trovano più vicini a noi, mentre altri si trovano più lontani; alcuni sono immobili mentre altri si trovano in movimento, e così via. Può sembrare privo di senso chiedersi: come mai, quando volgiamo lo sguardo a tale realtà, ci accade di vedere, appunto, una molteplicità di oggetti, e di vedere ciascuno di tali oggetti proprio con quella certa forma, con quella certa grandezza, con quel determinato colore? Come mai ci accade di vedere certi oggetti più vicini di altri, o in movimento rispetto ad altri che ci appaiono invece immobili?

Domande come queste possono apparire oziose al senso comune, il cui atteggiamento può essere definito come *realismo ingenuo*. Per ciascuna di tali domande sembra esservi infatti una risposta del tutto ovvia: vediamo oggetti perché *in realtà* vi sono molti oggetti; li vediamo con una certa forma perché essi, *fisicamente*, hanno quella forma; li vediamo a diversa distanza da noi perché *effettivamente* essi si trovano a diversa distanza; e se ne vediamo il movimento ciò accade appunto perché essi *sono* in movimento. L'esistenza di una *corrispondenza fra le caratteristiche della realtà fisica, oggettiva, e quelle della realtà percettiva, soggettiva, o fenomenica*, appare dunque, al senso comune, come cosa ovvia, come cosa che non richiede di essere spiegata, e che anzi si spiega e si giustifica da sé: è cioè vissuta come un dato, e non come un problema.

Il ricercatore, il cui atteggiamento può essere definito di *realismo critico*, opera con un modello della percezione molto diverso e vede, di contro, in ciascuno dei punti citati ora, un problema che deve essere affrontato scientificamente. Egli, così, si domanda: *come* percepiamo lo spazio? E questo implica una quantità di altri problemi, per esempio: *come* percepiamo la forma di una cosa? *Come* percepiamo il movimento di un corpo? *Come* distinguiamo il singolo oggetto distinto dal suo sfondo generale? Perché le cose hanno una localizzazione spaziale? Cioè, come possiamo percepire *dove* sono poste? *Come* vediamo i dettagli fini, e quali sono i limiti di questa acuità?

Il passaggio da un atteggiamento di *realismo ingenuo* ad un atteggiamento di *realismo critico* può essere facilitato richiamando a scopo dimostrativo alcune situazioni che male si accordano col primo atteggiamento e possono invece suffragare il secondo: in genere tali situazioni s'impongono facilmente alla nostra considerazione in quanto in esse proprio quella corrispondenza fra realtà fisica e realtà percettiva, alla quale siamo abituati, viene, per qualche ragione, a mancare.

Anche il senso comune conosce tali situazioni: sono quelle nelle quali si è soliti dire, per esempio, che « i nostri sensi ci ingannano », che « si è rimasti vittima di

un'illusione », e così via. È a tutti noto, ad es., quel particolare fenomeno per cui di notte, quando il cielo è in parte coperto di nubi, la luna sembra muoversi piuttosto velocemente attraverso di esse. E così molti avranno notato che, nelle giornate di forte vento, i monti che stanno in fondo alla pianura sembrano più vicini del solito. È pure di esperienza comune, infine, il fatto che quando si è in una sala cinematografica, le diverse parti della scena, che « fisicamente » sono tutte collocate su una sola superficie bidimensionale, quella dello schermo, sono invece vissute come localizzate su diversi piani di profondità, sono cioè vissute come oggetti fermi in movimento che spostandosi possono passare davanti ad altri oggetti e coprirli momentaneamente.

Il valore di queste situazioni paradossali sta soprattutto nel fatto che esse permettono di rendersi conto che l'esistenza, sul piano della realtà *percettiva*, di un certo aspetto o rapporto (ad es., il *movimento* di un oggetto, la sua *localizzazione* ad una certa distanza, o *davanti* ad un altro oggetto, etc.) non si può affatto spiegare facendo semplicemente riferimento all'esistenza di quell'aspetto o rapporto sul piano della realtà *fisica*. Infatti essi possono non esserci *fisicamente*, senza cessare per questo di essere *percettivamente* presenti.

È quindi chiaro che vi sono grandi differenze tra il mondo reale, *il fisico*, quale è definito e misurato con gli strumenti della scienza fisica (un doppio decimetro, una bilancia, un fotometro), e il mondo percepito dall'osservatore normale. Oltre alle situazioni ricordate sopra, note anche al senso comune, gli studiosi della percezione hanno messo in evidenza numerose situazioni particolari che, per la vivacità con cui vengono a porre determinati problemi, rendono necessaria l'assunzione dell'atteggiamento che abbiamo definito come *realismo critico*. È cioè facile notare che, molto spesso, quando osserviamo qualcosa: a) alcuni dati sono aggiunti, b) altri sono omessi, e c) altri ancora sono distorti.

Mondo fenomenico e mondo fisico

1. *Situazioni di presenza fenomenica in assenza di oggetto fisico*. - Una situazione tipica è quella messa in evidenza da Kanizsa; di fronte alla fig. 1 noi percepiamo di solito un triangolo bianco non trasparente (i cui margini si stagliano evidenti anche nelle zone dove manca discontinuità di stimolazione) che copre in parte tre dischi neri ed un altro triangolo delimitato da un margine nero. Il triangolo bianco non solo appare su un piano anteriore rispetto alle altre figure, ma la sua tonalità bianca appare più intensa di quella dello sfondo. Della sua esistenza nessuno dubita, anzi si è portati a vederlo come « incollato sopra » il foglio.

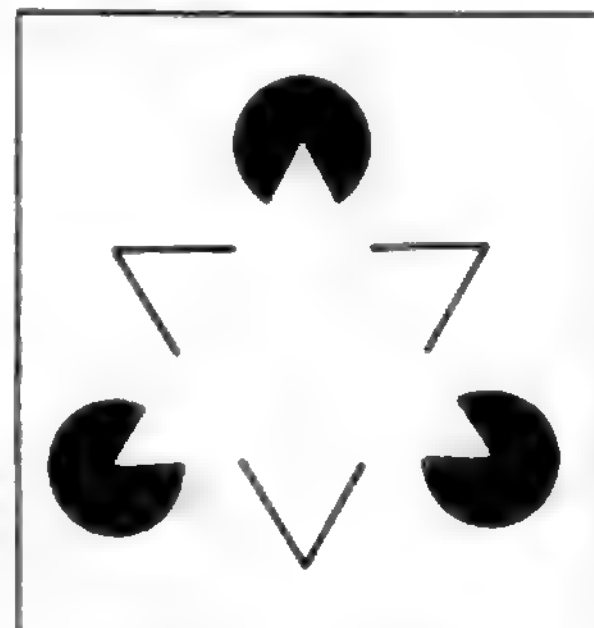


Fig. 1. Presenza fenomenica in assenza di oggetto fisico. Per la spiegazione, v. testo.



Fig. 2. In questa foto sono presenti due matite: una parzialmente coperta e una visibile per intero. Eppure è molto più facile distinguere la prima che la seconda. (Da M. Farnè).

2. *Situazioni di assenza fenomenica in presenza di oggetti fisici.* - Un esempio ci è offerto dal mimetismo animale oppure dalla situazione rappresentata nella fig. 2.

Ma anche in laboratorio si possono allestire situazioni in cui una configurazione è del tutto mimetizzata.

Nella fig. 3 è rappresentata, in *a*, una configurazione

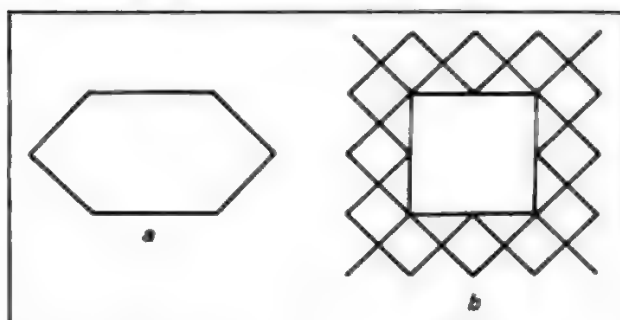


Fig. 3. Per la spiegazione, v. testo.

esagonale che geometricamente è pure contenuta in *b*). In questa, però, si creano tutt'altre continuità percettive fra le linee, cosicché solo con un'esplorazione analitica e l'aiuto di una matita si riesce a delimitare il contorno esagonale.

3. *Discrepanza fra oggetto fenomenico e corrispondente oggetto fisico.* - È il caso delle *i.*: ogni volta che le osser-

vazioni condotte con l'aiuto di strumenti fisici ci fanno pervenire a risultati diversi da quelli ottenuti senza tali strumenti, si ha una *i.*

E di *i.*, nel campo della percezione visiva, ne abbiamo di numerosissimi tipi. La « *i. della luna* » è senza dubbio la più universalmente nota, oltre che la più antica ad essere osservata e descritta: la luna, cioè, quando è all'orizzonte appare molto più grande di quando è allo zenit, pur essendo invece, obiettivamente, delle medesime dimensioni.

Presentiamo poi qui alcuni casi di *i.* « ottico-geometriche » particolarmente studiate in laboratorio.

Principali illusioni ottico-geometriche

Le *i.* ottico-geometriche portano, in generale, il nome degli psicologi che le hanno studiate. Tra le molte citate in letteratura, ne presentiamo alcune delle principali. Nella fig. 4, *A* è rappresentata l'*i.* di Müller-Lyer.

Se si tenta di stimare la lunghezza del segmento *a* in rapporto al segmento *b* si constaterà che il primo apparirà più lungo del secondo. In realtà essi sono uguali.

Nell'*i.* di Ponzo, il segmento verticale *b* sembra più grande del segmento *a*. Anche essi sono invece uguali (fig. 4, *B*).

Continuando l'osservazione di queste « curiosità » si può citare l'*i.* di Hering: in essa (fig. 4, *C*) i segmenti *a* e *b* sembrano leggermente curvati verso l'interno mentre sono perfettamente paralleli.

Nell'*i.* di Titchener il cerchio centrale della fig. *A*

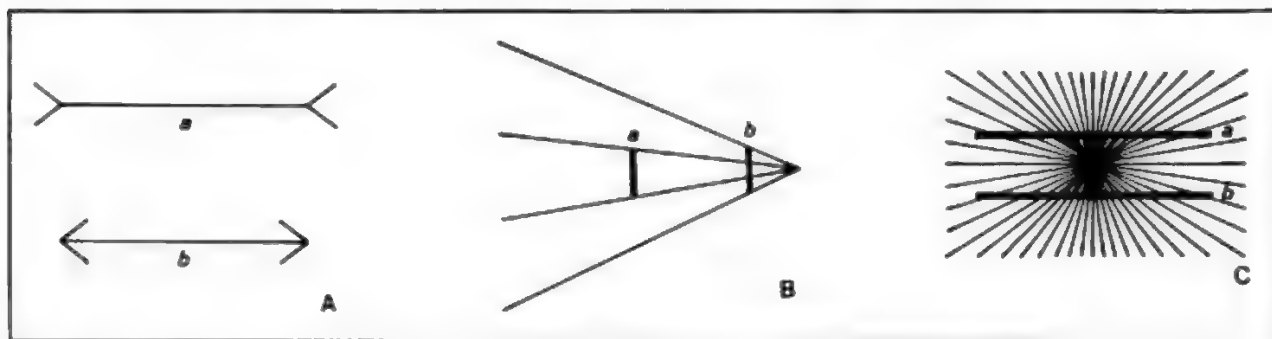


Fig. 4. *A*) I. Müller-Lyer. *B*) I. di Ponzo. *C*) I. di Hering.

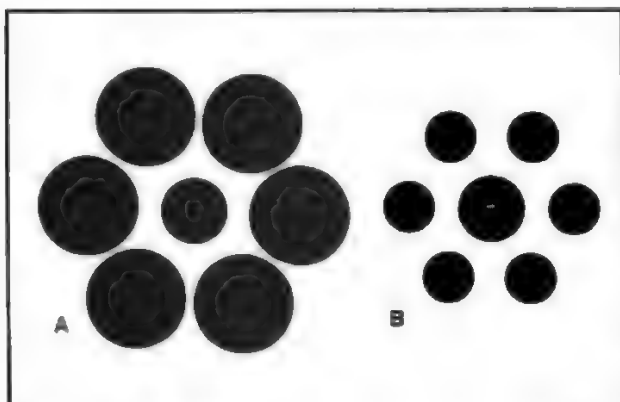


Fig. 5. I. di Titchener.

appare più piccolo del cerchio centrale della fig. B (fig. 5).

L'esempio più semplice è l'i. della verticale; l'errore consiste nel sovrastimare il segmento a in rapporto al segmento b (fig. 6).

Un'altra interessante i. è quella di Oppel (fig. 7, A) nella quale la lunghezza del segmento b è sovrastimata in rapporto a quella del segmento a .

La percezione delle i. ha un carattere di universalità nel senso che individui appartenenti a diversi contesti socioculturali sono ugualmente sensibili al fenomeno. Questo carattere di universalità non è limitato al genere umano. Esso è esteso agli animali che hanno un sistema visuale simile al nostro: Herter ha presentato ad un pesce due ciotole rettangolari di lunghezza differente condizionandolo ad alimentarsi nella ciotola più grande. Dopo che questo apprendimento è divenuto stabile, Herter ha posto due ciotole identiche nel contesto dell'i. di Müller-Lyer (fig. 7, B). L'osservazione ha dato evidenza al fatto che l'animale va a cercare il suo alimento nella cio-

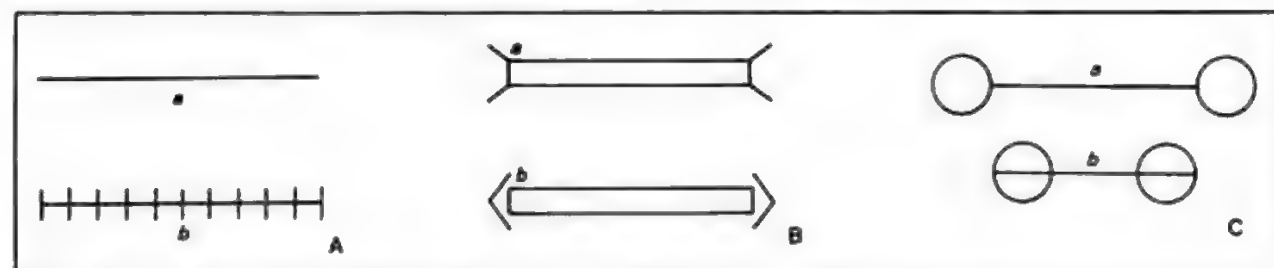
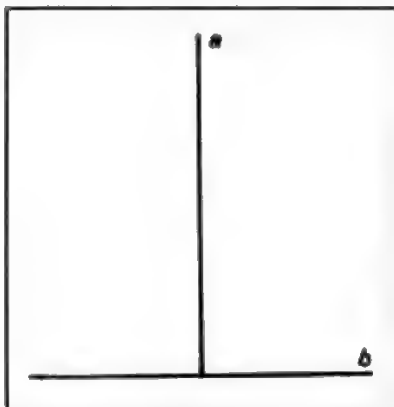
Fig. 6. I. della verticale, dove il segmento a appare più lungo del segmento b .

Fig. 7. A) I. di Oppel. B) Esperimento di Herter. C) Variante della i. di Müller-Lyer.

tola a , anche se a e b sono di identica dimensione. Questi dati suggeriscono un'interpretazione puramente fisiologica del fenomeno: infatti si constata che l'intensità dell'i. varia secondo l'età. I fanciulli di 6 anni stimano nell'i. rappresentata nella fig. 6 molto più che gli adulti il segmento verticale in rapporto al segmento orizzontale, al contrario gli stessi fanciulli stimano meno che gli adulti il segmento tratteggiato nell'i. d'Oppel. Si deve pertanto constatare che l'esperienza acquisita, la maturità, l'organizzazione progressiva del mondo della visione aumentano o diminuiscono l'intensità dell'i. Anche la ripetizione delle misure presso lo stesso soggetto permette di constatare la diminuzione dell'effetto illusorio; a volte dopo centinaia di misure, si può avere la completa soppressione.

Interpretazione del fenomeno e conclusioni

Un altro problema che può sorgere a proposito delle i. è: come mai si hanno questi risultati? L'interpretazione delle i. è, infatti, uno degli argomenti più studiati e discussi nella psicologia sperimentale. A questo proposito sono state formulate numerose teorie per spiegare tutte le i., o parte di esse, o anche un'i. particolare: si pensi, per esempio, che per la sola i. di Müller-Lyer (fig. 4, A), e nel periodo compreso tra il 1889 e il 1902, sono state proposte dodici teorie diverse.

Una teoria tra le più diffuse e ricorrenti è senz'altro quella che possiamo definire « della prospettiva »: partendo dal fatto che un disegno, per quanto semplice e lineare, ci suggerisce la presenza di oggetti posti nella terza dimensione, questa teoria inferisce che la lunghezza apparente delle linee viene influenzata dalla prospettiva colta nella figura. Per esempio, il disegno di una lineetta verticale può rappresentare una lunga linea orizzontale che si allontana dall'osservatore. L'i. della verticale, vista sopra nella fig. 6, può allora essere interpretata percependo la linea verticale nel modo qui accennato. L'i. di Ponzo può essere un altro chiaro caso di effetto « da prospettiva »: la parte che fa da schema di riferimento per i segmenti a e b , quella che in altri termini « produce » l'i., può senz'altro essere interpretata come « due linee parallele e che si allontanano da noi ». Il fenomeno è meno immediato quando esaminiamo, invece, l'i. di Müller-Lyer (fig. 4, A): se da un lato è vero che le « frecce » poste alle estremità dei due segmenti sono in grado di ricordarci, pure esse, delle linee poste in uno spazio tridimensionale, bisogna anche ricordare che l'i. è ugualmente presente con variazioni della figura in cui ciò non si verifica. Un chiaro esempio di questa circostanza lo abbiamo nella fig. 7, C. Esaminando altri tipi di i., si vede come è ben difficile interpretarli con la teoria « della prospettiva ».

Bisogna, allora, ricorrere ad un'altra teoria: una teoria che sia in grado di comprendere tutti i tipi di i., come potrebbe essere quella offertaci dall'indirizzo psi-

cologico della *Gestalt* (v. GESTALTTHEORIE). Essa ci dice che ogni componente percettiva non viene colta come cosa a sé stante, ma come facente parte di un « tutto », di un « insieme » organico, ed i membri di questo « tutto » s'influenzano a vicenda. È, allora, l'insieme delle frecce più i segmenti *a* e *b* che, nell'illusione di Müller-Lyer, provoca quel determinato effetto: ed alcune esperienze ci dimostrano che se noi alteriamo questo insieme (variando l'angolo di apertura delle frecce, spostando queste in vari modi rispetto ai segmenti *a* e *b*, etc.) alteriamo anche l'effetto illusorio. Come spesso succede, però, la generalità di una teoria va a scapito della precisione: la teoria gestaltica tende sì ad interpretare tutti i casi di *i.*, ma ci dice ben poco sui più fini meccanismi percettivi che ne sono coinvolti. Essa può servirci da valido contesto, da punto di partenza per studi produttivi, ma i particolari sono ancora da definire, e le ricerche che si stanno svolgendo mirano appunto verso questo obiettivo.

Bibliografia

- Boring E. G., *Sensation and Perception in the History of Experimental Psychology*, 1962, Appleton-Century-Crofts, New York.
 Canestrari R., *La dinamica del percepire*, in *Nuove Questioni di psicologia*, 1973, La Scuola, Brescia.
 Ellis W. D., *A Source Book of Gestalt Psychology*, 1938, Hawcourt, New York.
 Farné M., *La percezione dello spazio*, 1970, Cappelli, Bologna.
 Gibson J. J., *The Perception of the Visual World*, 1950, Houghton Mifflin, Boston.
 Ittelson W. H., *The Ames Demonstrations in Perception*, 1952, Princeton Univ. Press, Princeton.
 Kanizsa G., *Riv. Psicol.*, 1955, 1, 7.
 Katz D., *La psicologia della forma*, 1950, Einaudi, Torino.
 Köhler W., *La psicologia della Gestalt*, 1962, Feltrinelli, Milano.
 Metelli F., *Arch. Psicol. Neurol. Psichiatr.*, 1941, 2.
 Metelli F., *La percezione della trasparenza*, in *Scienze*, 1974, 71, 115.
 Metzger W., *Gesetze des Sehens*, 1953, Kramer, Frankfurt.
 Musatti C. L., *Elementi di psicologia della forma*, 1938, Università, Padova.
 Rausch E., *Struktur und Metrik figural-optischer Wahrnehmung*, 1952, Kramer, Frankfurt.

RENZO CANESTRARI

Psicopatologia dell'illusione

Dal punto di vista psicopatologico, l'*i.* viene considerata una sfigurazione percettiva, un errore di percezione dovuto al prevalere di coefficienti rappresentativi o affettivi su quelli sensoriali.

Dopo Esquirol essa viene nettamente distinta dall'*allucinazione*, processo nel quale la materia percettiva non appare legata ad alcuno stimolo sensoriale.

Opportunamente Jaspers divide le *i.* in 3 classi: *i.* da disattenzione, *i.* affettive e *i.* costruttive.

1. *Illusioni da disattenzione (Unaufmerksamkeitillusionen)*. - Lo studio sperimentale delle percezioni ha dimostrato che in quasi tutte le percezioni l'individuo si serve di elementi riprodotti. Le stimolazioni dei sensi, rese insufficienti dall'eccessiva brevità di attenzione ad esse prestata, vengono quasi sempre completate da tali elementi: così, quando ascoltiamo una conferenza, ne integriamo le parole e le frasi conformemente al significato dell'argomento; leggendo un libro ci vien fatto di saltare buona parte degli errori di stampa correggendoli inconsciamente secondo il significato dell'insieme. Un valore analogo rivestono i falsi riconoscimenti, le percezioni inesatte verificantisi, ad es., nei paralitici o nei deliranti; qui l'erroneo riconoscimento altera la comprensione del linguaggio e trasforma le impressioni ottiche, seguendo, in parte, leggi puramente associative.

2. *Illusioni affettive (Affektillusionen)*. - In particolari stati emotivi (ad es.: paura) è frequente, anche in soggetti

normali, la trasformazione di una percezione in *i.* Durante una passeggiata notturna e solitaria nel bosco capita a tutti di scambiare un tronco d'albero, un masso, per una persona. Il melanconico, nel suo timore d'essere ucciso, vede un cadavere negli abiti appesi al muro, e un rumore qualsiasi risuona al suo orecchio come il tintinnio delle catene preparate per lui. Tali *i.*, generalmente fugaci, trovano quasi sempre la loro premessa in un contenuto emotivo.

3. *Illusioni costruttive (Pareidolien)*. - Differiscono dalle altre *i.*: in questo caso, infatti, parti non esistenti sono viste in oggetti realmente esistenti. Inoltre, in soggetti normali, esse non hanno, in genere, rapporti con particolari stati emotivi (Jaspers, Fischer, etc.), né vi è valutazione di realtà di ciò che viene elaborato dall'oggetto come tale (Fischer). Esse furono descritte già da Leonardo Da Vinci (cfr. Bumke) « ... se tu riguarderai in alcuni muri imbrattati di varie macchie o in pietre di vari misti ... potrai lì vedere similitudini di diversi paesi ornati di montagne ... ». Rorschach ha utilizzato simili fenomeni come metodo di studio della personalità. Le *i.* costruttive sono le più importanti in patologia e si innestano su dati sensoriali grezzi; il loro punto d'origine è assai spesso irrilevante, mentre la loro struttura totale risulta più o meno riccamente elaborata e vissuta con maggior carattere di realtà. In realtà molti disturbi di apparenza *allucinatoria* sono costituiti da *i.* di questo tipo (v. ALLUCINAZIONE).

Tra le *i.* costruttive un particolare interesse presentano quelle derivanti da un'alterata percezione di figure che simboleggiano un movimento. Esse sono riproducibili sperimentalmente nelle tossicosi schizogene da mescalina e da altri alcaloidi ad azione « allucinogena » (v. ALLUCINOGENI). Queste sostanze alterano il processo di percezione visiva in modo che qualsiasi oggetto sembra animato da movimento: il soggetto vede la parete oscillare come una tela agitata dal vento, le lampade si spostano come trapezi da circo, il pavimento ondeggiava come un mare (fenomeni simili caratterizzano anche la schizofrenia clinica). Allorquando il soggetto intossicato guarda su un foglio figure in atteggiamenti dinamici, si crea l'*i.* che le stesse completino, come in un film, il movimento implicito nell'atteggiamento; si verifica, cioè, quel fenomeno di *percezione movimentata* che per primo G. E. Morselli ha descritto in una delle sue autoesperienze e che dev'essere, appunto, assimilato alle *i.* costruttive di Jaspers.

Bibliografia

- Buscaino V. M., *Neurobiologia della percezione*, 1946, Idelson, Napoli.
 Fischer S., *Principles of General Psychopathology*, 1950, Philosophical Library, New York.
 Jaspers K., *Psicopatologia generale*, 1964, Pensiero Scientifico, Roma.
 Quercy P., *Les hallucinations*, 1936, Alcan, Paris.

G. ENRICO MORSELLI*

IMAO: v. MONOAMINOSSIDASI, INIBITORI DELLE.

IMBALSAMAZIONE

F. *embaumement*. - I. *embalming*. - T. *Einbalsamierung*. - S. *embalsamiento*.

L'*imbalsamazione* è la metodica che consente di ottenere artificialmente la conservazione, per periodi di tempo variabili, di salme umane e di animali *in toto*.

Lo scopo dell'*i.* è quello di ottenere un preparato duraturo nel tempo e relativamente non alterabile, anche se esposto all'aria.

La pratica dell'i. è molto antica; fu infatti usata presso diverse popolazioni per motivi di carattere mistico, religioso e politico. Nei tempi più antichi l'i. consisteva in due momenti diversi, l'eviscerazione della salma e l'infarcimento della stessa con sostanze aromatiche e balsamiche le più varie, veicolate da materiali diversi. Le sostanze utilizzate erano in certi casi le stesse che l'esperienza aveva dimostrato valide per la conservazione delle carni alimentari.

Tra i primi popoli che fecero largamente uso dell'i. a scopo religioso, gli Egizi raggiunsero una notevole perfezione tecnica, ottenendo delle salme che successivamente si mummificavano nel particolare ambiente in cui erano deposte.

La *mummificazione*, infatti, a differenza dell'i., non si verifica utilizzando sostanze artificiali, bensì per cause fisiche naturali, quali il particolare grado di umidificazione, di ricambio e di temperatura dell'aria.

La mummificazione dopo dissezione è stata usata, fino a non molti anni fa, per dimostrazioni didattiche nelle sale anatomiche; in tali casi la metodica consisteva nel verniciare con sostanze idonee, che impedivano l'evaporazione, la preparazione anatomica opportunamente allestita.

L'i. è praticata ancor oggi, anche se con tecniche decisamente diverse, utilizzando l'impregnazione del materiale con sostanze fissative. I fissativi usati sono diversi a seconda che si debba procedere su piccoli pezzi (fissazione per l'istologia, etc.) o su pezzi di maggiori dimensioni o addirittura cadaveri interi. Le metodiche sono mirate in maniera diversa a seconda del destino che deve subire il materiale conservato (v. FISSAZIONE E CONSERVAZIONE).

A rigore non si dovrebbe più parlare di i. ma di conservazione anche se, nell'uso corrente, vengono comprese sotto questo termine anche la mummificazione, la pietrificazione, la metallizzazione e la fissazione.

La *pietrificazione* (v.) consiste nella sostituzione di tutti gli spazi normalmente occupati dall'acqua, presente nei tessuti, con sali che per le loro caratteristiche fisiche si trasformano in solidi.

Le prime pietrificazioni furono eseguite dal Segato (1792-1836), il quale, però, scomparve senza dare indicazioni sulla sua tecnica. Altri lo imitarono: Coni impiegò pasta di olio di lino e di bicloruro di mercurio; Frigimalica si servì dell'iposolfito sodico e formalina; Spirito ha ottenuto la pietrificazione usando una soluzione di silicato di potassio del commercio, nella quale s'immerge il pezzo anatomico per farlo compenetrare dal silicato.

La *metallizzazione* si ottiene mediante elettrolisi, ricorrendo con rame e nichelio i pezzi anatomici, i quali vengono così preservati dal contatto con l'aria: il metodo fu consigliato dal Motta.

La *fissazione*, che è il metodo oggi più usato, per ottenere l'i., consiste nell'introdurre una miscela per via arteriosa, perfondendo la salma *in toto* e quindi immergendola in vasche contenenti le stesse sostanze (v. FISSAZIONE E CONSERVAZIONE).

Un metodo più recente, impiegato per piccoli frammenti o piccoli animali, consiste nell'includere questi in resine che polimerizzando solidificano in masse trasparenti (*inclusioni*).

Dell'i. si parla nel Regolamento di polizia mortuaria, DPR 21 ottobre 1975 n. 803, di cui si riportano alcuni articoli.

Art. 8

Nessun cadavere può essere chiuso in cassa, né essere sottoposto ad autopsia, a trattamenti conservativi, a conservazione in celle frigorifere, né essere inumato, tumulato, cremato,

prima che siano trascorse 24 ore dal momento del decesso, salvo i casi di decapitazione o di maciullamento e salvo quelli nei quali il medico necroscopo avrà accertato la morte anche mediante l'ausilio di apparecchi o strumenti.

Art. 9

Nei casi di morte improvvisa ed in quelli in cui si abbiano dubbi di morte apparente, l'osservazione deve essere protratta fino a 48 ore, salvo che il medico necroscopo non accerti la morte nei modi previsti dall'articolo precedente.

Art. 30

Per il trasporto di cui all'art. 28, nei mesi di aprile, maggio, giugno, luglio, agosto e settembre, le salme devono essere sottoposte a trattamento antiputrefattivo mediante introduzione nelle cavità corporee di almeno 500 cc. di formalina F.U.

Negli altri mesi dell'anno, tale prescrizione si applica solo per le salme che devono essere trasportate in località che, col mezzo di trasporto prescelto, si raggiungano dopo 24 ore di tempo, oppure quando il trasporto venga eseguito trascorse le 48 ore dal decesso.

Le prescrizioni del presente articolo non si applicano ai cadaveri sottoposti a trattamenti di imbalsamazione.

Art. 40

I direttori delle sale anatomiche universitarie devono annotare in apposito registro le generalità delle persone cui appartennero i cadaveri loro consegnati a norma dell'art. 39, indicando specificatamente, per ciascuno di essi, lo scheletro, le parti ed organi che vengano eventualmente prelevati per essere conservati a scopo di dimostrazione, studio e ricerca sia negli istituti anatomici debitamente autorizzati, sia presso altri istituti universitari ed ospedalieri che ne facciano richiesta scritta agli istituti anatomici.

Il prelevamento e la conservazione di cadaveri e di pezzi anatomici, ivi compresi i prodotti fetali, devono essere di volta in volta autorizzati dall'autorità sanitaria locale sempreché nulla osti da parte degli aventi titolo.

I musei anatomici devono essere aperti agli studiosi, ai quali può essere concessa la facoltà di avere a disposizione i pezzi anatomici per un tempo determinato.

Art. 45

I trattamenti per ottenere l'imbalsamazione del cadavere devono essere eseguiti, sotto controllo dell'ufficiale sanitario, da medici legalmente abilitati all'esercizio professionale e possono essere iniziati solo dopo che sia trascorso il periodo di osservazione.

Per fare eseguire su di un cadavere l'imbalsamazione deve essere richiesta apposita autorizzazione al sindaco che la rilascia previa presentazione di:

a) una dichiarazione di un medico incaricato dell'operazione, con l'indicazione del procedimento che intende eseguire e del luogo e dell'ora in cui la effettuerà;

b) distinti certificati del medico curante e del medico necroscopo che escludono il sospetto che la morte sia dovuta a reato.

Il trattamento antiputrefattivo di cui all'art. 30 è eseguito dall'ufficiale sanitario o da altro personale tecnico da lui delegato, dopo che sia trascorso il periodo di osservazione di cui agli articoli 8, 9 e 10.

Art. 46

L'imbalsamazione di cadaveri portatori di radioattività, qualunque sia il metodo eseguito, deve essere effettuata osservando le prescrizioni di legge vigenti in materia di controllo della radioattività ambientale e con la sorveglianza fisica degli operatori a mente degli articoli 9, 69 del D.P.R. 13 febbraio 1964, n. 185.

ENZO NESCI E GIOVANNI ZUMMO

IMBECILLITÀ: v. OLIGOFRENIE; v. anche: INTELLIGENZA, zone di intelligenza e debolezza mentale.

IMENE: v. GENITALE FEMMINILE APPARATO; VULVA; DEFLORAZIONE (IV, 2032).

IMIDAZOLCARBOSSAMIDE, DERIVATI DELLA

P. imidazolecarboxamide. - 1. imidazolecarboxamide. - T. Imidazolecarboxamid. - S. imidosolcarboxamida.

Alcuni derivati dell'imidazolcarbossamide [IC] si sono dimostrati dotati di attività antineoplastica e in particolare uno di essi, la dimetiltriazenoimidazolcarbossamide [DTIC], ha avuto estese applicazioni cliniche.

I derivati dell'IC sono stati preparati inizialmente dai chimici del Southern Research Institute, Birmingham, Ala., nei programmi di studi orientati verso l'individuazione di nuovi inibitori della biosintesi degli acidi nucleici. Fra i derivati più importanti bisogna ricordare i seguenti:

1) imidazol-4-carbossamide, 5-[3,3-bis(2-cloroetil)-1-triazeno] [BIC];

2) 5-[3-(2-cloroetil)-1-triazeno] imidazol-4-carbossamide;

3) 5-(3,3-dibutil-1-triazeno) imidazol-4-carbossamide;

4) imidazol-4-carbossamide, 5-(3-metil-1-triazeno) [MIC];

5) 5-(3,3-dimetil-1-triazeno) - imidazol-4-carbossamide [DTIC].

Il composto che riveste maggiore interesse dal punto di vista clinico è il DTIC, la cui formula molecolare è $C_8H_{10}N_6O$.

Il composto ha p. m. 182,19, p. f. 198,5-199,5 °C ed è estremamente sensibile alla luce.

Il DTIC si è dimostrato attivo contro vari tumori degli animali (leucemia L1210, sarcoma 180, adenocarcinoma 755, linfosarcoma P1798, etc.).

La LD_{50} nel topo per via ipodermica è ca. 300-400 mg/kg, per os è > 1000 mg/kg; nel ratto per via ipodermica è > 500 mg/kg e per os è > 1000 mg/kg.

Negli animali i segni di tossicità sono rappresentati da diarrea, perdita di peso, tremori, prostrazione, congestione polmonare, anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Meccanismo d'azione

Il DTIC è inattivo come tale e per svolgere la sua attività biologica deve subire alcune modificazioni metaboliche, che avvengono principalmente a livello microsomale epatico.

Il DTIC è attivato dalla luce a diazoimidazolo (diazo-IC), il quale è altamente citotossico e inibisce la sintesi del DNA nei batteri; ma questo non sembra essere il meccanismo d'attivazione fisiologica nell'uomo. Il composto può essere attivato per idrossilazione microsomale dando ioni *carbonium* che possiedono attività alchilante; ma non vi è una sicura dimostrazione che l'attività biologica del DTIC sia legata ad alchilazione degli acidi nucleici (Bono, 1976). Sia *in vitro* che *in vivo* il DTIC inibisce la sintesi di RNA e delle proteine più intensamente di quella del DNA.

Sono stati proposti almeno tre possibili modi d'azione del DTIC (Carter, 1976).

1. *Inibizione del DNA.* - Saunders e Schultz (1970) hanno potuto dimostrare che, mentre a bassa concentrazione il DTIC stimola la sintesi di DNA, RNA e delle proteine, a concentrazioni elevate inibisce la formazione di DNA. D'altro canto, sulla base di considerazioni puramente stereochimiche, le imidazolcarbossamidi sarebbero da considerare possibili agenti interferenti con la sintesi *ex novo* delle purine.

2. *Attività alchilante.* - Skibba e coll. (1970) hanno proposto che il DTIC vada incontro a N-demetilazione con produzione di un derivato monometilico e successiva formazione non enzimatica di un composto intermedio alchilante (diazometano) per il quale un metabolita del DTIC funzionerebbe da trasportatore.

3. *Interazione con i gruppi SH.* - Saunders e Schultz

(1970) hanno potuto dimostrare, utilizzando il *B. subtilis*, che l'attività inibente del DTIC sulla sintesi di macromolecole può essere rovesciata dall'aggiunta di elevata quantità di glutatione.

Secondo le osservazioni di Skibba e coll. (1970) la N-demetilazione, in presenza di microsomi epatici, rappresenta la principale via metabolica di degradazione del DTIC.

Per quanto riguarda gli effetti del DTIC sulla cinetica cellulare, sembra che il composto non sia un agente fase-specifico. Esso agirebbe soprattutto rallentando la progressione delle cellule nella fase G_2 , sia *in vitro* che *in vivo*, mentre *in vitro* l'effetto più evidente è un rallentamento in G_1 .

Il DTIC viene escreto dai tubuli renali piuttosto rapidamente (Loo e coll., 1968). Skibba e coll. (1970) hanno trovato che 6 h dopo la somministrazione di una dose di DTIC marcato con ^{14}C il 21% viene escreto come DTIC e il 20% come 5-amino-4-imidazolcarbossamide.

Loo e Housholder (1970) hanno dimostrato che nel ratto una delle principali sedi di accumulo di DTIC marcato è il fegato.

Applicazioni cliniche

Il DTIC è un agente attivo nel trattamento del melanoma maligno metastatizzato. Dalle casistiche pubblicate risulta un'incidenza di remissioni del 20% dei casi trattati. Le medie dei tempi di sopravvivenza non sono tuttavia molto elevate.

La dose consigliata è di 250 mg/m² di superficie corporea al giorno, per 5 giorni consecutivi. I cicli vanno ripetuti a intervalli di 3-4 settimane. Una modalità alternativa di trattamento è rappresentata dalla somministrazione di 2-4,5 mg/kg al giorno, per 10 giorni; il ciclo può essere ripetuto dopo 4 settimane d'intervallo.

I principali effetti tossici del DTIC sono rappresentati da *anoressia, nausea, vomito, leucopenia e trombocitopenia*.

Effetti collaterali più rari sono rappresentati da manifestazioni similinfluenzali, con malessere, mialgie, febbre elevata, e da fenomeni di grave inibizione midollare.

Il DTIC è stato sperimentato in altre forme di tumori oltre il melanoma. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in varie forme di sarcomi con una incidenza globale di remissioni del 22% (Costanzi, 1976). I più sensibili sembrano essere il leiomiomasarcoma, il rabdomiosarcoma e il sarcoma osteogenico. L'incidenza di remissioni è più elevata (42%) impiegando il DTIC in combinazione con l'adriamicina.

Il DTIC sembra essere utile anche nel trattamento dei linfomi impiegato in combinazione con altri agenti attivi. Ulteriori indagini sono però necessarie per meglio chiarire il ruolo del DTIC negli schemi di polichemioterapia dei linfomi.

Alcune osservazioni sperimentali (Kato e coll., 1968; Rosso e coll., 1971) hanno richiamato l'attenzione sulla possibile influenza delle malattie neoplastiche sul metabolismo del DTIC e quindi sulla sua attivazione a livello epatico. Inoltre recenti osservazioni hanno dimostrato che il BCG induce una riduzione dell'attività idrossilasica ed N-demetilasica epatica, interferendo quindi con i meccanismi di attivazione epatica del DTIC. Questi effetti rivestono una notevole importanza pratica e vanno ulteriormente studiati, perché il BCG viene spesso impiegato in associazione al DTIC nei programmi di chemioimmunoterapia del melanoma.

Bibliografia

Bono V. T., *Cancer Treat. Rep.*, 1976, 60, 141.
Carter S. K., *Int. J. Dermatol.*, 1976, 15, 59.
Cohen S. M., Greenspan E. M. et al., *Cancer*, 1977, 39, 41.
Costanzi J. J., *Cancer Treat. Rep.*, 1976, 60, 189.

- Gottlieb J. A., Benjamin R. S. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1976, 60, 199.
 Lon T. L., Housholder G. E. *et al.*, *Cancer Treat. Rep.*, 1976, 60, 149.
 Luce J. K., Thurman W. G. *et al.*, *Cancer Chemother. Rep.*, 1970, 54, 119.
 Saunders P. P., Schultz G. A., *Biochem. Pharmacol.*, 1970, 19, 911.
 Skibba J. L., Beal D. D. *et al.*, *Cancer Res.*, 1970, 30, 147.

GIUSEPPE CARDINALI

IMIPRAMINA E DERIVATI

F. *Imipramine*. - I. *Imipramine*. - T. *Imipramine*. - S. *Imipramina*.

L'imipramina [i.] (N.R.: Tofranil; Dynaprin) è un derivato iminodibenzilico (cloridrato di N[γ-dimetilamino-propil] iminodibenzile), la cui formula di struttura è molto vicina a quella delle fenotiazine. Sintetizzata inizialmente per un eventuale uso come antistaminico, dimostrò di possedere nell'animale da esperimento proprietà sedative; contemporaneamente, i buoni risultati ottenuti con la clorpromazina nel trattamento della schizofrenia suggerirono un suo impiego clinico. Dalle prove sull'uomo risultò che l'i. era inefficace nel trattamento dei pazienti psicotici, mentre provocava un notevole miglioramento nelle sindromi depressive. Dal 1958, data cui risalgono le prime esperienze cliniche, il farmaco è ampiamente usato nel trattamento delle sindromi depressive. Inoltre, la ricerca di derivati con struttura chimica vicina a quella dell'i. ha condotto alla sintesi e all'impiego clinico della desipramina, della trimipramina e della clorimipramina.

Proprietà farmacologiche

L'i. possiede un'influenza sulle sostanze che agiscono come neurotrasmettitori, cioè acetilcolina, noradrenalina e serotonina, che verosimilmente regolano la trasmissione sinaptica sia a livello centrale che periferico. L'i. ha un effetto anticolinergico, particolarmente nei riguardi delle azioni muscariniche dell'acetilcolina. Questa proprietà rende conto dei numerosi effetti collaterali atropino-simili osservati durante il trattamento col farmaco. L'i. esercita un'azione antistaminica e antiserotoninica. L'i. interferisce infine col sistema adrenergico, potenziando l'effetto della noradrenalina esogena a livello dei ricettori simpatici periferici. Il potenziamento dell'azione della noradrenalina è stato messo in relazione con un blocco dell'*uptake* (captazione) della noradrenalina somministrata. Questo blocco dell'*uptake*, con conseguente ritardo nell'inattivazione, causa un aumento della noradrenalina libera a livello sinaptico.

L'inibizione dell'*uptake* delle catecolamine a livello della membrana cellulare dei neuroni adrenergici è stata proposta come il meccanismo dell'azione centrale dell'i. e degli altri antidepressivi tricyclici. Questa ipotesi è

confermata indirettamente dall'osservazione che questi farmaci potenziano l'azione centrale dell'anfetamina e della L-DOPA. Da Schildkraut e coll. è stata proposta una teoria che mette in relazione le variazioni del tono dell'umore col livello delle catecolamine cerebrali. L'ipotesi è basata sul fatto che gli antidepressivi provocano un aumento della concentrazione di noradrenalina libera a livello dei recettori adrenergici cerebrali, mentre i sali di litio, che sono efficaci negli stati maniacali, causano una sua diminuzione. La teoria propone che alcune sindromi depressive possano essere associate ad una deficienza relativa di noradrenalina cerebrale e gli stati maniacali ad un suo eccesso.

È stata anche prospettata la teoria che gli stati depressivi possano essere collegati ad un'eccessiva attività colinergica cerebrale e che l'i. e gli altri antidepressivi tricyclici agiscano grazie alle loro proprietà anticolinergiche. Contro tale ipotesi stanno i dati che indicano che non vi è nessuna correlazione tra attività antidepressive e quelle anticolinergiche.

L'i. possiede una serie di effetti sul sistema cardiovascolare; nel cane anestetizzato provoca una diminuzione della pressione arteriosa e deprime vari riflessi, come il riflesso di occlusione della carotide, il riflesso di Bezold-Jarisch e i riflessi posturali. Nell'uomo è comune l'ipotesione ortostatica con le dosi terapeutiche e sono stati attribuiti al farmaco casi di infarto del miocardio e la precipitazione di un'insufficienza cardiaca. Tachicardia e aritmie cardiache sono, soprattutto la prima, di frequente osservazione, così come alterazioni dell'ECG, consistenti in appiattimento o inversione dell'onda T.

Gli effetti dell'i. sul comportamento sono stati studiati nell'uomo e nell'animale di laboratorio. In quest'ultimo il farmaco deprime l'attività motoria spontanea, prolunga la narcosi da alcol e da barbiturici, causa atassia e altera sia l'apprendimento che l'esecuzione delle risposte condizionate di evitamento. In tutte queste prove l'i. è meno potente della clorpromazina. D'altra parte, la sostanza è in grado di facilitare una serie di comportamenti condizionati basati su una ricompensa, e potenzia gli effetti sul comportamento condizionato dell'anfetamina, mentre antagonizza la depressione dovuta alla reserpina.

Nell'uomo normale l'i. non produce euforia, piuttosto causa un senso di astenia accompagnato da sintomi atropinosimili (secchezza della bocca, tachicardia, offuscamento della vista e ritenzione urinaria). Dosi ripetute per alcuni giorni accentuano questi sintomi e causano difficoltà di concentrazione e della memoria. Gli studi elettroencefalografici nell'uomo dimostrano che il farmaco diminuisce l'attività alfa e aumenta quelle theta e beta.

L'i. è rapidamente assorbita a livello intestinale. L'escrezione è rapida: ca. il 40% compare nelle urine nelle prime 24 h e il 70% nelle prime 72 h. Il resto si ritrova nelle feci.

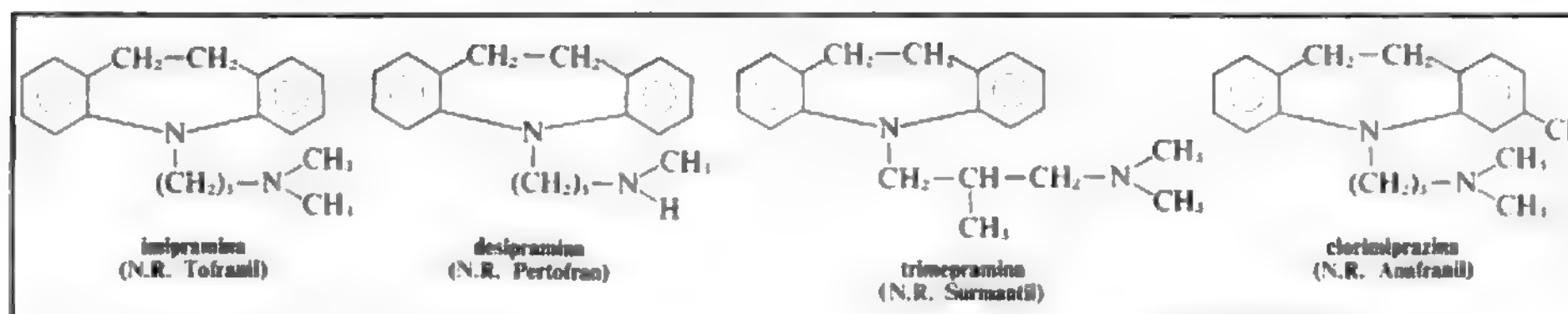


Fig. 1. Struttura chimica dell'i. e derivati.

Impiego terapeutico

Il principale impiego clinico dell'i. è costituito dalle sindromi depressive. Nelle depressioni endogene l'i. costituisce il farmaco di scelta. Studi su ampie casistiche indicano che il farmaco è efficace in ca. il 65% dei casi; è più efficace del placebo ed è altrettanto efficace della terapia elettroconvulsiva. Buoni risultati sono stati ottenuti anche nelle depressioni nevrotiche e reattive, nelle depressioni involutive, nelle depressioni organiche.

Il meccanismo con cui l'i. migliora la sintomatologia depressiva non è chiaro. È stato descritto un attenuarsi dell'ideazione depressiva, piuttosto che un effetto euforizzante come si osserva con gli anti-MAO. I sintomi più sensibili all'i. sono la depressione e l'angoscia, meno l'ansia, l'insonnia e i temi deliranti.

Al di fuori delle sindromi depressive l'i. è stata impiegata nelle cosiddette psicosi miste (psicosi schizoaffettive), negli stati ipocondriaci depressivi di alcuni schizofrenici paranoidei cronici, nel cosiddetto delirio sensitivo di Kretschmer. Sono stati riportati buoni risultati anche nell'enuresi. Il dosaggio varia, a seconda della sintomatologia, fino a dosi di 250 mg al giorno.

Effetti collaterali

Numerosi effetti collaterali sono stati riportati durante il trattamento con i., ma i più seri compaiono solo con dosaggi elevati. Il farmaco può causare irrequietezza e insonnia, a volte astenia e sonnolenza. Un effetto indesiderabile è il viraggio verso un eccitamento maniacale; sono stati osservati, inoltre, quadri confusionali con o senza una sindrome delirante-allucinatoria, per lo più in soggetti che avevano già sofferto di episodi psicotici o con deterioramento organico cerebrale. Mentre la cefalea è frequente, altri segni neurologici sono rari. Un persistente fine tremore è osservabile in ca. il 10% dei soggetti; una sindrome parkinsonoide lieve, simile a quella dei neurolettici, può comparire nelle persone anziane. Convulsioni generalizzate possono comparire, oltre che in soggetti epilettici, anche in assenza di una storia precedente di epilessia. Occasionalmente si sono osservate neuropatie periferiche, paralisi peroneale, disfagia, disartria e, a dosi tossiche, depressione respiratoria. Tra i più frequenti effetti collaterali vi sono quelli dovuti all'azione atropinica del farmaco: secchezza della bocca, midriasi con conseguente disturbo di accomodazione, possibilità di aggravare o precipitare un glaucoma, ritenzione urinaria con possibilità di aggravare la sintomatologia di un'eventuale ipertrofia prostatica. Nell'uomo può comparire impotenza o difficoltà nell'eiaculazione. Gli effetti cardiovascolari, già ricordati, consistono in ipotensione ortostatica, tachicardia e, più raramente, aritmie cardiache, insufficienza cardiaca congestizia, sincope, soprattutto nei pazienti anziani. La nausea e la dispepsia sono frequenti; così come la stipsi. Un ittero di tipo ostruttivo intraepatico può comparire dopo 2-3 settimane di trattamento; raramente è stata osservata agranulocitosi. Un'ampia gamma di disturbi dermatologici è riportata, di probabile natura allergica; i più frequenti sono orticaria, un rash generalizzato, fotosensibilizzazione, iperidrosi e prurito.

Una grave sindrome può comparire per la somministrazione di i. contemporaneamente agli anti-MAO o subito dopo la sospensione di questi. Compaiono ansietà, cefalea, nausea, dolore addominale, vomito, agitazione psicomotoria, tremore, collasso cardiocircolatorio e, in casi estremi, coma e morte. Almeno due settimane di intervallo devono essere lasciate tra il trattamento con anti-MAO ed i. Casi di intossicazione acuta si possono

riscontrare per tentativi di suicidio: i principali sintomi clinici dell'intossicazione sono coma, convulsioni, depressione respiratoria, iperpiressia e disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca.

Si sviluppa una tolleranza agli effetti collaterali del farmaco, particolarmente alla secchezza della bocca, stipsi, tachicardia, midriasi e ipotensione ortostatica. L'i. non dà dipendenza fisica o psichica; mentre sono stati osservati alcuni sintomi per la sospensione brusca del farmaco: dolori muscolari, brividi, corizza, senso di malessere.

Derivati

Dei vari derivati dell'i., sintetizzati con lo scopo di trovare un farmaco più efficace e con meno effetti collaterali, tre sono entrati nella pratica clinica: la desipramina, la trimipramina e la clorimipramina.

La desipramina (5-[3-metilaminopropil]-iminodibenzile), individuata da Brodie nel 1959 come il principale metabolita urinario dell'i., possiede in laboratorio le stesse proprietà del suo precursore, ma è più potente. In clinica si è dimostrato un antidepressivo lieve, utilizzato negli stati depressivi nevrotici o reattivi di media gravità.

La trimipramina ([dimetilamino-3-metil-2-propil]-5-iminodibenzile) è stata sintetizzata tramite una combinazione del nucleo iminodibenzilico, responsabile dell'effetto antidepressivo dell'i., e della catena alifatica responsabile dell'azione ansiolitica della levomepromazina, allo scopo di creare un farmaco antidepressivo e ansiolitico. Gli esperimenti di laboratorio hanno confermato la presenza di ambedue queste proprietà. In clinica possiede un'azione antidepressiva minore rispetto all'i. Ha tuttavia due vantaggi: un'azione ansiolitica e una maggiore tollerabilità, soprattutto cardiovascolare, per cui viene raccomandato come farmaco di scelta nelle depressioni involutive e nei soggetti arteriosclerotici.

La clorimipramina (3-cloro-5-[3-dimetil-amino-propil]-iminodibenzile) si differenzia dall'i. nelle prove sugli animali da laboratorio, perché potenzia tre volte di più la narcosi da barbiturici, prolunga, senza rinforzarla, l'azione dell'anfetamina, non potenzia l'azione della noradrenalina. In clinica ha un'azione antidepressiva altrettanto efficace di quella dell'i.; provoca con minor facilità ansia, non dà insonnia. La tolleranza cardiovascolare è nettamente migliore, i disturbi elettrocardiografici sono molto rari, l'ipotensione ortostatica è frequente, ma facilmente correggibile. Oltre le varie forme depressive, la clorimipramina è il farmaco più impiegato nelle forme non depressive (delirio di rapporto dei sensitivi, enuresi, etc.). Il farmaco si è dimostrato particolarmente efficace nelle sindromi ossessive.

Bibliografia

- Ban T., *Psychopharmacology*, 1969, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Goodman L.S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McMillan, New York.
 Sutter J.M., *Neuropsicofarmacologia*, 1974, DEMI, Roma.

VINCENZO FLORIO

IMMAGINAZIONE

f. *imagination*. - l. *imagination*. - T. *Einbildung*. - s. *imaginación*.

Il primo interesse per l'immaginazione, storicamente documentato, risale a Simonide di Ceo, che preconizzò l'uso sistematico e disciplinare dell'i. mentale per aumentare le capacità mnemoniche. Platone nel « Teeteto » e Aristotele nel « De Memoria » e nel « De Anima » se-

guono Simonide (Yates, 1966). Purkinje, nel 1819, descrisse per primo le i. eidetiche, studiate poi magistralmente da Jaensch (1925). Freud (1900) fu il primo a studiare sistematicamente le immagini oniriche, già ben descritte da Ladd (1892). Anche i brillanti studi introspettivi di Silberer (1909), preceduti dalle analisi di Fechner (1860) e da quelle di Francis Galton (1880), hanno avuto grande importanza. Dal behaviorismo l'i. venne radicalmente trascurata.

L'i., che è presente in ogni uomo, fin dalle prime età della vita, possiede delle qualità primitive, preverbal, di fondamentale utilità psicologica, profondamente ancorate alle pulsioni, all'affettività, alla memoria. Nelle società primitive il pensiero immaginativo è dominante (Doob), e così pure nel bambino.

Su basi non sperimentali si può asserire che l'i., quando dirige verso il futuro, rende capace l'individuo o di anticipare o creare nuove soluzioni oppure di configurarsi, come fantasia, soddisfazioni sostitutive.

La ragione della notevole diminuzione dell'i., man mano che l'individuo matura, va ricercata probabilmente nell'efficacia del linguaggio e nell'utilizzazione dei concetti astratti come guida del comportamento.

Un'altra ragione per asserire la primordialità dell'i. sta nel suo rapporto con la socializzazione, che precede la verbalizzazione (Wallon, 1930; Gankova, 1960; Popescu-Neveanu, 1966). Ciò non è accettato da tutti (Rohwer, 1970).

L'i. preverbale differisce da quella postverbale (Doob, 1972), ma non è facile specificare ciò, neppure con studi culturali crociati; può darsi che un certo tipo di i. sia associato con le credenze e le pratiche di una particolare società (v. SOGNO).

Certo, l'i. e il linguaggio dipendono ampiamente dalle condizioni culturali e ambientali esistenti all'età dell'apprendimento. L'importanza delle immagini postume, per l'ontogenesi dell'i., è notevole, specie dopo gli studi di Piaget (1966).

I correlati fisiologici dell'i. visiva (Zikmund) sono piuttosto aspecifici; EEG, ERG, elettroretinogramma indicano solo che esiste una certa somiglianza tra l'esperienza sensoriale e la viva i. visiva. I meccanismi neurofisiologici impegnati nell'i. visiva sono simili a quelli che sottostanno alla percezione visiva.

Fino al 1960 ca. gli psicologi che si occupavano dell'i. non riuscivano a superare le definizioni operative su base fisiologica. L'aspetto mentalistico dell'i. veniva comodamente relegato nel mondo del poeta. Da pochi anni, invece, l'i. non appartiene più al solo mondo dell'estetica e acquisisce rispetto sempre maggiore da parte dei ricercatori scientifici.

Dai primi tempi dell'introspezione le tecniche metodologiche e le elaborazioni teoriche hanno compiuto notevoli progressi e l'i. ha riconquistato il suo posto di primaria importanza nello studio delle funzioni psichiche superiori; importanti, ad es., gli studi di Luria a proposito dell'effetto che ha l'i. sulle attività mnemoniche.

È del 1964 l'importante articolo di Holt, sull'«American Psychologist», dal titolo «The Return of the Ostracized», in cui egli preconizzava, tra gli psicologi, la fine di questo lungo ostracismo.

Il numero degli studi dedicati all'i. è andato rapidamente crescendo. Il «Psychological Bulletin», una fra le più reputate riviste americane, ha dedicato nel '70 ampio spazio ad un simposio sull'i. nell'apprendimento infantile. È del '72 l'importante volume dell'Academic Press di New York sulla funzione e natura dell'i. (Sheehan).

Il risorgente interesse per l'i. va inserito nell'ambito di un più vasto movimento culturale, che si incentra nella fenomenologia (v.) e nell'esistenzialismo (v.). Anche la scoperta delle sostanze psichedeliche ha contribuito non poco ad estendere

l'interesse per il mondo soggettivo e per l'ampliamento dell'autocoscienza.

Negli ultimi anni vi è stato anche un enorme aumento degli studi sui sogni (ad es. Hartmann, Singer), sugli alterati stati di coscienza (Tart), sulle emozioni. Molte tecniche psicoterapeutiche, anche behavioristiche, sottolineano l'esperienza interiore e manipolano ampiamente l'i. (Lazarus).

È impossibile fornire una definizione univoca e onnicomprensiva dell'i., indipendentemente dall'impostazione filosofica di base (monismo, idealismo, materialismo, dualismo, parallelismo psicofisico, epifenomenalismo, interazionismo, parallelismo empirico, etc.).

Così, Paivio (1970) definisce l'i. in rapporto alle «capacità simboliche del soggetto e alle sue abilità spaziali e figurali-trasformative»; Richardson (1969) adotta una definizione strettamente fenomenica; gli AA. di tradizione psicoanalitica (ad es. Horowitz, 1970) tendono ad ammettere la posizione, implicitamente dualistica, secondo cui le immagini possono essere o consce o inconscie.

Holt accetta la posizione per cui l'immagine è «un contenuto fenomenico di natura quasi-sensoriale», cioè riconduce l'immagine alle rappresentazioni. L'influenza degli stimoli esterni, come si desume dai casi di cosiddetta privazione sensoriale, è quasi sempre abbastanza agevolmente dimostrabile (dove la difficoltà della distinzione fra allucinazione e illusione).

In ogni caso la distinzione fra immagine e percezione è fondata sul maggiore o minor peso delle influenze esterne: massimo nelle percezioni, molto meno evidente nelle «immagini mentali».

Con Baudin, Guillaume e con la cosiddetta psicologia classica possiamo dire che l'i. è un processo del pensiero e, propriamente, è la capacità generale di trasformare progressivamente nella nostra coscienza i dati della nostra esperienza e di creare elementi nuovi con i dati recenti.

I tipi di immagini descritte soggettivamente sono diversi. Con Holt distinguiamo: immagini di pensiero, i. ipnagogiche e ipnopompiche (le cosiddette *sleep-onset mentations* e *nocturnal mentations*), le i. vivide e quasi-allucinatorie da LSD, le i. eidetiche, le i. oniriche, le i. del sogno ad occhi aperti (*rêveries*, *daydreams*), le i. postume, le i. da privazioni di sonno, le i. da concentrazione, le i. da stimolazione fotonica (stroboscopiche). Per ognuno di questi tipi di i. sono stati forniti (Richardson, Hebb) gli elementi descrittivi differenziali.

Una delle distinzioni meglio chiarite (e che riportiamo a titolo di esempio) è quella, sperimentalmente verificata da Richardson, fra i. da LSD e i. di pensiero: le prime sono esperite passivamente, spesso intense e cogenti; le seconde meno vivide e più controllabili volontariamente.

Molti di questi tipi di i. sono prodotti da meccanismi differenti e hanno ben poco in comune, tanto che si parla di «bassa intercorrelazione tra le diverse varietà di i. mentali». I tipi puri sono delle eccezioni piuttosto rare (Betts, Sheehan, Richardson); forse sono reperibili nei dati ottenuti dagli studi sull'isolamento percettivo (la cosiddetta *sensory deprivation*).

Dalle numerose indagini in proposito emergono inoltre dati molto concordanti circa il rapporto tra tipo di personalità e qualità di i. (ad es., le personalità isteriche e quelle rigide sono correlate con dati immaginativi opposti); come pure indubbio risulta il rapporto fra vivacità d'i. e certe condizioni organiche, che indeboliscono la rimozione e analoghe difese (ad es. droghe, malattie febbrili, certi tipi di danno cerebrale), facilitando gli *inputs* entoptici. Anche la *vexata quaestio* del «pensiero senza immagini» presenta indubbi rapporti di correlazione con i dati della personalità (Arnheim, 1969; Segal, 1971).

Le immagini impersonali (McKellar, 1965) hanno una qualità di tipo quasi-percettivo e possono quindi essere confuse con la realtà; « qui l'autonomia dell'i. può persino creare notevoli problemi di adattamento: nell'i. visiva ipnagogica ci si sente soprattutto degli spettatori ». L'importanza del sistema di credenze del singolo è qui veramente notevole. Le immagini ipnagogiche e ipnopompiche appartengono a questo tipo di i. e sono state ben studiate da Singer (1966).

È certo che il mondo dell'i. è il più privato e personale che ci sia. La complessività e l'elusività dell'i. si pone con ogni evidenza nelle modalità artistiche, che ci forniscono un'idea della pervasività dell'i. e delle enormi differenze che vi si possono riscontrare.

Ma, sebbene personale, privata, difficile all'introspezione e alla comunicazione, la nostra i. è sempre aperta alle influenze e ai cambiamenti. Il costruttivista Naum Gabo (1949) ha ben descritto questa qualità paradossale dell'i. nel suo rapporto con l'attività artistica (l'arte come linguaggio delle immagini). Il rapporto con la psicoterapia, validamente prospettato già da Jung nel 1923, ha costituito campo di numerose e feconde indagini. Quasi tutti i procedimenti psicoterapeutici dipendono, in maggiore o minor misura, dalla presenza e dall'attività dell'i.

In psicoterapia si possono verificare notevoli cambiamenti nel sistema dell'i.: se l'intensità è eccessiva, l'i. può divenire ossessiva e persino assumere qualità allucinatorie.

Nello sviluppo dell'individuo esperire le immagini può essere considerato come il primo inizio dell'attività cosciente e della capacità di astrarre. L'i. aiuta i processi mnemonici ma, soprattutto, libera il bambino dalla esclusiva e primaria dipendenza dalle sensazioni, cioè da quello che è immediatamente e concretamente presente. Il soggetto diventerà così sempre più adatto a ritardare le proprie reazioni emotive e ad organizzarle e contenerle nel sentimento (McDougall). Anche la simbolizzazione dipende dalla presenza dell'i. (Rugg, 1963), secondo il passaggio (Cassirer, 1953) da immagine-sensazione a immagine-metafora. Certamente l'i. non può essere ricondotta esclusivamente all'introspezione, in quanto è ubiquitaria, cioè accade a tutti i livelli della coscienza e dell'inconscio ed è intimamente associata con tutti gli altri processi mentali.

Il ruolo dell'i. nella funzione cognitiva è uno dei problemi più antichi e più difficili: i. e memoria, ruolo associativo dell'i., i. e percezione sono i problemi più discussi attualmente (Marks, 1972; Paivio, 1970).

L'i. mnemonica, che è la forma più comune dell'i. nella vita di ogni giorno, può essere suscettibile di controllo volontario assai più rapidamente che non tutte le altre forme di i.

Attualmente, l'attenzione di molti psicologi (cfr. Richardson) è volta a studiare l'interazione fra controllo e vivacità dell'i., partendo dalle dimensioni della personalità secondo Eysenck (1953): introversione, estroversione; neuroticismo (misurati con lo MMPI, Betts Test, Gordon Test). Si è ampiamente dimostrata l'utilità adattiva del possesso combinato del controllo e della vivacità dell'i. (la cosiddetta suscettibilità ipnotica, secondo Stanford). Ciò è importante per la risoluzione di problemi spaziali e per la terapia di desensibilizzazione (Lazarus, 1964). Si tratta di una zona quasi sconosciuta nel vasto territorio dell'i.

Più noto è invece il campo degli aspetti sensoriali dell'i. (Lindauer, 1969), anche se, per quanto concerne il ruolo della sensorialità immaginativa nell'apprendimento e negli aspetti psicologici del linguaggio e dell'estetica,

le acquisizioni sperimentali sono ancora inconclusive, ambigue e controverse. In tali ambiti di ricerca la componente sensoriale dell'i. è ancora largamente trascurata o trattata solo casualmente, pur essendo sempre implicitamente presunta o sussunta. La recente riconsiderazione per le differenze sessuali a proposito dell'i. porta a sottolineare il ruolo delle differenze individuali, specie per quanto concerne i vari tipi di sensorialità. Qualcosa di analogo sembra valere per il *sogno ad occhi aperti*, di cui il clinico si serve per studiare i contenuti e l'ampiezza dei conflitti di personalità. Ben poco sappiamo della struttura formale del sogno ad occhi aperti e dei suoi processi immaginativi, nel loro funzionamento normale. Singer e coll., in una serie di importanti studi effettuati negli anni sessanta, hanno identificato almeno sette fattori importanti del *daydreaming*, legati sia all'instabilità emotiva e all'ansia sia ad un orientamento più positivo e costruttivo. Il sognare ad occhi aperti poggia comunque su elementi strutturali che riportano piuttosto verso la sindrome isteria-angoscia che non verso la neurosi ossessiva. Qui si possono avere intense attività immaginative, ma molte di queste fantasie posseggono una qualità disforica e implicano netta ripetizione di un piccolo numero di temi, a volte bizzarri ed emergenti con vivacità quasi-allucinatoria (le pseudoallucinazioni di Kandinski). In questo secondo gruppo, dalle fantasie viene tratta scarsa soddisfazione, contrariamente a quanto accade nel gruppo « isterico », e si ha uno sforzo molto più marcato, inteso a mantenere il controllo. Singer e coll. hanno anche identificato un terzo gruppo (« sognatori felici »), che ha caratteristiche intermedie fra i primi due gruppi, essenzialmente ben adattato e libero da gravi disturbi o tensioni intrapersonali. Ogni futura ricerca sull'i. dovrà tener conto di questi differenti stili, così attendibilmente indagati da Singer. È chiaro che né il sogno ad occhi aperti né ogni vivida i. debbono essere considerati necessariamente come espressioni patologiche; anzi possono essere impiegati per autogratiificazioni e per una vera e propria attività creativa.

Fin dal '67 è stato ben dimostrato (Neisser) che i processi dell'i. sono intimamente correlati con quelli della percezione: ambedue sono istanze di costruzione attiva piuttosto che di passiva registrazione e rievocazione. Si tende a ridefinire l'i. come un *quasiperceptual process*. I risultati della psicologia sperimentale in questo campo sono rivoluzionari: il mondo interiore dell'i. è costruito in modo pressoché identico a come il mondo reale viene percepito; ciò però deve trattenerci dal sottovalutare la sua dimensionalità e complessità.

Molto importanti i contributi recenti (Paivio) che hanno stabilito il grande ruolo dell'i. come potente fattore mnemonico, come grande mediatore dell'apprendimento e della memoria, specie nei bambini.

Come complemento allo studio sperimentale dell'i., le osservazioni possono fornire criteri utili per un modello cognitivo della formazione delle immagini. Horowitz, psichiatra dell'Università di California, ha compiuto importanti studi in proposito. Due aspetti sono qui da ricordare. Il primo riguarda le proprietà formali dell'i., specie la sua differenziazione dalla percezione e la sua intensità. Il soggetto può esperire un'immagine fantastica così intensamente come se fosse una percezione; può anche sentire soggettivamente che la fantasia sfugge al suo controllo volitivo: l'i. ha fatto irruzione nella costituzione e nell'apprezzamento della realtà esterna.

Il secondo aspetto, ben studiato da Horowitz, riguarda quella che Gordon (1950) chiamava l'i. autonoma e che egli preferisce chiamare i. *unhidden* (cioè spontanea,

senza invito): le immagini che appaiono alla coscienza vengono esperite soggettivamente come intrusioni; vi è, in altri termini, il senso soggettivo della perdita del controllo della volontà sui contenuti dell'i. Ci si riferisce alle pseudoallucinazioni, alle immagini mnemoniche, alle illusioni, alle immagini oniriche, a quelle ipnagogiche, al sogno ad occhi aperti (*rêve éveillé*). I contenuti dell'i., qualunque sia la regolazione psicologica della loro formazione, hanno sempre delle determinanti psicodinamiche (anche se l'iperimmaginazione può essere evocata da fattori neurofisiologici o ambientali).

Horowitz ha ben descritto due tipi di perdita soggettiva del controllo sull'intensità dell'i. Nel primo tipo il soggetto esperisce immagini eccezionalmente intense ed è incapace di evitare o scacciare queste esperienze. Nel secondo tipo il soggetto è incapace di formare immagini, pur desiderando di averle; a volte i due tipi di insufficiente controllo sono misti: eccessiva intensità di certe immagini, inadeguata intensità di altre.

Nel primo tipo sono comprese le pseudoallucinazioni (o allucinazioni del pensiero di Kandinski), le allucinazioni vere e proprie (v. ALLUCINAZIONE), sia quelle psicotiche che quelle da tossici (ad es. LSD, mescalina), e le dispercezioni illusionali.

Nel secondo tipo (inadeguata intensità dell'i.) vanno inclusi gli stati demenziali iniziali, alcune situazioni oligofreniche, ma soprattutto le inibizioni nevrotiche. Ciò è molto evidente nella pratica psicoterapeutica.

La perdita del controllo sui contenuti dell'i. è uno dei più frequenti sintomi accusati dai pazienti psichiatrici: intrusioni ricorrenti degli stessi contenuti immaginativi (*recurrent unbidden images*, di Horowitz). Si verificano nelle più diverse categorie diagnostiche, soprattutto nel disturbo ossessivo e nei conflitti emozionali da traumi psichici.

Anche nell'intossicazione da LSD sono molto evidenti questi *flashbacks* dell'i. I più svariati stimoli esterni e interni possono scatenare un treno di pensieri evocanti immagini spiacevoli le quali, a loro volta, attivano uno stato d'animo corrispondente. Molto importante è, in certi stati psicopatologici, specie compulsivi e depressivi, la qualità intrusiva dell'i., cioè il senso soggettivo della perdita di controllo sulla formazione delle immagini, che per lo più evocano stati affettivi estremamente spiacevoli o che assumono la qualità del non-pertinente all'io (cfr. il concetto della *Meinhaftigkeit* di Kurt Schneider).

Molto importante è il fatto che i processi formativi dell'i. hanno un rapporto di tipo transazionale con le emozioni. Lo stato emotivo immediato influenza l'i. ed è da essa influenzato. Ciò significa che è pienamente possibile un apprendimento emozionale e un condizionamento di questo. Le emozioni agiscono come *motivi* per l'i., le emozioni sono *espresse* nell'esperienza immaginativa; le immagini evocano *risposta* emotiva.

Innumerevoli sono le variazioni dello stile cognitivo dell'i., il che spiega l'immensa importanza di questa attività mentale nell'arte e nella scienza, nella psicopatologia e nelle più elevate attività dello spirito umano.

Fenomenologia dell'immaginazione

L'intenzionalità, idea fondamentale nella fenomenologia di Husserl, è chiamata a rinnovare la nozione di immagine.

Nell'« Imaginaire » Sartre scrive che nelle « Ideen » si trovano le basi di una teoria dell'i. interamente nuova; egli però non si limita a seguire Husserl ma offre apporti veramente nuovi, riconoscendo, ovviamente, che « appar-

tient à la phénoménologie de préciser le véritable caractère de l'Image en face de la perception; elles sont deux attitudes irréductibles de la conscience qui s'excluent l'une l'autre » (J. Bernis, « L'imagination », pag. 28).

Per l'i. vale appieno il concetto husserliano che *l'essenza dell'intenzionalità è l'essere azione costituente*.

C'è da stupirsi che la scoperta dell'intenzionalità da parte di Brentano non abbia mai condotto alla scoperta del ruolo attivo della coscienza in ogni processo psichico (Biemel). La coscienza immaginante, in Husserl, si fonda sulla prima dottrina husserliana della costituzione: non c'è i., qualunque ne sia la forma, senza un substrato materiale o sensoriale. Compito importante è spiegare e delucidare le caratteristiche delle forme particolari che l'i. assume, considerando l'i. nella duplice funzione di produrre delle « immagini mentali » e di rinviare, a partire da un oggetto-immagine, ad un'altra realtà.

Una tradizione filosofica di tre secoli ha posto l'i. accanto alla percezione. È questa tradizione che si oppone Husserl, dichiarando che la distinzione tra queste due forme di coscienza non è quantitativa ma qualitativa. L'immagine non è una *copia* delle nostre percezioni, essa è un'intenzione differente, ■ un atto diverso. Cioè l'i. è fondata sulla percezione, ma l'immagine si costituisce come tale mediante l'intervento di un'attitudine specifica della coscienza (« Logische Untersuchungen » II, I, pag. 42). Husserl denuncia a più riprese, specie in « La crisi della scienza europea e la fenomenologia trascendentale », l'aberrazione naturalistica e sensistica di tutta la psicologia derivata dall'empirismo inglese. Lungi dall'essere una sorgente d'errore (come riteneva Hume, « Treatise of Human Nature »), l'i. è una coscienza altrettanto valida quanto ogni altra, e specifica.

Sartre accetta l'impostazione husserliana ma distingue due grandi branche dell'i.: l'i. mentale e l'i. esterna (« L'imagination », pag. 151); però tale secondo termine presto sparisce quasi completamente. Invece il vocabolario husserliano concernente l'i. è molto ricco e variato, pur rispettando sempre la tradizione aristotelica, che riserva il termine i. esclusivamente agli atti dell'i. libera o *fantasia* (cfr. Saraiva, pag. 59 e segg.).

Lo statuto intuitivo dell'i. è in Husserl fuori di dubbio, sia per l'i. libera che per la coscienza di immagine. Ciò appare con chiara evidenza nel test di Rorschach e in tutti quegli apprendimenti immaginativi per cui un oggetto ci appare come *segno* in virtù di un'intenzione specifica (ad es. il pezzo di marmo che ci appare come immagine).

In ogni coscienza immaginante va considerato un doppio movimento intenzionale: 1) dall'intenzione significante al riempimento immaginativo; 2) da questo alla percezione. Sia la coscienza d'i. sia l'i. libera (fantasia) sono coscienze riempite, presentificazioni (« Vorlesungen zur Phänomenologie des inneren Zeitbewusstseins », pag. 38).

Molto importante, per la riflessione psicopatologica (cfr. Callieri, Castellani, De Vincentiis), è il fatto che *nella i. inadeguata, come nella percezione inadeguata, vi sono delle intenzioni che restano senza riempimento* (« Logische Untersuchungen », II, 2, pag. 62-63). Ciò vale, in particolare, per la « disposizione d'animo al delirio », cioè per quel particolare stato d'animo, fatto di smarrimento ■ di perplessità, in cui i temi del delirio non sono ancora emersi, in cui tutto è vago, minaccioso, sinistro, enigmatico, sospeso a mezz'aria, in un'atmosfera kafkiana, ancora priva di significato univoco e preciso (che sorgerà poi come tematica delirante) (cfr. Callieri, 1978).

Come nessun altro, Husserl ha mostrato il ruolo dell'intenzionalità significativa e immaginante nel nostro

contatto con le cose. Il dominio dell'i., dunque, si allarga e acquista una dimensione nuova e inattesa; l'i. entra come parte integrante nella nostra esperienza del mondo. Noi non immaginiamo soltanto quando, a occhi chiusi, ci abbandoniamo alle fantasticherie o quando guardiamo un ritratto; immaginiamo sempre, anche quando crediamo solo di percepire quel che è là, davanti a noi. Husserl ci ha rivelato una dimensione nuova dell'i., un aspetto nuovo della nostra presenza al mondo.

È per questo che consideriamo importante segnalare, con Michotte e coll. (1964), questo terreno di incontro (e di divergenza) tra la psicologia sperimentale e la fenomenologia husserliana (e quella sartriana). (V. anche: PENSIERO; PERCEZIONE).

Per quanto concerne il significato e il valore dell'i. nelle varie dottrine psicoanalitiche e nella pratica psicoterapeutica, si rinvia alla voce PSICOANALISI.

Bibliografia

- Ardis J. A., McKellar P., *J. Ment. Sci.*, 1956, 102, 22.
 Arnheim R., *Visual Thinking*, 1969, Univ. California Press, Berkeley.
 Atwood G., *Cognitive Psychol.*, 1971, 2, 190.
 Bernis J., *L'imagination*, 1961, PUF, Paris.
 Betts G. H., *The Distribution and Functions of Mental Imagery*, 1909, Columbia Univ. Press, New York.
 Boutonier J., *Psyche*, 1948, 16, 151.
 Bowers H., *Br. J. Psychol.*, 1931, 21, 271.
 Brower D., *J. Gen. Psychol.*, 1947, 37, 199.
 Callieri B., *The Perplexity*, in Tymieniecka A. T., *The Human Being in Action*, 1978, Reidel, Boston.
 Callieri B., Castellani A., De Vincentiis G., *Lineamenti di una psicopatologia fenomenologica*, 1974, Pensiero Scientifico, Roma.
 Doob L. W., *J. Psychol.*, 1970, 76, 223.
 Dugas L., *Les maladies de la mémoire et de l'imagination*, 1932, Vrin, Paris.
 Dupré E., *Pathologie de l'imagination et de l'émotivité*, 1925, Payot, Paris.
 Durand G., *L'imagination symbolique*, 1964, PUF, Paris.
 Ellis W. D. ed., *A Source Book of Gestalt Psychology*, 1955, Humanities, New York.
 Evans D. R., *Behav. Res. Ther.*, 1968, 61, 17.
 Eysenck H. J., *The Dynamics of Anxiety and Hysteria*, 1957, Routledge & Kegan, London.
 Fraisse P., Piaget J., *Les images mentales*, in *Traité de psychologie expérimentale*, 1963, PUF, Paris.
 Gankova Z. A., *Vopr. Psikhol.*, 1960, 1, 69.
 Hartmann E. ed., *Sleep and Dreaming*, 1970, Little Brown, Boston.
 Hoffer A., Osmond H., *The Hallucinogens*, 1967, Academic Press, New York.
 Holt R., *Am. Psychol.*, 1964, 19, 254.
 Horowitz M. J., *Image Formation and Cognition*, 1970, Appleton, New York.
 Humphrey G., *Thinking*, 1963, Wiley, New York.
 Husserl E., *Husserliana*, I, III, IV, VI, *passim*, 1950-1954, Nijhoff, L'Aja.
L'imagination, in *Int. Rev. Philos.*, (n. spec.), 1960, 51.
 Jolivet R., *L'imagination*, in *Traité de philosophie*, II, 1960, Vite, Lyon.
 Keup W. ed., *Origin and Mechanism of Hallucinations*, 1970, Plenum, New York.
 Kleiman L., *J. Value Inquiry*, 1973, 5, 267.
 Ladd G. T., *Mind*, 1892, 1, 299.
 Lindauer M. S., *Percept. Mot. Skills*, 1969, 29, 203.
 Luria A. M., *The Mind of a Mnemonist*, 1968, Basic Books, New York.
 McKellar P., *Imagination and Thinking*, 1957, Basic Books, New York.
 Michotte A., Thines G., Crabbé G., *Les compléments amodaux des structures perceptives*, 1964, Nauwelaerts, Louvain.
 Neisser U., *Cognitive Psychology*, 1967, Appleton, New York.
 Osborn A. F., *L'imagination constructive*, 1965, 2 ed., Du od, Paris.
 Pavio A., *Psychol. Bull.*, 1970, 73, 385.
 Pavio A., *Imagery and Verbal Processes*, 1971, Holt, New York.
 Peyerson J., *Les images*, in Dumas G., *Nouveau traité de psychologie*, II, 1932, Alcan, Paris.
 Piaget J., Inhelder B., *L'image mentale chez l'enfant*, 1966, PUF, Paris.

- Read H., *Icon and Idea*, 1955, Faber & Faber, London.
 Ribot Th., *Essai sur l'imagination créatrice*, 1936, Alcan, Paris.
 Richardson A., *Mental Imagery*, 1969, Routledge & Kegan, London.
 Rohwer W. D., *Psychol. Bull.*, 1970, 73, 393.
 Rugg H., *Imagination*, 1963, Harper & Row, New York.
 Saraiva M. M., *L'imagination selon Husserl*, 1970, Nijhoff, L'Aja.
 Sarbin T. R., Juhasz J. B., *J. Pers.*, 1970, 38, 52.
 Sartre J. P., *L'imaginaire - Psychologie phénoménologique de l'imagination*, 1948, Gallimard, Paris.
 Sartre J. P., *L'imagination*, 1956, PUF, Paris.
 Segal S. J., *Imagery: Current Cognitive Approaches*, 1971, Academic Press, New York.
 Sheehan P. W. ed., *The Function and Nature of Imagery*, 1972, Academic Press, New York.
 Singer J. L., *Daydreaming: an Introduction to the Experimental Study of Inner Experience*, 1966, Randon House, New York.
 Start K. B., Richardson A., *Br. J. Educ. Psychol.*, 1964, 34, 280.
 Swanson G. E., *The Birth of the Gods*, 1960, Univ. Michigan Press, Ann Arbor.
 Tart C. T. ed., *Altered States of Consciousness*, 1969, Wiley, New York.
 Wallon H., *Rev. Philos.*, 1930, 109, 446.
 Werner H. ed., *On Expressive Behavior*, 1955, Clarck, Worcester, Mass.
 West L. J. ed., *Hallucinations*, 1962, Grune & Stratton, New York.
 Wolpe J., Lazarus A. A., *Behavior Therapy Techniques*, 1966, Pergamon, New York.
 Zikmund V., *Physiological Correlates of Visual Imagery*, in Sheehan P. ed., *The Function and Nature of Imagery*, 1972, Academic Press, New York.

BRUNO CALLIERI

IMMAGINE

F. image. - I. image. - T. Bild. - S. imagen.

Da tempo immemorabile si afferma di «vedere un'immagine» quando si vede la figura di un oggetto in un sito in cui l'oggetto certamente non si trova. Come quando uno vede la propria figura al di là di una superficie riflettente, sia essa di metallo lucido, o sia liquida come la superficie dell'acqua contenuta in un recipiente. L'uomo della strada ha constatato il fenomeno e vi si è adattato, senza rilevarne la stranezza; ma i filosofi, fin dall'antichità, tentarono di spiegare come ciò potesse avvenire. Nonostante l'impegno di saggi del livello più alto, gli sforzi per spiegare come è possibile che si vedano delle i. per molti secoli non hanno approdato a niente di veramente conclusivo.

Bisogna giungere al XVI sec. d. C. per trovare i pro-dromi del ragionamento che doveva spiegare il mistero della formazione delle i. Le prime idee, sia pure appena abbozzate, sono da attribuire all'abate Francesco Maurolico da Messina; ma chi ha veramente svelato il mistero nella forma che tuttora si considera esauriente è stato il matematico Giovanni Keplero, in un'opera fondamentale del 1604, che porta il titolo «Paralipomena ad Vitiellionem».

Riassunto nella sua essenza, il ragionamento di Keplero comincia con una scoperta grandiosa, che in termini moderni si indica come *formazione dell'i. retinica*. Si deve cioè a Keplero la dimostrazione geometrica che il sistema ottico di ogni occhio porta alla formazione, sulla retina, dell'i. reale, impiccolita e rovesciata, degli oggetti luminosi o illuminati che inviano raggi sull'occhio stesso. Oggi questa è una nozione indiscussa e conosciuta da tutti gli studiosi. Però raramente si fa notare che, pur essendo evidente che la retina dell'occhio viene stimolata da questa i. retinica, la visione non avviene sulla retina; infatti le figure luminose e colorate che costituiscono il mondo apparente si vedono *davanti all'occhio stesso*.

Keplero affronta il problema, già impostato dai suoi

predecessori da oltre duemila anni, di spiegare come poteva l'osservatore giungere alla visione di ciò che gli sta davanti, utilizzando lo stimolo retinico ricevuto. E ne dà la soluzione che ancor oggi costituisce la chiave indiscussa del meccanismo della visione. L'i. retinica è soltanto una tappa del lungo processo col quale i nervi ottici portano alla zona corticale, destinata alle sensazioni visive, gli elementi dell'immagine stessa. Nel S.N.C. avviene l'analisi di questi elementi, e quindi nell'ambito psichico questi vengono *rappresentati* mediante veri fantasmi, cioè figure luminose e colorate, che dalla psiche stessa vengono localizzate davanti agli occhi, là dove, sempre in base agli elementi raccolti dalla psiche per via sensoriale, essa giudica che si trovi l'oggetto osservato.

Il ragionamento di Keplero, esaminato nei particolari, è degno della più alta ammirazione: ma è basato sull'ipotesi del percorso *rettilineo* della radiazione che dall'oggetto arriva all'occhio. Quando ciò avviene, cioè quando i raggi sono rettilinei e il meccanismo funziona regolarmente, il fantasma viene localizzato proprio sull'oggetto, e l'osservatore può dire che «vede l'oggetto». Ma in non pochi casi, i raggi vengono deviati o deformati per via ■ quindi la localizzazione del fantasma, che la psiche esegue sempre in base agli elementi dell'i. retinica, avviene in via anomala, e per conseguenza l'osservatore vede il fantasma stesso in un sito dove non c'è l'oggetto che ha inviato la radiazione all'occhio. Se l'osservatore costata ciò, non dice più che «vede l'oggetto», ma dice che ne «vede un'immagine».

L'opera di Keplero è andata ben oltre: egli ha studiato come uno specchio piano devia i raggi e, per la prima volta, nella storia della scienza, ha spiegato perché degli oggetti antistanti ad uno specchio si vede un'i. al di là dello specchio stesso. Non solo, ma ha anche iniziato lo studio delle i. date da sistemi ottici più complicati, come specchi sferici, sfere di vetro e lenti. Da ciò è nata la moderna ottica geometrica, che, applicando le direttive di Keplero, riesce a studiare matematicamente le i. date dai sistemi ottici.

La storia delle idee di Keplero e dello sviluppo che esse hanno avuto nei secoli è molto complessa. Per comprendere a fondo il significato e il valore della teoria delle i., oggi studiata e applicata, sarebbe molto utile seguire l'evoluzione del concetto di i. in questi ultimi tre secoli; per altro un concetto della complessità dell'argomento può esser dedotto dal quadro riassuntivo delle idee moderne su tale argomento.

L'oggetto deve esser considerato come una nube di particelle elementari, che emettono energia raggianti, o *radiazione*. Questa si propaga nello spazio e può incontrare altre nubi di particelle che ne alterano il percorso. Queste nuove nubi si chiamano *sistemi ottici*. Per effetto di questa alterazione può avvenire che la radiazione, dopo aver oltrepassato il sistema ottico, assuma una distribuzione ordinata, simile (in senso matematico) a quella che aveva al momento dell'emissione dalla nube-oggetto. Questa distribuzione ordinata di radiazione, dal momento che invia energia proprio come se fosse un oggetto, ma non è un oggetto, si chiama *i. eterea*. È di natura fisica. Sorge ora il problema di conoscerne la posizione, le dimensioni e la struttura il meglio possibile, e ciò mediante i criteri della scienza sperimentale.

Il primo metodo consiste nel rappresentare il processo mediante schemi matematici. Lo schema più antico è quello *geometrico*. Alla nube-oggetto si sostituisce un solido geometrico dotato di superficie continua, i cui punti emettono *raggi*, cioè rette in tutte le direzioni. Alle nubi-sistema ottico si sostituiscono solidi geometrici dotati di

superfici continue e regolari. I raggi emessi dall'oggetto, dopo aver subito riflessioni e rifrazioni dal sistema ottico, ne emergono riordinati in con, che hanno per base il sistema ottico stesso ■ per vertici certi punti, l'insieme dei quali costituisce la rappresentazione geometrica dell'i. eterea, e si chiama *i. calcolata*. Questo schema è una pura *astrazione matematica*, ed è perfezionabile col migliorare delle cognizioni intorno al comportamento dei raggi.

Un altro schema della stessa natura, ma più aderente alla realtà, è quello *ondulatorio*. Alla nube-oggetto si sostituisce un complesso di vibratori che emettono onde sferiche. Il sistema ottico è pure considerato composto di vibratori, che deformano le onde ricevute trasformandole in altre onde sferiche, i cui centri si trovano nell'i. eterea. L'insieme di questi centri costituisce un'i. *calcolata*; anche questa è un'*astrazione matematica*, ed è perfezionabile.

Le i. calcolate hanno una funzione teorica; per conoscere sperimentalmente la struttura dell'i. eterea, si ricorre alla *rivelazione*, mediante *ricettori*, che reagiscono sotto l'azione dell'energia dell'i. eterea stessa. I più importanti sono le *emulsioni fotosensibili*, le *celle fotoelettriche*, l'*occhio umano*.

Una lastra di vetro o di celluloidi su cui è steso uno strato di gelatina contenente un'emulsione di sali, generalmente di argento, si pone dove si presume che si trovi l'i. eterea. L'energia di questa produce nell'emulsione delle alterazioni subatomiche che, dopo un trattamento di sviluppo e di fissaggio, si traducono in un precipitato di argento metallico negli elementi in cui l'energia ha agito. Così sulla lastra si ha un *annerimento* variabile da punto ■ punto, da cui si deducono molte informazioni intorno all'i. eterea. Si ha così l'i. *fotografica*. Essa è di natura *chimica*.

Analogamente, se dove si presume che si trovi l'i. eterea si pone una cella fotoelettrica, questa ne assorbe l'energia e la trasforma in manifestazioni elettroniche che, una volta registrate e analizzate, forniscono molte informazioni circa l'i. eterea stessa. Queste informazioni costituiscono l'i. *fotoelettrica*. Essa è di natura *elettronica*.

L'energia che si è distribuita nell'i. eterea continua a propagarsi e può esser captata da un occhio umano. Il sistema ottico di questo, come si è detto sopra, proietta sulla retina un'i. retinica, a cui segue il processo fisiopsicologico che si conclude con la creazione dei fantasmi localizzati davanti all'occhio stesso. Questi fantasmi costituiscono l'i. *ottica*. Essa è di natura *psichica*.

Si hanno così ben sei tipi di i., profondamente diversi e neppure confrontabili fra loro, perché un confronto ha senso soltanto quando è fatto fra entità omogenee.

Se, tenendo conto del quadro così composto, si esamina il comportamento degli studiosi e dei ricercatori, si conclude che in generale essi considerano soprattutto le i. calcolate, minimizzando il valore della rivelazione sperimentale. A questa si chiede soltanto di giungere a realizzare le previsioni delle i. calcolate.

In realtà le i. che contano sono quelle rivelate. E a questo proposito, una volta ridimensionato il valore delle i. calcolate, si deve mettere bene in evidenza che nessuna i. rivelata è mai la rappresentazione completa ■ fedele dell'i. eterea, perché l'effetto sul ricettore dipende, oltre che dalla distribuzione dell'energia nell'i. eterea stessa, anche dalle caratteristiche ricettive del ricettore. Basti notare che ogni ricettore ha una soglia assoluta di sensibilità e un limite di saturazione; la sua risposta quindi non è proporzionale all'intensità dell'agente fisico nei singoli elementi. Se ne deve dedurre che di una stessa i. eterea, e con uno stesso ricettore, si possono ottenere i. rivelate diverse, semplicemente variando l'entità dell'energia.

Cominciando da un'energia così debole, cioè inferiore alla soglia di sensibilità del ricettore, che questo non dà alcuna risposta, si possono avere effetti via via crescenti aumentando l'entità dell'energia stessa; gli effetti, superato un *optimum* di risultati, vanno degenerando, sempre al crescere dell'energia, finché l'effetto torna ad essere del tutto nullo, perché l'energia è così intensa da superare il limite di saturazione in tutti gli elementi del ricettore.

È sorta così l'*ottica energetica*, che considera come fattore determinante della scienza delle i. l'energia di cui si dispone nel processo di rivelazione. Le regole dell'ottica energetica costituiscono il criterio più moderno e più completo per ottenere le i. migliori, tenendo conto delle condizioni in cui esse possono essere realizzate.

Bibliografia

Geiger, Schell, *Handbuch der Physik*, 1921, Springer, Berlin.
 Ronchi V., *L'ottica, scienza della visione*, 1955, Zanichelli, Bologna.
 Ronchi V., *Sui fondamenti dell'acustica e dell'ottica*, 1967, Olshki, Firenze.

VASCO RONCHI

IMMATURITÀ: PREMATURITÀ.

IMMUNITÀ

F. *immunité*. - I. *immunity*. - T. *Immunität*. - S. *inmunidad*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI

RIMANDI

Agammaglobulinemia
 Agglutinazione

IMMUNODEFICIENZE
 AGGLUTINAZIONE (I, 899);
 EMOAGGLUTINAZIONE (V,
 1337); COOMBS, REAZIONE DI
 (IV, 1051); IMMUNITÀ
 AGGLUTININE (I, 907); IMMUNITÀ
 AGGLUTININE FREDDI (I, 908);
 EMOAGGLUTINAZIONE (V,
 1347); COOMBS, REAZIONE DI
 (IV, 1051)

Agglutinine
 Agglutinine fredde

ALLERGIA (I, 1290); IMMUNITÀ;
 IMMUNOLOGIA CLINICA; IPER-
 SENSIBILITÀ; IMMUNOREAZIO-
 NI PATOGENE

Allergia

Anafilassi

ANAFILASSI (I, 1591); IMMUNI-
 TÀ; IPERSENSIBILITÀ

Anatossine
 Anticorpi
 Antigeni
 Antitossine
 Aptene
 Atopia

VACCINI
 IMMUNITÀ; IMMUNOGLOBULINE
 IMMUNITÀ; IMMUNOCHEMICA
 IMMUNITÀ; SIERI IMMUNI
 IMMUNITÀ; IMMUNOCHEMICA
 ATOPIA (II, 1358); IPERSENSI-
 BILITÀ; IMMUNOREAZIONI
 PATOGENE

Autoimmunità

MALATTIE AUTOIMMUNI (e re-
 lativo quadro sistematico);
 V. anche: IMMUNITÀ

Batteriolisi

BATTERIOLISI (II, 1997); BAT-
 TERIOFAGO (II, 1964); COM-
 PLEMENTO (IV, 818); IMMUNI-
 TÀ; LISOZIMA

Catene pesanti, malattia
 da
 Complemento

CATENE PESANTI, MALATTIA DA
 (III, 1186)
 COMPLEMENTO (IV, 810); IM-
 MUNITÀ; BATTERIOLISI (II,
 1997); EMOlisi (V, 1451);
 IMMUNODEFICIENZE, *deficit*
del sistema complementare;
 IPERCOMPLEMENTEMIE E IPO-
 COMPLEMENTEMIE

Conglutinazione
 Crioglobulinemia
 Dosaggio delle immuno-
 globuline

CONGLUTINAZIONE (IV, 949)
 CRIOGLOBULINEMIE (IV, 1492)
 PRECIPITAZIONI

ARGOMENTI

ELISA *Enzyme-Linked Im-
 munosorbent Assay*)
 Emoagglutinazione

Emolisi immune

Emolisine

Fagocitosi

Fenomeno di Arthus

Flocculazione

Globuline
 Gruppi sanguigni
 Idiosincrasia
 Immunoaderenza
 Immunoadsorbenti
 Immunochimica
 Immunocomplessi

Immunodeficienze

Immunodiffusione
 Immunolettroforesi
 Immunolettromicroscopia

Immunematologia
 Immunofarmacologia

Immunofluorescenza
 Immunogenetica
 Immunoglobuline
 Immunoglobuline, dosaggio
 Immunologia clinica
 Immunologia e tumori
 Immunoprecipitazione
 Immunoreazioni patogene
 Immunosoppressione

Immunoterapia

Infezione
 Infiammazione
 Ipersensibilità

Istocompatibilità

Linfociti

Linfocitotossicità

Lisi

Lisine

Lisozioma

RIMANDI

IMMUNOENZIMATICI SAGGI

EMOAGGLUTINAZIONE (IV,
 1337); COOMBS, REAZIONE DI
 (IV, 1051); SANGUIGNI
 GRUPPI
 EMOlisi (V, 1451); COMPLEMEN-
 TO (IV, 819); IMMUNITÀ;
 SIERODIAGNOSTICA
 COMPLEMENTO (IV, 810); ANE-
 MIE (I, 1989); IMMUNITÀ
 FAGOCITOSI (VI, 640); IMMUNI-
 TÀ; IMMUNODEFICIENZE;
 INFIAMMAZIONI
 ARTHUS, REAZIONE DI (II,
 1019); IMMUNOCOMPLESSI,
 MALATTIE DA
 FLOCCULAZIONE (VI, 1768); IM-
 MUNITÀ
 GLOBULINE; IMMUNOGLOBULINE
 SANGUIGNI GRUPPI
 IDIOSINCASIA
 IMMUNOADERENZA
 IMMUNOADSORBENTI
 IMMUNOCHEMICA
 IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE
 DA; IMMUNOREAZIONI PATO-
 GENE

IMMUNODEFICIENZE; V. anche:
 IMMUNITÀ

PRECIPITAZIONE
 IMMUNOELETTROFORESI
 MICROSCOPIA ELETTRONICA, *im-
 munolettromicroscopia*

IMMUNEMATOLOGIA
 IMMUNOFARMACOLOGIA; IMMUNO-
 TERAPIA

IMMUNOFLOURESCENZA
 IMMUNOGENETICA
 IMMUNOGLOBULINE; IMMUNITÀ
 PRECIPITAZIONE
 IMMUNOLOGIA CLINICA
 TUMORI; V. anche: IMMUNITÀ
 PRECIPITAZIONE
 IMMUNOREAZIONI PATOGENE
 IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI;

ANTILINFOCITARIO SIERO
 (II, 305); AZATIOPRINA (II,
 1767); CORTISONE E CORTI-
 SONICI (IV, 1156; 1160;
 1161); IMMUNOTERAPIA
 IMMUNOTERAPIA; SIERI IMMUNI;
 IMMUNOGLOBULINE; AN-
 TILINFOCITARIO SIERO (II,
 305); DESSENSIBILIZZAZIONE;
 IMMUNOFARMACOLOGIA; IM-
 MUNOSOPPRESSIVI AGENTI;
 LEVAMISOLE; VACCINI

INFEZIONE; IMMUNITÀ
 INFIAMMAZIONE
 IPERSENSIBILITÀ; IMMUNITÀ; AL-
 LERGIA (I, 1290); ANAFILASSI
 (I, 1591); ARTHUS, REAZIO-
 NE DI (II, 1019); ATOPIA
 (II, 1538); IMMUNOCOM-
 PLESSI, MALATTIE DA; SIERO,
 MALATTIA DA

ISTOCOMPATIBILITÀ; HLA; TRA-
 PIANTI
 LINFOCITI; IMMUNITÀ; LINFATICO
 TESSUTO

LINFOCITI; ISTOCOMPATIBILITÀ;
 HLA; IMMUNOREAZIONI PATO-
 GENE

IMMUNITÀ; COMPLEMENTO (IV,
 810); BATTERIOLISI (II,
 1997); EMOlisi (V, 1451)
 IMMUNITÀ; BATTERIOLISI (II,
 1997); COMPLEMENTO (IV,
 810)

LISOZIMA; INFEZIONE; IMMUNITÀ

ARGOMENTI	RIMANDI
Macroglobulinemie	MACROGLOBULINEMIE
Malattia da siero	SIERO, MALATTIA DA
Malattia emolitica del neonato	EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453)
Neutralizzazione	NEUTRALIZZAZIONE, REAZIONI DI
Opsonine	OPSONINE; IMMUNITÀ; FAGOCITOSI (VI, 648)
Paraproteinemie	PARAPROTEINEMIE
Plasmocitoma	PLASMOCTOMA
Precipitazione	PRECIPITAZIONE; IMMUNITÀ
Properdina	PROPERDINA; IMMUNITÀ
Radioimmunologia	RADIOIMMUNOLOGIA
Reazione antigene-anticorpo	IMMUNITÀ; IMMUNOCHEMICA
Risposta anticorpale	IMMUNITÀ; IMMUNOCHEMICA
Sieri immuni	SIERI IMMUNI; IMMUNOGLOBULINE
Sierodiagnostica	SIERODIAGNOSTICA (e relativo quadro sistematico); IMMUNITÀ
Sieroterapia	SIERI IMMUNI; IMMUNOGLOBULINE
Sindromi immunoproliferative	IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI; CATENE PESANTI, MALATTIA DA (III, 1186); PARAPROTEINEMIE; PLASMOCTOMA; CROGLOBULINEMIE (IV, 1492); MACROGLOBULINEMIE
Sistema immunitario	IMMUNITÀ; LINFATICO TESSUTO; LINFOCITI; LINFONODI; MIDOLLO OSSEO; MILZA; TIMO
Teorie dell'anticorpopoiesi	IMMUNITÀ
Tolleranza immunitaria	IMMUNOTOLLERANZA; V. anche: IMMUNITÀ; MALATTIE AUTOIMMUNI
Tossine	TOSSINE
Trasfusione	TRASFUSIONE
Vaccini	VACCINI
Vaccinoterapia	VACCINI

SOMMARIO

CENNI STORICI	col. 1354
VARI TIPI DI IMMUNITÀ	col. 1357
IMMUNITÀ INNATA	col. 1358
Fattori umorali (col. 1359): <i>Lisozima</i> . - <i>Interferone</i> . - <i>Properdina</i> . - <i>Anticorpi naturali</i> . - Fattori cellulari (col. 1360): <i>Fagocitosi</i> .	
SISTEMA IMMUNITARIO	col. 1361
Tessuti e organi (col. 1361): <i>Tessuto connettivo reticolare</i> . - <i>Midollo osseo</i> . - <i>Linfonodi</i> . - <i>Milza</i> . - <i>Timo</i> . - <i>Borsa di Fabrizio</i> . - <i>Cellule</i> (col. 1366): <i>Macrofagi</i> . - <i>Linfociti</i> . - <i>Plasmacellule</i> .	
ANTIGENI	col. 1376
Antigeni naturali (col. 1378): <i>Proteine</i> . - <i>Polsaccaridi</i> . - <i>Lipidi</i> . - <i>Acidi nucleici</i> . - <i>Antigeni artificiali</i> (col. 1382). - <i>Antigeni sintetici</i> (col. 1383).	
ANTICORPI	col. 1385
Proprietà delle immunoglobuline (col. 1386). - <i>Isotipia</i> (col. 1388): <i>Classi e sottoclassi</i> . - <i>Tipi</i> . - <i>Struttura primaria</i> . - <i>Allostipia</i> (col. 1398). - <i>Idiotipia</i> (col. 1400). - <i>Sito combinatorio</i> (col. 1400). - <i>Biosintesi delle immunoglobuline</i> (col. 1401). - <i>Catabolismo delle immunoglobuline</i> (col. 1403). - <i>Funzioni protettive degli anticorpi</i> (col. 1403).	
RISPOSTA ANTICORPALE	col. 1404
Fenomeni sierologici (col. 1405): <i>Risposta primaria</i> . - <i>Risposta secondaria</i> . - <i>Fenomeni cellulari</i> (col. 1408): <i>Distribuzione tes-</i>	

sutale e cellulare dell'antigene. - *Morfologia della risposta anticorpale*. - *Induzione della risposta anticorpale*. - *Selezione cellulare indotta dall'antigene*. - *Memoria immunologica*. - *Competizione tra antigeni*. - *Soppressione della risposta anticorpale*. - *Controllo genetico della risposta anticorpale* (col. 1421). - *Filogenesi della risposta anticorpale* (col. 1424). - *Ontogenesi della risposta anticorpale* (col. 1425).

TEORIE DELL'ANTICORPOPOIESI col. 1425

Teorie istruttive (col. 1425): *Stampo diretto*. - *Stampo indiretto*. - *Teorie selettive* (col. 1426): *Selezione naturale*. - *Selezione cellulare*.

REAZIONI IMMUNOLOGICHE IN VITRO col. 1427

Combinazione antigene-anticorpo (col. 1428). - *Proprietà fondamentali della reazione antigene-anticorpo* (col. 1429): *Valenza*. - *Affinità*. - *Eterogeneità*. - *Specificità*. - *Natura del legame*. - *Avidità*. - *Cenni sui fenomeni secondari alla combinazione antigene-anticorpo* (col. 1430): *Precipitazione*. - *Agglutinazione*. - *Lisi*.

IPERSENSIBILITÀ col. 1433

TOLLERANZA IMMUNITARIA col. 1433

AUTOIMMUNITÀ col. 1435

Dissequestro di autoantigeni (col. 1436). - *Perdita della tolleranza* (col. 1437). - *Cloni proibiti* (col. 1437).

ALTERAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO col. 1437

IMMUNOLOGIA DEI TUMORI col. 1439

L'immunità è una condizione di privilegio biologico risultante dalla maggiore resistenza di un individuo verso l'invasione di elementi a lui estranei.

Tale condizione ha costituito, in origine, l'oggetto degli studi immunologici; ma successivamente, l'immunologia ha fornito significativi elementi interpretativi allo studio di numerose altre condizioni, fisiologiche e patologiche, come apparirà subito evidente dal capitolo *cenni storici* dedicato alle più importanti tappe dello sviluppo della immunologia e alle sue prospettive.

L'opportunità di sottolineare le molteplici e così diverse espressioni dei fenomeni immunitari induce a non limitare la presente esposizione ai soli effetti protettivi (*immunità propriamente detta*) delle reazioni antigene-anticorpo. Verranno pertanto, seppur brevemente, esposti in questa sede anche alcuni particolari aspetti di tali reazioni (quali i fenomeni di ipersensibilità, la tolleranza immunologica, l'autoimmunità, l'immunologia dei tumori, etc.) che troveranno una più diffusa trattazione sotto specifici esponenti (V. IMMUNOTOLLERANZA; IPERSENSIBILITÀ; ISTOCOMPATIBILITÀ; MALATTIE AUTOIMMUNI; TUMORI; etc.).

CENNI STORICI

L'immunologia si fonda in origine sull'osservazione, fatta già nell'antichità, che coloro che sopravvivono a una malattia infettiva raramente contraggono la stessa malattia durante il resto della loro vita. Questo era già noto a Tucidide il quale, descrivendo un'epidemia di peste in Atene, riferisce che i più malati erano soccorsi da coloro che avevano già contratto la malattia ed erano immuni da un secondo attacco.

La prima testimonianza di tentativi atti a rendere individui artificialmente immuni verso agenti infettivi si trova in Voltaire. Sembra infatti che i Cinesi praticassero fin dal xv sec. la vaccinazione contro il vaiolo, somministrando per via nasale polveri secche di croste vaiolose; i Turchi erano soliti inoculare pus vaioloso alle bambine destinate agli harem del sultano, spesso falcidiati dal vaiolo, per preservarne vita e bellezza. Tale pratica, detta *variolizzazione*, fu diffusa all'inizio del sec. xviii in Inghilterra e poi nel resto d'Europa, da Lady Montagu, moglie dell'ambasciatore di Gran Bretagna a Costan-

tinopoli. Una pratica meno rischiosa di vaccinazione anti-vaiolosa dell'uomo mediante l'uso del virus del vaiolo vaccino (*cowpox*), (e da qui il termine «vaccino» per designare tutti i microrganismi e/o gli antigeni capaci di determinare una immunizzazione attiva), fu sperimentata con successo nella seconda metà del XVIII sec. da Edward Jenner, che pubblicò nel 1798 i risultati dei suoi studi. E un secolo più tardi Pasteur dava un contributo significativo allo studio dei metodi di immunizzazione contro agenti infettivi. Egli osservò che polli inoculati con culture vecchie di *Pasteurella aviseptica* (bacillo del colera dei polli) erano scarsamente affetti dalla malattia, anche dopo l'inoculo di una coltura fresca che produceva il colera in polli non trattati. Pasteur ne dedusse che l'invecchiamento aveva attenuato la virulenza dei germi senza alterare la proprietà che essi avevano di vaccinare (termine coniato da Pasteur in onore di Jenner) gli animali rendendoli immuni verso la malattia. Continuando queste ricerche sull'attenuazione della virulenza dei germi, Pasteur riuscì a trovare metodi efficaci per la preparazione di vaccini contro il carbonchio e la rabbia. Anche l'inoculazione di filtrati acellulari contenenti tossina difterica (von Behring) o tetanica (Kitasato) in dosi subletali aveva dimostrato la possibilità di conferire agli animali uno stato di i. verso l'azione patogena dei batteri o microrganismi responsabili. Tuttavia questi risultati ottenuti con tossine batteriche e quelli di Pasteur con germi attenuati poterono essere spiegati esaurientemente solo dopo l'esperimento di von Behring e Kitasato, pubblicato nel 1890. Questi AA. dimostrarono che l'i. sviluppata a seguito dell'inoculo di tossina tetanica risultava dalla produzione di antitossine, cioè di sostanze capaci di neutralizzare specificamente la tossina. Queste sostanze, genericamente denominate anticorpi, comparivano nel sangue dell'animale immune e potevano trasmettere lo stato d'i. ad un altro animale. Diventava quindi chiaro che l'i. dipende dal contributo attivo dell'organismo ospite e che può essere trasmessa passivamente mediante l'iniezione di siero immune.

Durante l'ultima decade del 1800 lo studio del siero immune rivelò alcune proprietà tipiche dell'azione degli anticorpi: a) lisi del bacillo colerico (Pfeiffer, 1894) mediata da un fattore termolabile (alessina = complemento) presente anche nel siero normale (Bordet, 1895); b) precipitazione di filtrati acellulari di bacillo della peste (Kraus, 1897); c) agglutinazione di batteri (Durham, 1898). È di questo periodo la scoperta (Nuttall, 1888) che anche il siero normale è dotato di proprietà battericida. Da questa osservazione scaturì la corrente umorale dell'immunologia, che attribuisce lo stato di naturale resistenza verso certe malattie alla presenza di fattori umorali nel siero. Contemporaneamente ebbe origine, per opera di Metchnikoff, in vigorosa opposizione alla corrente umorale, la corrente cellulare secondo la quale lo stato di i. naturale è dovuto alla fagocitosi cellulare. L'opposizione fra le due correnti è andata attenuandosi col tempo, dopo che è stato visto che alcuni fattori del siero normale, quali il complemento (v.) e gli anticorpi naturali, favoriscono il processo di fagocitosi (v.). Attualmente si ritiene che le due correnti non siano antitetiche, perché l'importanza relativa della fagocitosi e dei fattori umorali nella i. varia con la specie animale e la natura dell'agente patogeno.

Già agli inizi del 1900 diventò chiaro che i fenomeni umorali e cellulari dell'i. non sono sempre associati o limitati ad uno stato di maggiore resistenza alle infezioni, ma possono insorgere come reazioni fisiologiche alla penetrazione nei tessuti dell'organismo di sostanze ad esso estranee (antigeni) ma non necessariamente tossiche. Per es., l'iniezione di ovalbumina nel coniglio provoca la comparsa nel siero di anticorpi specifici. La concomitante scoperta della specificità degli anticorpi permise a Landsteiner di identificare le componenti antigeniche dei gruppi sanguigni e a Nuttall e Uhlenhuth di distinguere proteine antigenicamente identiche, simili (cross-reagenti, cioè a reattività crociata) o non-identiche nel siero di specie animali diverse, avviando così quelle ricerche di tassonomia sierologica che contribuirono significativamente allo studio dell'evoluzione delle specie. Con l'uso di iso-(allo)-anticorpi, presenti in individui della specie umana e diretti contro antigeni della stessa specie, e di etero-(xeno)-anticorpi, prodotti principalmente in conigli immunizzati con antigeni

appartenenti alla specie umana o a specie diverse, Landsteiner riuscì a identificare i principali gruppi sanguigni dell'uomo. Questi studi sull'individualità antigenica dei globuli rossi furono successivamente approfonditi ed estesi ad altre cellule e molecole di individui anche di specie diverse dall'uomo, costituendo così quella branca dell'immunologia, denominata immunogenetica (v.), i cui obiettivi vanno dall'analisi della struttura genetica di popolazioni mediante l'uso di marcatori antigenici allo studio del controllo genetico dei meccanismi dell'i.

Nella prima decade del 1900 il concetto di produzione di anticorpi, come processo difensivo dell'organismo contro sostanze estranee, trovò un'importante limitazione nell'osservazione che l'immunizzazione in particolari condizioni può risultare in gravi sintomi e morte dell'individuo. Questa condizione immunopatologica denominata allergia (v.) (von Pirquet, 1906) o più propriamente ipersensibilità (v.), si può manifestare come descritto da Portier e Richet (1902): se cani inoculati da 22 giorni con estratto di tentacoli di *Actinaria* (anemone di mare) e tuttavia in buona salute erano reiniettati con lo stesso estratto manifestavano entro pochi secondi gravissimi disturbi e morivano in circa mezz'ora. Cioè, il primo inoculo aveva indotto uno stato di anafilassi anziché di profilassi. Contemporaneamente, Arthus (1903) dimostrava nel coniglio che, dopo 5-6 iniezioni sottocutanee di siero di cavallo senza alcuna reazione locale, successive inoculazioni provocano lesioni necrotiche locali. Il frequente uso di siero di cavallo nella terapia della difterite promosse gli studi di von Pirquet e Schick, che nel 1905 descrissero la malattia da siero (v. SIERO, MALATTIA DA), come forma generalizzata del fenomeno di Arthus (ARTHUS, REAZIONE DI). Il ruolo di intermediari chimici in alcune manifestazioni di ipersensibilità fu chiarito dopo la dimostrazione di Dale (1910) che l'iniezione d'istamina può provocare molti sintomi dell'anafilassi. Queste ricerche sull'ipersensibilità di tipo immediato e quelle successive (Zinsser, 1921) sull'ipersensibilità di tipo ritardato diedero avvio all'immunopatologia e all'immunologia clinica (v.), una branca i cui obiettivi andarono rapidamente estendendosi, includendo lo studio di numerose sindromi d'importanza clinica, dalle allergie cutanee e bronchiali alle malattie autoimmunitarie.

Durante i primi decenni del 1900 l'interesse dei cultori dell'immunologia si orientò sugli aspetti fondamentali della reazione antigene-anticorpo. Abbandonata l'ipotesi di Ehrlich, secondo la quale antigene e anticorpo si combinano in proporzioni fisse e irreversibilmente, per merito di Bordet (1903) si fece strada l'idea della combinazione come fenomeno simile a un processo di assorbimento che si realizza in proporzioni multiple. Tuttavia, fu solo dopo il 1930 che scaturì, principalmente dal lavoro di Heidelberger e Marrack, l'interpretazione, tutt'oggi soddisfacente, della reazione antigene-anticorpo come formazione di un reticolo di elementi multivalenti che si uniscono, in proporzioni variabili e reversibilmente, per mezzo di legami idrogeno e di forze di van der Waals ed elettrostatiche. Heidelberger e Marrack avevano posto in termini quantitativi le basi sperimentali per lo studio dell'interazione antigene-anticorpo. Nasceva così l'immunochimica (v.), quella branca dell'immunologia che studia la struttura degli antigeni e anticorpi, oltre alla natura della loro interazione. Sostanziali progressi in questa direzione furono resi possibili dalla disponibilità di tecniche semplici, elaborate da Oudin e Ouchterlony (1946) e da Grabar e Williams (1953), che consentono di scomporre complesse miscele naturali di antigeni o anticorpi nei loro elementi costitutivi. Maggiore sviluppo hanno avuto gli studi sulla struttura degli anticorpi, grazie all'interesse suscitato in biochimici, genetisti e altri che hanno contribuito con esperienze tecniche diverse. Stabilito che gli anticorpi, o immunoglobuline, sono globuline associate principalmente alla frazione elettroforetica gamma del siero (Tiselius e Kabat, 1938), è stata successivamente chiarita la loro struttura secondaria (Porter, 1959) e primaria (Putnam e Edelman, 1970), nonostante l'elevata eterogeneità molecolare.

Fin dal 1898 Pfeiffer e Marx avevano indicato il tessuto linfatico come sede principale della produzione di anticorpi. Nel 1948 fu messa in evidenza da Fagraeus l'esistenza di una correlazione positiva fra plasmacellule e sintesi tessutale di anticorpi. Tuttavia solo nel 1955 Coons riuscì a dimostrare

con l'immunofluorescenza (v.) la presenza di anticorpi nelle plasmacellule. Nel 1966 Harris dimostrò che anche i linfociti producono anticorpi. La dinamica della sintesi e secrezione cellulare degli anticorpi è stata chiarita da Eisen (1961). Successive ricerche (Lennox e Scharff, 1970) hanno analizzato a livello subcellulare le modalità di sintesi e polimerizzazione delle catene polipeptidiche costitutive delle immunoglobuline.

Inoltre, è stato visto che la produzione di anticorpi in linfociti e plasmacellule è molto spesso il risultato di interazioni fra antigene, macrofagi e alcuni tipi di linfociti (Mosier e Coppelson, 1968). Così, la immunologia cellulare (v. sotto: *fenomeni cellulari*), originatasi agli inizi del sec. xx con le ricerche di Metchnikoff sul ruolo della fagocitosi nell'i. naturale, assunse dopo Fagraeus una ben definita fisionomia estendendosi rapidamente ai problemi genetici e differenziali della biosintesi degli anticorpi.

Il problema centrale dell'immunologia, già affrontato da Ehrlich agli inizi del 1900 con la teoria delle catene laterali, riguarda il meccanismo della produzione degli anticorpi. Esso presenta la duplice difficoltà di dovere spiegare il ruolo dell'antigene e tenere conto della grande potenzialità del sistema immunitario capace di produrre 10^6 - 10^7 anticorpi diversi. Dal 1930 si sono succedute numerose teorie, classificate da Lederberg (1959) in istruttive e selettive, a seconda che si pensi che l'antigene informi le cellule immunologicamente competenti a sintetizzare anticorpi specifici oppure scelga « stimoli » una capacità specifica preesistente. Le teorie selettive, più numerose, godono maggiore credito di quelle istruttive perché oltre ad essere in accordo con le moderne cognizioni sulla sintesi proteica spiegano la grande eterogeneità degli anticorpi che gli studi strutturali hanno rivelato. Alcune delle teorie selettive hanno avuto anche il merito di avere stimolato una enorme quantità di lavoro sperimentale. Tra queste, basterà ricordare quella di Burnet e Fenner (1949) i quali, sottolineando l'importanza della scoperta del chimerismo e della tolleranza naturale in gemelli dizigotici (Owen, 1945), predissero che antigeni venuti in contatto col sistema immunitario durante la vita fetale sarebbero stati successivamente riconosciuti come *self*, cioè propri dell'organismo. Questa intuizione stimolò Billingham, Brent e Medawar (1953) a esporre il sistema immunitario di topi neonati di un ceppo a cellule di donatori di un altro ceppo. Essi dimostrarono che i topi riceventi, diventati adulti, potevano accettare un trapianto di cute da topi dello stesso ceppo dei donatori di cellule ma non di un altro ceppo. Veniva così riprodotto sperimentalmente il fenomeno dell'immunotolleranza (v.).

Studi recenti hanno dimostrato la restrizione fenotipica della cellula immunologicamente competente, per cui essa produce a un dato tempo una sola specie molecolare di anticorpi (Nossal, 1967; Mäkelä, 1970). L'eterogeneità delle immunoglobuline del siero sarebbe quindi la conseguenza dello stesso grado di eterogeneità funzionale a livello di cellule, i linfociti, sensibili alla stimolazione antigenica. Le teorie selettive più recenti (Edelman, 1970; Jerne, 1971) cercano di spiegare come nell'organismo si generino cellule specifiche per ogni antigene nelle quali possano avvenire traslocazioni e attivazioni di geni strutturali appropriati per la trascrizione del messaggio specifico.

Durante gli ultimi 20 anni, l'immunologia ha molto beneficiato dell'esplosivo sviluppo della biologia molecolare incorporandone i concetti fondamentali in quasi tutte le sue branche e diventando un campo di ricerca di elevato valore euristico nelle scienze biologiche e mediche. Attualmente, l'immunologia è tornata ad essere, come agli inizi del secolo, di grande interesse anche per l'opinione pubblica per il palese incremento del ruolo della ricerca immunologica in medicina. Infatti, l'immunologia sta fornendo molto significativamente metodi e concetti allo studio dei meccanismi di numerose malattie, alimentando la speranza che anche il controllo immunologico dei tumori possa avere lo stesso successo già dimostrato dal controllo immunologico delle malattie infettive.

VARI TIPI DI IMMUNITÀ

Lo stato di naturale resistenza che un individuo normale oppone all'invasione di microrganismi incontrati per la

prima volta prende il nome di *i. innata*. Questa resistenza è spesso sufficiente a impedire l'invasione di una grande varietà di microrganismi. Può tuttavia capitare che l'agente patogeno riesca a superare le barriere della *i. innata* e penetrato nell'organismo per via naturale o artificiale, provochi l'infezione. In questo caso l'individuo sopravvissuto alla prima infezione possiede uno stato di resistenza capace di opporsi a una successiva invasione dello stesso agente infettivo. Tale resistenza, denominata *i. acquisita*, è specifica per l'agente che l'ha indotta. A volte l'i. acquisita non dipende dalla partecipazione attiva dell'organismo (*i. attiva*), ma è il risultato del trasferimento passivo di fattori umorali dell'i. sia per via naturale, per es. dalla madre al feto o neonato attraverso la placenta o il latte, sia con mezzi artificiali (*i. passiva*). Si definisce, infine, *i. adottiva* la resistenza conferita dal trasferimento passivo di cellule immunologicamente attive. Pertanto, i tipi di *i.* possono essere così classificati:

immunità innata;	
immunità acquisita	<div> <div></div> <div>attiva: naturale e artificiale;</div> <div>passiva: naturale e artificiale;</div> <div>adottiva</div> </div>

IMMUNITÀ INNATA

Essa comprende fattori non specifici di resistenza e anche fattori specifici acquisiti passivamente dalla madre. L'i. risultante dai fattori non specifici è anche definita *costitutiva* o *genetica* perché è influenzata dal genotipo, il quale contribuisce a determinare il grado di resistenza dell'individuo verso un determinato agente patogeno.

Si conoscono differenze tra specie animali nella sensibilità a *Corynebacterium diphtheriae*: il ratto è resistente, l'uomo e la cavia sono sensibili. All'interno di una stessa specie, le pecore algerine presentano maggiore resistenza al carbonchio rispetto alle pecore europee. Si tenga presente, tuttavia, che differenze razziali nella suscettibilità a varie malattie possono essere di difficile valutazione. Non è facile, infatti, stabilire quanto nell'uomo la maggiore suscettibilità della razza negra alla tbc dipenda dalle condizioni di vita spesso diverse da quelle della razza bianca. Tuttavia è stato possibile dimostrare l'esistenza di un controllo genetico dell'i. innata mediante esperimenti di selezione artificiale nel coniglio per alta e bassa resistenza a *Mycobacterium tuberculosis*, nel pollo a *Salmonella gallinarum*, nel topo a *S. typhimurium*.

In quest'ultima specie J. W. Gowen ha selezionato da più di 21.000 animali inoculati con salmonella 3 ceppi puri resistenti (ca. l'80% di sopravvivenza) e 2 ceppi puri sensibili (2% di sopravvivenza). La resistenza del topo a *S. typhimurium* è un carattere dominante perché ibridi di prima generazione (F_1), derivati dall'incrocio di topi resistenti (R) con topi suscettibili (S), sono resistenti. Il grado intermedio di sensibilità manifestato dalla progenie del reincrocio ($S \times R$) F_1 \times S dimostra la segregazione dei geni per la resistenza e suscettibilità. I risultati di Gowen stabiliscono, quindi, che esiste un controllo genetico della resistenza alle infezioni microbiche. È stato inoltre possibile escludere che la trasmissione della resistenza risulti dall'immunizzazione della progenie per passaggio di antigeni batterici o di anticorpi provenienti dalla madre precedentemente inoculata. Infatti topi ($\sigma R \times \sigma R$) F_1 e ($\sigma S \times \sigma R$) F_1 sono ugualmente resistenti; inoltre topi ($R \times S$) F_1 e ($S \times S$) F_1 manifestano diversa resistenza benché ottenuti nella stessa nidiata facendo fecondare una σ S durante un singolo estro da due σ , uno R e l'altro S. Questi studi hanno anche dimostrato che la resistenza del topo a *S. typhimurium* non dipende dalla presenza di anticorpi ed è associata al numero dei leucociti nel sangue e alla capacità dei macrofagi di digerire i batteri fagocitati.

Nell'uomo, si conoscono casi di anomalie genetiche che, pur non modificando i fattori cellulari e umorali del sistema immunitario, tuttavia influiscono sullo stato di i. innata verso alcune infezioni. Per es., individui portatori del gene per il carattere falciforme delle emazie sono più resistenti alla malaria.

Oltre all'impermeabilità dei tegumenti, che rappresentano una barriera fisica alla penetrazione dei microrganismi, i meccanismi dell'i. innata comprendono fattori umorali e cellulari.

Fattori umorali

Si tratta di sostanze, di natura e origine non sempre ben definite, presenti nella compagine dei tessuti o sulla superficie della cute e delle mucose, le quali hanno azione battericida.

L'ac. lattico del sudore e gli acidi grassi saturi e insaturi del sebo hanno azione battericida e fungicida. Infatti la sopravvivenza di *S. typhi* su una superficie di vetro o sulla cute di cadavere è molto maggiore che sulla cute di vivente. Anche l'ac. lattico che si sviluppa nella reazione infiammatoria di un tessuto infetto contribuisce all'effetto battericida della reazione. L'ac. cloridrico del succo gastrico uccide germi patogeni per l'intestino: la suscettibilità a *Vibrio cholerae* è notevolmente aumentata in casi di acloridria. Le glicoproteine del muco nasale ostacolano l'invasione tessutale del virus influenzale impedendone l'assorbimento alle cellule. Forse queste mucoproteine competono con i glicidi della membrana cellulare per la neuraminidasi, cioè l'enzima con cui il virus può attaccarsi alla cellula. La normale flora intestinale esercita un'azione protettiva contro lo sviluppo di germi patogeni; infatti durante il trattamento prolungato con certi antibiotici possono insorgere enterocoliti stafilococciche. Questa azione protettiva potrebbe risultare da competizione per il nutrimento o dalla produzione di antibiotici o di colicine da parte dei germi della flora intestinale.

Fra i numerosi fattori umorali identificati, sono stati particolarmente studiati il lisozima, l'interferone, la properdina e gli anticorpi naturali.

Lisozima

Nelle secrezioni nasale, lacrimale e salivare, e nel muco intestinale, abbonda il lisozima (v.), un enzima con proprietà battericida e batteriolitica in quanto scinde i mucopeptidi delle membrane batteriche. Il lisozima è contenuto anche nei granulociti e nei macrofagi polmonari.

Interferone

L'inoculazione di un virus, anche se ucciso, può indurre uno stato di resistenza antivirale che interferisce con l'infezione successiva dello stesso virus o di altro virus tassonomicamente distante dal primo. Nel siero dell'animale compare, prima degli anticorpi specifici, una proteina, denominata interferone (v.), capace d'indurre in altri animali della stessa specie o in colture di cellule uno stato di resistenza antivirale. L'azione antivirale dell'interferone è specifica di specie animale, almeno limitatamente all'uomo, topo e pollo. Virus diversi inducono la comparsa di interferoni indistinguibili. La sintesi di interferone è indotta da virus ma anche da RNA a doppia elica, endotossine, cicloexamide, o fitoemagglutina.

L'interferone non si combina col virus. In presenza di cellule l'interferone induce la comparsa di una proteina con attività antivirale.

Properdina

Proteina del siero normale che, in presenza di complemento e ioni Mg. lisa i batteri e inattiva i virus.

Il significato biologico di questa proteina non è ancora chiarito (v. PROPERDINA).

Anticorpi naturali

Il sangue di individui normali contiene sostanze che possono reagire con microrganismi o altri elementi estranei all'organismo, così come gli anticorpi artificialmente indotti. Queste sostanze sono denominate anticorpi naturali o « normali ». Sono assenti alla nascita ma compaiono presto e aumentano con l'età, manifestando variazioni stagionali del titolo. Spesso sono macroglobuline con coefficiente di sedimentazione 19S, aventi specificità e avidità inferiori a quelle degli anticorpi indotti da immunizzazione artificiale. Infatti, benché l'incubazione di un siero normale con batteri di una data specie possa assorbire completamente gli anticorpi naturali corrispondenti, tuttavia il numero di batteri necessario è molto maggiore che per l'assorbimento di un siero immune; inoltre, tali batteri possono rimuovere dal siero normale anche anticorpi naturali contro batteri di altra specie. Anticorpi naturali sono presenti in vertebrati e invertebrati, spesso con attività agglutinante contro antigeni tissutali di vertebrati e invertebrati, della stessa specie o di specie diversa.

Un esempio classico è rappresentato dalle isoagglutinine del sistema ABO nell'uomo: individui di gruppo antigenico A possiedono anticorpi naturali β diretti contro emazie del gruppo B; individui B anticorpi α diretti contro emazie A; individui 0 anticorpi α e β . Tenuto conto della ereditarietà dei gruppi sanguigni si può pensare che la produzione di questi anticorpi sia determinata geneticamente, supponendo che tutti gli individui abbiano la capacità di produrre sia α che β . Per es., la produzione di α sarebbe inibita in individui di gruppo A a causa della tolleranza naturale del sistema immunitario verso antigeni costantemente presenti nello zigote.

L'origine degli anticorpi naturali è tuttora oscura. Tuttavia, l'assenza alla nascita e l'aumento del titolo con l'età suggeriscono l'esistenza di un'esperienza immunologica. Non è necessario postulare che in breve tempo l'individuo debba incontrare tutti quegli antigeni, batterici e non, verso i quali possiede anticorpi specifici. A causa dell'ampio spettro di reazioni crociate esistenti in natura è sufficiente supporre che componenti antigenici di batteri morti vengano assorbiti dall'intestino e immunizzino l'individuo contro una grande varietà di sostanze aventi determinanti antigenici comuni.

Ad es., polli allevati in condizioni convenzionali producono agglutinine contro emazie umane di gruppo B; se allevati in condizioni axeniche non possiedono tali anticorpi, mentre, se in queste condizioni ricevono per via orale *Escherichia coli* 0₁₄ producono prontamente anticorpi anti-B con la caratteristica di agglutinare emazie umane più efficientemente a temperatura inferiore a 37 °C, proprietà tipica degli anticorpi naturali.

L'eteroimmunizzazione come origine degli anticorpi naturali è anche in accordo con la loro scarsa specificità e avidità.

Fattori cellulari

Fagocitosi

La fagocitosi (v.) è considerata un importante meccanismo cellulare di difesa dell'organismo contro l'invasione di agenti patogeni. La fagocitosi consiste nell'inglobamento e digestione di elementi particolati, appartenenti all'organismo o ad esso estranei, da parte di al-

cuni tipi cellulari denominati genericamente fagociti. Si distinguono fagociti circolanti o microfagi dai macrofagi o fagociti residenti nei tessuti ma capaci di migrazione. Ai fagociti circolanti appartengono i leucociti polimorfonucleati neutrofili ed eosinofili. Ai macrofagi appartengono le cellule del sistema reticoloendoteliale (v. FAGOCITOSI).

L'importanza di queste cellule nei meccanismi di difesa contro le infezioni è illustrata dall'estesa diffusione di germi che si osserva in casi di agranulocitosi, o quando i granulociti sono incapaci di uccidere i batteri fagocitati come nella sindrome di Chediak-Higashi, o quando i batteri, come *Diplococcus* o *Klebsiella pneumoniae*, sono provvisti di una capsula che resiste alla fagocitosi.

La fagocitosi dipende non solo dal contatto fra batteri e fagocita, ma anche dalla loro reciproca adesione. Questa è favorita da anticorpi (opsonine) e dal complemento presenti in sieri normali e immuni, i quali aumentando l'idrofobia della superficie batterica ne favoriscono l'agglutinazione coi fagociti. Si noti, tuttavia, che le opsonine non sono necessarie quando i fagociti agiscono su superficie rugosa, come per es. la carta da filtro. Anche le pareti degli alveoli polmonari offrono una superficie che permette la fagocitosi.

La funzione difensiva dei fagociti è chiaramente dimostrata dalla morte di una grande varietà di batteri entro pochi minuti dalla fagocitosi. I batteri di alcune specie, tuttavia, come *Mycobacterium tuberculosis*, sono capaci di moltiplicarsi nel fagocita rimanendo così protetti dall'attacco di anticorpi o antibiotici presenti nell'ambiente. D'altra parte, il concetto di i. cellulare associata ai macrofagi, sostenuto con grande passione da Metchnikoff, trova conferma anche in recenti esperimenti in cui macrofagi da animali immunizzati manifestano un'aumentata capacità d'inattivare i microrganismi fagocitati. Questa i. cellulare acquisita, contrariamente a quella anticorpale, non è specifica, come è dimostrato dal fatto che macrofagi di topi iniettati con *Listeria monocytogenes* diventano più resistenti sia a *Listeria* che a *Brucella* e *Mycobacterium*, benché questi germi non siano antigenicamente crossreagenti con l'agente infettante.

SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema immunitario è costituito da organi e tessuti linfatici le cui cellule partecipano, direttamente o indirettamente, alla risposta immunitaria.

Nell'uomo e negli altri mammiferi le sedi linfatiche principali dove avvengono i fenomeni cellulari indotti dall'antigene sono la milza, i linfonodi, e il midollo osseo. Milza e midollo sono preferenzialmente interessati nella risposta ad antigeni presenti nel sangue, mentre nei linfonodi si manifestano reazioni cellulari ad antigeni ivi pervenuti dai tessuti tramite i vasi linfatici afferenti.

Il timo e, negli uccelli, la borsa di Fabrizio, non partecipano direttamente alla risposta immunitaria ma forniscono cellule agli altri tessuti linfatici e ne controllano lo sviluppo mediante la produzione di ormoni.

Pertanto i tessuti linfatici sono stati classificati in *centrali*, timo e borsa, e *periferici*, esemplificati dalla milza e dai linfonodi. Il midollo osseo ha caratteristiche comuni ai tessuti centrali e periferici.

Tessuti e organi

Tessuto connettivo reticolare

Milza, linfonodi, midollo osseo e altri tessuti linfatici che fanno parte del sistema immunitario sono fondamentalmente filtri

vascolari (L. Weiss). La filtrazione avviene attraverso una rete tridimensionale di cellule e fibre reticolari, la quale non solo trattiene antigeni e cellule immunologicamente competenti, ma fornisce lo spazio per i fenomeni cellulari di proliferazione, differenziazione e interazione. Il reticolo inoltre contiene e sostiene una trama di nervi e di vasi sanguigni e linfatici, i quali vi si aprono e riversano cellule e materiali che possono essere trattenuti. Le cellule reticolari giacciono sulle fibre reticolari avvolgendole, così che il reticolo cellulare coincide con la rete delle fibre. Nella polpa rossa della milza, nella zona midollare e subcapsulare dei linfonodi, e nel midollo osseo, il reticolo forma dei canali vascolari, denominati sinusoidi, costituiti da cellule reticolari alterate che, come cellule endoteliali, poggiano su una membrana basale coperta, all'esterno, da cellule avventiziali. I sinusoidi sono la continuazione venosa dei capillari.

Le cellule reticolari possiedono un discreto numero di ribosomi e di segmenti di reticolo endoplasmatico, cioè organelli necessari alla sintesi e secrezione di proteine, per cui è probabile che le cellule reticolari producano le fibre reticolari. La presenza di lisosomi, benché non abbondanti, denota la funzione fagocitaria delle cellule reticolari, che rappresentano i macrofagi fissi del sistema reticoloendoteliale. I prolungamenti citoplasmatici delle cellule reticolari coi quali si stabiliscono contatti con materiali e cellule in transito sono stati considerati importanti per lo sviluppo dei centri germinativi e della risposta secondaria. La relativa fissità e il lento rinnovamento delle cellule reticolari sono proprietà scarsamente compatibili con la vecchia idea che le cellule reticolari siano cellule staminali multipotenti.

Midollo osseo

Il midollo osseo è la sorgente principale di cellule immunologicamente competenti. Esso è costituito da un compartimento vascolare, dove predominano i seni vascolari, e un compartimento emopoietico dove si trovano eritrociti, granulociti, monociti, linfociti, macrofagi, plasmacellule, e i loro precursori a partire dalle cellule staminali. Le alterazioni della parete dei seni vascolari sono correlate col grado di popolamento del compartimento emopoietico. Quando le cellule endoteliali e avventiziali dei seni diventano gelatinose e voluminose, la cellularità del compartimento emopoietico si riduce per diminuzione dello spazio disponibile. Quando l'emopoiesi è molto attiva, e le cellule passano nel sangue, le cellule avventiziali si scollano dalla membrana basale permettendo l'infiltrazione di cellule midollari nel lume del seno, la cui parete può presentare soluzioni di continuo per scomparsa di cellule avventiziali ed endoteliali.

Il midollo osseo è il principale distretto del sistema reticoloendoteliale perché, oltre alla presenza di un numero elevato di macrofagi liberi, le cellule endoteliali e avventiziali dei seni hanno capacità fagocitaria.

La concentrazione di cellule staminali pluripotenti è molto più elevata nel midollo che in altri tessuti linfatici. Infatti, se cellule di midollo, milza, linfonodi, o timo sono trasfuse a topi letalmente irradiati soltanto le cellule di midollo e, in minore misura, le cellule di milza sono capaci di mantenere in vita l'animale ripopolando completamente tutti i tessuti emopoietici; le cellule linfatiche, invece, riparano soltanto e temporaneamente i tessuti linfatici. In mancanza di prove dirette, numerosi risultati sperimentali suggeriscono che la cellula staminale ha la morfologia di un piccolo linfocito.

Linfonodi

I vasi linfatici trasportano materiali e cellule del tessuto connettivo al sangue. Materiali e cellule penetrano nei vasi linfatici passando attraverso o fra cellule endoteliali che costituiscono lo strato monocellulare della parete vasale. La linfa dei tessuti prima di raggiungere il sangue viene filtrata attraverso i linfonodi, i quali ne trattengono i materiali e l'arricchiscono immettendovi elementi propri. L'immissione di $6 \cdot 10^6$ streptococchi nel vaso afferente del linfonodo popliteo del cane e il recupero di soli $4,5 \cdot 10^6$ streptococchi nel vaso efferente dimostrano che il potere filtrante di un singolo linfonodo può raggiungere il 99%. La linfa del dotto toracico, che drena

tutta la metà inferiore e la metà superiore sinistra del corpo, è ricca di cellule derivate principalmente dai linfonodi. Nel topo si possono raccogliere dal dotto toracico 10^9 - 10^{10} cellule in 24 h. Più del 95% di queste cellule sono piccoli linfociti.

La linfa di vasi afferenti penetra nel seno marginale o subcapsulare del linfonodo e s'immette nei seni radiali che si riuniscono in prossimità dell'ilo in vasi linfatici efferenti. I seni linfatici sono suddivisi dal reticolo in numerosi compartimenti che rallentano la circolazione della linfa favorendone la filtrazione. Nella corticale, la linfa dei seni radiali scorre fra masse di linfociti denominate follicoli primari o secondari; nella midollare, fra cordoni di linfociti. Le arterie penetrate nell'ilo si stoccano nei capillari della corticale dove hanno origine le venule sia fra i noduli della corticale che nella corticale profonda o zona paracorticale. Nella parete delle venule si possono trovare linfociti che dal sangue migrano alla zona paracorticale, passando sia attraverso sia fra le cellule endoteliali.

I follicoli della corticale sono denominati primari quando hanno l'aspetto di noduli omogenei e sono costituiti essenzialmente da piccoli linfociti. I follicoli secondari sono noduli con una zona centrale più chiara denominata centro germinativo. Nei follicoli primari e secondari esistono cellule reticolari capaci di fissare antigeni.

La zona paracorticale è ricca di piccoli linfociti, plasmacellule, cellule reticolari, e venule postcapillari. È la zona timodipendente in quanto è spopolata di linfociti nell'animale timectomizzato alla nascita e trattiene linfociti timici iniettati sperimentalmente.

La midollare, situata fra la zona paracorticale e l'ilo, è costituita da cordoni di linfociti, plasmacellule, e macrofagi.

Milza

Contrariamente ai linfonodi che filtrano la linfa dei tessuti regionali, la milza è il filtro della circolazione sanguigna generale. Il ruolo preminente della milza nella risposta immunitaria dipende dalla capacità di sequestrare antigeni, macrofagi, linfociti e plasmacellule.

Il parenchima della milza è composto dalla polpa bianca, costituita da follicoli primari e secondari, e manicotti perivascolari in cui prevalgono i linfociti, e dalla polpa rossa costituita da cordoni cellulari che separano i seni venosi. La polpa bianca, che normalmente occupa il 50% del parenchima splenico, può raggiungere il 75% o più durante la risposta immunitaria; la polpa rossa può raggiungere il 90% in casi di aumentata distruzione delle emazie, come nell'anemia emolitica. Fra le due polpe esistono zone marginali, dove arriva e viene filtrato gran parte del sangue afferente alla milza e prevalgono i fenomeni differenziativi della risposta immunitaria.

Entrate nella polpa splenica, le arterie sono circondate da manicotti di linfociti che, qua e là, sono raccolti in follicoli simili a quelli della corticale dei linfonodi. Nelle zone marginali e nella polpa rossa le arteriole si aprono nei seni venosi che danno inizio ai vasi splenici efferenti.

Le cellule che popolano il reticolo dei manicotti linfatici e dei follicoli primari sono piccoli, medi e grandi linfociti, con prevalenza dei piccoli. Non mancano macrofagi e granulociti. Nei follicoli secondari con centri germinativi prevalgono i grandi e medi linfociti e macrofagi; i piccoli linfociti sono addensati alla periferia del centro germinativo e ne costituiscono il mantello. I linfociti dei manicotti periarteriolari, ma non dei follicoli, sono timodipendenti. Come nei linfonodi, le cellule reticolari hanno prolungamenti dendritici in contatto con le cellule libere del reticolo. Le cellule della zona marginale sono linfociti, monociti, plasmacellule, emazie, piastrine e numerosi macrofagi fagocitanti i materiali del sangue afferente ai seni venosi. Qui, piccoli linfociti attraversano la parete del seno e raggiungono i manicotti linfatici. Le cellule che popolano il reticolo dei cordoni della polpa rossa sono numerosi macrofagi, linfociti, plasmacellule, granulociti ed emazie. In animali iperimmuni la polpa rossa presenta un accumulo di plasmacellule.

Timo

Il timo è un organo linfoepiteliale pienamente sviluppato prima della nascita, mentre lo sviluppo degli altri organi e tessuti

linfatici non è completo che dopo la nascita. Con l'età, il timo subisce un'involuzione che tende all'atrofia. Contrariamente agli altri tessuti linfatici, lo sviluppo del timo non dipende da stimoli antigenici. Il timo riceve cellule da altri tessuti, è sede d'intensa proliferazione e differenziazione cellulare, ed è la principale sorgente di linfociti che migrano agli altri tessuti.

Il timo è suddiviso in lobuli, ciascuno costituito da tessuto epiteliale infiltrato di linfociti. Si distingue una zona corticale dove predominano i linfociti da una zona midollare dove prevalgono le cellule epiteliali. L'epitelio è costituito da ampie cellule unite fra loro da prolungamenti citoplasmatici denominati desmosomi. Durante lo sviluppo embrionale il rudimento epiteliale viene infiltrato da linfociti che proliferando comprimono le cellule epiteliali. Queste, essendo unite dai desmosomi, assumono l'aspetto di cellule reticolari: di qui la denominazione di cellule epitelioreticolari. Esperimenti *in vitro* avevano suggerito che le cellule epiteliali si differenziano in linfociti. Tuttavia, dati più recenti indicano che le cellule epiteliali forniscono lo stimolo differenziativo per cellule migrate al timo dal sangue (mancano vasi linfatici afferenti) a trasformarsi in linfociti timici o timociti.

I timociti sono grandi, medi, e piccoli linfociti, morfologicamente simili a quelli degli altri tessuti linfatici. L'indice mitotico dei timociti è indipendente da stimolazioni antigeniche ed è molto più elevato di quello dei linfociti periferici di animali normali. Il 95% dei timociti vive 3-5 giorni e muore nel timo; il 5% sopravvive per mesi (roditori) o anni (uomo) e migra per via sanguigna alle aree timodipendenti dei tessuti linfatici periferici. Non si conosce né la causa né lo scopo della morte dei linfociti nel timo, benché sia stata avanzata l'ipotesi che le cellule morte rappresentino materiali nutritizi per altre cellule e l'eliminazione di cloni cellulari capaci di reagire contro antigeni propri dell'organismo. L'intensa proliferazione dei timociti avviene nella corticale dove i grandi linfociti generano numerosi piccoli linfociti. I timociti corticali sono molto sensibili al cortisone, nel topo possiedono sulla loro superficie gli alloantigeni D e TL, e sono immunologicamente incompetenti perché sperimentalmente incapaci di iniziare risposte immunitarie. I timociti midollari invece sono caratterizzati da maggiore resistenza al cortisone, assenza dell'antigene TL, diminuzione della densità dell'antigene D, e capacità di iniziare reazioni d'ipersensibilità di tipo ritardato e di partecipare a risposte anticorpali. Sembra probabile che i timociti midollari derivino per differenziazione e migrazione da quelli corticali.

Nella midollare si trovano i corpuscoli di Hassall formati da cellule epiteliali stratificate concentricamente. Queste cellule sono rigonfie, ialine e, al centro di grossi corpuscoli, calcificate e morte. La dimensione e il numero dei corpuscoli di Hassall aumentano fino all'età adulta; diventano meno numerosi ma più evidenti per l'atrofia del resto del tessuto in età più avanzata. A volte i corpuscoli di Hassall contengono anticorpi, ma rimane sconosciuta la funzione di queste strutture.

Soprattutto nella corticale si osservano complessi costituiti da una grande cellula, con inclusioni che reagiscono positivamente con ac. periodico di Schiff, circondata da linfociti in mitosi. La cellula centrale potrebbe avere funzione nutritizia, o essere un macrofago che fagocita linfociti difettosi originatisi per mitosi.

Le cellule epiteliali possono contenere granuli, visibili al microscopio ottico ed elettronico, che sono stati considerati prodotti di attività secretoria. Questo reperto è stato associato alla produzione di ormone timico capace di correggere le deficienze immunitarie dell'animale timectomizzato.

Dopo la pubertà, comincia l'involuzione timica che procede fino all'atrofia dell'organo all'età di 60-70 anni. Tuttavia, anche se l'attività del timo si riduce con l'età, esso rimane funzionale. È stato dimostrato che bastano pochi frammenti di timo per mantenere una cellularità normale nei tessuti linfatici periferici in virtù della lunga vita dei linfociti timodipendenti.

Il ruolo del timo come organo linfatico centrale è evidenziato dagli effetti della timectomia eseguita alla nascita, cioè prima del completo sviluppo dei tessuti periferici. Si osserva deplezione di piccoli linfociti nelle aree linfatiche timodipendenti, cioè nei manicotti linfatici periarteriolari della milza e nella zona paracorticale dei linfonodi. Anche i linfociti circolanti

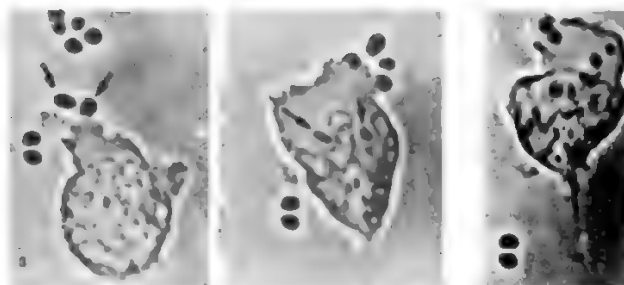


Fig. 1. Osservazione a fresco, mediante cinematografia a contrasto di fase, di un macrofago che fagocita dei batteri. *A sinistra*: il macrofago emette un grosso pseudopodio per inglobare due batteri (indicati dalle frecce). Nella fotografia *al centro* i due batteri (indicati dalle frecce) sono ora intracellulari, e il macrofago è in procinto di inglobare i quattro batteri che nella fotografia *a sinistra* erano in corrispondenza del margine superiore del campo. *A destra*: i sei batteri sono all'interno del macrofago mentre due altri batteri sono rimasti indisturbati. La reazione è facilitata dalla presenza nel terreno di opsonine. (Da W. B. Wood, M. R. Smith e B. Watson).

nel sangue e nella linfa sono notevolmente diminuiti. Le risultanti deficienze immunitarie consistono nella ridotta capacità di manifestare reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato e di produrre anticorpi contro alcuni antigeni. I livelli di plasmacellule e immunoglobuline sono nei limiti della norma. Spesso si manifestano difetti di crescita (*runt disease*) e vulnerabilità alle infezioni.

Borsa di Fabrizio

È un organo linfoepiteliale tipico degli uccelli e assente nei mammiferi. Nel pollo ha forma ovale, pesa al massimo sviluppo ca. 3 g ed è in connessione con la cloaca mediante un breve dotto.

L'organo presenta una superficie epiteliale disposta a pliche e costituita da un singolo strato di cellule epiteliali che poggiano su una membrana basale. Sotto la membrana basale si trova la lamina propria, che è un tessuto connettivo lasso e molto vascolarizzato, nella quale sono localizzati i follicoli linfatici.

I follicoli sono formati da una midollare con poche cellule e una corticale con numerose cellule. La midollare poggia direttamente sulla superficie epiteliale ed è delimitata da uno strato di cellule epiteliali, continuo con la superficie epiteliale, che separa la midollare dalla corticale. La separazione è imperfetta perché la membrana basale su cui poggiano le cellule epiteliali presenta soluzioni di continuo. Le cellule della midollare sono grandi linfociti, plasmacellule, cellule epiteliali, cellule reticolari e macrofagi. Alcune passano nella corticale attraversando l'epitelio e la membrana basale. Le cellule della corticale sono plasmacellule, linfociti e macrofagi.

Come per il timo, studi recenti sostengono l'azione differenziale delle cellule epiteliali su cellule derivate dal sangue a trasformarsi in linfociti e tendono a escludere la trasformazione diretta di cellule epiteliali in linfociti.

La borsa è un organo linfatico centrale che controlla la formazione delle plasmacellule e la produzione di anticorpi. L'asportazione chirurgica o l'atrofia da testosterone producono atrofia dei follicoli linfatici e dei centri germinativi, e deficienze di plasmacellule e immunoglobuline. Inalterate sono invece le aree linfatiche timodipendenti, la concentrazione di piccoli linfociti nel sangue e nella linfa, e la capacità di manifestare reazioni d'ipersensibilità di tipo ritardato.

Nei mammiferi le funzioni induttive della borsa di Fabrizio sono state attribuite al fegato fetale, midollo osseo e milza.

Cellule

Macrofagi

I macrofagi sono cellule provviste di mobilità e capacità fagocitaria, distribuite in tutti i tessuti o come macrofagi liberi o come macrofagi fissi, quali le cellule endoteliali e avventiziali dei seni vascolari e le cellule del reticolo. I macrofagi fissi possono diventare liberi. I macrofagi hanno una durata di vita di alcune settimane e possono trasformarsi in cellule epitelioidei o in cellule giganti. Questi vari tipi di fagociti tessutali e i monociti costituiscono il sistema reticoloendoteliale, di cui non fanno parte i granulociti o *microfagi*.

I macrofagi hanno un diametro di 15-20 μ , citoplasma molto mobile (fig. 1) e caratterizzato dalla presenza di numerosi lisosomi (fig. 2). Nei processi di fagocitosi e pinocitosi (endocitosi), il materiale aderisce alla membrana del macrofago la quale successivamente si introflette invaginando il

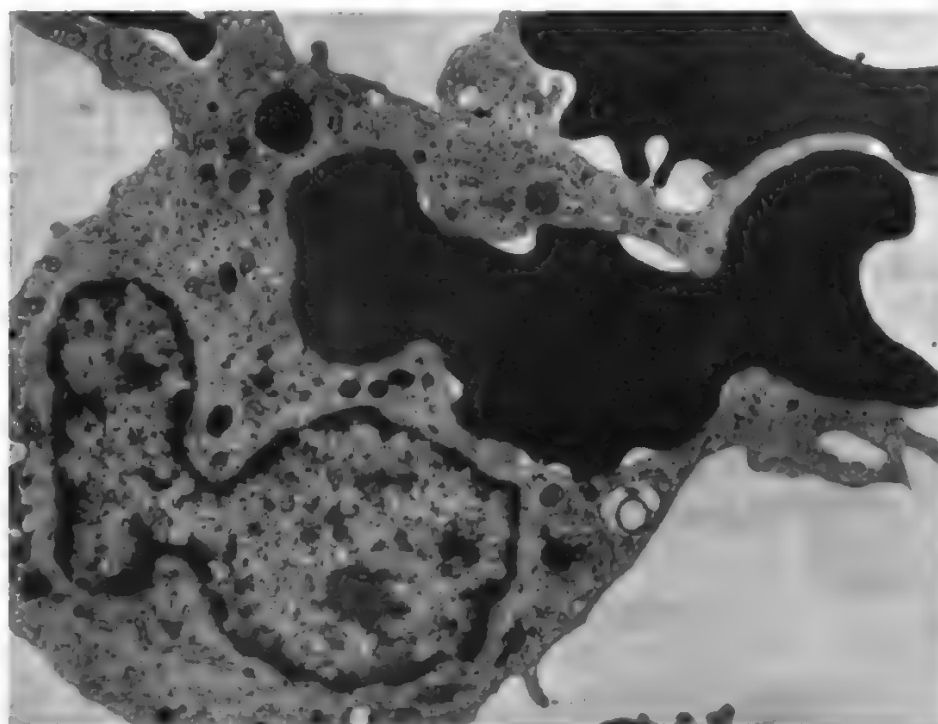


Fig. 2. Fagocitosi di emazie da parte di un macrofago umano. Si notino i lisosomi variegati e i segmenti di reticolo endoplasmatico (9000 \times). (Osservazione Dorothea Zucker-Franklin, in L. Weiss, «The Cells and Tissues of the Immune System», 1972).

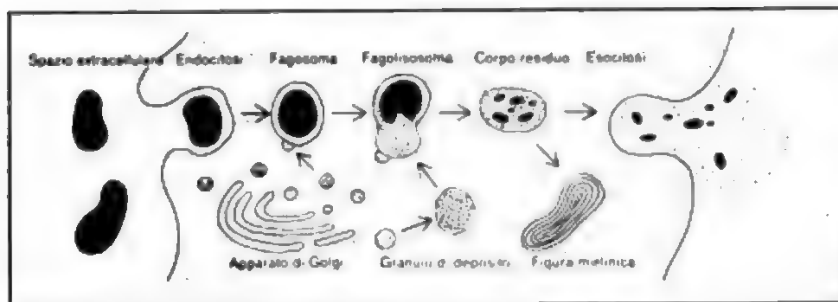


Fig. 3. Rappresentazione schematica delle fasi della degradazione lisosomale di sostanze extracellulari. Dopo l'endocitosi, la membrana dei granuli di deposito si fonde con la membrana del fagosoma, che ora contiene il corpo estraneo, per formare il fagolisosoma. Dopo che gli enzimi lisosomali hanno finito la digestione, il corpo residuo è riempito di detriti, soprattutto lipidi, ed è emesso nell'esocitosi. (Da R. A. Good e D. W. Fisher).

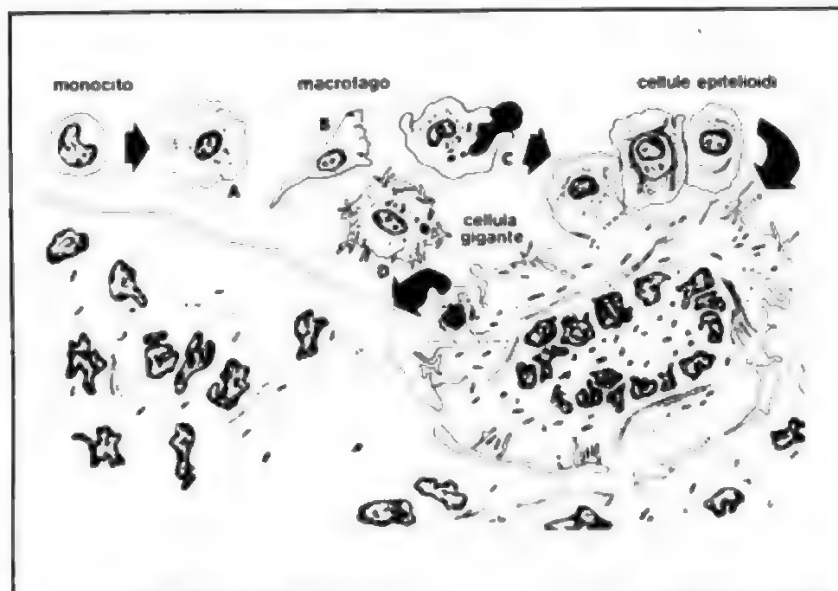


Fig. 4. Ciclo vitale del monocito. Il monocito si può trasformare in un macrofago. Vengono indicati quattro macrofagi con aspetto diverso: nella cellula A, la membrana ondulante si estende lungo tutto il perimetro della cellula; nella cellula B, la membrana è retratta e la cellula si muove in direzione della zona di persistenza della membrana stessa; nella cellula C, è in corso una fagocitosi di grosse proporzioni; la cellula D presenta numerosi microvilli. I macrofagi possono evolvere in cellule epitelioidee, che tendono a stare in gruppi e sono caratterizzate dalla presenza di grossi filamenti citoplasmatici e di lisosomi. Le cellule epitelioidee possono fondersi dando luogo a cellule giganti polinucleate. I nuclei, spesso poliploidi e irregolari, tendono a disporsi ad anello. All'interno di questo anello si possono notare dei centrioli; la superficie cellulare è estesa e sono presenti numerosi mitocondri e granuli di glicogeno. Infine, le cellule giganti si possono fondere dando luogo a una distesa di citoplasma costellata di nuclei. (Da Weiss).

materiale. Si forma così un fagosoma o vacuolo fagocitico che si sposta verso il centro della cellula e successivamente si fonde col lisosoma, ricevendo così enzimi che digeriscono il materiale. Il materiale digerito viene sequestrato alla periferia del citoplasma e successivamente espulso (esocitosi) (fig. 3). L'endocitosi è favorita dalle opsonine cioè anticorpi IgG e IgM. Contrariamente alle IgG, l'attività opsonizzante delle IgM richiede la presenza di complemento. La stimolazione dei macrofagi con olio minerale o bacilli tubercolari aumenta il livello di attività dei loro enzimi. L'attività enzimatica non è limitata al citoplasma cellulare perché i macrofagi secernono enzimi i quali, nel caso delle catepsine e dei lisozimi, contribuiscono all'azione antinfettiva dei fattori umorali.

I macrofagi derivano per divisione cellulare da altri macrofagi o dai loro precursori di origine midollare, i monociti. La trasformazione dei monociti in macrofagi avviene nel sangue e nei tessuti. Il fatto che i macrofagi possano derivare da cellule del dotto toracico ha suggerito la possibilità di un'origine linfatica. Tuttavia si deve considerare che le cellule della linfa sono contaminate dalla presenza di macrofagi (0,01%). I macrofagi possono trasformarsi in cellule epitelioidee, le quali non contengono residui fagocitati ma sono ricche di lisosomi e fibre citoplasmatiche. Dalla fusione di cellule epitelioidee risultano le cellule giganti di Langhans, che contengono numerosi nuclei disposti ad anello nel centro della cellula e numerosi mitocondri, oltre a lisosomi e fibre citoplasmatiche (fig. 4).

I macrofagi non producono anticorpi ma sono necessari nella risposta anticorpale. Essi fagocitano l'antigene e, sulla base degli intimi contatti citoplasmatici osservati tra macrofagi e linfociti, sembrano trasmettere ai linfociti l'informazione per iniziare i processi differenziali verso la sintesi di anticorpi. L'attivazione dei linfociti sarebbe provocata dall'antigene fissato sulla membrana dei macrofagi in forma molto immunogenica piuttosto che dalla traduzione di mRNA prodotto dai macrofagi.

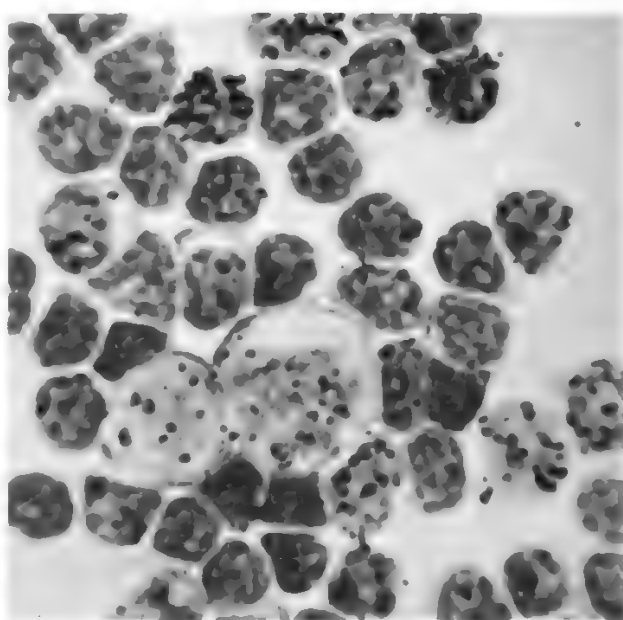


Fig. 5. Linfociti di dotto toracico di ratto, evidenziati mediante autoradiografia e colorazione di Giemsa. Sono presenti linfociti di dimensioni diverse. I linfociti sono stati prelevati dopo inoculazione dell'animale con timidina triziata. Le cellule (in fase S di replicazione del DNA) hanno incorporato la timidina e di conseguenza i loro nuclei sono marcati. (Osservazione N. B. Everett).

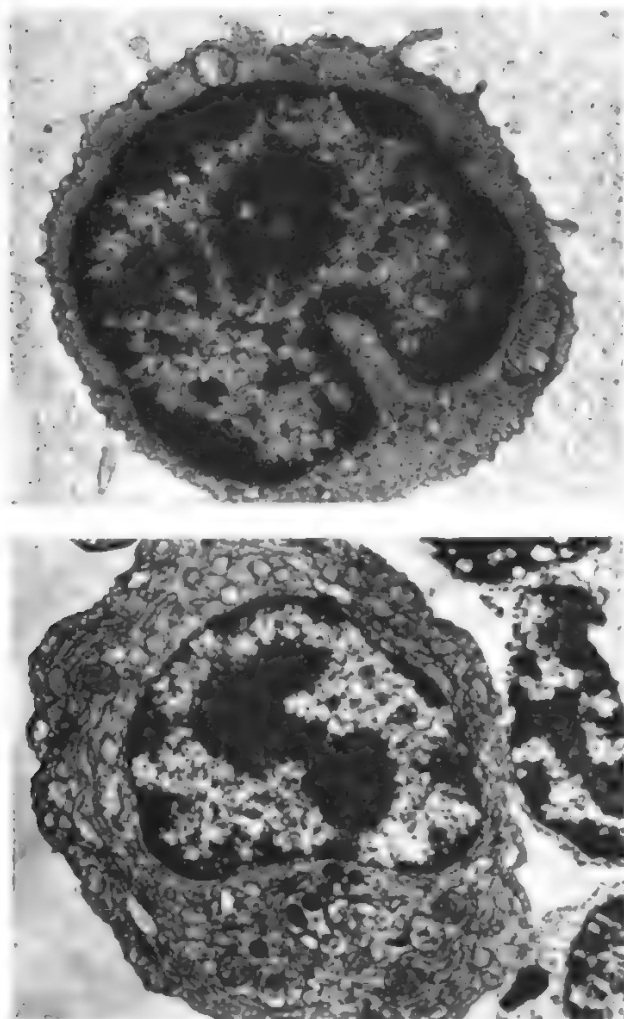


Fig. 6. Morfologia al microscopio elettronico di cellule del sistema immunitario: *in alto* un piccolo linfocita (10.500x); *in basso*, una plasmacellula (7500x). (Osservazione V. Peftis).

I macrofagi sono capaci di legare anticorpi alla loro membrana mediante recettori per Fc. Si tratta di anticorpi citofili che, una volta legati, potrebbero combinarsi con l'antigene formando un'ampia superficie capace di stimolare i linfociti.

Durante le fasi iniziali dell'infiammazione, quando il pH è ancora neutro, i granulociti sono le cellule dominanti nel tessuto. Col procedere dell'infiammazione e con la diminuzione del pH, i granulociti muoiono e sono sostituiti da un grande numero di macrofagi. Nelle infezioni batteriche, come la tbc, solo i macrofagi di individui infettati sono capaci di distruggere i batteri. La proprietà battericida del macrofago attivato è pressoché assente in macrofagi di individui normali ed è dovuta ad un aumento del numero di lisosomi e del loro contenuto enzimatico. Nella tbc questa funzione battericida non è specifica del microorganismo che l'ha indotta, il bacillo tubercolare, ma è efficace anche contro microrganismi da esso antigenicamente diversi come brucella, salmonella, listeria.

Linfociti

Le cellule immunologicamente competenti o sensibili all'antigene in modo specifico sono i linfociti. Avvenuto il contatto con l'antigene, essi hanno la capacità di sviluppare la risposta immunitaria. I linfociti sono una popolazione eterogenea di cellule che differiscono per dimensione, origine, durata di vita, distribuzione e funzioni immunologiche.

Secondo il diametro cellulare, i linfociti si distinguono in

piccoli (5-8 μ), medi (8-12 μ) e grandi (12-15 μ) (fig. 5). Il nucleo è tondeggiante con cromatina densa, e il citoplasma contiene molti ribosomi, pochi lisosomi e scarso reticolo endoplasmatico (fig. 6).

Si distinguono due popolazioni di linfociti, denominate linfociti B e linfociti T, responsabili di forme diverse di i. I linfociti B presiedono all'i. di tipo umorale, i linfociti T all'i. di tipo cellulare.

Entrambe le popolazioni di linfociti derivano dalla differenziazione di cellule staminali pluripotenti, originatesi nel sacco vitellino embrionale e migrate nelle colonie ematopoietiche del fegato fetale e del midollo osseo. Attraverso le vie sanguigne le cellule staminali raggiungono gli organi linfoidi centrali dove ha luogo la differenziazione a linfociti immunocompetenti. I linfociti T acquisiscono la competenza immunologica nel timo, i linfociti B indipendentemente da questo organo. Nei mammiferi l'organo analogo alla borsa di Fabrizio, sede della differenziazione dei linfociti B negli uccelli, non è stato identificato. È probabile che nei mammiferi più organi (fegato fetale, milza, e midollo osseo) esplicino la funzione induttiva della borsa di Fabrizio degli uccelli.

I linfociti B e T sono morfologicamente indistinguibili. Tuttavia, le due popolazioni di linfociti, distinte per origine e funzione, sono identificate in base a strutture specifiche di membrana acquisite nel processo di differenziazione a cellule immunocompetenti (tab. I). Nel topo i linfociti T sono caratterizzati dall'antigene di superficie B identificabile mediante alloanticorpi. L'antigene B è presente in concentrazione elevata sui timociti più immaturi (T_0), in concentrazione minore sui linfociti T più differenziati (T_1 e T_2), in concentrazione minima su cellule premitiche ritenute una forma intermedia fra la cellula staminale e il timocita (tab. II). La concentrazione

TAB. I. CARATTERISTICHE DEI LINFOCITI T E B NEL TOPO

Proprietà	Linfociti T	Linfociti B
Distribuzione (% cellule nucleate)		
Timo	100	rarissimi
Linfa	85	15
Sangue	70	19
Linfonodi	65	21
Milza	35	42
Midollo osseo	rari	15
Antigeni di membrana		
B	+	—
TL	+	—
Ly	+	—
H-2	+	+
Recettori di membrana		
Ig	+	+
C3R	—	+
FcR	+	+
Risposta a mitogeni		
ConA	+	—
PHA	+	—
LPS	—	+
PWM	+	+
Funzione immunologica		
Ipersensibilità di tipo ritardato	+	—
Citotossica	+	—
Anticorpopoietica	—	+
Cooperante	+	—
Soppressoria	+	—
Killer	—	+

TAB. II. SOTTOPOPOLAZIONI DI LINFOCITI T NEL TOPO

Tipo	Antigeni di membrana		
	D	TL	Ly
pre-T			
T ₀	+++	+	1,2,3
T ₁	---	---	1,2,3
T ₂			1,2,3

ematica delle cellule pretimiche sembra essere regolata da fattori timici poiché queste cellule sono meglio rivelabili in topi timectomizzati alla nascita o congenitamente atimici. Oltre che sui timociti e sulle cellule T periferiche, l'antigene D è presente nel cervello ma è assente nei linfociti B. L'antigene D è un alloantigene controllato dal gene *Thy-1* (cromosoma 9) di cui si conoscono due alleli, *Thy-1.2* presente in topi C3H e CBA, *Thy-1.1* presente in topi AKR e A J.

L'antigene TL è un altro alloantigene codificato dal locus *Tla* sul cromosoma 17. L'antigene TL è presente su cellule normali in ceppi TL⁺ ed è espresso solo sui timociti più immaturi (T₀). Nei ceppi TL⁻ questo antigene compare su cellule T leucemiche, suggerendo che il gene è presente anche

TAB. III. MAPPA DEL COMPLESSO H-2 NEL TOPO

Cromosoma 17	<i>T</i> + centromero		<i>Fu</i> +		<i>H-2</i> +	<i>Flu</i> +			<i>Thf</i> +
Percentuale di ricombinazione	2		7		5	1,5		9	+
Complesso	<i>H-2</i>								
Regioni	<i>K</i>		<i>I</i>				<i>S</i>	<i>G</i>	<i>H-2D</i>
Sottoregioni	<i>A</i>		<i>B</i>		<i>J</i>	<i>E</i>	<i>C</i>		
Geni	<i>H-2K</i>	<i>Ir-(H,G)-A-L</i> (<i>Ir-IA</i>) <i>Ir-OA</i> <i>Ir-OM</i> <i>Ir-BGG</i> <i>Ia-1</i> <i>Ir-(T,G)-A-L</i> <i>Ir-IgA</i> <i>Ir-RE</i> <i>Ir-Slp</i> <i>Ir-H-Y</i>	<i>Ir-IgG</i> (<i>Ir-IB</i>) <i>Ir-LDH_B</i> <i>Ir-Nase</i> <i>Ir-GL Phe</i> <i>Ia-2</i>	<i>Ia-4</i>	<i>Ia-5</i>	<i>Ir-GLT</i> <i>Ia-3</i>	<i>Ss</i> <i>Slp</i>	<i>H-2G</i>	<i>H-2D</i>
		<i>Ir-(Phe, G)-A-L</i> <i>Ir-GAT</i> <i>Ir-GL Pro</i>							
Antigeni Ia		1,2,3,8,9,11 17,18,19,20 4,5,12				22,23	6,7,21		
				16					
				10,14					
Antigeni SD	+++	—	—			—	—		+++
Antigeni per il rigetto di trapianti di cute	+++	+++	+++			—	—		+++
Antigeni LD	+	+++	+			+	—		+

Le linee orizzontali indicano la zona cromosomica (una o più sottoregioni) che controlla un particolare fenotipo. I numeri da 1 a 23 indicano le specifiche antigeniche Ia. Per gli altri antigeni sintetizzati sotto il controllo del complesso H-2, la zona cromosomica principale è contrassegnata da ... I geni per la risposta immune sono rappresentati da *Ir-immunogeno*. (H, G)-A-L polipeptide istidina, ac. glutammico, alanina, lisina; (T, G)-A-L e (Phe, G)-A-L come il polipeptide precedente ma con istidina sostituita da tirosina e fenilalanina, rispettivamente. OA = ovalbumina; OM = ovomucoid; BGG = gamma globulina bovina; IgG = immunoglobulina G mielomatosa (MOPC 171); LDH_B = isozima porcino lattato deidrogenasi B; Nase = nucleasi da *Staphylococcus aureus*; GL Phe polipeptide ac. glutammico, lisina, fenilalanina; GLT polipeptide ac. glutammico, lisina, tirosina; IgA = immunoglobulina A mielomatosa (MOPC 467); GAT polipeptide ac. glutammico, alanina, tirosina; GLPro polipeptide ac. glutammico, lisina, prolina; RE = estratto di polline; Slp = proteina sierica maschile; H-Y antigene maschile; SD (Serologically Defined) antigeni caratterizzati mediante anticorpi; LD (Lymphocyte Defined) antigeni caratterizzati da linfociti.

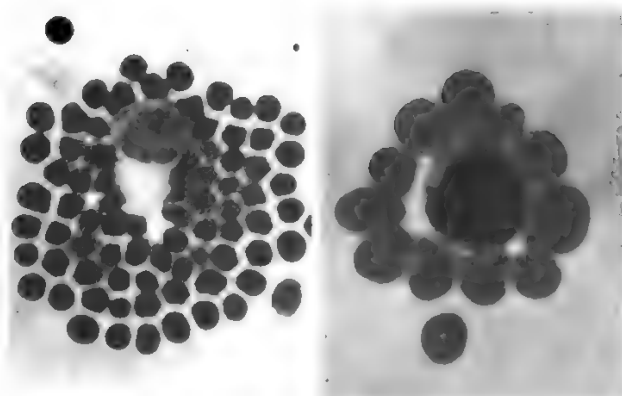


Fig. 7. Tecnica dell'immunocitoaderenza. A sinistra: cellula di milza di topo formante una rosetta con emazie di montone legate ai recettori specifici di membrana. A destra: formazione di ammassi eritrocitari ad opera di cellule formanti anticorpi nello stesso preparato. Gli anticorpi secreti legano altri eritrociti alla rosetta centrale. (Osservazione F. Hay e L. Hudson).

in questi ceppi nei quali è normalmente represso.

L'antigene Ly-1, codificato da un gene sul cromosoma 19, e gli antigeni Ly-2,3, codificati da due geni associati sul cromosoma 6, hanno permesso l'identificazione di tre sottopopolazioni di linfociti T funzionalmente distinti, che esprimono gli antigeni Ly-1, 2, 3, Ly-1, e Ly-2, 3. La prima sottopopolazione rappresenta l'85-90% dei timociti e il 50% delle cellule θ^+ della milza e linfonodi nell'adulto. Le sottopopolazioni Ly-1 e Ly-2, 3 derivano da Ly-1, 2, 3 e rappresentano rispettivamente il 30% e il 5-10% delle cellule θ^+ della milza e linfonodi nell'adulto. Cellule T ipersensibili o cooperanti esprimono Ly-1, mentre cellule T citotossiche o soppressorie esprimono Ly-2, 3 (v. sotto: risposta anticorpale; ipersensibilità).

Gli antigeni del complesso H-2 del cromosoma 17 sono espressi sui linfociti T e B, sia gli antigeni controllati dalle regioni K e D sia gli antigeni controllati dalla regione I (tab. III). Tuttavia, alcuni antigeni la sono marcatori di sottopopolazioni di linfociti: la controllati dal locus Ia-4 della sottoregione I-J sono presenti sui linfociti T soppressori e assenti su tutti gli altri linfociti T e B; la controllati dalle altre sottoregioni I (A-B-E-C) sono presenti sulle cellule T cooperanti ma assenti su altre cellule T, presenti sui linfociti B ma assenti su una sottopopolazione B capace di produrre anticorpi solo della classe IgM.

La specificità di interazione dei linfociti B e T con l'antigene, dimostrata dal «suicidio» specifico di linfociti B e T indotto dal trattamento di popolazioni linfocitarie con antigene altamente radioattivo, ha fatto supporre la presenza nei linfociti B e T di recettori di membrana antigene-specifici di natura immunoglobulinica. È accertato che i linfociti B reagiscono con l'antigene tramite immunoglobuline di membrana, la cui presenza in alta densità sulla membrana dei linfociti B è stata dimostrata mediante autoradiografia o immunofluorescenza. Nel sangue umano il 20% dei linfociti possiede Ig di membrana. La proporzione di questi linfociti B che esprimono sulla membrana classi e sottoclassi diverse di Ig è molto diversa dalla distribuzione delle stesse Ig nel siero. Infatti fra i linfociti Ig⁺, sono più frequenti quelli IgM⁺ che IgG⁺ e fra questi i più frequenti sono IgG2⁺. Nell'adulto, il 5-6% dei linfociti totali del sangue è soltanto IgM⁺ o IgD⁺ (nel neonato, 13-15%), mentre il 75-82% possiede ambedue IgM e IgD (nel neonato, 86%). I recettori di ogni linfocito che esprime le due classi di Ig di membrana sono tutti di tipo κ o λ , e hanno tutti la stessa specificità per l'antigene. Inoltre, i linfociti di individui eterozigoti al locus γ presentano esclusione allelica perché manifestano solo l'antigene Gm^f oppure Gm^z. I recettori IgM dei linfociti B sono monomeri 8S.

Benché la specificità di interazione dei linfociti T con l'antigene sia fuori dubbio, la natura molecolare dei loro recettori per l'antigene è controversa. Alcuni AA. hanno dimo-

strato la presenza di immunoglobuline di membrana, mentre altri hanno riportato l'impossibilità di rivelare immunoglobuline di membrana in quantità significative mediante autoradiografia o immunofluorescenza, tecniche atte a rivelare le immunoglobuline di membrana dei linfociti B. I linfociti T e i linfociti B sono pertanto comunemente identificati rispettivamente come cellule θ^+ e Ig⁺, e come cellule Ig⁺ e θ^+ . Tuttavia, poiché il riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti T è bloccato in alcuni casi dal pretrattamento con antisieri anti-Ig, si è pensato che la difficoltà di rivelare Ig di membrana sui linfociti T fosse dovuta a vari fattori come bassa densità e affinità, o all'infossamento dei recettori nella membrana. L'osservazione che l'assorbimento con cellule spleniche o timociti di antisieri anti-Ig ne abolisce la capacità di bloccare *in vitro* l'interazione dei linfociti B con l'antigene suggerisce che i recettori dei linfociti T siano crossreagenti con i recettori dei linfociti B. Studi recenti convalidano questa ipotesi. I linfociti T presentano infatti recettori antigene-specifici costituiti da una nuova catena pesante di Ig, denominata «tau», p. m. 75.000, la cui parte variabile è uguale alla parte variabile delle Ig di membrana dei linfociti B.

La maggior parte dei linfociti T di molte specie animali formano rosette con eritrociti (E) di altre specie (fig. 7). I recettori implicati nelle rosette E non sono Ig e hanno affinità maggiore in cellule T attivate e timociti rispetto alle cellule T periferiche. Nel sangue umano il 70% ca. dei linfociti totali forma rosette E. Il metodo delle rosette permette di evidenziare altre strutture della membrana dei linfociti, quali il recettore per il C3b e per Fc.

La maggior parte dei linfociti B (Ig⁺), ma non tutti, possiede un recettore di membrana, denominato C3R, per la terza frazione attivata del complemento.

Tutti i linfociti B (Ig⁺) e il 10-30% dei linfociti T possiedono un recettore di membrana per la regione Fc di IgG. Questo recettore, denominato FcR, lega più facilmente complessi immuni anziché IgG non combinate.

I linfociti B e T sono stimolati a sintetizzare DNA e a proliferare dal trattamento con alcune sostanze di origine vegetale o batterica. I lipopolisaccaridi (LPS) batterici risultano altamente mitogeni per i linfociti B. Le lectine, fitoemmaglutina (PHA) e concanavalina A (ConA) in forma solubile stimolano esclusivamente linfociti T. Sono state descritte sottopopolazioni di linfociti T caratterizzate da una diversa intensità di risposta alla PHA e alla ConA. Una sottopopolazione di linfociti T è caratterizzata da una elevata intensità di risposta alla ConA, ma bassa intensità di risposta alla PHA (rapporto di stimolazione PHA/ConA 0,3). Una seconda sottopopolazione di linfociti T è caratterizzata da un'elevata intensità di risposta sia alla PHA che alla ConA (rapporto di stimolazione PHA/ConA 1,0). Un altro mitogeno estratto dalla *Phytolacca americana* e denominato comunemente pokeweed (PWM) stimola sia i linfociti T che quelli B.

Lo studio dei vari marcatori di membrana dei linfociti B e T mediante anticorpi fluorescenti in diverse condizioni di temperatura e metabolismo ha messo in evidenza che tali strutture sono mobili nella membrana in condizioni fisiologiche. Linfociti B incubati a 4°C con anticorpi fluorescenti anti-Ig manifestano una fluorescenza diffusa ad anello, se si usano anticorpi monovalenti (Fab), oppure distribuita a zone (patches) se si usano anticorpi bivalenti capaci di formare aggregati. La distribuzione della fluorescenza a zone si osserva anche se la cellula è metabolicamente inattiva. Se il preparato è riscaldato a 20-37°C, la fluorescenza di anticorpi bivalenti, ma non di anticorpi monovalenti, migra a un polo della cellula dove si forma un aggregato (capping) che scompare poi dalla membrana per pinocitosi o per distacco (figg. 8 e 9). Il capping richiede che la cellula sia metabolicamente attiva e provoca migrazione e scomparsa delle Ig di membrana le quali si riformano in 6-8 h con densità maggiore di prima. Se si ripete il trattamento, la densità delle nuove Ig è maggiore di quella precedente. Il fenomeno del capping ha permesso di stabilire che i vari antigeni della membrana dei linfociti sono mobili e possono migrare indipendentemente l'uno dall'altro. Dati due antigeni A e B, se si provoca il capping con anticorpi anti-A coniugati con fluoresceina e si abbassa poi la temperatura a 4°C, l'aggiunta successiva di anticorpi anti-B coniugati

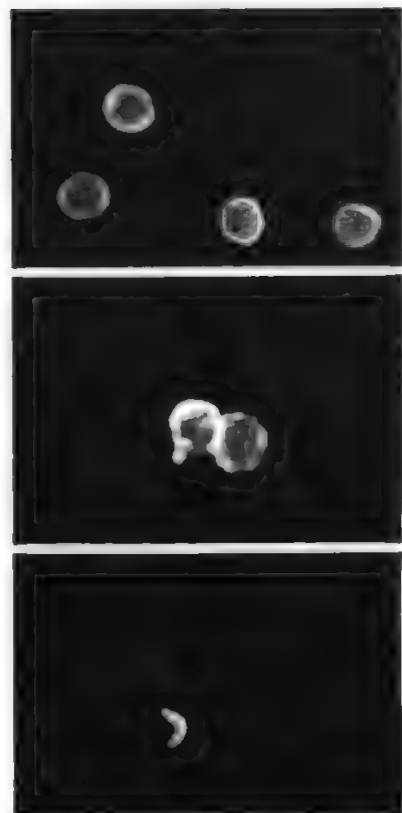


Fig. 8. Quadri differenti di immunofluorescenza di linfociti di milza di topo in seguito a trattamento, in alto, con frammento Fab fluoresceinato anti-immunoglobulina a 20 °C (fluorescenza anulare di tipo omogeneo) (1000x); al centro, con antisiero anti-immunoglobulina fluoresceinato a 4 °C (fluorescenza anulare di tipo granulare) (1200x); in basso, con antisiero anti-immunoglobulina fluoresceinato a 37 °C (fluorescenza di tipo capping). (Da M. C. Raff e S. De Petris).

con rodamina rivela che l'antigene B è rimasto distribuito sulla membrana senza migrazione nella zona di capping. La mancanza di co-capping dimostra l'indipendenza dei due antigeni. Mediante la tecnica di co-capping è stato inoltre dimostrato che il capping indotto da un antigene multivalente interessa tutti i recettori Ig del linfocita, indicando che tutti i recettori di un determinato linfocita hanno la stessa specificità.

Plasmacellule

Le plasmacellule hanno diametro di 8-20 μ e sono distribuite in numerosi tessuti. Il nucleo è spesso eccentrico. Il citoplasma è ricco di RNA (pironinofilo) e di reticolo endoplasmatico (fig. 6). Esistono forme intermedie fra il linfoblasto e la plasmacellula matura (fig. 10). La vita delle plasmacellule è di poche settimane. La plasmacellula produce anticorpi che sono trasportati in vescicole alla membrana plasmatica dove sono riversati all'esterno con meccanismo simile a quello

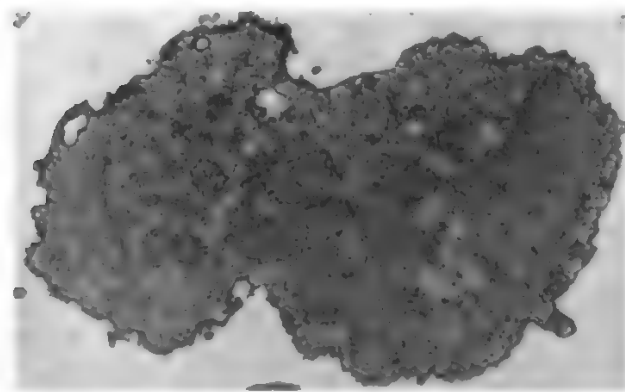


Fig. 9. Aspetto di linfocito splenico di topo trattato con anti-immunoglobulina, marcato con ferritina a 20 °C (capping pironofosfo) (12.000x). (Da M. C. Raff e S. De Petris).

dei linfociti. Gli anticorpi si possono presentare in ammassi densi al microscopio elettronico e colorabili con coloranti acidi (corpi di Russell).

Per ulteriori informazioni sugli organi, tessuti ed elementi cellulari costitutivi del sistema immunitario, si rinvia alle voci: LINFATICO TESSUTO; LINFOCITI; LINFONODI; MIDOLLO OSSEO; MILZA; TIMO.

ANTIGENI

Sostanze che somministrate all'individuo inducono una risposta immunitaria sono denominate *antigeni*. Questa capacità definisce la proprietà *immunogena* dell'antigene. Un'altra proprietà degli antigeni è la capacità di combinarsi con anticorpi specifici. Alcune sostanze molto semplici, denominate *apteni*, hanno la capacità di combinarsi specificamente con l'anticorpo, ma non sono immunogene a meno che non siano coniugate a un supporto (*carrier*) più complesso. Gli apteni sono stati suddivisi in *complessi* e *semplici*. Gli apteni complessi sono sostanze che combinandosi con l'anticorpo danno luogo ad una reazione visibile. Ad es., estratti alcolici di rene di cavia precipitano specificamente con anticorpi di coniglio immunizzato con emulsione di rene di cavia in soluzione fisiologica. Gli apteni semplici sono sostanze che si combinano con l'anticorpo senza dare luogo ad una reazione visibile. Tuttavia, la reazione può essere manifesta se l'aptene è stato precedentemente coniugato a una proteina che serva da supporto precipitabile o a particelle agglutinabili. Il legame tra anticorpo e aptene può essere rivelato anche dall'inibizione di queste reazioni di precipitazione o agglutinazione, dovuta alla saturazione dei

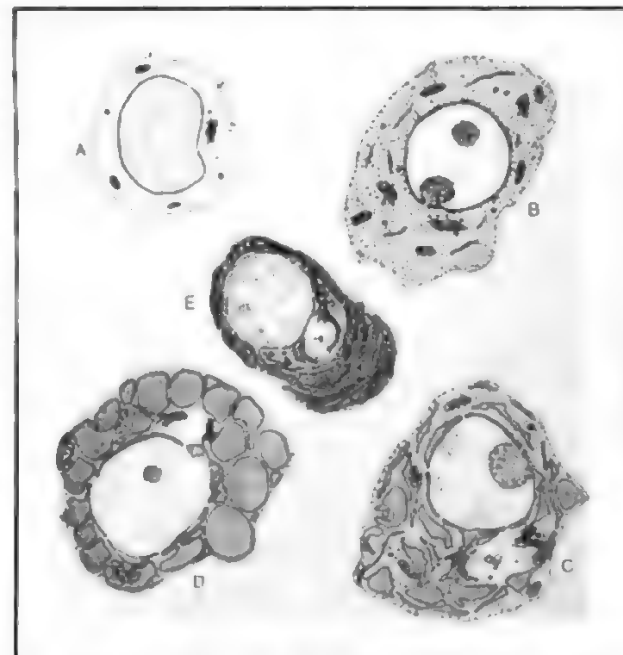


Fig. 10. Schema dei diversi stadi delle plasmacellule. A) Stadio linfocita; B) forma blastica, con poliribosomi, segmenti di reticolo endoplasmatico rugoso, nucleoli, pori nucleari, e altri elementi cellulari; C e D) plasmacellule con caratteri intermedi o di transizione, con spazi perinucleari dilatati e reticolo endoplasmatico dilatato, entrambi contenenti anticorpi; E) piccola plasmacellula con nucleo polare e citoplasma intensamente basofilo. Questa cellula ha superato lo stadio di massima produzione anticorpale. La maggior parte degli anticorpi viene prodotta dalla cellula intermedia. (Da B. H. Park e R. A. Goud).

siti combinatori dell'anticorpo da parte dell'aptene libero.

I fattori che determinano l'immunogenicità sono molteplici.

L'antigene deve essere estraneo all'organismo (*non-self*), cioè deve possedere raggruppamenti atomici che non sono presenti nelle molecole che normalmente hanno accesso alle cellule del sistema immunitario.

Il p.m. deve essere sufficientemente grande perché l'antigene possa essere immunogenico. La più piccola molecola naturale provvista di potere immunogeno è il glucagone (p.m. 3800). Anche l'insulina (p.m. 6000) è immunogena. In generale, la capacità immunizzante aumenta col p.m. Ad es., il destrano (p.m. 100.000) non è immunogeno, ma lo diventa se polimerizzato (p.m. 600.000). Molecole naturali che hanno funzioni simili in specie animali diverse sono strutturalmente simili e hanno scarso potere immunogeno: oltre all'insulina sono da ricordare l'emoglobina e la tireoglobulina.

Si noti, inoltre, che il termine immunogeno è relativo, in quanto la risposta immunitaria a un dato antigene dipende dalla specie animale, dalla via d'immunizzazione, e dallo stato chimico-fisico in cui l'antigene viene somministrato. Infatti, i polisaccaridi del pneumococco, se iniettati in forma solubile nell'uomo e nel topo, inducono una buona risposta anticorpale mentre sono inefficaci nel coniglio. Antigeni proteici in forma solubile sono poco immunogenici ma dimostrano un maggiore potere immunizzante se resi insolubili con idrato d'alluminio o emulsionati con olio minerale. Lo stato chimico-fisico e la dose dell'antigene somministrato influenzano sicuramente sulla concentrazione alla quale vengono esposte le cellule del sistema immunitario, e quindi sulla loro reattività. Nel caso, infatti, di antigeni scarsamente degradabili, come i polisaccaridi del pneumococco nel topo, una concentrazione eccessiva di antigene, 0,5 anziché 0,0005 mg, può provocare la *paralisi* anziché la risposta immunitaria.

Gli antigeni possono essere costituiti da numerosi determinanti antigenici o *epitopi*. Il numero di epitopi per molecola definisce la *valenza* dell'antigene, e corrisponde al numero di molecole di anticorpi che si possono legare a una molecola di antigene. La valenza può variare ampiamente, a seconda delle specie molecolari di antigene. Per es., dall'ovalbumina (p.m. 40.000) con valenza 5 si può arrivare a una emocianina (p.m. 6.500.000) con valenza 230. La dimensione degli epitopi è stata studiata da Kabat determinando il potere inibitorio di oligosaccaridi del glicosio con diverso grado di polimerizzazione sulla reazione del destrano (un polimero del glicosio) con anticorpi anti-destrano. In questo caso, il determinante antigenico sembra essere costituito da ca. 5-6 molecole di glicosio (fig. 11). Se un immunogeno 1 possiede epitopi diversi A e B, si formano anticorpi specifici per ciascun epitopo, anti-A e anti-B. Questi anticorpi possono essere completamente assorbiti dall'antigene 1 se questo è incubato con l'antisiero in opportune concentrazioni. L'incubazione dello stesso antisiero con un antigene 2 provvisto di determinanti B e C permetterà l'assorbimento degli anticorpi anti-B ma non degli anticorpi anti-A (fig. 12). Con questa tecnica di assorbimento specifico si mette in evidenza che gli antigeni 1 e 2 sono *crossreagenti* o *parzialmente identici* perché possiedono un epitopo, il B, in comune. L'antigene 1, in quanto usato come immunogeno, è denominato antigene *omologo*, l'antigene 2 *eterologo*.

Gli antigeni possono essere classificati in *naturali*, *artificiali* e *sintetici*.

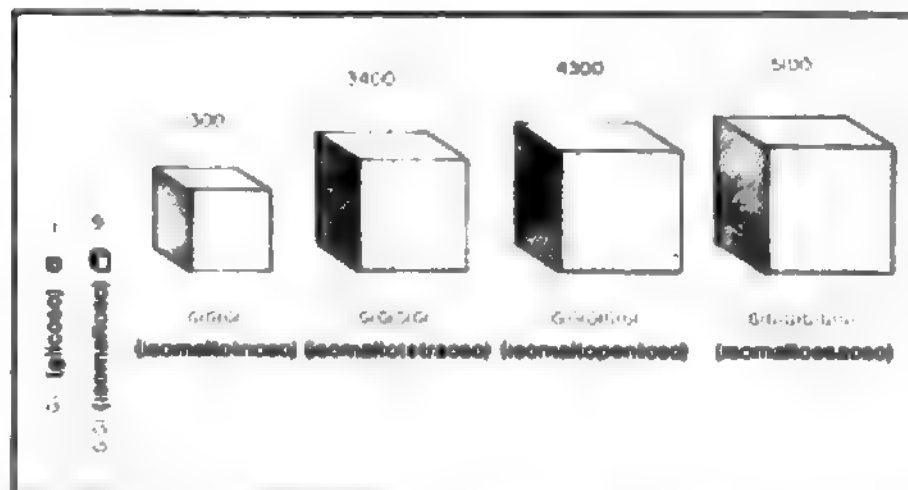


Fig. 11. Potere inibitorio di oligosaccaridi nella reazione fra destrano e anticorpi anti-destrano. (Da W. C. Boyd).

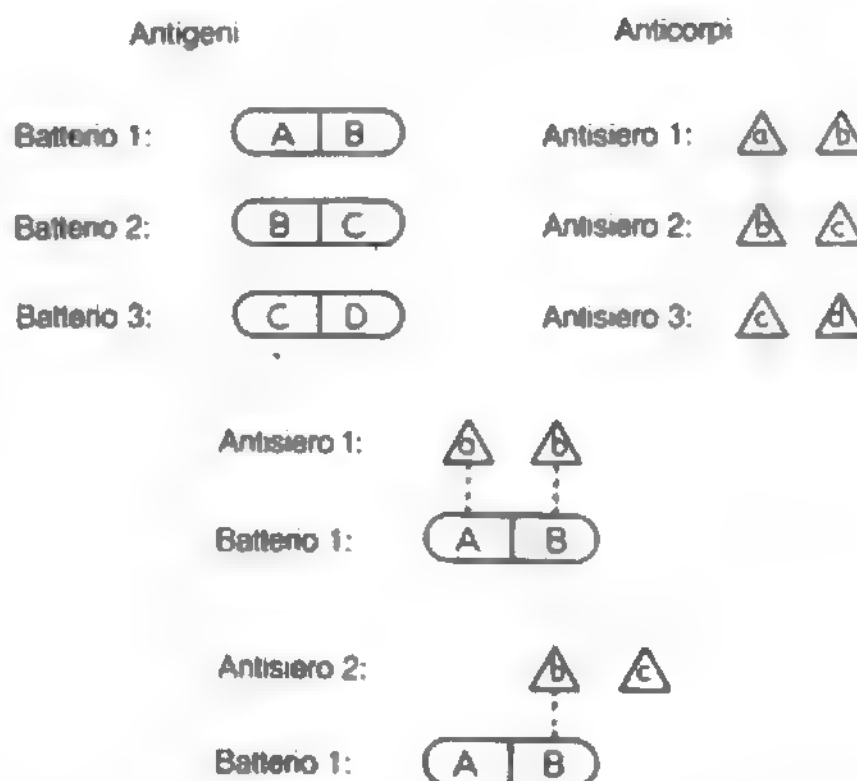


Fig. 12. In alto: rappresentazione schematica delle componenti antigeniche di tre batteri e dei corrispondenti anticorpi presenti in antisieri omologhi. In basso: assorbimento di anticorpi dell'antisiero omologo (antisiero 1) o eterologo (antisiero 2). (Da Carpenter).

Antigeni naturali

Sono molecole prodotte da cellule o microrganismi. Si tratta di proteine, polisaccaridi, lipidi e acidi nucleici.

Proteine

La maggior parte delle proteine naturali sono provviste di diversi gradi di immunogenicità, generalmente più elevata per p.m. maggiori, dalle albumine (p.m. 40.000-70.000) al virus del mosaico del tabacco (p.m. 40.000.000). L'antigenicità delle proteine è specifica di specie. Ad es., anticorpi di coniglio contro albumina di siero di bue (BSA) sono completamente (100%) precipitati da BSA, ma in parte variabile anche dalle sieralbumine di altre specie: pecora (74%), maiale (31%), gatto (25%), uomo (14%), ratto (13%), cane (13%), cavallo (13%), topo (10%), cavia (5%). Anche fra le albumine di specie diverse di uccelli esistono reazioni crociate. Ad es., anticorpi di coniglio contro ovalbumina di gallina sono precipitati anche dall'ovalbumina di tacchino (67%), di anatra (42%), di oca (31%). La crossreazione fra sieroproteine di specie diverse ha consentito di stabilire distanze antigeniche fra specie e di trarne conclusioni di ordine tassonomico e filogenetico.

TAB. IV. PERCENTUALI DI SIERI ANIMALI PRECIPITATI DA ANTISIERO DI CONIGLIO

(da Nuttall)

Sieri antigeni	Antisiero di coniglio anti:						
	Primi- mati	Inset- tivori	Carni- vori	Un- gulati	Mar- su- piali	Uc- celli	Ret- tili
Primates	90	2	21	11	11	0	0
Insettivori	13	47	14	0	0	0	0
Carnivori	27	5	46	4	5	1	0
Ungulati	43	7	3	72	5	0	0
Marsupiali	4	0	4	0	68	0	0
Uccelli	0,3		0,3	0,6	0	88	0
Rettili	0		0	0	0	2	18

È stato dimostrato fin dai primi studi di Nuttall che le sieroproteine umane, analizzate con anticorpi di coniglio, non hanno determinanti in comune con le sieroproteine dei Primati Lemuridi mentre crossreagiscono con quelle dei Primati Antropoidi: Pongidi, Cercopitecidi, e Cebidi. Da questi studi, di cui un esempio rappresentativo è in tab. IV, risulta chiaramente l'esistenza nei vertebrati di somiglianze antigeniche fra i diversi ordini di mammiferi, i quali sono antigenicamente del tutto diversi dai rettili; gli uccelli rappresentano la classe di transizione filogenetica, perché manifestano qualche caso di crossreazione coi carnivori e i rettili.

Istoni e protamine sono proteine con scarsissimo potere immunogeno. La gelatina, una proteina che deriva dall'idrolisi del collagene, non è affatto immunogena, forse perché la struttura della sua molecola è comune in molte specie animali, oppure non è sufficientemente rigida per la mancanza di cistina. Se coniugata con tirosina la gelatina diventa immunogena, forse perché la tirosina conferisce rigidità alla molecola con conseguente maggiore stabilità sterica dei determinanti: gli anticorpi così indotti reagiscono anche con la gelatina nativa. La denaturazione o l'idrolisi delle proteine altera le loro proprietà antigeniche.

Antigeni cellulari di natura prevalentemente proteica sono gli antigeni della istocompatibilità.

Se si trapianta un tessuto, come la cute, fra individui geneticamente identici, come gemelli monozygotici, il tessuto viene nutrito dai vasi dell'ospite, persiste, e funziona indefinitamente. Se, invece, lo stesso trapianto è praticato a un individuo geneticamente diverso dal donatore si può osservare rigetto del trapianto. Si ha rigetto ogni qualvolta il donatore possiede antigeni dell'istocompatibilità strutturalmente diversi da quelli del ricevente. In questo caso, in cui il donatore è istoincompatibile, gli antigeni del trapianto inducono nel ricevente l'insorgenza di una risposta immunitaria che provoca il rigetto. Le cause e modalità del rigetto dei trapianti sono state studiate principalmente nel topo, specie che meglio di altre consente l'allestimento di ceppi puri, costituiti da individui geneticamente identici. In questa specie è stato trovato che l'attecchimento di tessuti normali o tumorali dipende da ca. 20 loci dell'istocompatibilità o loci H, a ciascuno dei quali i geni si presentano in forme alleliche multiple dominanti. Ogni allele determina numerose specificità antigeniche. Antigeni controllati da loci diversi hanno diversa distribuzione tissutale. Inoltre, è stato visto che i loci H non sono tutti ugualmente importanti nel provocare il rigetto di un tessuto: differenze antigeniche controllate dal locus H-2 inducono una risposta im-

munitaria che è più vigorosa di quella causata da differenze ad altri loci e difficilmente inibita da agenti immunosoppressivi. Nell'uomo, il sistema HLA raggruppa antigeni dell'istocompatibilità presenti nei leucociti e in vari organi e tessuti, come il rene e la cute. La compatibilità per il sistema HLA favorisce l'attecchimento dei trapianti, soprattutto tra fratelli o tra genitore e figlio. Gli antigeni HLA, come quelli H-2 nel topo, sono molecole associate alle membrane cellulari. La struttura degli antigeni dell'istocompatibilità non è stata ancora completamente chiarita. Mentre i primi studi avevano suggerito che questi antigeni fossero lipoproteine, successive e più accurate indagini ne hanno dimostrato la natura glicoproteica. Tuttavia, recenti risultati indicano che l'attività antigenica risiede interamente nella parte proteica e non nella componente glicidica. Sia nel sistema HLA che nel locus H-2 gli antigeni dell'istocompatibilità sarebbero proteine di p.m. 40.000-60.000.

V. anche: HLA; ISTOCOMPATIBILITÀ; TRAPIANTI.

Polisaccaridi

I polisaccaridi sono prodotti immunologicamente importanti di una grande varietà di cellule e batteri. Microrganismi come i pneumococchi e *Haemophilus influenzae*, nella loro forma virulenta a colonie lisce, sono provvisti di capsula costituita da polisaccaridi di alto p.m. Si tratta di sostanze specifiche, dal punto di vista chimico e antigenico, che permettono di classificare questi batteri in numerosi tipi contrassegnati da numeri romani per il pneumococco e da lettere dell'alfabeto per *Haemophilus influenzae*. Questi polisaccaridi sono potenti immunogeni in quanto ne bastano dosi piccolissime, cioè 0,5 µg per il topo e 50 µg per l'uomo, per indurre la produzione di anticorpi. Come osservato da Felton nell'esperimento già ricordato, è impossibile provocare nel topo, durante molti mesi dall'iniezione di 50 o 500 µg di polisaccaride di un particolare tipo di pneumococco, alcuna risposta anticorpale contro lo stesso tipo di polisaccaride, anche se si immunizza l'animale con pneumococchi interi uccisi. Questa paralisi immunitaria è specifica perché l'animale conserva la capacità di produrre anticorpi contro altri antigeni a dosi opportune, incluso il polisaccaride di un altro tipo di pneumococco antigenicamente diverso dal tipo che ha indotto la paralisi.

Molti batteri gramnegativi, ad es. del genere *Shigella* o *Salmonella*, possiedono nelle membrane cellulari antigeni complessi, costituiti da carboidrati, lipidi e proteine. Ciascuno dei tre componenti è responsabile di una delle proprietà del complesso: il carboidrato della specificità dell'antigene somatico O, il lipide della tossicità, la proteina del potere immunogeno. Il complesso glicolipoproteico, denominato anche antigene di Boivin, ha le proprietà delle endotossine, cioè a dosi subletali può provocare la febbre, stimolare la fagocitosi e la produzione di anticorpi anche contro antigeni diversi iniettati contemporaneamente all'endotossina. Il complesso è immunogenico, mentre i suoi componenti non lo sono. Gli anticorpi indotti dal complesso precipitano specificamente il carboidrato, permettendo così la classificazione sierologica dei vari tipi di antigene O.

L'analisi chimica di questi polisaccaridi ha permesso di identificare alcune sequenze di carboidrati responsabili della specificità sierologica. Lo studio di mutanti batterici, difettivi di enzimi necessari all'inserimento di alcuni carboidrati nella struttura dei determinanti antigenici, ha inoltre permesso di mappare sul cromosoma batterico i geni per alcune fasi della biosintesi di questi polisaccaridi.

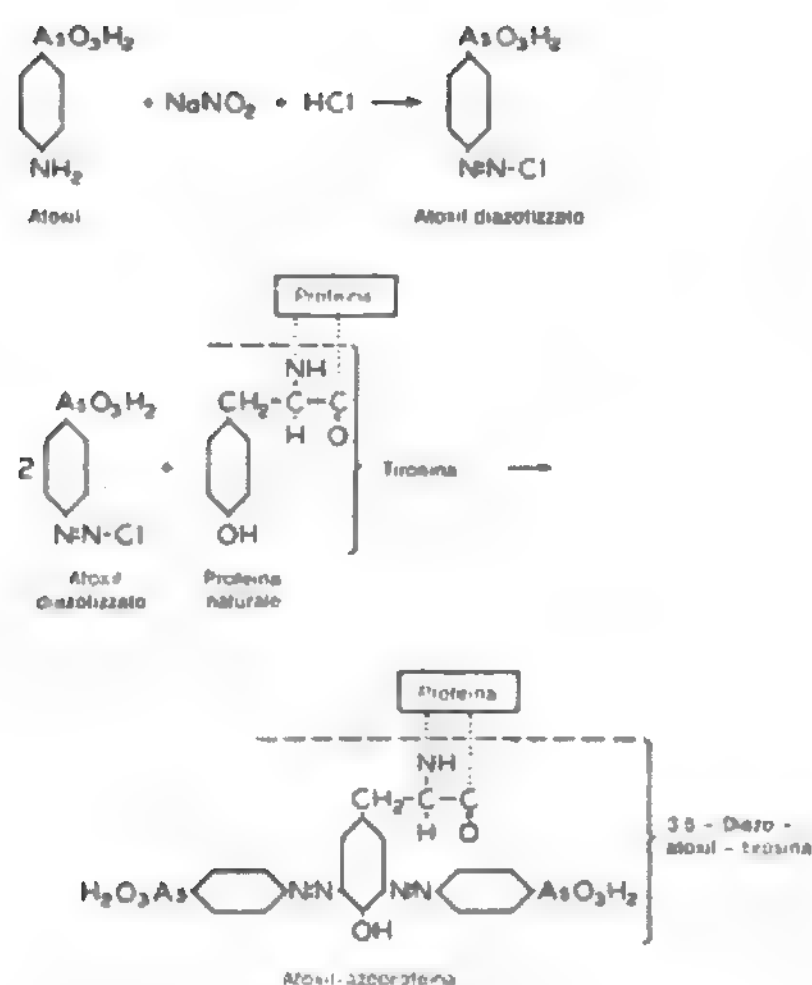


Fig. 13. Coniugazione dell'ac. *p*-aminoarsonico (atoxil) alla tirosina di una proteina. (Da Carpenter).

Dai primi studi di Landsteiner (1900) in poi sono stati identificati numerosi sistemi di gruppi sanguigni nei globuli rossi dell'uomo e di altre specie animali (v. SANGUIGNI GRUPPI). Nell'uomo si conoscono più di una dozzina di sistemi, ciascuno dei quali è costituito da gruppi sanguigni antigenicamente diversi.

Gli antigeni del sistema ABO, ad es., si ritrovano sotto forma di glicoproteine (p.m. 200.000-1.000.000) costituite da polisaccaridi (85%) uniti alle proteine (15%) da legami covalenti. Le specificità antigeniche sono associate alla porzione polisaccaridica (v. SANGUIGNI GRUPPI).

Nelle cellule e nei liquidi di vertebrati e in microrganismi si trovano gruppi di antigeni, detti *eterofili*, che crossreagiscono estesamente. La loro struttura non è nota, ma sembra trattarsi di polisaccaridi associati a lipidi. Un tipico esempio di antigene eterofilo è l'*antigene di Forssman*. Esso è presente nei globuli rossi di cavallo, pecora, cane, gatto e topo, ed è assente in quelli di uomo, scimmia, coniglio, ratto e cavia. È pure presente in alcune specie batteriche. Si pensa che gli antigeni eterofili siano responsabili della formazione di isoagglutinine.

Lipidi

I lipidi non sono immunogeni probabilmente perché sono molto simili in molte specie animali. Tuttavia possono indurre anticorpi specifici se iniettati mescolati a proteine.

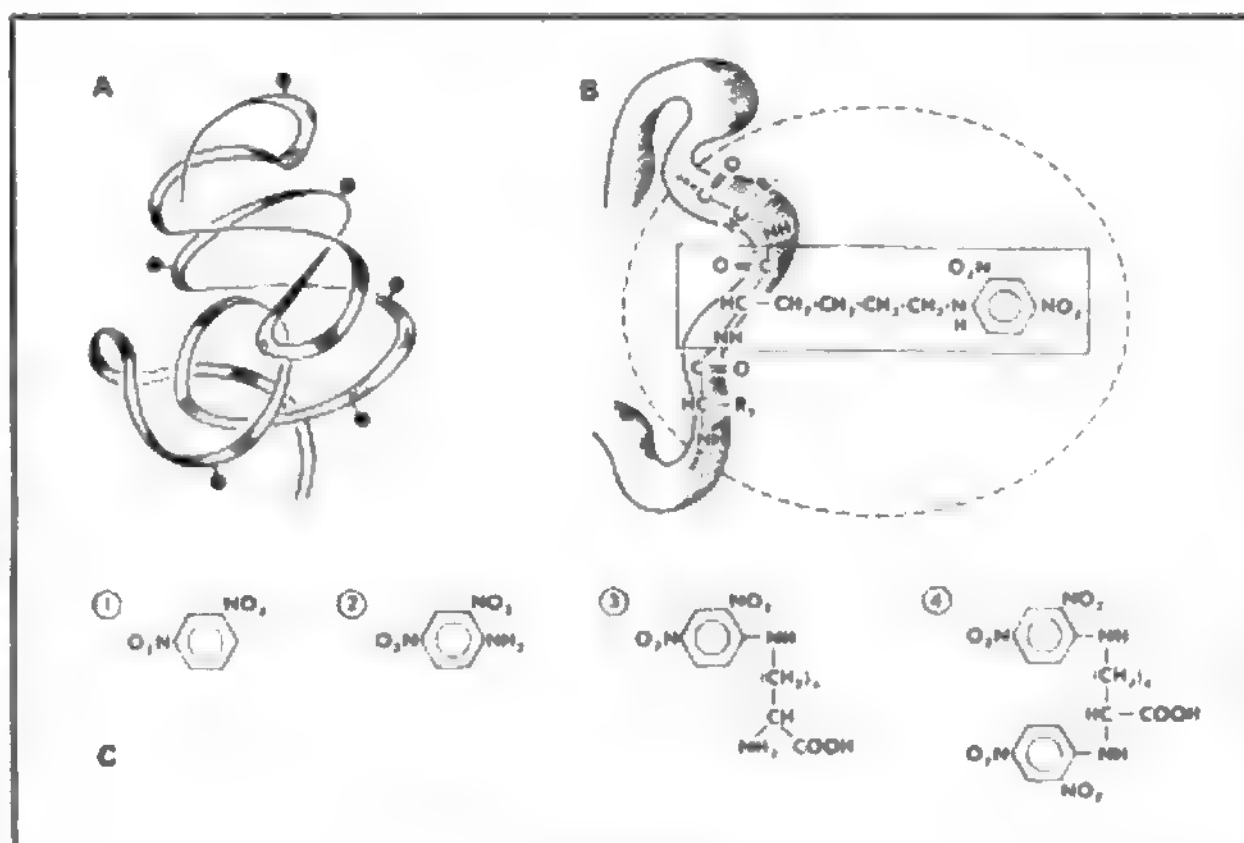
Acidi nucleici

Il siero di pazienti affetti da lupus eritematoso contiene anticorpi che reagiscono con DNA purificato. Acidi nucleici purificati non sono immunogeni, ma lo diventano se coniugati a proteine e polipeptidi sintetici. Analogamente, mononucleotidi, oligonucleotidi e polinucleotidi possono acquisire immunogenicità. Anticorpi indotti dall'iniezione di DNA o RNA coniugato a BSA metilata reagiscono con acidi nucleici prevalentemente a una sola elica, provenienti sia dalla specie donatrice dell'immunogeno sia da altre specie. Tuttavia non si osservano fenomeni patologici dopo immunizzazione con acidi nucleici.


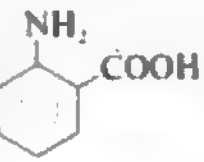
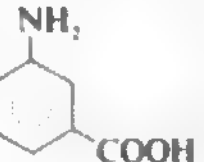
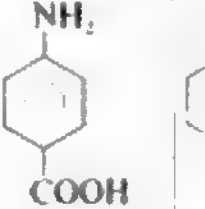
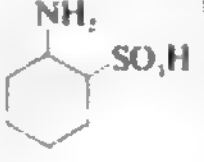
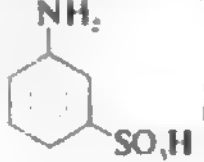
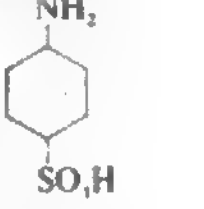
Antigeni artificiali

Si ottengono questi antigeni modificando la struttura di antigeni naturali. È possibile coniugare sostanze aromatiche a proteine, per es. mediante una reazione di diazotazione, come in fig. 13 dove l'ac. *p*-aminoarsonico è diazotato alla tirosina di una proteina. L'immunizzazione con un antigene artificiale induce formazione di anticorpi contro la proteina (quando questa non appartiene alla stessa specie dell'animale immunizzato), e contro il determinante aptenico costituito dall'aptene e parte della proteina (fig. 14). Per rivelare gli anticorpi contro l'aptene si può far reagire l'antisiero con lo stesso aptene coniugato a una proteina, non crossreagente con la proteina impiegata per l'immunizzazione. Landsteiner

Fig. 14. Rappresentazione della distinzione fra proteine coniugate, determinanti antigenici, gruppi aptenici e apteni. A) Proteine coniugate con costituenti rappresentati da esagoni; B) un tipico gruppo aptenico: un gruppo 2,4-dinitrofenile (DNP) sostituito nel gruppo ϵ -NH₂ di un residuo lisinico. Il gruppo aptenico è indicato con linee continue, mentre il determinante antigenico è compreso nell'area delimitata dalla linea tratteggiata; C) alcuni apteni: 1) *m*-dinitrobenzene; 2) 2,4-dinitroanilina; 3) ϵ -DNP-lisina; 4) α , ϵ -bis-DNP-lisina. Per quanto riguarda gli anticorpi specifici per il gruppo DNP, gli apteni 1, 2, 3 sono univalenti, mentre l'aptene 4 è bivalente. (Da H. N. Eisen).



TAB. V. EFFETTO DELLA DISTRIBUZIONE SPAZIALE DI RADICALI ACIDI SULLA SPECIFICITÀ DELLE AZOPROTEINE (da Landsteiner)

Antisiero antiazoproteina conjugata con aptene		Azoproteine conjugate con						
		acido aminobenzoico				acido aminobenzenosolfonico		
		anilina	orto	meta	para	orto	meta	para
								
anilina		+++	—	—	—	—	—	—
acido amino- benzoico	orto	—	+++	—	—	+++	—	—
	meta	—	—	++++	—	—	—	—
	para	—	—	—	+++ ±	—	—	—
acido aminoben- zenosolfonico	orto	—	—	—	—	++++	+++ ±	—
	meta	—	—	—	—	+++	++++	—
	para	—	—	—	—	—	+	+++ ±

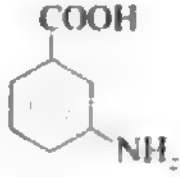
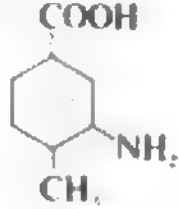
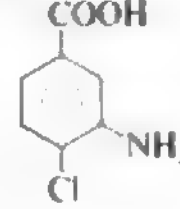
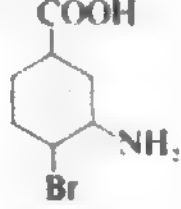
ha dimostrato che la specificità di anticorpi anti-aptene è molto grande poiché è possibile distinguere, nel caso di radicali acidi forti, la loro posizione in un anello benzenico (tab. V). La specificità è meno evidente se i radicali sono metili o alogeni (tab. VI) o lunghe catene alifatiche (tab. VII).

Antigeni sintetici

Sono composti prodotti interamente in laboratorio e usati per definire i fattori che determinano l'antigenicità. Molto studiati sono i poliaminoacidi sintetici. Gli omopolimeri, cioè catene di aminoacidi identici, anche se di

p.m. elevato, non sono immunogenici. Sono antigenici i copolimeri costituiti da almeno due residui aminoacidici (R_1-R_2), come per es. ac. glutammico-alanina in rapporto molare 60:40 e p.m. 33.000. In generale, l'antigenicità è maggiore in copolimeri costituiti da numerosi residui distribuiti a blocchi ($[R_1]_m - [R_2]_n$ oppure $(R_1 - R_2 - R_3)_m$) o casualmente ($-R_1 - R_2 - R_3 - R_2 - R_1 -$). Di particolare interesse si sono rivelati i copolimeri a catene multiple, i quali sono variamente immunogenici in ceppi diversi di topi a seconda degli aminoacidi di cui sono costituiti. Inoltre, gli stessi aminoacidi conferiscono proprietà antigenica al polimero solo se situati

TAB. VI. EFFETTO DI ALOGENI E METILE SULLA SPECIFICITÀ DELLE AZOPROTEINE (da Landsteiner)

Antisiero antiazoproteina conjugata con aptene		Azoproteine conjugate con			
		acido 3-aminobenzoico	acido 3-amino-4-metil- benzoico	acido 3-amino-4-cloro- benzoico	acido 3-amino-4-bromo- benzoico
					
acido 3-aminobenzoico		++++	—	—	—
acido 3-amino-4-metil-benzoico		—	++	+ ±	±
acido 3-amino-4-cloro-benzoico		+++	+++	+++ ±	++++
acido 3-amino-4-bromo-benzoico		—	±	+++ ±	++

TAB. VII. EFFETTO DELLA LUNGHEZZA DELLA CATENA DI ACIDO ALIFATICO SULLA SPECIFICITÀ DELLE AZOPROTEINE

(da Landsteiner)

Antisiero anti-proteina conjugata con acido p-amino-	Azoproteine conjugate con acido p-amino-						
	ossanilico	malonanilico	succinanilico	glutaranilico	adipanicco	pirimelanilico	suberanilico
ossanilico	++	—	—	—	—	—	—
succinanilico	—	—	++++	+	—	—	—
adipanicco	—	—	±	+	+++	++	++
suberanilico	—	—	±	++	+++	++++	++++

in posizione particolare. Ad es. il polimero (T, G)-A-L, costituito da una catena di lisine su cui si inseriscono catene di alanine alle quali sono attaccati tirosine (T) e acidi glutammici (G) (fig. 15), è immunogenico. Se, invece, i gruppi T e G sono situati all'interno della molecola e non sono accessibili, il polimero non è immunogenico. Mentre conigli immunizzati con 2-20 mg di polimeri di L-aminoacidi producono titoli elevati di anticorpi, se iniettati invece con le stesse dosi di polimeri di D-aminoacidi, non producono anticorpi. L'immunizzazione con D-poli-aminoacidi è efficace solo a piccole dosi (0,5 mg) per un lungo periodo di tempo. Tuttavia non si osserva risposta secondaria ed è facile indurre paralisi immunitaria, analogamente a quanto è stato visto per il polisaccaride del pneumococco.

V. anche: IMMUNOCIMICA.

ANTICORPI

In un individuo immunizzato si osserva la comparsa di anticorpi capaci di legarsi specificamente con l'antigene e presenti in concentrazioni variabili da tessuto a tessuto. Gli anticorpi sono glicoproteine aventi proprietà chimico-fisiche e biologiche comuni ad alcune globuline del siero

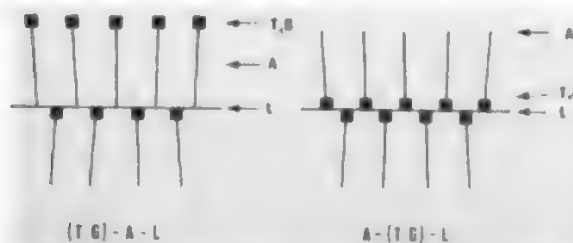


Fig. 15. Rappresentazione di due polimeri sintetici. (T, G)-A-L possiede T (tirosina) e G (ac. glutammico) alla periferia di catene di A (alanina) inserite su una catena di L (lisina) ed è immunogenico. A-(T, G)-L possiede T e G all'interno e non è immunogenico. (Da E. A. Kabat, 1976).

denominate immunoglobuline o Ig (v. IMMUNOGLOBULINE). Tuttavia gli anticorpi hanno anche proprietà distintive legate alla specificità per l'antigene, alla struttura molecolare e alla costituzione genetica della specie e dell'individuo.

Analizziamo le principali proprietà delle Ig e successivamente le basi strutturali dell'eterogeneità e funzione degli anticorpi.

Proprietà delle immunoglobuline

1. *Mobilità elettroforetica.* - Le proteine del siero sono molecole provviste di gruppi —NH_2 e —COOH , ciascuno capace di dissociarsi in soluzione liberando un protone H^+ . Il grado di dissociazione dipende dal pI della molecola e dal pH della soluzione. Per ogni specie molecolare in soluzione, la maggior parte delle molecole si trova nella forma $\text{NH}_3^+ \text{—R—COO}^-$ se $\text{pH} = \text{pI}$, nella forma $\text{NH}_3^+ \text{—R—COOH}$ se $\text{pH} < \text{pI}$, o nella forma $\text{NH}_2 \text{—R—COO}^-$ se $\text{pH} > \text{pI}$. Quindi, proteine del siero che si trovano in soluzione ad es. a $\text{pH} = 8,6$, cioè a pH maggiore dei loro pI, sono tutte cariche negativamente; sottoponendole a campo elettrico ogni specie molecolare migrerà verso l'anodo con mobilità negativa. La mobilità di ogni specie molecolare, rappresentata da $\mu = (\text{cm, sec}) / (\text{volt, cm})$, sarà tanto maggiore quanto maggiore sarà la differenza fra il pI della specie molecolare e il pH della soluzione.

Mediante elettroforesi (v.) in fase liquida è possibile separare le proteine del siero in almeno 4 frazioni: albumina (59,1%), α_1 -globuline (4,5%), α_2 -globuline (8,6%), β -globuline (12,6%), e γ -globuline (15,2%) (v. anche: PROTEINEMIA). Dall'analisi elettroforetica di un siero immune gli anticorpi risultano comunemente associati alle frazioni globuliniche β e γ .

Molecole del siero aventi diversa carica elettrica possono essere separate anche mediante cromatografia su resine anioniche o cationiche. Variando il pH o la molarità della soluzione tampone è possibile ottenere la separazione delle Ig dalle altre proteine sieriche e distinguere fra le Ig numerose specie molecolari.

2. *Solubilità.* - Mediante dialisi del siero contro acqua distillata alcune globuline della frazione γ precipitano (eu-globuline) mentre altre globuline delle frazioni γ , α e β rimangono in soluzione (pseudoglobuline). Aumentando la concentrazione di sali nel siero si ottiene la precipitazione frazionata delle proteine. I sali comunemente usati sono il solfato

TAB. VIII. CARATTERISTICHE DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE

Proprietà	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgD	IgE
Peso molecolare ($\times 10^3$)	150	150	150	150	150-600	150-600	900	180	190
Carboidrati (%)	3	3	3	3	7	7	12	13	11
Concentrazione nel siero (mg/ml)	8	4	1	0,4	3,5	0,4	1	0,03	0,0001
Tempo di dimezzamento nel siero (giorni)	23	23	8	23	6	6	5	3	2,5
Permeabilità placentare	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Fissazione del complemento	+	+	+	—	—	—	+	—	—
Sensibilizzazione omocitotropa	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Sensibilizzazione eterocitotropa	+	—	+	+	—	—	—	—	—
Fissazione ai macrofagi	+	—	+	—	—	—	—	—	—

d'ammonio e il solfato di sodio. Anche con alcol etilico si possono precipitare separatamente numerose frazioni di proteine sieriche.

3. *Peso molecolare.* — Mediante cromatografia per filtrazione attraverso resine di tipo Sephadex le proteine del siero possono essere separate secondo il loro p.m. Mediante l'ultracentrifugazione è stato trovato che gli anticorpi sono Ig con coefficiente di sedimentazione variabile da 7S a 19S ($1S = 10^{-13}$ sec). Dal coefficiente di sedimentazione si può risalire al p.m.

4. *Antigenicità.* — Mediante immunoelettroforesi del siero umano con antisieri ottenuti da animali immunizzati con siero umano totale o frazioni sieriche ottenute da individui normali, immuni o mielomatosi è stato dimostrato che gli anticorpi appartengono a classi di Ig antigenicamente distinte (v. IMMUNOELETTROFORESI). Con antisieri diretti contro ciascuna di queste classi è stato inoltre possibile determinare, mediante tecniche d'immunodiffusione, la concentrazione di ciascuna classe di Ig nel siero.

Lo studio di queste e di altre proprietà ha permesso di stabilire che le Ig del siero umano (ca. 20 mg/ml) sono distinguibili in classi molecolari che differiscono per il peso molecolare, la composizione in aminoacidi e carboidrati, la specificità antigenica, e per la concentrazione sierica. La tab. VIII riassume alcune di queste proprietà.

L'eterogeneità molecolare delle Ig non è limitata alle classi. È infatti possibile classificare l'eterogeneità delle Ig secondo 3 livelli: *isotipia*, *allotipia* e *idiotipia*.

Isotipia: comprende la distinzione delle Ig in *classi*, *sottoclassi* e *tipi*. Ogni isotipo, cioè ogni classe, sottoclasse e tipo di Ig è una specie molecolare presente in tutti gli individui della stessa specie animale. Specie animali diverse hanno diversi isotipi.

Allotipia: ogni isotipo può avere forme molecolari diverse (allotipi) in individui diversi della stessa specie animale (polimorfismo genetico).

Idiotipia: ogni forma allotipica di un isotipo possiede varianti molecolari (idiotipi), ciascuna tipica sia dell'individuo che l'ha prodotta sia della specificità del sito combinatorio.

Lo studio della struttura molecolare delle Ig consente di individuarne gli elementi costitutivi, dalle cui caratteristiche dipendono i 3 livelli di eterogeneità.

Isotipia

Classi e sottoclassi

Esiste una struttura fondamentale, comune a tutte le classi di Ig, rappresentata da 4 catene polipeptidiche uguali a due a due. Due catene sono leggere e denominate L, le altre due sono pesanti e denominate H. Le catene H sono diverse in Ig di classi diverse mentre le L sono uguali in tutte le classi. Ciascuna classe è costituita da una o più unità fondamentali con catene H tipiche della classe.

1. *Classe IgG.* — Le Ig di questa classe sono costituite da 2 catene H denominate γ e 2 catene L, unite da ponti S-S, come indicato nello schema di Porter (fig. 16). La

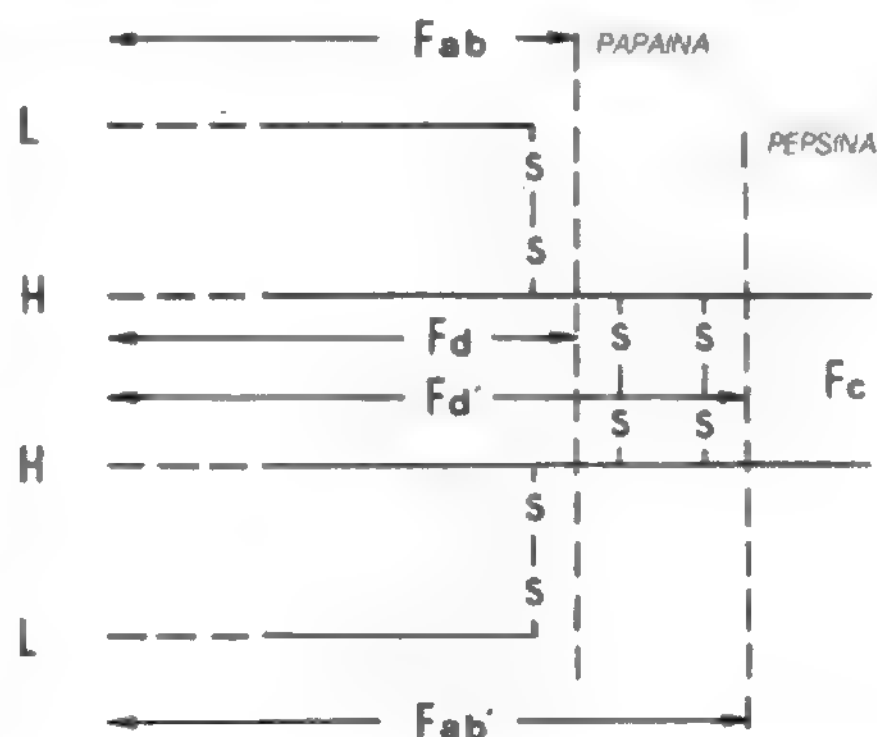


Fig. 16. Schema della struttura molecolare di IgG (basato sul modello originale di Porter) con l'indicazione dei siti di attacco della papaina e della pepsina. (Le linee tratteggiate orizzontali indicano le regioni variabili).

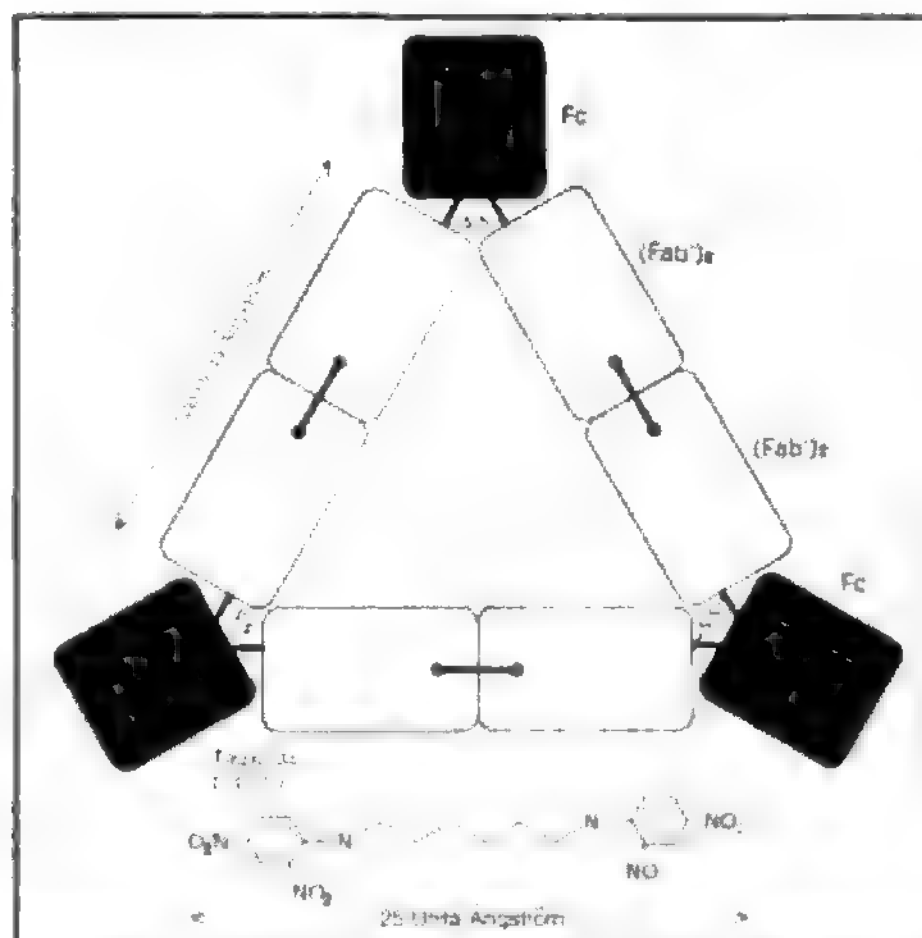


Fig. 17. Struttura di un complesso antigene-anticorpo. Lo schema in alto rappresenta una struttura triangolare costituita da tre anticorpi IgG che legano tre molecole di antigene. Al centro è rappresentata una molecola di antigene costituita da una catena di sei carboni con un gruppo dinitrofenile a ciascun estremo. (Da Doria). In basso, la microfotografia mostra l'aspetto elettronmicroscopico dei complessi antigene-anticorpo. (Osservazione Valentine e Green).

molecola può essere dissociata in catene polipeptidiche mediante riduzione dei legami S-S con mercaptoetanolo. Dopo alchilazione dei gruppi SH con iodoacetamide e trattamento con urea o ac. propionico per impedire la formazione di legami non-covalenti, le catene possono essere ottenute separatamente mediante cromatografia su Sephadex G-75. Gli studi di separazione e caratterizzazione delle catene polipeptidiche hanno dimostrato che: le catene H hanno p.m. 50.000, le L 20-22.000; è possibile ricostituire IgG intere ricombinando in opportune proporzioni le catene alchilate; questa ricombinazione è preferenziale per catene omologhe, cioè derivate dalla stessa IgG , ma può avvenire anche tra catene provenienti da IgG diverse; l'attività anticorpale della molecola nativa rimane in minima parte associata alle catene H native e può essere ricostituita dalla ricombinazione delle catene omologhe.

Il trattamento di IgG con papaina in presenza di cisteina genera due tipi di frammenti, ciascuno di 3,5 S:

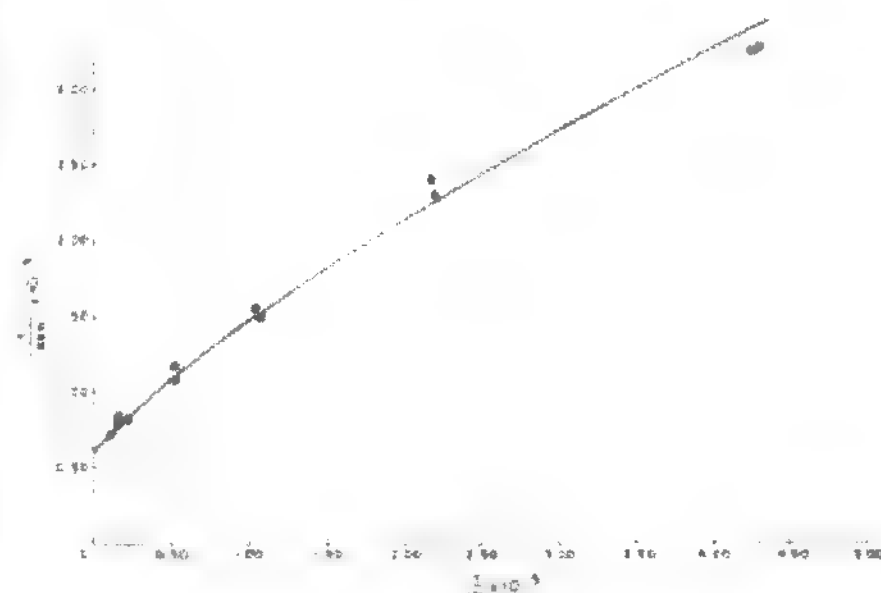


Fig. 18. In alto: risultati della dialisi ad equilibrio con anticorpi purificati. In basso: risultati della dialisi ad equilibrio con una frazione globulinica contenente anticorpi a concentrazione indeterminata. (Da Weir).

il frammento Fab costituito da una catena L e dalla parte Fd di una catena H, e il frammento Fc formato da un dimero di parti delle due catene H (fig. 16). L'attività anticorpale risiede nel frammento Fab che possiede un sito combinatorio. Il frammento Fc possiede i carboidrati e i determinanti antigenici isotipici della molecola ed è la regione della molecola che fissa il complemento, che si lega alla membrana cellulare e che è responsabile del passaggio placentare delle IgG .

Il trattamento di IgG con pepsina (fig. 16) produce un frammento $(Fab')_2$, con coefficiente di sedimentazione 5S, e piccoli peptidi. Questo frammento è bivalente perché possiede i due siti combinatori della IgG nativa, e può essere ridotto dalla cisteina a 2 Fab' monovalenti.

Al microscopio elettronico, anticorpi della classe IgG appaiono come molecole provviste di due siti combinatori e disposte a Y con angolo variabile fra i due Fab per la flessibilità delle H fra Fab e Fc (fig. 17). La bi-

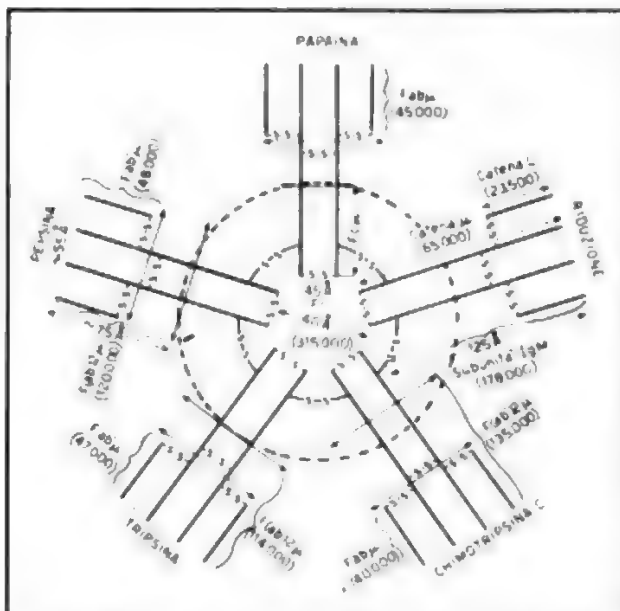


Fig. 19. Schema di IgM umana indicante le subunità e i frammenti proteolitici. A seconda delle condizioni sperimentali, gli enzimi proteolitici possono agire in punti diversi, come indicato dalle frecce trasversali. (Da K. J. Dorrington e C. Mihaesco).

valenza di anticorpi di questa classe risulta anche dalle misure di dialisi ad equilibrio (fig. 18).

L'analisi strutturale di IgG mielomatose ha rivelato l'esistenza nell'uomo di 4 sottoclassi con proprietà strut-

turali e antigeniche diverse. Il numero (da 2 a 5) e la posizione dei ponti S-S fra le catene H è diverso nelle varie sottoclassi. Pure diversa è la sensibilità a enzimi proteolitici. La IgG4, a differenza delle altre, non fissa il complemento, mentre solo la IgG2 non è in grado di sensibilizzare la cute nell'anafilassi cutanea passiva. Ambedue queste sottoclassi non si fissano ai macrofagi (tab. VIII).

2. *Classe IgM.* - Anticorpi di questa classe sono costituiti da 5 monomeri, ciascuno ca. 170.000 di p.m., uniti da ponti S-S, come in fig. 19 dove sono indicati anche i punti di attacco degli enzimi proteolitici e i frammenti ottenibili. Ogni monomero è formato da 2H, denominate μ , ciascuna di p.m. 70.000, e da 2L. Poiché il p.m. di una μ senza carboidrati è 60.000, le catene μ sono più lunghe delle γ . L'anticorpo nativo è solo raramente decavalente; spesso è pentavalente per l'interazione dei monomeri che rende accessibile all'antigene soltanto 5 Fab monovalenti. Nel siero normale sono state trovate IgM monomeriche, 8S; in pazienti con lupus eritematoso IgM monomeriche hanno attività antinucleare. Sono noti rari casi di mielomi di classe IgM monomerica.

La IgM pentamerica, 19S, che nel siero normale è la forma più frequente, vista al microscopio elettronico ha l'aspetto di un ragno con 5 zampe di lunghezza variabile fino a 300 Å e un nucleo centrale di 100 Å di diametro che circonda un foro di 40 Å di diametro (fig. 20).

Recentemente è stata individuata nelle IgM una catena polipeptidica, diversa dalle catene L e assimilabile al pezzo J delle IgA, la cui funzione non è nota ma potrebbe essere quella di mantenere la struttura terziaria del polimero IgM.

Anticorpi IgM fissano il complemento più efficace-



Fig. 20. A sinistra: microfotografia al microscopio elettronico di una IgM di topo. (Da Parkhouse et al.). A destra: modello di una IgM, vista dall'alto e di profilo, dimostrante la flessibilità della regione cerniera fra Fc e Fab. (Da Feinstein e Mann).

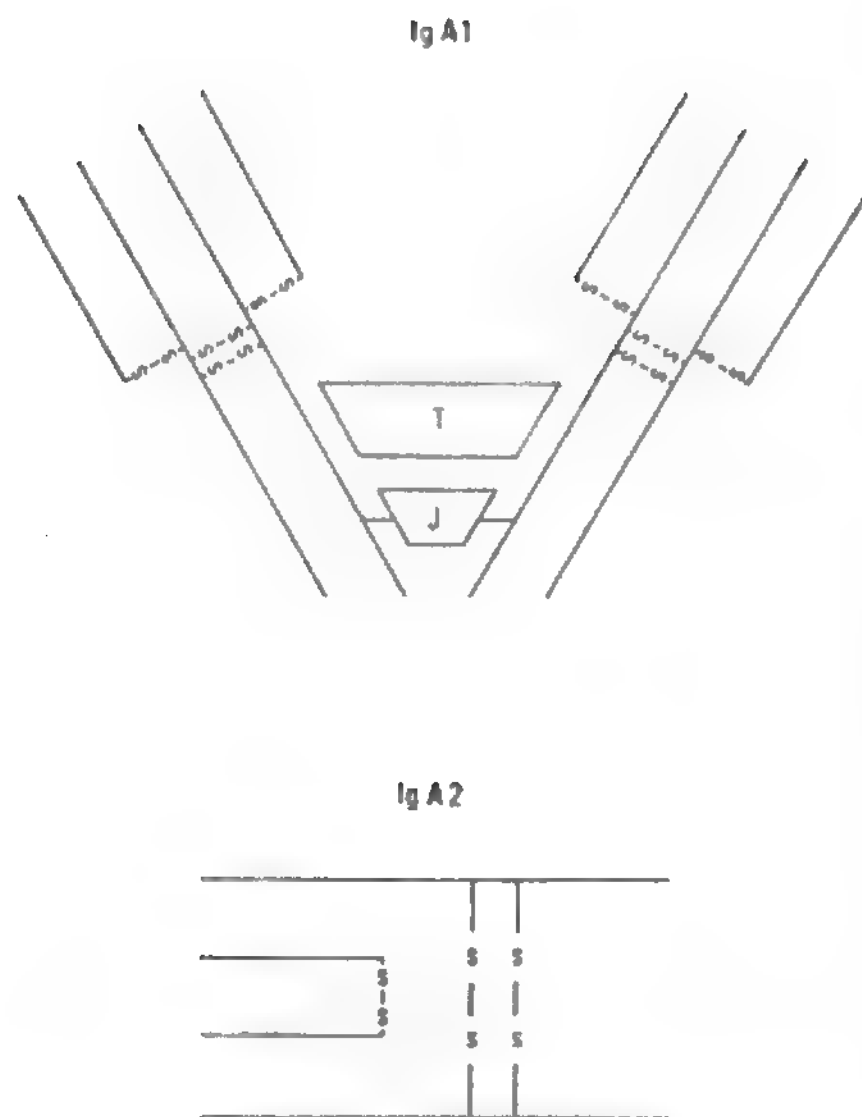


Fig. 21. Struttura delle due sottoclassi di IgA presenti nell'uomo.

mente di anticorpi IgG. Siccome l'attivazione di C1q richiede la stretta vicinanza di 4H legate ai determinanti dell'antigene, per es. membrana dell'eritrocita, è necessario che 2 molecole di IgG siano legate a siti dell'antigene molto vicini per ottenere lo stesso effetto di una sola molecola di IgM. Ne consegue che per produrre lo stesso grado di lisi con anticorpi IgM spesso bastano concentrazioni 800-1000 volte inferiori a quelle di anticorpi IgG.

In molte risposte immunitarie anticorpi della classe IgM sono i primi a comparire nel siero e hanno, come le IgA, un tempo di dimezzamento di 5-6 giorni, cioè 3-4 volte più breve che per le IgG. Anche gli anticorpi naturali, per es. del sistema ABO, sono prevalentemente IgM. Gli anticorpi di questa classe non attraversano la placenta.

3. *Classe IgA.* - Anticorpi della classe IgA si trovano nel siero e, in concentrazione molto maggiore delle IgG, nelle secrezioni (saliva, succhi gastrico e intestinale, lacrime, muco nasale, colostro). La molecola può presentarsi in forma di monomero, cioè 2H denominate α e 2L, o di polimero. Nel siero prevalgono i monomeri 7S accanto a piccole quantità di dimeri 10S. Nelle secrezioni prevalgono forme dimeriche di 13S e quelle polimeriche. La differenza di peso fra i dimeri nel siero e nelle secrezioni è dovuta alla presenza nei secondi di particolari catene legate al meccanismo di trasporto. Nei dimeri e polimeri delle secrezioni i monomeri sono uniti da ponti S-S e dal pezzo J, pure con legami covalenti, fra le H. Interposto fra i monomeri, a cui è legato non-covalentemente, è il pezzo T (fig. 21). I pezzi J e T sono catene polipeptidiche rispettivamente di p.m. 23.000 e 70.000, sintetizzati il primo dalle stesse cellule che producono le catene H e L, il secondo dalle cellule epiteliali degli organi secretori.

Nell'uomo si conoscono due sottoclassi: IgA1 (93%) e IgA2 (7%). La IgA2 dell'uomo, così come la IgA del topo, è priva di ponti S-S fra H e L. In queste molecole le L sono unite fra loro da ponti S-S e alle H da legami non-covalenti (fig. 21). Delle due forme allotipiche delle IgA2, Am2(+) e Am2(-), solo la prima è priva di ponti S-S fra H e L. Le due sottoclassi hanno funzioni anticorpali, non fissano il complemento e non attraversano la placenta.

4. *Classe IgD.* - Le molecole di questa classe sono costituite da 2 catene H denominate δ e 2 catene L. Non è stata ancora dimostrata attività anticorpale associata alle IgD.

5. *Classe IgE.* - Sono molecole formate da 2H denominate ϵ e 2L. Si tratta di catene polipeptidiche particolarmente ricche di cistina e metionina. Gli anticorpi implicati nell'ipersensibilità di tipo immediato (anaflassi), denominati *reagine*, appartengono a questa classe; essi non fissano il complemento, non attraversano la placenta, ma hanno la proprietà di legarsi col frammento Fc alle membrane cellulari.

Tipi

Le Ig di ciascuna classe e sottoclasse si presentano in 2 tipi principali, k e λ , distinguibili per proprietà antigeniche e strutturali. Queste proprietà risiedono nelle catene L, le quali sono quindi denominate di tipo k e λ . Tutte le catene L di una singola Ig sono di tipo k o λ : non esistono Ig native di tipo ibrido, benché sia possibile produrle artificialmente per ricombinazione di catene eterologhe. I dimeri di catene L o proteine di Bence Jones, che si trovano abbondanti nell'urina di pazienti mielomatosi, sono di tipo k o λ . L'analisi dell'antigenicità dei due tipi in immunodiffusione mediante anticorpi spe-

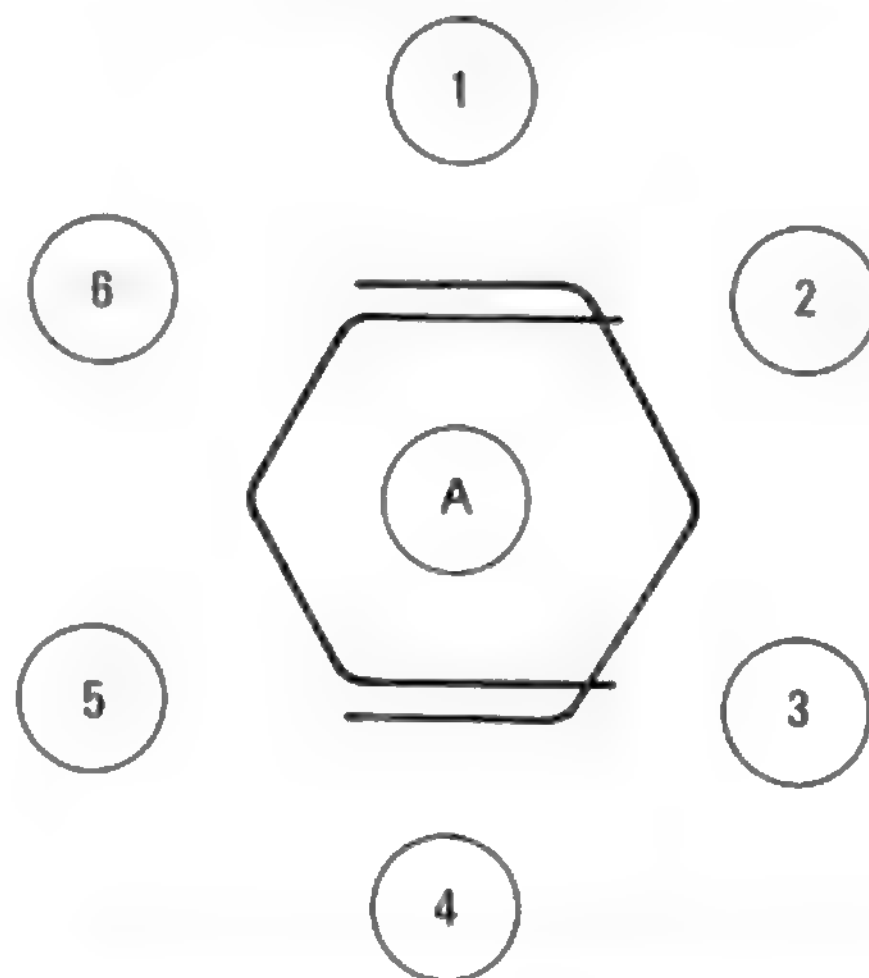


Fig. 22. Tipi di Ig rivelati in immunodiffusione da un antisiero (A) anti-catene k e λ , il quale precipita con: (1) IgG normali; (2) proteine di Bence Jones di tipo λ ; (3) IgM mielomatosa di tipo λ ; (4) IgM normale; (5) IgA mielomatosa di tipo k ; (6) proteine di Bence Jones di tipo k .

cifici ha permesso di stabilire che: catene k e λ sono non-identiche; Ig normali comprendono molecole di tipo k e molecole di tipo λ ; Ig mielomatose sono sempre di un solo tipo (fig. 22). Nel siero di uomo e di cavia le Ig di tipo k sono 2 volte più concentrate delle Ig di tipo λ . In altre specie di animali, questo rapporto è maggiore (coniglio, topo, pollo) oppure sono molto più frequenti le Ig di tipo λ (cane, pecora, cavallo). Le concentrazioni relative dei due tipi nel siero possono essere diverse da una sottoclasse all'altra ed essere alterate dalle condizioni di immunizzazione.

Nell'uomo, le Ig di tipo λ presentano 3 varianti antigeniche isotipiche, presenti cioè in tutti gli individui della specie: $\lambda 1$ (O_2 Kern⁻), $\lambda 2$ (O_2 Kern⁻), $\lambda 3$ (O_2 Kern⁻).

Struttura primaria

Per la struttura primaria delle Ig, v. anche IMMUNOGLOBULINE.

1. *Catene L.* - L'analisi della mobilità elettroforetica, della composizione aminoacidica, e dell'antigenicità in immunodiffusione delle catene L ha stabilito che gli individui della stessa specie, ma non quelli di specie diversa, hanno catene L identiche indipendentemente dalla classe o sottoclasse di Ig a cui esse appartengono. Tuttavia, se si esamina la mobilità elettroforetica di catene L umane in gel d'amido in presenza di urea 8M a pH 7-8, si osserva che le L di classi diverse hanno le stesse bande di migrazione ma che le L di ciascuna classe presentano ca. 10 bande. Pertanto, la distinzione in tipi k e λ non è sufficiente a spiegare questa grande eterogeneità dovuta a differenze di cariche elettriche fra gli aminoacidi che compongono le L. Di qui la necessità di studiare la sequenza aminoacidica di queste catene.

Catene k. - Sono costituite da 214 aminoacidi; l' NH_2

terminale appartiene spesso all'ac. aspartico mentre il $COOH$ terminale sempre alla cisteina, il cui solfo partecipa al ponte S-S che unisce L e H. Si distingue una parte variabile (v), comprendente i primi 107 aminoacidi a partire dall' NH_2 terminale, e una parte costante (c) compresa fra gli aminoacidi 108 e 214 inclusi. La parte v ha sequenze diverse in L dello stesso tipo k appartenenti allo stesso individuo o a individui diversi. La parte c è identica in tutte le L di tipo k, anche se appartenenti a individui diversi della stessa specie, ed è diversa in individui di specie diversa. Le specificità antigeniche isotipiche risiedono infatti nella parte c. Nell'uomo, la parte c delle k presenta una variante allotipica in posizione 191 dove ci può essere la sostituzione valina-leucina a seconda del genoma dell'individuo al locus *Inv* (polimorfismo genetico). Ciascuna parte v e c contiene un ponte S-S intracatena, in posizione fissa in tutte le L di tipo k (fig. 23).

La parte v presenta ca. 50 siti dove possono avvenire sostituzioni di aminoacidi da una catena k all'altra. Allineando sequenze complete e incomplete di catene k umane dopo avere inserito o deletato qualche aminoacido per ottenere il massimo grado di omologia, si osserva che le parti v possono essere classificate in 3 sottogruppi (I, II, III). Le catene k di sottogruppi diversi differiscono in ca. 40 siti, quelle dello stesso sottogruppo in non oltre 10 siti. A ciascun sottogruppo corrisponde una specificità antigenica. I 3 sottogruppi coesistono in ogni individuo, suggerendo che si tratta di prodotti di geni strutturali diversi e non di alleli di un singolo locus.

Catene λ . - Sono formate da 215 aminoacidi. L'aminoacido dell' NH_2 terminale è spesso bloccato da ac. pirrolidonicarbossilico. L'aminoacido del $COOH$ terminale è sempre la serina, preceduta da cisteina che sta-

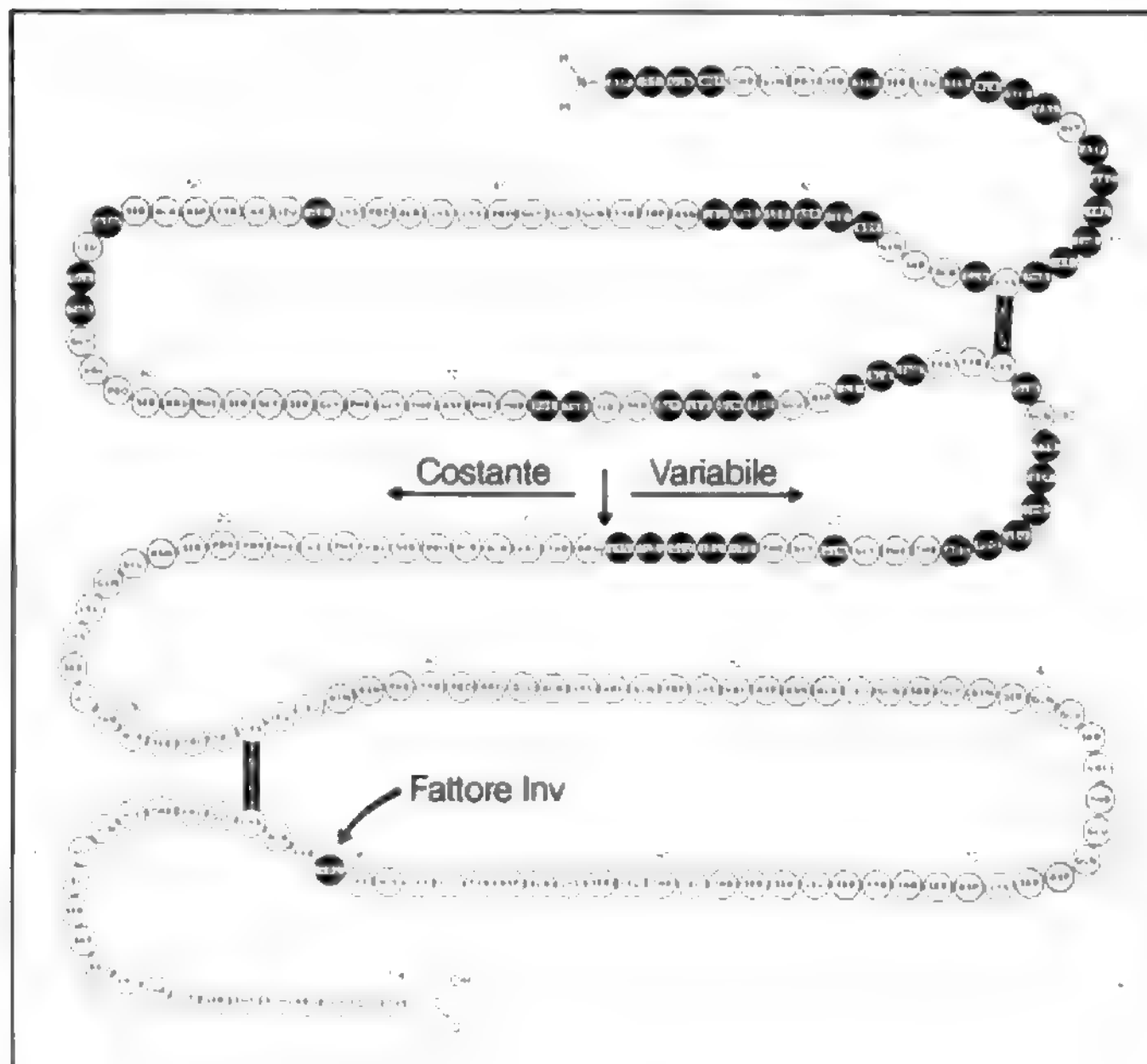


Fig. 23. Sequenza di aminoacidi di una Bence Jones k (proteina umana Ag). I cerchi neri denotano loci variabili dove differenti aminoacidi sono stati trovati in altre Bence Jones k di proteine umane. La sequenza corretta delle posizioni 7 e 8 è Ser-Pro. (Da Putnam).

bilisce il ponte S-S con la catena H. La parte v, formata da ca. 110 aminoacidi, e la parte c, dall'aminoacido 111 al 215, possiedono ciascuna un ponte S-S intracatena. La catena λ presenta varianti isotipiche corrispondenti alla presenza in posizione 190 di arginina (O_2^-) o lisina (O_2^-) e in posizione 153 di serina ($Kern^-$) o glicina ($Kern^-$), così che sono state identificate tre sequenze: $\lambda 1(O_2^- Kern^-)$, $\lambda 2(O_2^- Kern^-)$, $\lambda 3(O_2^- Kern^-)$. Non sono forme allotipiche perché coesistono in tutti gli individui della specie umana, dove sono riconoscibili per caratteristiche antigeniche.

Le parti v delle catene λ umane sono state classificate in 5 sottogruppi (I, II, III, IV, V), tutti coesistenti in ciascun individuo e, pertanto, prodotti di geni strutturali diversi. Anche la parte v delle λ ha ca. 50 siti variabili, che hanno la stessa posizione di quelli delle catene k.

Accanto ai siti variabili ce ne sono altri, ad es. in posizione 5, 6 e 16, denominati invarianti, in cui si trovano sempre gli stessi aminoacidi sia in catene k che λ umane, indipendentemente dai sottogruppi di appartenenza. In altre posizioni, 2, 7 e 11 per k, 7 e 17 per λ , si trovano aminoacidi specifici del tipo di catena L. In altri siti ancora, ad es. 9 e 13 per le k, si trovano aminoacidi specifici per il sottogruppo: in posizione 9, serina per k I, leucina per k II, glicina per k III. Nella parte v delle catene L sono state identificate 3 regioni, 24-34, 50-56 e 89-97, dette ipervariabili, dove gli aminoacidi presentano un elevato numero di sostituzioni. A queste regioni viene attribuita grande importanza nel determinare la specificità del sito combinatorio.

È stato studiato il grado di omologia fra sequenze di catene k e λ umane e k di topo, applicando il principio per cui due sequenze sono omologhe quando le differenze in aminoacidi sono spiegabili da un numero di mutazioni delle basi di DNA inferiore a quello previsto per mutazioni naturali del codice genetico dell'*Escherichia coli*. Il grado di omologia delle parti v è maggiore entro un tipo di catena che fra k e λ . Paragonando le sequenze intere di k e λ umane risulta che 84 aminoacidi, cioè il 40%, sono identici: 44 nella parte v e 40 nella parte c. Le catene k umane e murine e λ umane, oltre ad avere i ponti S-S intracatena nelle stesse posizioni, presentano 68 identità, ugualmente distribuite nella parte v e c. Tuttavia, se si considerano le catene a due a due e solo la parte c, dove risiedono i siti responsabili delle differenze di tipo e specie, si trovano 64 identità fra k umane e murine, 40 identità fra k e λ umane, e 41 identità fra k murine e λ umane. Questo suggerisce che i geni strutturali per k e λ si sono differenziati molto presto nell'evoluzione, cioè prima che comparissero le differenze di specie nei geni per le catene k.

2. *Catene H.* - La distinzione in classi e sottoclassi si basa sulle differenze fra le catene H. Le catene H di classi diverse differiscono per peso molecolare, composizione aminoacidica, mobilità elettroforetica e antigenicità benché abbiano dei determinanti comuni. Il trattamento della catena H con bromuro di cianogeno, che rompe la catena dove ci sono metionine, produce 7 frammenti. I carboidrati sono attaccati al frammento 5. Nell'uomo si conoscono alcune sequenze parziali di catene H e una sequenza completa di una $\gamma 1$ di 446 aminoacidi. Si distingue una parte v di 114 aminoacidi e una parte c. La catena H contiene 4 ponti S-S intracatena, di cui uno nella parte v e tre nella parte c.

Anche per le catene H, la parte v presenta 4 sottogruppi (I, II, III, IV) indipendentemente dalla classe ($\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$). Anticorpi di sottogruppi diversi hanno determinanti comuni, anche se i sottogruppi appartengono a classi di-

verse. Questa caratteristica si scosta dalla completa non-identità fra sottogruppi II e λ .

Analogamente alle catene L, anche le catene H presentano siti invarianti dove risiedono gli aminoacidi comuni a tutte le catene H, anche se di classe e sottogruppi diversi, e siti dove risiedono gli aminoacidi specifici del sottogruppo di appartenenza. Inoltre, sono state identificate 4 regioni ipervariabili, 31-37, 51-68, 86-91 e 101-110, che si ritiene partecipino alla specificità del sito combinatorio come le regioni ipervariabili delle catene L.

Paragonando le sequenze di catene L e H si nota che: v_L è omologa a v_H ; v_L e v_H hanno scarsa omologia con c_L e c_H ; c_H è divisibile in 3 regioni di ca. 110 aminoacidi fra loro omologhe, ciascuna delle quali è omologa a c_L . Questo suggerisce che l'evoluzione delle Ig sia avvenuta da un gene strutturale ancestrale comune, codificante la sequenza di 110 aminoacidi. Dopo una precoce diversificazione del gene ancestrale in gene v e gene c, questi geni si sono poi duplicati dando luogo ai geni precursori per le L e H. Il gene precursore delle L si è quindi differenziato in gene k e gene λ . Il gene precursore delle H sembrerebbe essere stato il gene μ , come suggerito dagli studi filogenetici della risposta immunitaria che hanno omologato alle IgM la forma più primitiva di molecole anticorpali.

Allotipia

In molte specie animali le Ig presentano varianti alleliche le cui caratteristiche distintive sono localizzate nelle parti c delle catene L e H. Consideriamo soltanto l'allotipia nell'uomo.

L'antigenicità allotipica delle Ig è stata scoperta studiando il siero di pazienti con artrite reumatoide cronica. Questi sieri contengono anticorpi, denominati fattori reumatoidi, che hanno la proprietà di reagire con Ig umane. Infatti emazie Rh⁻ sensibilizzate da anticorpi incompleti di un individuo possono essere agglutinate dall'aggiunta di fattore reumatoide. L'agglutinazione può essere inibita dalla presenza di un eccesso di Ig aventi la stessa antigenicità degli anticorpi incompleti. La proprietà del fattore reumatoide è stata scoperta anche nel siero di alcuni soggetti normali, denominati SNagg (*Serum Normal agglutinator*). Questa tecnica ha rivelato la presenza nell'uomo di due sistemi allotipici: InV e Gm (v. IMMUNOGLOBULINE).

1. *Sistema InV.* - Le specificità antigeniche InV sono regolate da 3 alleli codominanti a un locus autosomico, denominati InV 1, InV 2 (a) e InV 3 (b). La specificità 2 è sempre associata a 1, mentre 1 può esistere da solo. Esistono anche individui InV (-). Il carattere InV è presente in tutte le Ig e nelle proteine di Bence Jones, è associato al Fab ed è localizzato nella parte c delle catene k. Infatti, in posizione 191, la specificità 2 è associata a leucina, la specificità 3 a valina, la specificità 1 a leucina, la mancanza di specificità, sembra, a valina. L'associazione 1,2 si distingue dalla specificità 1 perché, analogamente alla specificità 3, possiede in posizione 153 alanina invece di valina. Individui eterozigoti per InV hanno nel siero molecole con l'una o l'altra specificità, e mai molecole ibride con ambedue le specificità. Si tratta quindi di geni codominanti di cui solo uno viene trascritto a livello cellulare, così che una popolazione di cellule sintetizza un allotipo, un'altra popolazione l'altro allotipo (esclusione allelica).

2. *Sistema Gm.* - Le specificità antigeniche del sistema Gm sono più di 20, rappresentate da lettere o numeri arabi. Esse sono presenti soltanto sulle IgG e distribuite fra le sottoclassi. Accanto ai marcatori genetici specifici di una sottoclasse (marcatori regolari) esistono altri marcatori che benché con-

TAB. IX. DISTRIBUZIONE DEGLI ALLOTIPI DELLE CATENE H IN SOTTOCLASSI DI IMMUNOGLOBULINE UMANE

(da Natvig e Kunkel)

Nomenclatura		Sottoclasse
vecchia	nuova	
Marcatori Gm		
a	1	IgG1
x	2	IgG1
b* oppure b ²	3	IgG1
f	4	IgG1
b e b ¹	5	IgG3
c	6	IgG3
r	7	IgG1
e	8	
n	9	
b ^a	10	IgG3
b ¹	11	IgG3
b ²	12	IgG3
b ³	13	IgG3
b ⁴	14	IgG3
s	15	IgG3
t	16	IgG3
z	17	IgG1
Rouen 2	18	IgG1
Rouen 3	19	
San Francisco 2	20	IgG1
g	21	IgG3
y	22	
n	23	IgG2
b ^o		IgG3
b ¹		IgG3
c ¹		IgG3
c ²		IgG3
Marcatori Am		
I oppure +	1	IgA2

trollati dal gene strutturale di una sottoclasse hanno una forma allelica presente anche in altre sottoclassi (non-marcatori). La distribuzione dei marcatori regolari nelle sottoclassi è in tab. IX. Singole molecole di ogni sottoclasse presentano solo alcune delle specificità possibili: IgG1: f oppure az; IgG2: n⁺ oppure n⁻; IgG3: b oppure g; IgG4: 4a oppure 4b. Le specificità sono localizzate sulle catene γ : f e z su Fd; tutte le altre su Fe. Le specificità presenti nel siero di un individuo costituiscono il suo fenogruppo. La tab. X mostra i fenogruppi più frequenti in diverse popolazioni. Le specificità del fenogruppo vengono trasmesse alla progenie come singolo carattere ereditario dominante (aplotipo). La localiz-

TAB. X. COMPLESSI GENICI RIVELATI IN DIVERSI GRUPPI ETNICI

(da Natvig e Kunkel)

IgA2	IgG4	IgG2	IgG3	IgG1	Gruppo	
Am +	4b	n +	b	f	non-a	C
Am +	4a	n —	b	f	non-a	C
Am +	4a	n —	g	z	a	C, M
Am +	4a	n —	g	z	ax	C
Am —	4a	n —	b	z	a	N
Am +	4a	n +	b	f	a	M
Am —	4a	n —	b	z	a	M

C = Caucasici; M = Mongoli; N = Negri

zazione molecolare delle specificità antigeniche, resa possibile dalla disponibilità di proteine mielomatoze, ha permesso di chiarire che il sistema Gm non è controllato da un singolo locus con più alleli, ma da 4 loci geneticamente associati (*crossing over* = 0,1%) dove ogni gene strutturale presenta 2 forme alleliche. Ad es., il gene al locus $\gamma 1$ ha una forma allelica che codifica la specificità z e un'altra forma allelica che codifica la specificità f. La scoperta di rari casi familiari di *crossing over* fra n e g e fra g e f ha permesso di stabilire la sequenza dei geni strutturali del sistema Gm: $\gamma 1 - \gamma 3 - \gamma 2 - \gamma 4$. L'esistenza di crossreazioni fra 4a e le specificità di IgG1 e IgG3 e fra 4b e n suggerisce che il gene $\gamma 4$ abbia avuto una forma ancestrale che, dopo avere mutato nelle sue forme alleliche, si è duplicata a formare i geni per le catene γ delle altre sottoclassi.

Per le altre classi di Ig dell'uomo, l'unica forma allotipica recentemente scoperta riguarda la IgA. Limitatamente alla sottoclasse IgA2, si conoscono due varianti allotipiche Am2(+) e Am2(-), di cui la seconda è molto rara nella razza caucasica.

Idiotipia

L'idiotipia denota caratteristiche antigeniche individuali della molecola anticorpale. Specificità idiotipiche possono essere messe in evidenza immunizzando un animale A con anticorpi prodotti da un animale B, allotipicamente identico ad A, contro un antigene x. A produce anticorpi anti-(B anti-x). La specificità di questi anticorpi A anti-idiotipo è suffragata dalla loro mancata reazione sia con anticorpi prodotti in un altro animale C, pure allotipicamente identico ad A, contro lo stesso antigene x, sia con anticorpi prodotti nello stesso animale B contro un altro antigene y. Si tratta quindi di antigenicità legata alla specificità dell'anticorpo e all'individuo che l'ha prodotto. Analogamente, proteine mielomatoze umane e murine hanno specificità antigeniche individuali riconoscibili con antisieri che non reagiscono con Ig normali.

Le specificità idiotipiche sono state localizzate su Fab e sulle parti v di L e H. L'associazione dell'idiotipia col sito combinatorio è quindi evidente. È stato inoltre osservato, sia in pazienti portatori di due mielomi IgG e IgM, o IgG e IgA, sia in conigli immunizzati contro *Salmonella*, che gli stessi determinanti idiotipici sono presenti sulle due classi mielomatoze dello stesso individuo oppure su anticorpi IgG e IgM dello stesso coniglio. Questi dati indicano che Ig di classe diversa possono avere lo stesso sito combinatorio.

Sito combinatorio

Il sito combinatorio è localizzato nel Fab e dipende dalla struttura primaria delle catene H e L, perché Fab ridotto e denaturato con guanidina 6M riprende la specificità nativa, in assenza dell'antigene, dopo allontanamento degli agenti riducenti e denaturanti. Questi esperimenti di ricombinazione delle catene H e L dissociate hanno anche dimostrato che ambedue le catene sono necessarie alla ricostituzione del sito combinatorio.

Col metodo della marcatura per affinità il sito è stato localizzato nelle parti v delle catene H e L. Questo metodo consiste nel marcare l'anticorpo con un aptene marcato coniugato a gruppi molto reattivi che possono formare legami covalenti con aminoacidi del sito. Dopo digestione della molecola, è possibile isolare gli aminoacidi marcati e stabilirne la sequenza. Nella maggior parte di questi studi, limitata alle catene L, gli aminoacidi interessati dalla marcatura sono nelle regioni 30-40 e 80-100, cioè in due regioni ipervariabili.

La dimensione del sito combinatorio è stata studiata in esperimenti di inibizione della reazione antigene-anticorpo, ad es. destrano-antidestran, mediante polimeri del glicosio di dimensioni diverse. In questo sistema la reazione è inibita del 90% a partire da tetrameri del glicosio, indicando che la dimensione del sito è tale da accomodare un determinante pari a un tetramero del glicosio. In altri sistemi basati sull'inibizione della reazione peptid-antipeptidi, il sito combinatorio risulta capace di contenere un polipeptide di 4 aminoacidi. Inoltre, anticorpi di classe IgG e IgM aventi la stessa specificità hanno siti combinatori della stessa dimensione. L'insieme di questi studi suggerisce che sarebbero sufficienti 15-30 aminoacidi per paio di catene L-H per accomodare un determinante antigenico, cioè basterebbe un numero di aminoacidi ben inferiore agli aminoacidi delle due parti V. Tuttavia, la funzione degli aminoacidi vicini a quelli di contatto potrebbe essere quella di modulare le catene polipeptidiche rendendole stericamente capaci di aderire al determinante.

Biosintesi delle immunoglobuline

Le Ig sono sintetizzate nelle plasmacellule e nei linfociti. Le catene H sono sintetizzate da polisomi 300S in 60 sec, le catene L da polisomi 180S in 30 sec. La sintesi delle due catene in polisomi diversi è compatibile con l'ipotesi di due mRNA, suggerita dalla diversa lunghezza e dalla trasmissione indipendente dei marcatori genetici delle H e L. Ambedue le catene sono sintetizzate dall' NH_2 fino al COOH terminale, senza discontinuità. Infatti, è stato trovato che dando aminoacidi radioattivi a cellule di mieloma per un tempo molto breve, cioè inferiore al tempo di sintesi della parte V, la radioattività delle molecole rilasciate dai polisomi è localizzata prevalentemente nella parte C. È quindi improbabile che le parti V e C siano sintetizzate separatamente e fuse successivamente, perché se così fosse esse dovrebbero avere la stessa radioattività specifica.

Le catene H non si trovano mai libere nel citoplasma mentre le L sono libere nel citoplasma, complessate alle H sui ribosomi, e secrete libere dalla cellula. Di qui l'ipotesi che il compartimento di catene L libere condizioni il rilascio delle H dai ribosomi. Il rilascio avviene o in forma di dimeri HL che si associano poi a due a due nel citoplasma o in forma di tetrameri H_2L_2 . Mediante una proteina di trasporto che riconosce le L i tetrameri sono riversati nelle cisterne dove si combinano coi carboidrati. Le Ig complete sono quindi secrete all'esterno della cellula, con un tempo di transito fra sintesi e secrezione di ca. 20-30 min, sia per le Ig complete che per le L libere. Il tempo di transito sembra dovuto al processo di smaltimento di vecchie molecole che deve precedere la secrezione di nuove molecole.

Le catene H e L che costituiscono una singola specie molecolare di Ig sono sintetizzate dalla stessa cellula, mentre L di tipo diverso o H di classe diversa sono sintetizzate da cellule diverse. In individui eterozigoti per marcatori allotipici delle L o H, ogni cellula che sintetizza Ig esprime solo uno dei due alleli. Si tratta cioè di esclusione allelica a livello autosomico, analoga all'inattivazione del cromosoma X ipotizzata da Lyon. Inoltre sembra associato che ogni cellula produca anticorpi con una singola specificità (Mäkelä, 1967).

Non mancano eccezioni alla restrizione del fenotipo cellulare a una singola classe. Lo studio di singole cellule o in microgoccia o, più recentemente, con anticorpi fluorescenti ha rivelato l'esistenza di rare cellule ciascuna produttrice contemporaneamente anticorpi IgM e IgG

(Nossal, 1964), o di una larga percentuale di cellule contenenti IgG e aventi IgM sulla membrana (Pernis, 1970). In individui portatori di due mielomi diversi per classe di Ig è stato trovato lo stesso idiotipo sia in plasmacellule IgM sia in plasmacellule IgG (Nisonoff, 1971). Questo reperto è attribuito all'attivazione del gene γ e repressione del gene μ in alcune cellule di un clone che inizialmente produceva IgM. Le cellule produttrici prima solo IgM e poi solo IgG continuerebbero a usare gli stessi geni per le parti V e C delle L e per la parte V delle H, indipendentemente dalla classe di Ig sintetizzata. Anche in conigli immunizzati con *Salmonella* sono stati trovati anticorpi specifici della classe IgM e IgG aventi in comune gli stessi determinanti idiotipici (Oudin, 1963).

L'esistenza di cellule di transizione indica che una singola cellula a tempi diversi può sintetizzare Ig di classe diversa, attivando ogni volta un gene strutturale diverso per la parte C. Poiché la sintesi delle catene $\text{H} \equiv \text{L}$ avviene in modo continuo per le parti V e C, è necessario che per ogni classe e tipo di catena i geni V e C, o i loro mRNA, si incontrino adeguatamente. Secondo Edelman, il gene V è un episoma che, dopo ricombinazione intracromosomica, si libera dal cromosoma, diffonde, e trasloca a breve distanza sullo stesso cromosoma dove, per mezzo di un enzima, si inserisce adiacente a uno dei geni C tra loro associati.

I geni C sono relativamente pochi: 4 o 5 c_L e ca. 10 c_H nell'uomo. L'esistenza di varianti alleliche di questi geni strutturali ne aumenta il numero nella specie animale ma non complica la loro sistemazione nel genoma delle cellule germinali che li trasmettono mendelianamente di generazione in generazione. Per i geni V che, invece, sono molto numerosi, è difficile spiegare come l'individuo possieda un repertorio genetico così vasto da potere sintetizzare un numero enorme di sequenze diverse di aminoacidi. Se, infatti, il potenziale di siti anticorpali specifici è $1 \cdot 10^7$ e ogni sito è costituito da due sequenze di 110 aminoacidi ($v_L - v_H$) che si associano a caso col 10% di efficienza, è necessario ipotizzare l'esistenza in ogni individuo di 1×10^4 geni v_L e 1×10^4 geni v_H . L'origine di questa grande diversità genetica non è nota. Secondo la teoria germinale, le cellule germinali hanno tanti geni V quante sono le sequenze appartenenti a ciascun sottogruppo di v_K , v_L , e v_H . Si può calcolare che 0,025% del genoma di una cellula diploide ($1 \cdot 10^{11}$ g DNA) è sufficiente a contenere $1 \cdot 10^4$ geni V. Rimane difficile, invece, spiegare il mantenimento di questo pool di geni che richiede una forte selezione per compensare la perdita dovuta alla deriva genetica, specialmente nel caso di anticorpi contro antigeni assenti in natura. L'esistenza di crossreazioni, soprattutto se numerose, potrebbe essere una importante forza selettiva. Secondo la teoria somatica, i precursori delle cellule che producono Ig, così come le cellule germinali, hanno pochi geni V, cioè poco più di una decina per ogni sottogruppo di v_K , v_L , e v_H . La eterogeneità entro sottogruppo sarebbe poi generata da eventi genetici a livello somatico. Un meccanismo efficace potrebbe essere la mutazione seguita da selezione. Per ogni gene V si può calcolare una frequenza di mutazioni somatiche di ca. 10^{-5} /divisione cellulare. Nel topo, l'elevata frequenza di mitosi in un timo di $1 \cdot 10^6$ cellule potrebbe generare 10^3 cellule mutate al giorno. Ma per arrivare alla maturità immunologica con un numero sufficiente di cellule mutate è necessario selezionarle man mano che si formano. La selezione positiva esercitata dagli antigeni sembra insufficiente durante un periodo così breve come quello fra concepimento e maturità immunologica. Più efficace potrebbe essere la sele-

zione *negativa* (Jerne, 1971) contro le cellule non mutate: se i geni ν delle cellule germinali codificano anticorpi specifici per antigeni *self* dell'istocompatibilità, le cellule somatiche con questi geni sono eliminate dai meccanismi che impediscono l'autoimmunità mentre le cellule somatiche con geni ν mutati verso altre specificità sono preservate. Un altro meccanismo efficace per generare l'eterogeneità delle Ig potrebbe essere la ricombinazione somatica: pochi geni ν si ricombinano con alta frequenza nelle cellule somatiche; la selezione favorisce le cellule con elevata frequenza di ricombinazione. La ricombinazione potrebbe avvenire per interscambio fra due geni ν dello stesso cromatide ripiegato così da permettere l'appaiamento dei due geni (Smithies) o per partecipazione alla formazione dell'episoma traslocabile di parti di due geni ν adiacenti (Edelman). Esistono dati a favore della teoria germinale e della teoria somatica, ma non è ancora possibile fare una scelta definitiva fra le due teorie.

Catabolismo delle immunoglobuline

Le Ig sono sintetizzate nei linfonodi e nella milza, da dove entrano nel sangue direttamente o attraverso le vie linfatiche efferenti, fatta eccezione per le Ig di quelle classi che si riversano direttamente nei liquidi di secrezione. La quantità totale di Ig extracellulare rappresenta il compartimento totale, di cui una parte è intravascolare (nella circolazione sanguigna) e un'altra parte è extravascolare (nei tessuti e circolazione linfatica). Nel liquido cerebrospinale ci sono tracce di Ig che possono aumentare in condizioni patologiche. Ogni classe di Ig è in equilibrio fra i due compartimenti; la quantità extravascolare come percentuale di quella totale è diversa da una classe all'altra: IgM, 30%; IgG, 55%; IgA, 60%.

L'eliminazione delle Ig avviene per pinocitosi nei fagociti che le degradano con enzimi proteolitici. La velocità di eliminazione varia con la classe di Ig. I tempi di dimezzamento delle concentrazioni nel compartimento intravascolare sono: IgG, 20 giorni; IgM e IgA, 5-6 giorni. La velocità del catabolismo è maggiore per Fab che per IgG intera o Fc; i tempi di eliminazione di IgG e Fc sono uguali. Si deve tenere conto di queste caratteristiche quando si voglia usare per scopi terapeutici Fab anziché anticorpi interi.

La velocità del catabolismo delle IgG, contrariamente alle IgA, IgM, e altre proteine plasmatiche, aumenta con la concentrazione nel sangue delle IgG. In pazienti mielomatosi, in cui il livello ematico delle IgG può essere aumentato di dieci volte, il catabolismo delle IgG mielomatose e di anticorpi della stessa classe è così elevato che la sintesi di anticorpi contro antigeni batterici non riesce a compensare l'eliminazione di questi anticorpi, con conseguente diminuzione della resistenza alle infezioni.

Funzioni protettive degli anticorpi

Individui affetti da deficienze congenite delle Ig contraggono, già durante i primi anni di vita, infezioni ricorrenti alle quali finiscono per soccombere in tenera età. Iniezioni regolari di Ig normali (anticorpi naturali) li proteggono dalle infezioni e consentono una sopravvivenza pressoché normale. L'azione protettiva degli anticorpi si esplica in diversi modi.

1) Neutralizzazione di esotossine: queste sono sostanze liberate da microrganismi le quali danneggiano i tessuti dell'individuo infetto, anche quelli lontani dai microrganismi che le hanno prodotte. La tossicità delle esotossine è molto elevata, come è indicato dal numero di DML/kg di cavia contenute in 1 μ g delle seguenti

tossine: difterica, 3,5; tetanica, 1200; botulinica, 1200. Anticorpi specifici combinandosi con la tossina ne bloccano l'azione tossica. Si ottiene questo risultato solo se il complesso anticorpo-tossina si forma prima che la tossina si leghi ai tessuti. L'effetto protettivo dipende quindi dalla presenza di anticorpi in concentrazione sufficiente a neutralizzare tutta la tossina man mano che essa viene prodotta. Nell'uomo immunizzato, un'adeguata protezione contro la tossina difterica è assicurata da 0,12 μ g di anticorpi specifici/ml di siero.

2) Neutralizzazione di virus: se il virus viene in contatto con anticorpi specifici prima che esso possa infettare la cellula bersaglio, piccole quantità di anticorpi sono sufficienti a prevenire l'infezione. Come per le esotossine, quando il virus è già legato alla cellula ospite, il potere protettivo degli anticorpi è molto minore, e scompare del tutto quando il virus è già penetrato nella cellula e ha cominciato a replicarsi. Una protezione molto efficiente si ha in malattie, come la poliomielite, con lungo periodo di incubazione, durante il quale il virus dal tessuto intestinale di entrata deve circolare nel sangue per raggiungere il tessuto nervoso da infettare. Durante il periodo di latenza si può quindi manifestare un'efficace risposta anticorpale e neutralizzazione del virus.

3) Neutralizzazione di batteri: alcune specie di batteri gramnegativi sono uccisi da anticorpi specifici in presenza del complemento. Altri batteri, ad es. il pneumococco, non sono lisati. Tuttavia, anticorpi contro la capsula batterica possono alterarla così da rendere il pneumococco suscettibile alla fagocitosi leucocitaria, fenomeno che non avviene in assenza di anticorpi. Altri batteri capsulati, ad es. lo streptococco emolitico, sono resistenti alla fagocitosi e alla digestione intracellulare. Nel caso dello streptococco, la resistenza alla digestione è associata alla presenza di una proteina M. Anticorpi contro questa proteina favoriscono la fagocitosi del batterio e ne consentono la successiva digestione.

RISPOSTA ANTICORPALE

L'immunizzazione dell'individuo può essere naturale o artificiale. Nel primo caso, l'antigene penetra nell'organismo casualmente, tramite inalazione, ingestione o contatto cutaneo. L'infezione da microrganismi in condizioni naturali rappresenta un modo efficace d'immunizzazione. Infatti animali allevati in condizioni *germ-free* (axeniche; v. GNOTOBIOLOGIA) presentano ipoplasia dei tessuti linfatici e livelli subnormali di immunoglobuline per scarsa immunizzazione naturale. L'immunizzazione artificiale consiste nella somministrazione deliberata di antigene per le stesse vie naturali o per iniezione nei tessuti.

Antigeni solubili diventano più immunogenici se possono persistere più a lungo nei tessuti. Sostanze che potenziano la risposta anticorpale sono denominate *adiuvanti*. Gli adiuvanti più comuni sono i precipitati di sali inorganici di alluminio su cui viene assorbito l'antigene, e l'olio minerale (adiuvante di Freund) con cui viene emulsionato l'antigene. L'adiuvante di Freund può essere completo o incompleto, a seconda che s'incorporino nell'emulsione bacilli tubercolari uccisi. Il potenziamento dell'immunizzazione dovuto a questi adiuvanti risulta dalla lenta diffusione dell'antigene dal precipitato o dall'emulsione nei tessuti, dalla disseminazione delle gocce di emulsione lontano dal sito d'iniezione, e dall'azione irritante della sostanza adiuvante, soprattutto se contiene bacilli tubercolari, che provoca focolai d'infiammazione cronica con abbondante parte-

cipazione di macrofagi. Il potenziamento della risposta immunitaria dovuta ad adiuvante è facilmente dimostrabile. Nel siero di coniglio immunizzato con γ -globulina bovina assorbita su allume o emulsionata, il titolo anticorpale raggiunge valori molto elevati dopo 2-3 settimane da una singola immunizzazione e persiste per lungo tempo, ca. 2 mesi (allume) o più di 6 mesi (adiuvante completo di Freund). L'iniezione dello stesso antigene in forma solubile induce una risposta inferiore e di breve durata.

L'uso di adiuvanti consente un'efficace immunizzazione con una dose 100 volte inferiore alla dose soglia di un antigene proteico in soluzione. Con antigeni solubili, dosi eccessivamente piccole o grandi possono indurre tolleranza immunitaria. Per dosi immunogeniche, la risposta immunitaria generalmente aumenta con la dose di antigene.

Nell'individuo immunizzato, l'interazione fra l'antigene e le cellule del sistema immunitario provoca la comparsa di anticorpi specifici in linfociti e plasmacellule. Gli anticorpi secreti da queste cellule si riversano nei liquidi dei tessuti e nel sangue. La concentrazione e le proprietà molecolari degli anticorpi nel siero dipendono da numerosi fattori.

Fenomeni sierologici

Risposta primaria

Dopo una singola iniezione di antigene, segue un periodo di latenza e quindi compaiono gli anticorpi nel siero. Il periodo di latenza è il tempo necessario perché l'antigene dal luogo dell'inoculo raggiunga il sistema immunitario e vi induca quei fenomeni cellulari che conducono alla formazione di una popolazione di cellule secernenti una quantità di anticorpi rivelabile nel siero. La durata del periodo di latenza è variabile e dipende dalla specie animale e dall'antigene. Ad es. nel coniglio: 3-4 giorni per eritrociti, 1 settimana per proteine, 2 settimane per batteri. Per alcuni antigeni, come il batteriofago ϕX_{174} bastano 0,01 μ g (proteina) per indurre nella cavia la comparsa di anticorpi neutralizzanti già dopo 24 h. La brevità del periodo di latenza dipende dall'elevato potere immunogenico dell'antigene, per cui basta iniettarne quantità molto piccole, cioè inferiori a quelle usate per altri antigeni che, persistendo nell'organismo, si combinano coi primi anticorpi prodotti. Nel caso del batteriofago, anche la grande sensibilità del metodo di titolazione degli anticorpi può spiegare la brevità del periodo di latenza.

Comparsi gli anticorpi nel siero, la loro concentrazione aumenta col tempo dapprima lentamente e poi rapidamente con andamento esponenziale. Durante il periodo esponenziale, che può durare numerosi giorni, la concentrazione di anticorpi aumenta di una percentuale costante ad ogni tempo. Il tempo di raddoppiamento è generalmente di ca. 6 h. Nel periodo esponenziale i fenomeni cellulari nel sistema immunitario sono molto intensi, con conseguente espansione della popolazione cellulare che secerne anticorpi.

Raggiunto il valore massimo, la concentrazione di anticorpi si stabilizza per qualche tempo e quindi declina verso i valori iniziali. Il plateau è dovuto all'equilibrio fra sintesi e catabolismo degli anticorpi, mentre nella fase successiva prevale il catabolismo sulla sintesi, la quale tuttavia continua anche durante la diminuzione della concentrazione anticorpale, come risulta da esperimenti con aminoacidi marcati.

Per la maggior parte degli antigeni i primi anticorpi

che appaiono nel siero dell'animale adulto sono della classe IgM, seguiti pochi giorni dopo da anticorpi IgG, la cui concentrazione continua ad aumentare mentre diminuisce quella degli anticorpi IgM. La sintesi esclusiva di IgM nel neonato umano e la produzione di anticorpi di una sola classe simile alla IgM nei vertebrati primitivi suggeriscono che la comparsa iniziale di IgM rappresenti una forma di risposta primitiva conservata dal sistema immunitario più evoluto dei mammiferi adulti. La successione delle IgG alle IgM potrebbe non essere reale ma riflettere la maggiore facilità con cui si rivelano anticorpi IgM. Infatti, le IgM hanno maggiore valenza e quindi, a uguale affinità dei siti combinatori, maggiore avidità delle IgG. Pertanto anticorpi più avidi formano con l'antigene *in vitro* complessi immuni più stabili che consentono così di rivelare più facilmente la presenza di anticorpi in un campione di siero, specialmente se la loro concentrazione è molto bassa, come nel periodo iniziale della risposta anticorpale. Tuttavia lo studio della risposta anticorpale a livello cellulare, mediante reagenti fluorescenti per singole classi di Ig o mediante la tecnica diretta e indiretta di Jerne, ha stabilito che popolazioni di cellule producenti classi diverse di Ig compaiono a tempi diversi a cominciare da quelle che sintetizzano le IgM. La diminuzione di anticorpi IgM e il concomitante aumento di anticorpi IgG nel siero suggeriscono l'esistenza di un meccanismo di *feedback* che arresta la sintesi di IgM: le IgG potrebbero rimuovere l'antigene, necessario in grande quantità per sostenere la produzione di IgM; le IgG potrebbero inibire direttamente la sintesi cellulare di IgM. Risultati sperimentali favoriscono il primo meccanismo.

Dopo l'immunizzazione, col passare del tempo l'antisiero forma con l'antigene omologo complessi immuni sempre più stabili e dimostra maggiore capacità di dare reazioni crociate con antigeni eterologhi. Questo fenomeno sembra indipendente dal cambiamento della classe da IgM a IgG, e può essere attribuito all'aumento dell'affinità dei siti anticorpali. Infatti, in conigli iniettati con DNP-BGG (gammaglobulina bovina dinitrofenilata) gli anticorpi IgG prelevati a 8 settimane dall'immunizzazione hanno un'affinità per DNP-lisina ca. 100 volte maggiore che a 2 settimane. Non si può escludere, tuttavia, la possibilità che col passare del tempo compaiano anche anticorpi che si legano a determinanti antigenici per i quali la risposta ha un periodo di latenza più lungo.

Risposta secondaria

La risposta anticorpale a una seconda iniezione dello stesso antigene può essere indotta da una dose minore ed è caratterizzata da un periodo di latenza più breve, da una fase esponenziale spesso più rapida, e da valori massimi del titolo anticorpale più elevati e persistenti (fig. 24). Questa cinetica può essere attribuita a una popolazione di cellule anticorpopoietiche maggiore che nella risposta primaria, ed è compatibile con l'ipotesi che la velocità di sintesi degli anticorpi per cellula sia la stessa nelle due risposte. Non è tuttavia esclusa la possibilità che il secondo antigene stimoli una popolazione cellulare selezionatasi durante la risposta primaria e quindi qualitativamente diversa da quella su cui ha agito il primo antigene.

La grandezza della risposta secondaria dipende dall'intervallo di tempo fra le due iniezioni di antigene: è massima quando il secondo antigene è somministrato subito dopo la scomparsa del titolo anticorpale della risposta primaria. Nel caso della vaccinazione antitetanica nell'uomo, si può ottenere una risposta secondaria anche

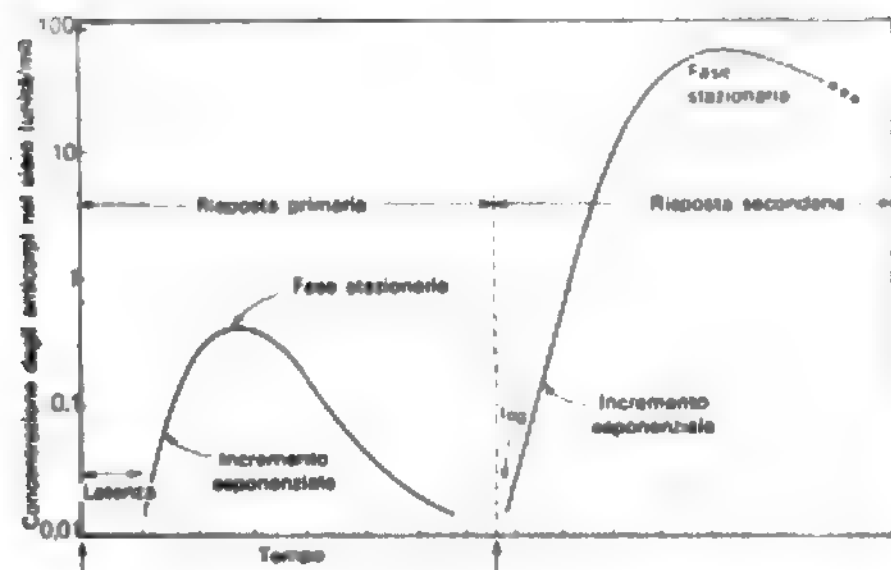


Fig. 24. Confronto fra le concentrazioni anticorpali che si raggiungono in seguito a una prima e a una seconda inoculazione di antigene (frecche). Notare la scala logaritmica usata per la concentrazione degli anticorpi. Le unità di tempo non sono state specificate per sottolineare la grande variabilità che si osserva con vari antigeni in condizioni differenti. (Da Eisen).

dopo 10-20 anni dalla prima iniezione. Se la seconda iniezione è praticata quando il titolo della risposta primaria è elevato, l'antigene si combina con gli anticorpi preesistenti riducendone il titolo, e, specialmente se in piccola dose, non riesce a stimolare una risposta secondaria. Tuttavia, se la combinazione antigene-anticorpo avviene nella zona di eccesso di antigene è possibile che il complesso sia più immunogenico dell'antigene libero. Di qui l'uso di complessi immuni anziché di soli tossoidi in alcune vaccinazioni praticate agli inizi del secolo.

Nella risposta secondaria prevalgono anticorpi della classe IgG, benché non manchi la partecipazione di anticorpi IgM. L'affinità di anticorpi a un dato tempo dalla seconda iniezione di antigene è molto maggiore di quella di anticorpi allo stesso tempo dalla prima iniezione di antigene. Se la risposta secondaria è provocata da un antigene crossreagente gli anticorpi indotti hanno maggiore affinità per l'antigene primario. Infatti, se conigli immunizzati con DNP-BGG sono iniettati dopo 8 mesi con TNP-BGG, essi producono anticorpi con affinità per DNP ca. 50 volte maggiore che per TNP. Secondo la teoria clonale, il secondo antigene ha stimolato una popolazione di cellule con memoria immunologica per il DNP. Questa interpretazione, denominata «dottrina del peccato antigenico originale», spiega perché individui infetti da virus influenzale di un ceppo possono produrre anticorpi che reagiscono preferenzialmente con altri ceppi di virus coi quali l'individuo è venuto in contatto in passato. Si possono così identificare, a distanza di molti anni, virus responsabili di epidemie influenzali a etologia rimasta ignota per lungo tempo.

Quando l'immunogeno è un aptene coniugato a una proteina che funge da supporto (*carrier*), la risposta secondaria contro l'aptene può essere facilmente indotta reiniettando lo stesso aptene coniugato allo stesso *carrier*. Se il secondo immunogeno è un antigene eterologo, ad es. stesso aptene ma diverso *carrier*, la risposta secondaria contro l'aptene è trascurabile, e meno di non iniettare l'antigene eterologo in dose molto elevata. L'effetto *carrier* può essere compensato dall'iniezione del secondo *carrier* con l'antigene primario. Così, animali immunizzati contemporaneamente con DNP-BGG e OVA, e successivamente ristimolati con DNP-OVA,

sono capaci di produrre anticorpi contro DNP in concentrazione elevata. L'affinità degli anticorpi anti-aptene evocati dall'antigene eterologo è maggiore di quella di anticorpi indotti dalla reiniezione di antigene omologo, come se l'antigene eterologo stimolasse fra le cellule dotate di memoria immunologica quelle capaci di produrre anticorpi con maggiore affinità per l'aptene.

Fenomeni cellulari

I fenomeni cellulari che risultano nella produzione di rilevanti quantità di anticorpi sono iniziati dalla penetrazione dell'antigene nella circolazione sanguigna e linfatica dell'organismo e successiva localizzazione nei tessuti linfoidi del sistema immunitario.

La cinetica di eliminazione dell'antigene dalla circolazione è stata studiata osservando la diminuzione di concentrazione ematica dell'antigene in funzione del tempo. Se un antigene solubile è iniettato per via endovenosa la sua eliminazione dal sangue avviene secondo 3 fasi ben distinte: a) rapida diffusione negli spazi extra-

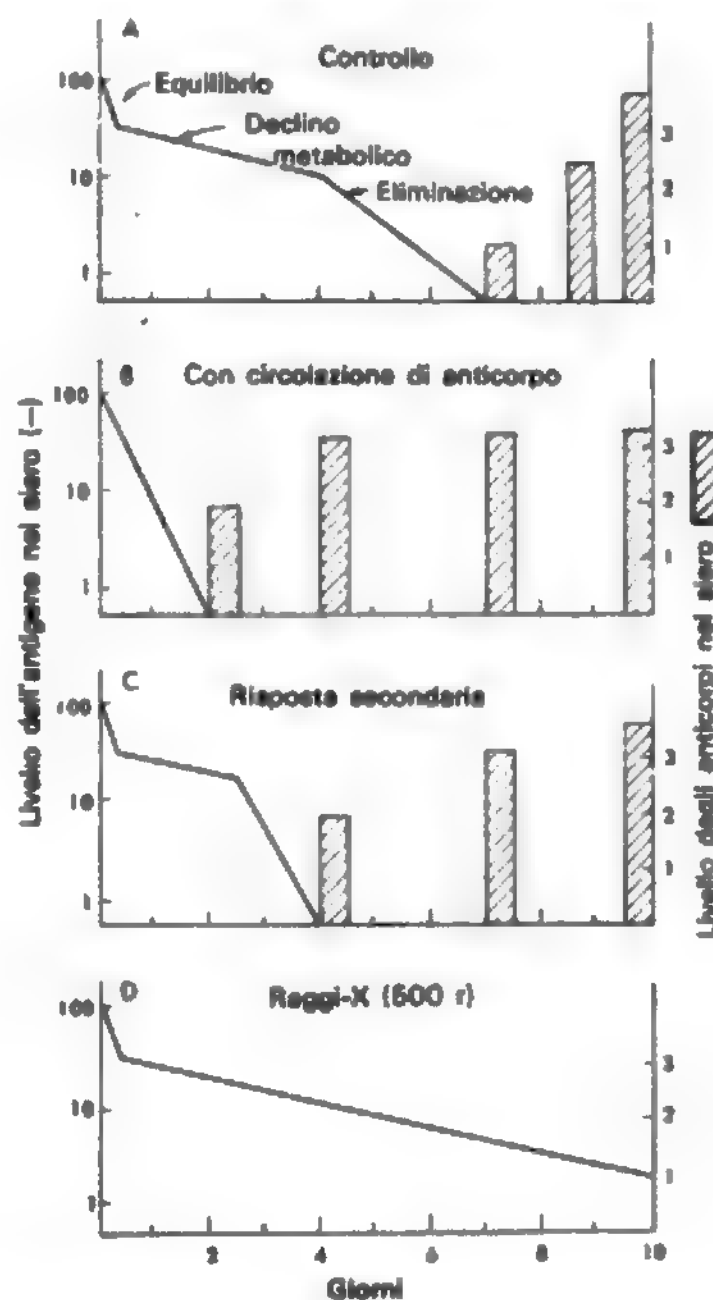


Fig. 25. Accelerazione dell'eliminazione dell'antigene, presa come indice della comparsa degli anticorpi in conigli inoculati al tempo 0 con 75 mg di γ -globulina bovina marcata con ^{131}I (BGG). Le colonne verticali indicano i livelli anticorpali nel siero. A) Animali di controllo non precedentemente immunizzati con BGG. B) Quando BGG viene inoculata in animali provvisti di anticorpi specifici, l'eliminazione rapida s'inizia già al tempo 0; analogamente essa s'inizia con un periodo di latenza più breve se l'antigene viene inoculato in animali già trattati, che sviluppano una risposta secondaria (C). L'irradiazione con raggi X (500 R) prima della somministrazione di BGG inibisce sia la produzione di anticorpi sia la rapida eliminazione dell'antigene (D). (Da D. W. Talmage et al.).

vascolari, con raggiungimento dell'equilibrio in alcune ore; b) eliminazione metabolica, che può durare da alcuni giorni ad alcune settimane; in questa fase l'antigene viene eliminato dal sangue esponenzialmente come per i costituenti propri dell'organismo; c) eliminazione immune, pure caratterizzata da un declino esponenziale ma molto più rapido del precedente. Questo periodo comincia con la formazione di complessi solubili, e termina con la scomparsa totale dell'antigene dal sangue e con la comparsa di anticorpi liberi (fig. 25). Antigeni particolari non presentano la prima fase di equilibrizzazione e sono eliminati dal sangue più rapidamente di quelli solubili perché sono più prontamente fagocitati.

La scomparsa dell'antigene dalla circolazione non significa che esso sia stato completamente eliminato dall'organismo. Infatti, una parte dell'antigene si localizza nella milza e nei linfonodi.

Distribuzione tessutale e cellulare dell'antigene

Mediante l'autoradiografia Nossal e coll. hanno studiato la localizzazione di antigeni flagellari di *Salmonella*, marcati con ^{125}I e iniettati nel ratto per via sottocutanea o endovenosa.

Nella milza l'antigene raggiunge immediatamente la polpa rossa e la zona marginale dove appare molto concentrato già un'ora dopo l'iniezione. Entro la quarta ora, l'antigene penetra nei centri germinativi e si concentra nella loro parte periferica, distribuito in un'area a forma di mezzaluna. Il centro germinativo è la struttura della milza in cui l'antigene persiste più a lungo. L'antigene non penetra mai nei manicotti linfatici periarteriali. L'antigene localizzato nella zona marginale e nei centri germinativi è extracellulare, depositato sui prolungamenti dendritici delle cellule reticolari. I macrofagi della polpa rossa della milza sono scarsamente interessati nella localizzazione (intracellulare) dell'antigene, che, già dopo 24 h, sembra essere scomparso da questa regione.

Nei linfonodi, l'antigene presente nei vasi linfatici afferenti raggiunge il seno marginale, penetra nella corticale e passa nella midollare. Dopo ca. 1 h dall'iniezione, l'antigene è localizzato nei follicoli primari e nei follicoli secondari o centri germinativi; a tempi successivi esso appare distribuito uniformemente nei follicoli primari, mentre è concentrato in una zona a forma di mezzaluna alla periferia dei centri germinativi. Nei due tipi di follicoli esso è depositato sulla superficie esterna dei prolungamenti dendritici delle cellule reticolari. Anche la midollare dei linfonodi è rapidamente interessata dall'antigene, il quale si localizza nei macrofagi (intracellulare) e vi raggiunge la massima concentrazione dopo 1-2 h dall'iniezione.

Le cellule che trattengono l'antigene per lungo tempo nei linfonodi sono i macrofagi della midollare e le cellule reticolari dei follicoli; nella milza, le cellule reticolari della zona marginale e dei follicoli. Per i macrofagi, la localizzazione dell'antigene è principalmente nei vacuoli endocellulari; per le cellule reticolari, esso è depositato sulla superficie dei prolungamenti dendritici del citoplasma. Le cellule reticolari capaci di fissarlo precedono la comparsa dei centri germinativi sia nell'ontogenesi che nella filogenesi. La sua cattura sulle cellule reticolari, ma non nei macrofagi, dipende dalla presenza di anticorpi specifici, naturali oppure immuni, prodotti attivamente o ricevuti passivamente. Infatti la localizzazione dell'antigene nella zona marginale e nei centri germinativi è più veloce in animali già immunizzati.

In molte risposte anticorpali indotte da piccole dosi di antigene le cellule anticorpopoietiche esplicano la

loro funzione senza contenere alcuna traccia dell'antigene iniettato.

Dopo l'iniezione di dosi maggiori di antigene, è possibile trovarne piccole quantità nelle cellule immunologicamente competenti; tuttavia si tratta di una condizione né necessaria né sufficiente alla formazione di anticorpi, perché, anche in questo caso, sia linfociti che plasmacellule possono produrre anticorpi senza contenere quantità di antigene dimostrabili con le tecniche più sensibili. La quantità di antigene endocellulare sarebbe comunque troppo piccola per interferire a livello poliso-male nella sintesi degli anticorpi (Nossal).

Morfologia della risposta anticorpale

L'intensità dei fenomeni cellulari indotti dall'antigene nella milza e nei linfonodi dipende dalla natura dell'antigene e dal tipo di risposta, primaria o secondaria.

Nella milza del coniglio immunizzato con γ -globulina equina, si osserva, già dopo 24 h, la comparsa di grandi cellule pironinofile (plasmoblasti) nei manicotti linfatici periarteriali. Queste cellule si differenziano e migrano verso la polpa rossa la quale al 4° giorno contiene numerose plasmacellule. Verso il 3° giorno s'inizia la formazione dei centri germinativi con comparsa di numerose mitosi e graduale ingrandimento fino al 10° giorno. Mentre i manicotti periarteriali tornano alla norma già verso il 7° giorno, i centri germinativi cominciano a diminuire dopo 10-20 giorni ma persistono più grandi della norma per ca. 30 giorni. In topi immunizzati con emazie di pecora si osservano fondamentalmente gli stessi fenomeni, fatta eccezione per i centri germinativi, che dimostrano presenza di mitosi già durante le prime 24 h. Questa precocità dello sviluppo dei centri germinativi è stata attribuita all'ampio spettro di crossreazioni delle emazie di pecora, così che la prima iniezione di questo antigene indurrebbe in realtà una risposta secondaria, la quale è caratterizzata da subitanea e intensa proliferazione nei centri germinativi.

Anche nei linfonodi così come nella milza i fenomeni cellulari tipici della risposta primaria appaiono prima nella zona timodipendente, cioè nell'area paracorticale, dove compaiono i plasmoblasti già 24 h dopo l'iniezione di antigene. Dal 2° al 5° giorno, queste cellule diventano plasmacellule immature e migrano alla midollare, dove alcune si trasformano in plasmacellule mature, e di qui al vaso linfatico efferente. La formazione del centro germinativo comincia al 3° giorno con la comparsa di un grande numero di blasti in mitosi e, successivamente, di grandi e medi linfociti, che persistono fino al 10° giorno. I follicoli primari non sono necessari all'inizio della risposta primaria perché l'immunizzazione di conigli esposti a 450 r induce una reazione plasmacellulare nell'area paracorticale pur senza la formazione dei centri germinativi.

I cambiamenti morfologici nella milza e nei linfonodi durante la risposta secondaria sono simili a quelli sopradescritti, differendo nella maggiore velocità di insorgenza. La risposta secondaria è caratterizzata da rapida reazione nei centri germinativi formati nella risposta primaria. Essi diventano molto grandi, a contorni poco netti per infiltrazione di cellule ivi originate e migranti verso la polpa rossa o la midollare. La rapida proliferazione cellulare osservata nei centri germinativi durante la risposta secondaria suggerisce che queste strutture sono sede di cellule che conservano la memoria di un precedente incontro con l'antigene, così da reagire allo stesso antigene più prontamente di cellule normali. La disponibilità di cellule della memoria nei centri germinativi per lungo tempo potrebbe essere assicurata dalla persi-

stenza dell'antigene sui prolungamenti dendritici delle cellule reticolari in intimo contatto coi piccoli linfociti dei centri germinativi.

L'insieme dei cambiamenti morfologici, osservati a tempi successivi dopo l'iniezione dell'antigene, consente di ricostruire un quadro dinamico dell'attivazione delle cellule immunologicamente competenti. A seguito dell'interazione fra antigene e cellule ausiliarie (macrofagi e cellule reticolari) alcuni piccoli linfociti si trasformano in immunoblasti, che si dividono rapidamente. Dagli immunoblasti derivano grandi linfociti e plasmacellule immature. I grandi linfociti si trasformano in medi e piccoli linfociti, i quali producono anticorpi oppure possiedono la reattività nell'ipersensibilità di tipo ritardato, oppure conservano la memoria immunologica. Le plasmacellule immature diventano plasmacellule mature, produttrici di anticorpi. Successive stimolazioni antigeniche trasformano i piccoli linfociti della memoria in immunoblasti che, attraverso la fase di plasmacellule immature, diventano plasmacellule mature.

Questi processi differenziativi sono accompagnati da proliferazione cellulare. Nella milza di topo, 4 giorni dopo immunizzazione con emazie di pecora, si trovano ca. 1.000.000 di cellule produttrici di anticorpi, originate da ca. 1000 cellule sensibili all'antigene. Con tecniche autoradiografiche è stata messa in evidenza sintesi di anticorpi sia in cellule che hanno incorporato precursori del DNA sia in cellule in mitosi. Il numero di cellule che producono anticorpi durante la risposta primaria si raddoppia in 6-8 h. La proliferazione delle cellule inizialmente presenti nella milza e nei linfonodi è insufficiente a spiegare il rapido aumento delle cellule produttrici di anticorpi negli organi linfoidi e della concentrazione di anticorpi nel siero. Infatti è stata dimostrata l'esistenza di reclutamento di cellule competenti che provengono dal compartimento dei piccoli linfociti circolanti e proliferano negli organi linfoidi. Poiché le immunoglobuline sono sintetizzate durante la fase G1 del ciclo cellulare, lo stimolo antigenico potrebbe indurre un rapido aumento della risposta provocando il passaggio nella fase G1 sia di piccoli linfociti quiescenti (fase G0) sia di cellule produttrici di anticorpi che si trovino in altre fasi del ciclo cellulare. Secondo questa forma di reclutamento, che può avvenire in assenza di sintesi di DNA e di mitosi, la produzione di anticorpi in cellule già attivate può aumentare di 5 volte nella fase G1 (Lerner e Dixon).

Induzione della risposta anticorpale

La comparsa di linfociti e plasmacellule che producono anticorpi dipende dall'attivazione specifica di cellule potenzialmente competenti e sensibili all'antigene, indotta dall'antigene con la partecipazione non specifica di cellule ausiliarie.

Le cellule ausiliarie che partecipano nella risposta anticorpale sono i macrofagi e le cellule reticolari. La funzione delle cellule reticolari sembra consistere nella ritenzione di antigene, mediata da anticorpi citofili, sulla superficie dei prolungamenti dendritici del loro citoplasma, assicurando così un deposito di antigene nei follicoli linfatici per la stimolazione locale dei piccoli linfociti. La funzione dei macrofagi, dotati di attività fagocitaria ed enzimatica, è quella di fissare l'antigene sulla loro superficie e, dopo endocitosi, di degradarlo. La fissazione dell'antigene sulla superficie dei macrofagi è sicuramente importante per la stimolazione dei linfociti. Infatti, piccole quantità di antigene legato alla membrana dei macrofagi sono molto più immunogeniche delle stesse quantità di antigene libero. La cattura dell'antigene è

favorita da anticorpi citofili, delle classi IgG1 e IgG3 nell'uomo, i quali fissandosi con Fc ai macrofagi rendono la superficie di queste cellule capaci di fissare e concentrare antigeni specifici in forma immunogenica. Anche i macrofagi prelevati da animali tolleranti o geneticamente incapaci di produrre anticorpi verso un determinato antigene possono espletare la stessa funzione immunogenica dei macrofagi di animali normali. Non è chiaro, invece, quale sia l'effetto della degradazione dell'antigene, benché essa sembri essere una tappa indispensabile nell'induzione della risposta anticorpale. Gli esperimenti di Fishman e Dray hanno dimostrato che i macrofagi che hanno fagocitato l'antigene possono elaborare un mRNA che attiva i piccoli linfociti trascrivendovi l'informazione per sintetizzare anticorpi specifici. Non si esclude che l'antigene fagocitato possa legarsi a un RNA preesistente nel macrofago costituendo un complesso molto più immunogenico dell'antigene originale. Anche la semplice degradazione enzimatica dell'antigene, con alterazione della sua struttura e dimensione potrebbe, senza partecipazione di alcun RNA, risultare nel rilascio dal macrofago di frammenti di antigene più immunogenici per i piccoli linfociti. Altri risultati attribuiscono al macrofago un ruolo competitivo col piccolo linfocito per l'antigene: fagocitando e distruggendo l'antigene il macrofago proteggerebbe i piccoli linfociti da dosi eccessive e paralizzanti di antigene. Un'altra funzione protettiva dei macrofagi deriva dalla loro grande capacità di consumare ossigeno consentendo la risposta anticorpale di linfociti coltivati in condizioni di elevata concentrazione di ossigeno, sicuramente tossico in assenza di macrofagi o di sostanze riducenti (mercaptoetanolo).

Le cellule sensibili all'antigene sono i piccoli linfociti, la cui membrana è capace di legare specificamente l'antigene e può essere provvista di molecole Ig aventi la stessa specificità degli anticorpi eventualmente secreti. Nell'individuo non immunizzato esiste una popolazione eterogenea di linfociti, ciascuno specifico per un determinante antigenico. La frequenza di linfociti con recettori specifici per un dato antigene varia da 10^{-5} a 10^{-2} , a seconda dell'antigene e della tecnica usati. Queste stime sono basate sulla visualizzazione diretta di linfociti che formano rosette con antigeni corpuscolati (emazie) o che diventano radioattivi o fluorescenti per fissazione di antigeni marcati. La specificità dei recettori è dimostrata per es. dalla inibizione della fluorescenza dei linfociti in presenza di un eccesso dello stesso antigene non marcato. La presenza di linfociti specifici per un determinato antigene è necessaria per l'induzione della risposta a quell'antigene, perché la loro selettiva eliminazione da una popolazione di cellule spleniche lascia le rimanenti cellule incapaci di rispondere all'antigene in questione ma capaci di rispondere a un altro antigene non crossreattante quando stimolate *in vitro* o in animali irradiati. Si può ottenere l'eliminazione selettiva di linfociti con recettori specifici per un dato antigene da una popolazione cellulare sia mediante incubazione con l'antigene così fortemente radioattivo da uccidere i linfociti a cui si lega sia mediante filtrazione attraverso colonne di palline di vetro ricoperte dall'antigene che trattiene i linfociti con recettori specifici.

La stimolazione antigenica dei linfociti T nelle aree linfatiche timodipendenti è altamente specifica e induce la loro trasformazione in grandi cellule pironinofile. Per proliferazione, queste cellule danno origine a una progenie di piccoli linfociti ricircolanti, denominati *cellule T attivate*, i quali non producono anticorpi ma sono capaci di collaborare coi linfociti B nella risposta anticorpale.

La stimolazione antigenica dei linfociti B nelle aree timoindipendenti li trasforma in cellule con abbondante reticolo endoplasmatico e quindi in blasti e plasmacellule secernenti anticorpi. I fenomeni molecolari responsabili di questa trasformazione, così come di quella dei linfociti T, non sono noti. È possibile che l'antigene combinandosi coi recettori determini nella membrana gli stessi fenomeni indotti a 37 °C da anticorpi bivalenti contro Ig o altre strutture della membrana (v. sopra: *linfociti*).

Il fenomeno di *capping* e la scomparsa dalla membrana degli aggregati formati da antigeni multivalenti potrebbe stimolare la sintesi di nuovi recettori ogni volta con densità maggiore, i quali verrebbero quindi secreti come anticorpi. Antigeni molto efficaci nella stimolazione diretta dei linfociti B sono antigeni polimerici, caratterizzati dalla presenza nella molecola di sequenze di determinanti identici che consentono all'antigene di reagire con più di un recettore della membrana. Questi antigeni sono denominati T-indipendenti perché possono stimolare i linfociti B senza la cooperazione dei linfociti T. Essi sono: polisaccaridi del pneumococco, polifruttosio (levano), lipopolisaccaride (LPS) di batteri gram-negativi, polivinilpirrolidone (PVP), flagellina polimerizzata (POL) di *Salmonella*. La risposta anticorpale, primaria e secondaria, che questi antigeni inducono in presenza o assenza di cellule T, è caratterizzata dalla esclusiva produzione di anticorpi della classe IgM. Altri antigeni sprovvisti di sequenze di determinanti identici sono definiti T-dipendenti perché, benché possano legarsi ai linfociti B, sono incapaci di provocare l'aggregazione dei recettori in assenza di cellule T. Mentre in individui normali gli antigeni T-dipendenti inducono risposte caratterizzate dalla comparsa di anticorpi prima della classe IgM e poi IgG, in assenza di cellule T la risposta anticorpale a questi antigeni è scarsa in IgM e quasi nulla in IgG. Quindi nella risposta ad antigeni T-dipendenti la partecipazione di cellule T provoca un aumento della produzione di anticorpi IgM ma soprattutto determina la comparsa di anticorpi IgG.

L'esistenza della cooperazione fra linfociti T e B nella risposta anticorpale è stata dimostrata da Claman (1966). La risposta contro emazie di pecora in topi letalmente irradiati e iniettati con timociti e cellule di midollo osseo è molto maggiore che nei topi iniettati con uno solo dei due tipi cellulari. È stato poi dimostrato mediante marcatori di membrana, cromosomici e allotipici, che gli anticorpi prodotti in esperimenti analoghi sono sintetizzati da cellule di origine midollare e non timica. Le cellule T, invece, hanno funzione cooperante (*helper*). Le cellule *helper* (T_H), a differenza di altre cellule T, sono caratterizzate dalla presenza dell'antigene di membrana Ly-1 e dall'assenza di Ly-2,3, dalla presenza di Ia e dall'assenza di recettori per Fc. In un sistema di coltura *in vitro* che, così come ideato da Mishell e Dutton, consente di indurre una risposta primaria in splenociti di topo coltivati e stimolati con emazie di pecora, Mosier ha messo in evidenza la cooperazione fra tre tipi cellulari: macrofago e due tipi di linfociti, successivamente identificati come B e T. In colture di splenociti stimolati con due antigeni diversi, è stata inoltre osservata la comparsa di aggregati di ca. 20 cellule specifiche per l'antigene, così che ciascun aggregato produca anticorpi contro uno soltanto dei due antigeni presenti nella coltura. La formazione di questi aggregati è indispensabile per iniziare la risposta primaria *in vitro*.

Un diverso tipo di sperimentazione ha contribuito significativamente alla comprensione del meccanismo d'interazione fra antigene e cellule B e T. È stato dimo-

strato che l'effetto *carrier*, per cui la risposta secondaria all'aptene H in un animale sensibilizzato con l'antigene H-X e successivamente ristimolato con antigene eterologo H-Y è molto più scarsa che con l'antigene omologo, può essere compensato dall'iniezione di cellule T anti-Y ma non di anticorpi anti-Y. Questo risultato è stato attribuito da Mitchison a cooperazione fra B e T, per cui la cellula T, riconoscendo coi propri recettori il *carrier* Y, orienta e concentra l'antigene H-Y sulla superficie della cellula B con recettori per H, contribuendo così alla stimolazione della cellula B a produrre anticorpi anti-H. Questo modello di cooperazione tiene conto della necessità che H e Y siano sulla stessa molecola.

Il meccanismo della cooperazione cellulare nella risposta anticorpale non è ancora completamente chiarito, nonostante l'intensa sperimentazione suscitata da questo problema. Tuttavia, poiché dati recenti hanno dimostrato che non è necessaria l'unione fisica fra cellule T e B per la cooperazione, si pensa che la cellula T rilasci fattori umorali che contribuiscono a stimolare la popolazione di cellule B produttrici di anticorpi. Secondo Feldmann (1972), un fattore secreto dalle cellule T potrebbe essere il recettore che, staccatosi dalla membrana di T, prima o dopo la combinazione specifica con l'antigene, si fissa con Fc alla membrana del macrofago. Avvenuto il legame di questi recettori con parte dell'antigene, per es. col *carrier*, altri determinanti, per es. l'aptene, della stessa molecola verrebbero così concentrati sulla superficie del macrofago dove potrebbero combinarsi coi recettori della cellula B. La concentrazione dell'antigene sul macrofago permetterebbe alla cellula B di legare certi determinanti in molti punti vicini della sua membrana, con conseguente riarrangiamento dei propri recettori e stimolazione della cellula a produrre anticorpi (fig. 26). Oltre al fattore specifico per l'antigene, è stato dimostrato che la cellula T può secernere altri fattori non specifici, la cui funzione sarebbe quella di facilitare la risposta delle cellule B. I fattori non specifici secreti dalle cellule T attivate sono solubili, di breve durata, efficaci solo a breve distanza. Pertanto la cellula B sarebbe attivata da due segnali: l'uno derivato dalla interazione dei suoi recettori con determinanti specifici, l'altro dall'azione di un fattore diffusibile rilasciato da cellule T attivate nelle vici-

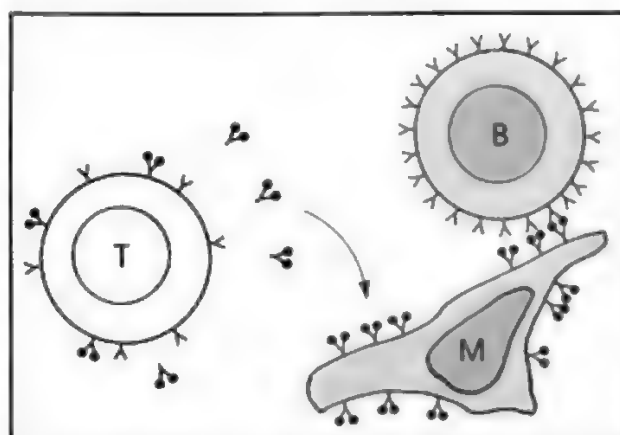


Fig. 26. Meccanismo ipotetico di cooperazione cellulare specifica. Le cellule T attivate liberano complessi di Ig di membrana e di antigene. Questi complessi sono fortemente citofili per i macrofagi sui quali si fissano. Le cellule B, a loro volta, reagendo con l'antigene fissato sulla superficie del macrofago per mezzo delle loro immunoglobuline di membrana, vengono attivate. (Da Feldmann e Nossal, ridisegnata).

nanze dall'antigene. La presenza dei determinanti aptenici e del *carrier* sulla stessa molecola assicura la vicinanza di cellule B e T specifiche e quindi l'efficacia del fattore diffusibile. Tuttavia, in risposte anticorpali *in vitro* le cellule T possono essere sostituite da fattori solubili rilasciati *in vitro* da cellule T normali, ■ attivate dall'antigene specifico, o da ConA, ■ da alloantigeni dell'istocompatibilità delle cellule B. I fattori non specifici potrebbero intervenire nella cooperazione durante la stimolazione antigenica delle cellule B ■ successivamente durante la differenziazione e proliferazione delle cellule B già stimulate. Uno di questi fattori, ottenuto dalla interazione di cellule allogeniche, ha favorito la differenziazione di cellule B iniziata *in vitro* dall'antigene in assenza del fattore (Askonas).

La risposta anti-aptene in cavie e topi può essere aumentata da una transitoria GVHR (*Graft Versus Host Reaction* ■ reazione del trapianto contro l'ospite) provocata dall'iniezione di cellule linfoidi allogeniche. Questo fenomeno, denominato *effetto allogenico*, può essere descritto dal seguente esperimento. Cavie del ceppo 13 preimmunizzate con DNP-OVA ■ quindi iniettate con cellule linfoidi di cavie di ceppo 2 (istoincompatibile col ceppo 13) manifestano alla successiva stimolazione con DNP-BGG, una ottima risposta secondaria anti-DNP anche se le cavie di ceppo 2 non sono state precedentemente immunizzate con BGG. Studi successivi hanno dimostrato che l'effetto allogenico risulta da una specifica GVHR nei tessuti linfoidi dell'ospite, la quale consiste in una reazione delle cellule T del donatore contro le cellule B dell'ospite che sono così facilitate, probabilmente da fattori non specifici rilasciati dalle cellule T attivate, a produrre anticorpi. Un fattore responsabile dell'effetto allogenico è stato dimostrato *in vitro*.

La cooperazione fisiologica (non dovuta a effetto allogenico) di cellule T e B è sotto controllo genetico. Nel topo, la cooperazione cellulare in condizioni in cui non si realizza l'effetto allogenico avviene solo se T e B hanno in comune geni del complesso *H-2*, in particolare della regione *I*, anche se diversi rispetto alle altre regioni *K*, *S*, *D*, del complesso *H-2* e ad altri *loci* non *H-2*. Secondo Katz e Benacerraf, una molecola con funzione di accettore sulla membrana della cellula B e una molecola complementare sulla membrana della cellula T sono codificate da uno stesso gene o da due geni associati nella regione *I*. L'antigene attiva o espone i due prodotti genici sulla membrana della cellula T e B. Conseguentemente, la molecola complementare della cellula T può migrare e legarsi all'accettore della cellula B attivandola a produrre anticorpi. Se, invece, la molecola rimane attaccata alla membrana della cellula T, la cooperazione T-B avviene per contatto cellulare mediato dalla complementarità fra molecola e suo accettore. Secondo Taussig, le cellule T di topi capaci o incapaci di rispondere all'antigene (T, G)-A-L, se stimulate da questo antigene *in vivo*, secernono *in vitro* un fattore specifico che attiva cellule B sinergiche o allogeniche, purché provenienti da topi capaci di rispondere a (T, G)-A-L. L'incubazione *in vitro* di cellule di midollo osseo (cellule B) col fattore in presenza di antigene, attiva le cellule B a produrre anticorpi se trasferite e stimulate con (T, G)-A-L in riceventi irradiati. Il fattore per (T, G)-A-L ha p.m. 50.000, si combina con (T, G)-A-L, e, possiede l'antigenicità Ia del *locus Ir-1A*. Il fattore secreto dalla cellula T si lega a un accettore della cellula B in presenza di antigene il quale, facendo da ponte fra il sito specifico del fattore e quello di un recettore della stessa cellula, attiva la cellula B a produrre anticorpi.

Anche la partecipazione dei macrofagi alla cooperazione T-B può dipendere da differenze genetiche nel complesso *H-2* fra macrofagi e linfociti. Mentre nella risposta primaria linfociti e macrofagi provenienti da donatori incompatibili per l'*H-2* possono cooperare efficacemente, nella risposta secondaria l'identità per l'*H-2* è una condizione necessaria. Infatti, la regione *I* del complesso *H-2* condiziona la partecipazione dei macrofagi nel senso che i linfociti preferiscono cooperare nella risposta secondaria con macrofagi identici a quelli utilizzati nella risposta primaria. Sembra, quindi, che la cellula T, dotata di due recettori (uno per l'immunogeno l'altro per l'antigene Ia) riconosca l'immunogeno associato agli antigeni *H-2* e conservi memoria di questa associazione.

Recentemente, Dukor e Hartmann hanno proposto il seguente meccanismo di cooperazione cellulare. Le cellule T stimulate rilasciano delle proteasi che scindono C3 attivandolo. Il complemento attivato (C3b) si combina con uno specifico accettore sui linfociti B. Quei linfociti che già hanno legato l'antigene specifico ricevono così un secondo segnale non specifico, derivato dalla fissazione del complemento, che contribuisce all'attivazione dei linfociti B. L'attivazione di C3 potrebbe essere indotta anche da antigeni T-indipendenti, poiché essi hanno proprietà chimicofisiche comuni agli agenti che attivano direttamente il C3 col meccanismo alternativo. Quindi, la partecipazione del complemento come induttore del secondo segnale per l'attivazione dei linfociti B potrebbe essere un fenomeno comune a tutte le risposte anticorpali. Tale fenomeno potrebbe spiegare anche la facilitazione della produzione di anticorpi esercitata da complessi antigene-IgM, molto efficaci nella fissazione di C1q e quindi nell'attivazione di C3.

Selezione cellulare indotta dall'antigene

L'esistenza di recettori per l'antigene sulla membrana dei piccoli linfociti dimostra che queste cellule possono riconoscere specificamente i determinanti antigenici verso i quali hanno capacità di produrre anticorpi. L'energia di legame o affinità dei recettori di una cellula per un determinante antigenico sembra essere uguale all'affinità degli anticorpi che saranno prodotti dalla stessa cellula dopo stimolazione. È quindi probabile che l'eterogeneità di affinità degli anticorpi nel siero (v. sotto: *affinità*) rifletta l'eterogeneità dei recettori di membrana a livello delle cellule immunologicamente competenti. Se la dose di antigene è piccola saranno preferenzialmente stimulate cellule con recettori ad alta affinità con conseguente produzione di anticorpi di elevata affinità; dosi maggiori di antigene indurranno anticorpi di affinità minore. Questa relazione fra dose di immunogeno e affinità degli anticorpi è stata dimostrata in molti casi, sostenendo la validità dell'ipotesi per cui l'antigene seleziona cellule immunologicamente competenti secondo l'affinità dei loro recettori. L'ipotesi selettiva spiega anche l'aumento dell'affinità degli anticorpi col passare del tempo dall'immunizzazione (v. sopra: *fenomeni sierologici*): man mano che diminuisce la concentrazione di antigene nell'organismo, saranno preferenzialmente stimulate cellule con recettori di alta affinità con conseguente aumento dell'affinità media degli anticorpi nel siero. Questo processo selettivo è favorito dalla presenza di anticorpi, i quali competono coi recettori cellulari per l'antigene. Anche la stimolazione delle cellule T col *carrier* favorisce la comparsa di anticorpi anti-aptene di elevata affinità. Questo risultato potrebbe essere dovuto all'aumentata produzione di anticorpi che competono coi recettori cel-

lulari o a fattori non specifici per l'antigene rilasciati dalle cellule T attivate, i quali stimolano la proliferazione delle cellule B già selezionate dall'antigene oppure di qualsiasi cellula B favorendo la comparsa di varianti tra cui l'antigene seleziona poi quelli con recettori di maggiore affinità.

La maggiore affinità degli anticorpi durante la risposta secondaria può essere attribuita alla stimolazione di cellule con recettori di elevata affinità, le quali sono state selezionate durante la risposta primaria dalla concentrazione di antigene progressivamente decrescente col passare del tempo dallo stimolo primario. Questo meccanismo è compatibile con l'ipotesi secondo la quale la risposta secondaria risulta dalla stimolazione di cellule qualitativamente diverse da quelle della risposta primaria.

Memoria immunologica

Nella risposta secondaria il titolo di anticorpi aumenta più velocemente e raggiunge livelli più elevati, con prevalenza di anticorpi IgG e di maggiore affinità, rispetto alla risposta primaria come se il sistema immunitario avesse conservato memoria della precedente esperienza antigenica. Si pensa che la stimolazione primaria oltre a indurre sintesi di anticorpi genera un'ampia popolazione di cellule con recettori specifici e di grande affinità, dette cellule della memoria, le quali producono anticorpi solo se ristimate sviluppando una risposta con le caratteristiche di quella secondaria. Agenti come i raggi X che bloccano la mitosi impediscono la formazione della memoria immunologica, suggerendo che le cellule della memoria si originano per divisione cellulare. Se si trasferiscono cellule linfoidi da donatori immuni o normali e si stimolano con antigene in riceventi irradiati basta una quantità 10 volte minore di cellule immuni per ottenere lo stesso titolo di anticorpi prodotti da cellule normali. L'affinità degli anticorpi prodotti dalle cellule immuni trasferite e ristimate nei riceventi è la stessa degli anticorpi prodotti in donatori ristimolati. Piccoli linfociti del dotto toracico di donatori immuni possono trasferire la memoria immunologica, suggerendo che le cellule della memoria sono linfociti ricircolanti. D'altra parte la memoria non risiede soltanto in queste cellule perché un animale immune sottoposto per lungo tempo a cannulazione e drenaggio del dotto toracico conserva la memoria immunologica che manifesta sviluppando una risposta secondaria dopo ristimolazione.

I recettori di membrana delle cellule della memoria legano l'antigene con maggiore avidità rispetto ai recettori dei linfociti non stimolati. Mentre sembra accertato che questa differenza sia dovuta a maggiore affinità dei siti combinatori dei recettori delle cellule della memoria non si può escludere che i recettori di queste cellule abbiano una densità maggiore (Willcox).

Cellule della memoria possono essere sia linfociti T che B ed essi devono cooperare affinché cellule B possano manifestare una risposta secondaria. Infatti, cellule T di animali immunizzati con un *carrier* aumentano considerevolmente la risposta anticorpale di cellule B normali o immuni contro un aptene coniugato allo stesso *carrier*. L'eliminazione selettiva di cellule T da una popolazione di cellule linfoidi immuni abolisce il trasferimento della memoria immunologica *in vivo* e *in vitro*; tale difetto può essere riparato dall'aggiunta di cellule T specificamente immuni o da un numero 10 volte maggiore di cellule T normali, suggerendo che il contributo delle cellule T alla memoria immunologica consista in un maggior numero di cellule qualitativamente uguali alle cellule T normali. L'eliminazione selettiva di cellule

B da una popolazione di linfociti immuni impedisce il trasferimento della memoria immunologica; tuttavia, il difetto può essere compensato dall'aggiunta soltanto di cellule B specificamente immuni e non di cellule B normali. Contrariamente alle cellule T, le cellule B provviste di memoria sembrano essere qualitativamente diverse, forse con recettori di maggiore affinità, dalle cellule B normali. La memoria delle cellule T è indotta da una dose di antigene molto inferiore a quella necessaria per la memoria delle cellule B. Inoltre, mentre la memoria delle cellule T declina circa una settimana dopo una dose ottimale di antigene, la memoria delle cellule B continua ad aumentare anche due mesi dopo una dose ottimale di antigene.

Competizione fra antigeni

La competizione fra antigeni si osserva quando dopo somministrazione di due o più antigeni la risposta anticorpale a uno o più di essi risulta diminuita. Si distingue una competizione intermolecolare, in cui antigeni diversi sono iniettati contemporaneamente o sequenzialmente, da una competizione intramolecolare, in cui la risposta a un determinante è inibita dalla presenza di un altro determinante sulla stessa molecola. Antigeni molto immunogenici hanno potere competitivo molto elevato, per es. le globuline e l'albumina, la ferritina e le globuline, le anatossine difterica e tetanica.

Nella competizione intermolecolare, è stato visto che l'iniezione di emazie di cavallo a topi 4 giorni prima dell'immunizzazione con emazie di pecora può risultare in una profonda soppressione della risposta anti-emazie di pecora, mentre se i due antigeni sono somministrati contemporaneamente la soppressione è trascurabile. Inoltre, la competizione fra i due antigeni iniettati l'uno 4 giorni dopo l'altro in riceventi irradiati e ripopolati da cellule spleniche aumenta col numero delle cellule trasferite. Questi risultati escludono che la competizione sequenziale sia dovuta a blocco temporaneo di linfociti multipotenti sensibili ai due antigeni e suggeriscono che durante la risposta al primo antigene si liberino fattori che inibiscono la risposta contro il secondo antigene. Anche l'inibizione della risposta secondaria contro DNP in cavie immunizzate contemporaneamente con due diversi *carriers* (v. sopra: *risposta secondaria*) indica l'esistenza di fattori inibitori elaborati da cellule T specifiche per il *carrier*. L'ipotesi di fattori inibitori rilasciati dalle cellule T è suffragata dalla dimostrazione che la competizione antigenica è un fenomeno timodipendente. Infatti la competizione fra emazie di pecora e cavallo somministrate in sequenza non avviene in topi timectomizzati, ed è ripristinata dal trasferimento di timociti (Gershon). Corollario di questa ipotesi è la dimostrazione che non esiste competizione fra antigeni timoindipendenti e che la risposta ad antigeni timoindipendenti inibisce la risposta ad antigeni timoindipendenti, indicando che fattori rilasciati da cellule T inibiscono la risposta di cellule B.

La competizione intermolecolare o intramolecolare può essere osservata con polipeptidi sintetici. Animali immunizzati con poli-D-alanil-proteine o con poli-L-alanil-proteine producono anticorpi contro peptidi di D- o L-alanina, ma una miscela dei due immunogeni o una singola proteina sostituita con gruppi di DL-alanina induce anticorpi diretti soltanto contro peptidi di D-alanina. Un altro esempio è rappresentato dalla buona risposta anti-Fc e scarsa risposta anti-Fab in topi immunizzati con IgG di coniglio. L'induzione della tolleranza a Fc o la somministrazione di anticorpi anti-Fc migliora la risposta anti-Fab in topi immunizzati con IgG. L'im-

munizzazione con una miscela di Fc e Fab induce inibizione della risposta anti-Fab, soprattutto se Fc prevale nella miscela, rispetto alla risposta contro Fab iniettato da solo.

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare i vari tipi di competizione antigenica. Quando gli antigeni sono somministrati sequenzialmente, l'inibizione sembra dovuta a fattori inibitori rilasciati da cellule T soppressorie. Se antigeni diversi sono somministrati contemporaneamente in una miscela è possibile che si manifesti competizione fra le molecole cooperanti secrete da cellule T di specificità diversa e fissate nella membrana dei macrofagi. Infine, la competizione intramolecolare potrebbe risultare dalla interferenza di cellule B di diversa specificità nella combinazione coi determinanti della stessa molecola di antigene.

Soppressione della risposta anticorpale

Numerosi studi indicano che la sintesi di anticorpi è influenzata dal livello sierico degli stessi anticorpi.

Alcuni risultati indicano che la soppressione della risposta determinata dall'iniezione di anticorpi è molto specifica. La somministrazione a topi di un ceppo di anticorpi contro alcuni determinanti antigenici di cellule di un altro ceppo istoincompatibile sopprime la capacità di sintesi di anticorpi contro tali determinanti, lasciando inalterata la capacità di rispondere contro altri determinanti delle stesse cellule. Analogamente, cavie iniettate con TNP-BGG combinato o con anticorpi diretti contro l'aptene n contro il *carrier* diventano incapaci di reagire contro l'aptene soltanto nel primo caso, cioè quando è stato iniettato l'immunogeno complessato con gli anticorpi anti-aptene. Tuttavia, i gruppi sanguigni umani rappresentano un'importante eccezione alla specificità della soppressione da anticorpi. È noto che la malattia emolitica del neonato è meno frequente quando oltre a incompatibilità per Rh esiste anche incompatibilità per il sistema ABO, con presenza nella madre di anticorpi naturali anti-A o anti-B. L'iniezione a individui Rh negativi di emazie Rh positive di gruppo A o B, combinate con anticorpi anti-A o anti-B, impedisce la sintesi di anticorpi contro gli antigeni Rh, indicando che anticorpi contro un antigene possono inibire la risposta contro un altro antigene della stessa cellula. È possibile che le emazie che hanno assorbito anticorpi anti-A o anti-B, a differenza delle emazie normali, siano sequestrate dal fegato e degradate fino a perdere la capacità di indurre la risposta contro antigeni Rh.

Lo studio del sistema tossoide difterico-antitossina ha indicato che si può avere soppressione della risposta anche quando non tutti i determinanti della molecola sono combinati con anticorpi. Infatti, complessi in cui la molecola di tossoide (6-8 determinanti) è combinata soltanto con 3 molecole anticorpali sono tanto efficaci nell'inibire la risposta quanto i complessi formati da 5 molecole anticorpali. Non si può escludere la possibilità che complessi con una sola molecola di anticorpi siano altrettanto capaci di sopprimere la risposta. L'interpretazione di questi risultati rimane difficile non conoscendosi la specificità, la spaziatura e l'accessibilità dei determinanti antigenici sulla molecola di tossoide difterico.

In molti casi non è facile sopprimere la produzione di anticorpi, specialmente quando si usano antigeni molto immunogenici e in grandi dosi, o animali, come il coniglio, che sono ottimi produttori di anticorpi. L'efficacia inibitoria degli anticorpi decresce con l'aumentare dell'intervallo di tempo tra immunizzazione e iniezione di anticorpi.

Dosi di antitossina che inibiscono la risposta primaria possono non inibire la risposta secondaria. Tuttavia anticorpi molto avidi possono bloccare la risposta secondaria. La differente sensibilità della risposta primaria e secondaria alla soppressione da anticorpi potrebbe dipendere dal fatto che per indurre la risposta secondaria è sufficiente una minore concentrazione di antigene libero.

Anticorpi IgM sono meno efficaci di anticorpi IgG nella soppressione della risposta anticorpale. L'osservazione che anticorpi privati del frammento Fc sono ancora capaci di sopprimere la risposta suggerisce che il meccanismo fondamentale della soppressione è la combinazione del sito anticorpale con l'antigene, sia nella circolazione sia a livello cellulare, piuttosto che un'interazione diretta fra anticorpi e cellule immunologicamente competenti. La maggiore efficacia inibitoria di anticorpi con elevata affinità favorisce l'ipotesi che la soppressione sia il risultato della competizione fra antigene, cellule competenti e anticorpi, con prevalenza di questi ultimi nel prevenire la stimolazione antigenica delle cellule.

La soppressione da anticorpi ha importanti applicazioni. Madri Rh negative iniettate con anticorpi anti-Rh immediatamente dopo il parto di neonati Rh positivi non manifestano inconvenienti da incompatibilità in successive gravidanze. La somministrazione di anticorpi contro antigeni dell'istocompatibilità spesso facilita l'attecchimento di un trapianto normale o neoplastico. Questo risultato suggerisce la possibilità di sopprimere specificamente la reattività immunitaria contro certi trapianti nell'uomo.

Oltre alla soppressione da anticorpi esiste una soppressione esercitata da cellule T. In conigli e topi è stato descritto un tipo di soppressione indotta da immunoglobuline, nella quale la sintesi di un dato allotipo può essere soppressa in animali esposti prima della nascita ad antisiero contro quell'allotipo. Se femmine Balb/c, le cui IgG₁ hanno l'allotipo *a*, sono immunizzate contro l'allotipo *b* di maschi SJL coi quali sono poi accoppiate, esse generano individui (Balb/c × SJL)F1 che, per essere stati esposti in utero ad anticorpi materni anti-*b*, esprimono soltanto l'allotipo *a* benché geneticamente capaci di produrre sia *a* che *b*. La soppressione allotipica persiste molto tempo dopo che gli anticorpi materni sono scomparsi dalla circolazione degli F1. Si tratta di una soppressione attiva perché il trasferimento di cellule T da animali F1 soppressi insieme con cellule spleniche F1 normali in Balb/c irradiati risulta nella soppressione delle cellule normali a sintetizzare l'allotipo *b*. Le cellule T soppressorie, T_s, sono provviste degli antigeni di membrana Ly-2,3 e inattivano le cellule T_H cooperanti con le cellule B che producono l'allotipo *b*. Le cellule T_s possiedono anche antigeni caratteristici, codificati dal locus *Ia-4* della sottoregione *I-J* (Herzenberg).

Analogamente alla soppressione dell'allotipo, l'iniezione di anticorpi anti-idiotipo induce la soppressione dell'idiotipo la quale è mediata da cellule T soppressorie. Per questa soppressione è necessario che gli anticorpi anti-idiotipo siano capaci di fissare il complemento e siano iniettati in piccole quantità.

L'esistenza di cellule T_s indotte dall'antigene è ben documentata. La tolleranza indotta da piccole dosi di antigene può essere trasferita ad animali normali mediante iniezione di cellule T da donatori tolleranti. La competizione fra antigeni dipende dalla presenza di cellule T, ed è un fenomeno soppressivo attivo perché cellule normali iniettate ad animali in cui avviene la soppressione sono inattivate. La riduzione del numero di cellule T provoca un aumento della risposta anticorpale ad anti-

geni T-indipendenti, che può essere bloccato dalla somministrazione di cellule T. Una deplezione di cellule T può favorire la comparsa di autoanticorpi in certi ceppi di topi, mentre la somministrazione di cellule T impedisce o ritarda questo fenomeno. La produzione di anticorpi IgE anti-DNP nel ratto può essere aumentata da una riduzione del numero di cellule T o soppressa dalla somministrazione di cellule T anti-carrier, o di un loro estratto acellulare indicando che le cellule soppressorie hanno specificità per il carrier. Nel topo immunizzato con DNP-KLH l'iniezione di cellule T anti-KLH, provviste degli antigeni Ly-2,3, può ridurre la risposta IgM e IgG e l'affinità degli anticorpi anti-DNP. Un fattore estratto da queste cellule T_s anti-KLH ha funzioni soppressorie sulla risposta anti-DNP-KLH *in vivo* e *in vitro*. Si tratta di una molecola di p.m. 50.000 con specificità per KLH e antigenicità codificata dalla sottoregione I-J del complesso H-2. Questo fattore, T_sF, sopprime le cellule T_H e non le cellule B. Infatti, la soppressione della risposta anti-aptene di cellule stimulate con DNP-KLH può essere prevenuta dall'aggiunta alla stessa coltura di cellule T_H anti-OVA e DNP-OVA. La soppressione richiede l'identità genetica nelle regioni K e I del complesso H-2 fra T_sF e cellule bersaglio (cellule T, ma non B né macrofagi) che possiedono un accettore. Mentre il T_sF è codificato da un gene del locus Ia-4 della sottoregione I-J, l'accettore è codificato da un gene localizzato in K, I-A, I-B. I due geni sono dominanti. Topi di ceppo A sono incapaci di produrre T_sF, ma hanno l'accettore mentre topi di ceppo B10 producono T_sF ma non hanno l'accettore; topi F1 producono T_sF e accettore. L'espressione del gene per l'accettore è regolato da geni a loci non-H-2 perché tutti i topi congenici con B10 per l'H-2 mancano dell'accettore (Tada).

Non mancano dati di esperimenti di colture di cellule *in vitro* e in animali irradiati a sostegno della possibilità che il carrier induca la formazione di cellule T_s la cui azione soppressoria mediata dall'intervento dei macrofagi, si espliciti in modo non specifico a livello delle cellule B (Miller).

La scoperta dell'esistenza e del ruolo dei soppressori suggerisce la possibilità che anche le forme di soppressione da elevata concentrazione di anticorpi siano dovute all'attivazione di cellule T_s piuttosto che al blocco dei determinanti antigenici. La dimostrazione di complessi immuni sulla membrana dei linfociti T sostiene la possibilità che le cellule T_s siano attivate da complessi immuni.

Controllo genetico della risposta anticorpale

In molte specie animali (topo, cavia, coniglio, pollo, scimmia, uomo) è facile rilevare differenze individuali nella capacità di produrre anticorpi. In molti casi è stato possibile dimostrare che parte della variabilità è di natura genetica. Il controllo genetico della capacità di produrre anticorpi si esplica sia a livello della capacità generale di manifestare risposte immuni sia a livello della capacità specifica di rispondere a uno o pochi determinanti antigenici.

Partendo da una popolazione eterogenea di topi e accoppiando fra loro individui in cui è stata indotta una risposta *alta* o *bassa* in agglutinine anti-emazie di pecora, Biozzi è riuscito a selezionare due linee di topi che differiscono nella capacità generale di produrre anticorpi. Infatti le due linee selezionate per la risposta *alta* e *bassa* contro emazie di pecora sono distinte anche per la diversa capacità di sintetizzare anticorpi contro emocianina, BSA, OVA, DNP-BGG, batteriofago T₂, e il polisacca-

ride SIII del pneumococco. Fanno eccezione levano e destrano perché inducono le stesse risposte in produttori *alti* e *bassi*. La diversa quantità di anticorpi prodotti dalle due linee *alte* e *basse* è associata alla diversa velocità con la quale i linfociti B si moltiplicano e differenziano in cellule produttrici di anticorpi. *In vitro*, i macrofagi di produttori *alti* e *bassi* alterano ugualmente levano o destrano (ambedue T-indipendenti) mentre degradano emocianina (T-dipendente) e SIII (T-indipendente) in maniera diversa. I macrofagi *alti* sono meno attivi dei macrofagi *bassi* in quanto questi antigeni sono degradati di meno dagli enzimi lisosomiali dei macrofagi *alti* e persistono più a lungo sulla loro superficie. È probabile che la diversa risposta anticorpale delle due linee risulti da una diversa funzione dei macrofagi con conseguente accelerazione della velocità di risposta dei linfociti della linea *alta* in cui l'antigene viene presentato dai macrofagi ai linfociti in forma più immunogenica. Le funzioni delle cellule T sembrano essere uguali nelle due linee. L'immunizzazione di topi F1 derivati dall'incrocio delle due linee con una dose ottimale di emazie di pecora induce una risposta maggiore del valore intermedio fra le due linee, suggerendo che la risposta è un carattere incompletamente dominante. Si tratta di un sistema di ca. 10 loci, due dei quali sono associati ai loci per gli allotipi delle catene H e al complesso H-2.

Il controllo genetico della capacità specifica di produrre anticorpi è stato molto studiato nella cavia, ma soprattutto nel topo. Sono stati identificati geni che controllano la risposta contro polipeptidi sintetici, proteine native in dosi limitanti, antigeni dei gruppi sanguigni e dell'istocompatibilità associata al cromosoma Y, tossina difterica, batteriofago, insulina, etc.

I geni per alcune risposte specifiche sono associati ai geni strutturali che codificano la parte costante delle Ig. Si tratta di risposte anticorpali di eterogeneità molto ristretta, per es. contro il polisaccaride dello streptococco, caratterizzate, negli *alti* produttori, dalla presenza di idiotipi ereditabili e associati agli allotipi. In questi casi, la capacità di rispondere sembra essere determinata dai geni della parte variabile delle immunoglobuline.

Per molti antigeni, i geni che determinano la capacità specifica di produrre anticorpi sono associati al principale complesso genico che controlla gli antigeni dell'istocompatibilità.

In cavie Hartley ad accoppiamento casuale immunizzate con DNP coniugato a PLL (poli-L-lisina) o a GL (polipeptide ac. glutammico, lisina), alcune manifestano ipersensibilità immediata e ritardata e produzione di anticorpi contro DNP altre nessuna di queste risposte. La risposta è determinata da un gene denominato PLL, autosomico dominante. Tale gene è presente in cavie *inbred* di ceppo 2 e assente in cavie *inbred* di ceppo 13. Cavie (2 × 13) F1 rivelavano dominanza completa della risposta. Il gene PLL controlla il riconoscimento del carrier PLL o GL. Infatti cavie Hartley immunizzate simultaneamente con 4 coniugati, ciascuno costituito da un aptene diverso e PLL, producono anticorpi contro tutti e 4 gli apteni o contro nessuno a seconda che l'animale possieda o non il gene PLL. Se cavie Hartley sono immunizzate con DNP-PLL coniugato a BSA, anche gli animali incapaci di manifestare una reazione di ipersensibilità ritardata contro PLL sono capaci di produrre anticorpi contro DNP perché, pur non avendo il gene PLL, possono riconoscere il carrier BSA. L'effetto carrier può essere ovviato solo in animali che possiedono il gene per il carrier eterologo. Se cavie di ceppo 2 e 13 sono immunizzate con DNP-OVA e poi con GL prima di

DNP-GL solo le cavia di ceppo 2 manifestano una risposta secondaria contro DNP. Oltre a *PLL*, sono stati identificati altri geni per il riconoscimento di GA (polipeptide ac. glutammico, alanina), GT (polipeptide ac. glutammico, tirosina), BSA, HSA. Sono geni associati al principale complesso genico per l'istocompatibilità di ceppo 2 oppure 13; associati al ceppo 2: *PLL* e *GL*, *GA*, *BSA*, *HSA*; associato al ceppo 13: *GT*. La stimolazione antigenica di linfociti di cavia (2×13) F1 a incorporare timidina *in vitro* è inibita da antisieri contro antigeni dell'istocompatibilità; anti-2 inibisce la stimolazione con DNP-GL, anti-13 la stimolazione con GT. Questi geni per risposte specifiche sembrano codificare molecole associate alla membrana dei linfociti T implicati nel riconoscimento dell'antigene.

Contrariamente alla cavia, in cui l'assenza del gene specifico impedisce sempre una risposta apprezzabile, nel topo l'assenza del gene condiziona spesso una bassa risposta. I geni per molte risposte specifiche sono associati al complesso *H-2*, così che topi di diverso aplotipo *H-2* hanno diversa capacità di risposta contro una serie di antigeni diversi (tab. XI). Il diverso profilo della risposta di aplotipi diversi contro antigeni crossreagenti, come GLT, GLPhe, GLPro, indica che questi geni per la risposta immunitaria, denominati geni *Ir-1*, non sono geni strutturali delle regioni variabili delle immunoglobuline ma controllano la risposta con maggiore specificità degli anticorpi. I geni *Ir* sono associati ad antigeni SD e LD controllati dal complesso *H-2*, ed alcuni sono stati mappati nelle sottoregioni *I-A*, *I-B*, *I-C* (tab. III). I geni *Ir-1* sono dominanti, non sono espressi nei macrofagi e, come per la cavia, anche per il topo sono operanti nelle cellule T. Sono infatti necessari per il riconoscimento del *carrier* e per la produzione di anticorpi IgG. La percentuale di cellule \mathbb{I} che lega specificamente l'antigene è la stessa in topi capaci e incapaci di rispondere. Inoltre, topi tetraparentali originati *in vitro* dalla fusione di due blastocisti, l'una di ceppo capace l'altra di ceppo incapace, possono produrre anticorpi con allotipo del ceppo incapace. Tuttavia, non mancano dati che indicano l'espressione dei geni *Ir* a livello delle cellule B e non delle cellule T. I soppressori T_s sembrano avere un ruolo importante nel determinare l'incapacità di rispondere in topi sprovvisti del gene *Ir-1* per l'antigene specifico. L'iniezione di GAT in topi di aplotipo *H-2^q* non solo non induce una risposta specifica ma li rende incapaci di rispondere a una successiva iniezione di GAT-BSA che invece risulta efficace nei topi *H-2ⁱ* di controllo. Cellule B da topi *H-2^q* soppressi dall'iniezione di GAT sono tuttavia capaci di rispondere contro GAT se stimolate *in vitro* con GAT-BSA in presenza di cellule T anti-BSA, mentre cellule T dagli stessi topi sopprimono la risposta anti-GAT di cellule spleniche normali di topi *H-2ⁱ* stimolate *in vitro* con GAT-BSA. L'incapacità di rispondere sembra quindi dovuta alla stimolazione antigenica di cellule T_s .

Nel topo, oltre ai geni *Ir-1* si conoscono due loci, uno dei quali associato al complesso *H-2* l'altro definito dal gene *Ir-2* e associato ai loci *H-3*, *H-6*, *H-13*, e *agouti* (V gruppo di associazione). Il gene *Ir-2* è recessivo e controlla la risposta di ceppi *inbred* tutti Ea-1^a, contro antigeni eritrocitari di topi selvatici Ea-1^a e Ea-1^b. Agglutinine di alti produttori non sono assorbite da emazie di bassi produttori, escludendo che gli antigeni di questi ultimi siano crossreagenti con Ea-1^a o Ea-1^b. L'immunizzazione di topi con (T,G)-Pro-L \equiv (Phe-G)-Pro-L ha rivelato l'esistenza di un gene *Ir-3* dominante che controlla la risposta contro Pro-L.

TAB. XI. INFLUENZA DELL'APLOTIPO H-2 SULLE RISPOSTE IMMUNI NEL TOPO CONTRO ANTIGENI T-DIPENDENTI

Antigene	Aplotipo H-2				
	a	b	d	k	q
1) Polimeri lineari					
GLA ₅	++	+	+++	++	++
GLA ₁₀	++	+	+++	++	++
GAT	+++	+++	+++	+++	—
GLPro	+	+	+	+	+
GLPhe	+	+	+++	+	+++
GLT	+	+	+++	+	+
2) Polimeri ramificati					
(T,G)-A-L	+	+++	++	+	+
(Phe,G)-A-L	+++	+++	+++	+++	+++
(H,G)-A-L	+++	+	++	+++	+
3) Alloantigeni					
IgA	+++	+	+	+++	+
IgG	+	+++	+	+	+
H-Y	+	+++	++	+	++
Thy-1.1	+++	+	+	+++	+
Ea-1	+	+	+++	+	+
TG	+++	+	+	+++	+++
Slp	+	—	+	++	+++
4) Xenoantigeni					
RE	+++	+	+++	+++	+
Nase	+++	+	+++	+++	+
OM	+++	+	++	+++	+
BGG	+++	+	+	+++	+
OVA	+	+++	+++	+	+++
LDH ₅	+	+++	+++	+	+++

Simboli

+++ risposta alta; ++ risposta media; + risposta bassa; — nessuna risposta.

GLA₅ = polipeptide ac. glutammico, lisina, alanina (5%)
 GLA₁₀ = come il polipeptide precedente, ma con 10% alanina
 GAT = polipeptide ac. glutammico, alanina, tirosina
 GLPro = polipeptide ac. glutammico, lisina, prolina
 GLPhe = polipeptide ac. glutammico, lisina, fenilalanina
 GLT = polipeptide ac. glutammico, lisina, tirosina
 (T,G)-A-L = polipeptide tirosina, ac. glutammico, alanina, lisina
 (Phe,G)-A-L e (H,G)-A-L = come il polipeptide precedente, ma con tirosina sostituita rispettivamente da fenilalanina e istidina
 IgA = immunoglobulina A mielomatosa (MOPC 467)
 IgG = immunoglobulina G mielomatosa (MOPC 173)
 H-Y = antigene maschile dell'istocompatibilità
 Thy-1.1 = antigene (J)-AKR
 Ea-1 = antigeni eritrocitari di topi selvatici
 TG = tireoglobulina
 Slp = proteina serica maschile
 RE = estratto di polline
 Nase = nucleasi di *Staphylococcus aureus*
 OM = ovomucoide
 BGG = gamma globulina bovina
 OVA = ovalbumina di gallina
 LDH₅ = isoenzima porcino lattato deidrogenasi

Filogenesi della risposta anticorpale

Gli invertebrati non possiedono tessuto linfatico e non producono immunoglobuline. Tuttavia, in certe aragoste (*Palinurus interruptus*) alcune proteine dell'emolinfa hanno la proprietà di agglutinare, e lisare batteri e cellule di vertebrati e invertebrati. Il loro titolo può essere aumen-

tato dalla somministrazione di cellule bersaglio, ma la loro specificità rimane ampia. Cellule bersaglio trattate con queste agglutinine sono inglobate più facilmente da cellule di invertebrato dotate di funzione fagocitaria.

Nei vertebrati, i Ciclostomi primitivi appartenenti alle famiglie *Eptatretidae* e *Myxinidae* del sottordine *Myxini* non hanno sistema linfatico tranne alcune cellule circolanti simili ai linfociti; i Ciclostomi più evoluti appartenenti al sottordine Petromizonti (*Lampreda*) presentano un abbozzo rudimentale di timo. Tutte le specie dell'ordine Ciclostomi, tuttavia, manifestano risposte di tipo secondario se inoculate ripetutamente con antigeni come emocianina, emazie di pecora, batteriofagi. Gli anticorpi prodotti sono specifici, hanno la mobilità elettroforetica delle Ig, e appartengono a due forme molecolari, 7S e 14S, antigenicamente identiche. Ciascuna forma è costituita da catene leggere (p.m. 22.000) e pesanti (p.m. 70.000) unite da legami deboli anziché da ponti disolfuro. I pescecani (*Mustelus canis*) hanno un sistema linfatico ben sviluppato e sono capaci di produrre anticorpi contro una varietà di antigeni. Sono Ig 7S e 19S, antigenicamente identiche, le cui catene pesanti sono simili alle μ dei mammiferi. Anche la sequenza dei primi 5 aminoacidi dall' NH_2 terminale delle catene leggere è spesso identica alla sequenza Glu-Ile-Val-Leuc-Treo delle catene k umane. Nei pescecani compaiono i ponti S-S intercatena. Negli anfibi (*Rana catesbiana*) compare la distinzione in classi simili a IgM e IgG. Negli uccelli compare anche la classe IgA.

Ontogenesi della risposta anticorpale

Nei mammiferi, la sintesi di Ig compare nel feto ma raggiunge livelli di significato protettivo solo dopo la nascita. Dapprima sono presenti IgG e IgA di origine materna, le quali raggiungono il feto attraverso la placenta (uomo e roditori) o il colostro (cavia e ruminanti); solo le IgG attraversano la placenta. Negli uccelli e nei mammiferi sono sintetizzate prima le IgM, poi le IgG e quindi le IgA. Nell'uomo, le classi di Ig sieriche raggiungono i livelli adulti alle seguenti età: IgM, 1 anno; IgG, 6 anni; IgA, 10 anni; IgE, 15 anni.

La capacità specifica di rispondere a vari antigeni compare prima della nascita e sembra essere indipendente da stimolazioni antigeniche. Nel topo, cellule B capaci di rispondere *in vitro* contro TNP o DNP hanno la stessa frequenza nella milza neonatale e adulta. Nella pecora, è stato possibile stabilire i tempi di comparsa delle varie competenze immunologiche.

TEORIE DELL'ANTICORPOPOIESI

Il meccanismo di produzione degli anticorpi è il problema centrale dell'immunologia. Esso presenta la difficoltà di spiegare la grande potenzialità del sistema immunitario a produrre anticorpi specifici contro un universo di ca. 10^7 antigeni diversi.

Le principali teorie dell'anticorpopoiesi sono state classificate da Lederberg in due categorie, istruttive e selettive. Per le prime, l'antigene informa le cellule competenti a sintetizzare anticorpi con sito combinatorio complementare alla propria struttura. Per le seconde, l'antigene sceglie e stimola selettivamente cellule già provviste di capacità sintetica specifica.

Teorie istruttive

Stampo diretto

Nel 1930 Breinl e Haurowitz, Alexander, Mudd, e successivamente (1964) Haurowitz proposero che l'antigene,

entrato nella cellula anticorpopoietica, interferisse nella sintesi delle Ig normali determinando l'inserimento di aminoacidi che conferiscono una struttura complementare all'antigene. Secondo una variante di questa teoria (Pauling, 1940), Ig anticorpali e normali avrebbero la stessa sequenza di aminoacidi ma differirebbero per la configurazione tridimensionale risultante dall'azione diretta dell'antigene sulle Ig.

Le teorie sullo stampo diretto non sono compatibili con quanto è oggi noto sulla sintesi e struttura delle proteine. Esperimenti con precursori marcati hanno dimostrato che gli anticorpi risultano da sintesi *ex novo* e non da modificazioni di molecole preesistenti. Inoltre, Haber ha dimostrato che catene polipeptidiche di anticorpi antiribonucleasi, denaturate con guanidina 6M per eliminare ogni possibile residuo di struttura tridimensionale, possono ricombinarsi, in assenza di antigene e di agenti riducenti e denaturanti, e ricostituire più del 50% dell'attività specifica. Non solo la struttura tridimensionale dipende dalla struttura primaria, ma questa è diversa nella parte variabile di anticorpi diversi. Manca, inoltre, l'evidenza per la presenza di antigeni nei linfociti e nelle plasmacellule come tappa necessaria alla produzione di anticorpi.

Stampo indiretto

Nel 1949 Burnet e Fenner postularono che l'antigene induce nelle cellule anticorpopoietiche la comparsa di una proteinasi che sintetizza l'anticorpo specifico. Questo enzima verrebbe riprodotto col replicarsi delle cellule. Secondo Schweet e Owen (1957), l'antigene modifica il DNA della cellula competente agendo quindi a livello della trascrizione. Benché gli esperimenti di Fishman, Adler, e Dray sul ruolo dell'RNA messaggero nella risposta anticorpale siano a favore di questa teoria, tuttavia rimane difficile spiegare perché sia necessario ristimolare le cellule con l'antigene quando si voglia perpetuare la risposta anticorpale di cellule linfoidi mediante trapianti successivi in riceventi irradiati.

Teorie selettive

Selezione naturale

Secondo Jerne (1955) frazioni di Ig normali circolanti hanno una certa affinità per qualsiasi antigene contro il quale l'animale può rispondere. L'antigene si lega a questi anticorpi naturali e il complesso viene fagocitato. L'antigene è così eliminato mentre l'anticorpo è copiato dalle stesse cellule che già lo sintetizzavano e prodotto in grande quantità. Il meccanismo di copiatura è oscuro e inconciliabile con le attuali conoscenze sulla sintesi proteica. Tuttavia è stato dimostrato che l'alimentazione di maiali con colostro ricco in Ig favorisce la produzione di anticorpi specifici e che l'iniezione di IgM anti-emazie di pecora facilita nel topo la risposta anticorpale contro emazie di pecora.

Selezione cellulare

La prima teoria è stata formulata da Ehrlich nel 1900. Le cellule hanno catene laterali capaci di unirsi a sostanze nutritive. In alcuni organi le catene laterali hanno recettori chimicamente specifici per l'aptotforo di una tossina. A seguito dell'unione dell'aptotforo con una catena laterale, la funzione nutritiva è impedita e per reazione la cellula produce un eccesso di catene laterali che vengono secrete allo stato libero.

Secondo Talmage (1957), l'antigene seleziona e stimola a proliferare quelle cellule che producono Ig affini

per l'antigene. Questa teoria differisce da quella di Ehrlich perché l'antigene fa aumentare le cellule e non gli anticorpi per cellula.

La teoria di Talmage è stata elaborata ulteriormente da Burnet dal 1957 in poi, in successive edizioni della sua teoria della selezione clonale. L'antigene seleziona e stimola a proliferare il corrispondente clone cellulare ristretto a una singola specificità. Un grande numero di cloni si forma durante lo sviluppo embrionario per iper-mutabilità di una parte di genoma. Con lo sviluppo, l'iper-mutabilità diminuisce e si stabilizzano i vari cloni prodotti da mutazioni. Durante lo sviluppo embrionario, i cloni capaci di reagire contro antigeni propri dell'organismo sono eliminati nel timo.

Il modello della selezione clonale è sostenuto da alcuni fatti ben dimostrati: gli anticorpi prodotti da una singola cellula sono tutti della stessa specificità; la presenza di recettori immunoglobulinici specifici sulla superficie dei linfociti; piccole dosi di antigene selezionano linfociti che hanno recettori di membrana e producono anticorpi di elevata affinità; competizione fra anticorpi umorali e recettori di membrana per la cattura dell'antigene.

L'eterogeneità strutturale di anticorpi prodotti da cloni cellulari diversi può risultare da eventi genetici che avvengono in cellule della linea germinale oppure nelle cellule somatiche (v. sopra: *biosintesi delle immunoglobuline*).

REAZIONI IMMUNOLOGICHE IN VITRO

Lo studio delle reazioni immunologiche *in vitro* permette di capire come l'antigene si combina con l'anticorpo specifico e consente l'allestimento di metodi atti a rivelare stati reattivi a infezioni e a identificare agenti patogeni. Questi metodi si basano sull'evidenza, generalmente macroscopica, di fenomeni secondari, conseguenti all'unione antigene-anticorpo, che si osservano quando antigene specifico e siero immune o antisiero sono mescolati *in vitro*.

Tali fenomeni si manifestano in forme diverse come precipitazione, agglutinazione, citolisi, etc. La straordinaria diversità di attività dimostrate da un dato siero immune aveva suggerito che ogni antisiero contenesse anticorpi con proprietà diverse denominati precipitine, agglutinine, lisine, etc. (*teoria pluralistica*). Senonché, già dopo il 1930, la teoria pluralistica divenne insostenibile. Per es., Heidelberger trovò che tutte le attività anticorpali di un antisiero antipneumococco potevano essere rimosse mediante assorbimento con un polisaccaride purificato dalla capsula del microrganismo, e che la proteina recuperata dal precipitato polisaccaride-anticorpo poteva manifestare tutte le forme di attività anticorpali presenti nell'antisiero originario. Si fece così strada la *teoria unitaria* di Zinsser, secondo la quale una data popolazione di anticorpi legandosi all'antigene produce conseguenze diverse a seconda dello stato fisico dell'antigene e del mezzo di reazione: se l'antigene è solubile e multivalente, si può osservare precipitazione; se l'antigene è particolato, agglutinazione; se l'antigene è parte naturale o artificiale della membrana cellulare, oltre all'agglutinazione si può osservare citolisi qualora nel mezzo sia presente il complemento. Ne consegue che per la teoria unitaria l'anticorpo è totipotente e può manifestare una grande varietà di fenomeni conseguenti alla sua combinazione con l'antigene. Tuttavia alcune specie molecolari di anticorpi possono dare luogo solo ad alcune delle manifestazioni secondarie (tab. VIII). Pertanto è preferibile considerare l'anticorpo come pluripotente anziché totipotente.

Consideriamo dapprima l'evento primario della combinazione antigene-anticorpo, per poi accennare ai principali eventi secondari quali la precipitazione, l'agglutinazione e la lisi.

Combinazione antigene-anticorpo

Questa reazione è stata studiata principalmente in sistemi semplici in cui l'antigene è un aptene monovalente, anziché una macromolecola con numerosi determinanti, e l'anticorpo facilmente purificabile dall'antisiero.

Se anche l'anticorpo fosse monovalente, cioè provvisto di un solo sito combinatorio, la cinetica di reazione fra aptene (H) e anticorpo (A) sarebbe la seguente:

$A + H \xrightleftharpoons[k_d]{k_a} AH$, dove v_a è la velocità di associazione e v_d la velocità di dissociazione. Raggiunto l'equilibrio, si ha:

$$v_a = k_a[A][H] = v_d = k_d[AH], \text{ cioè } K = \frac{k_a}{k_d} = \frac{[AH]}{[A][H]}$$

K è la costante di associazione intrinseca quando la reazione reversibile ha raggiunto l'equilibrio. Se A_t sono gli anticorpi totali, A gli anticorpi liberi e AH gli anticorpi legati, essendo

$$[A_t] = [A] + [AH], \text{ si dimostra che: } \frac{[AH]}{[A_t]} = \frac{K[H]}{1 + K[H]}$$

Questo rapporto rappresenta la frazione di anticorpi monovalenti legati o il numero di molecole di aptene legato per molecola di anticorpo monovalente. Se si tiene conto che la molecola di anticorpo in realtà non è monovalente ma possiede n siti combinatori, e supponendo che gli n siti abbiano la stessa probabilità di unirsi all'aptene e la stessa velocità di associazione e dissociazione, $\frac{[AH]}{[A_t]}$ diventa $r = \frac{nK[H]}{1 + nK[H]}$. Si di-

mostra che $\frac{r}{[H]} = nK - rK$. Questa equazione consente di valutare n e K mediante la tecnica di dialisi ad equilibrio. Infatti, conoscendo $[A_t]$ e misurando $[AH]$ e $[H]$ a equilibrio in una serie di dialisi con diverse concentrazioni iniziali di aptene, si ottiene una serie di valori di r , tali che $[H]$ decresce con l'aumentare di r . Secondo l'equazione lineare che descrive questa funzione, K è il coefficiente angolare (l/moli) e n

l'intersezione dell'ascissa per $[H] \rightarrow \infty$, cioè per $\frac{r}{[H]} \rightarrow 0$. Quando

non è nota la concentrazione di anticorpi, le misure di $[AH]$ e $[H]$ a equilibrio possono essere usate in un'altra espressione che pure descrive la cinetica della reazione, ma riferita ai siti combinatori degli anticorpi: $\frac{r}{n} = \frac{[A_t H]}{[A_t]} = \frac{K[H]}{1 + K[H]}$ dove

$[A_t]$ rappresenta la concentrazione dei siti combinatori totali, e $[A_t H]$ la concentrazione dei siti combinatori legati.

In questo caso, si dimostra che $\frac{1}{[A_t H]} = \frac{1}{[A_t]} + \frac{1}{K[A_t][H]}$

Quando $[H] \rightarrow \infty$, $\frac{1}{[H]} \rightarrow 0$; quindi si può, per estrapola-

zione, conoscere $[A_t]$ e K . Il calcolo di K sia secondo la prima espressione, riferita agli anticorpi purificati, sia secondo la seconda espressione, riferita ai siti combinatori, presuppone la linearità delle due funzioni. In pratica, però, non si ottiene quasi mai una retta (fig. 18, *in alto e in basso*). La deviazione dalla linearità dipende dall'eterogeneità dei siti combinatori, per cui molecole diverse della stessa popolazione anticorpale hanno valori diversi di K . In pratica, si determina la costante media di associazione intrinseca, K_0 , che è definita dal reciproco della concentrazione di aptene libero alla quale il 50% dei siti combinatori è legato. Si valuta l'eterogeneità dei siti determinando il coefficiente α che rappresenta l'indice di dispersione dei vari K attorno al valore medio K_0 . Si ha quindi

$$\frac{r}{n} = \frac{\{K_0[H]\}^\alpha}{1 + \{K_0[H]\}^\alpha}. \text{ Si dimostra che } \frac{r}{n-r} = K_0^\alpha [H]^\alpha \text{ e}$$

cioè $\log \frac{r}{n-r} = \alpha \log K_0 + \alpha \log [H]$. Questa è l'equazione di Sips, che descrive una retta il cui coefficiente angolare è

rappresentato da α . Si ottiene il valore di K_0 ponendo

$$\log \frac{r}{n-r} = 0, \text{ per cui } \frac{r}{n-r} = \frac{1}{2} \text{ e } K_0 = \frac{1}{[H]}.$$

Proprietà fondamentali della reazione antigene-anticorpo

Gli studi sulla cinetica di reazione fra apteni monovalenti e anticorpi mediante la tecnica della dialisi a equilibrio hanno permesso di definire alcune proprietà fondamentali della reazione.

Valenza

Il valore di n può variare da 2 a 10. Tuttavia, la maggior parte degli antisieri usati per queste determinazioni provengono da animali immunizzati da lungo tempo o ripetutamente, così da possedere anticorpi prevalentemente della classe IgG (p.m. 150.000). La valenza di questi anticorpi è invariabilmente 2, indipendentemente dal tipo di aptene specifico usato: cioè ogni molecola di anticorpo si può combinare con 2 molecole di aptene monovalente.

Affinità

K_0 rappresenta l'affinità media di una popolazione di anticorpi. Poiché $K_0 = \frac{1}{[H]}$, quando l'affinità è grande basta una piccola concentrazione di aptene per saturare il 50% dei siti combinatori. Col variare delle modalità di immunizzazione si possono ottenere anticorpi con affinità molto diverse. Per il DNP, sono stati ottenuti anticorpi con valori di K_0 fra 1×10^4 e 1×10^8 l/moli. L'affinità di una data popolazione di anticorpi varia con le condizioni chimicofisiche in cui avviene la reazione con l'aptene. K_0 diminuisce col diminuire del pH dalla neutralità e con l'aumentare della forza ionica, o, per alcuni sistemi, con l'aumentare della temperatura. In altri sistemi, K_0 rimane inalterata per variazioni di temperatura fra 4 e 40 °C; in nessun caso è stato osservato un aumento di K_0 con l'aumentare della temperatura. Tuttavia, la pratica di incubare antisiero e antigene a 37 °C per favorire la reazione è giustificata dal fatto che vengono accelerati quei fenomeni secondari, come precipitazione, agglutinazione, o fissazione del complemento, che evidenziano la reazione.

Eterogeneità

L'eterogeneità dell'affinità dei siti combinatori è rappresentata da α che può assumere valori compresi fra 1 (massima eterogeneità) e 0 (nessuna eterogeneità). Secondo Eisen, se $\alpha = 0,5$, valore frequentemente osservato, l'eterogeneità è tale che il 20% dei siti combinatori di una data popolazione di anticorpi ha valori di K al di fuori dell'intervallo tra $K_0/40$ e $40 K_0$. L'eterogeneità dell'affinità può essere molto ampia. È possibile infatti mediante aggiunte successive di quantità limitanti di antigene frazionare da un singolo antisiero popolazioni di anticorpi aventi valori di K_0 che differiscono per un fattore $> 10^4$.

Specificità

Il legame antigene-anticorpo è specifico per un aptene quando l'anticorpo si lega con grande affinità all'aptene, mentre può non legarsi affatto o legarsi con minore affinità a un altro aptene, strutturalmente simile. Lo spettro di crossreazioni di un anticorpo è tanto più grande quanto maggiore è l'affinità per l'aptene omologo. Pertanto, anticorpi di bassa affinità hanno maggiore specificità perché tendono a legarsi soltanto all'aptene omologo.

Natura del legame

La combinazione antigene-anticorpo richiede la complementarità sterica fra siti combinatori e determinanti

antigenici. I legami che si stabiliscono sono non-covalenti e sono dovuti alle seguenti forze che permettono la reversibilità della reazione: forze elettrostatiche dovute a cariche opposte; forze idrofobiche risultanti dallo spostamento dell'acqua; forze di van der Waals dovute all'attrazione degli elettroni di un atomo al nucleo di un altro atomo a causa della distorsione della nube di elettroni determinata dall'avvicinarsi dei due atomi; legame idrogeno; legame dipolare; aumento di entropia dovuto a maggiore dispersione dell'acqua spostata dall'incontro delle due molecole, con diminuzione dell'energia libera (F). Quando 1 mole di siti anticorpali e 1 mole di aptene si combinano a formare 1 mole di complesso si ha: $\Delta F^\circ = -RT \ln K_0$ dove ΔF° è la variazione di energia libera standard, R è la costante dei gas, T la temperatura assoluta, e $\ln K_0$ il logaritmo naturale dell'affinità. Valori osservati di ΔF° variano fra - 6000 e - 11.000 calorie.

Avidità

Contrariamente all'affinità che, misurata come K_0 o ΔF° , è l'espressione termodinamica dell'energia di legame, l'avidità rappresenta la tendenza di un anticorpo a manifestare certe funzioni, per es. la neutralizzazione di tossine o virus, che risultano dalla stabilità del legame con antigeni macromolecolari. L'avidità è quindi espressa in termini variabili, dipendenti dal sistema sperimentale usato. Essa dipende dall'affinità, dalla valenza, e da altri fattori, quali la diluizione dei reagenti. Per es., anticorpi decavalenti sono più avidi di anticorpi bivalenti perché, a uguali valori di K_0 , i primi formano con l'antigene multivalente complessi meno facilmente dissociabili.

Cenni sui fenomeni secondari alla combinazione antigene-anticorpo**Precipitazione**

Quando l'antigene è multivalente, cioè una proteina o un polisaccaride o un aptene coniugato a una proteina, la reazione di combinazione antigene-anticorpo può essere seguita dalla precipitazione di un complesso insolubile. La reazione può avvenire in fase liquida o in fase solida.

1. *Precipitazione in fase liquida.* - Se la reazione avviene in fase liquida, la quantità di precipitato che si forma in presenza di anticorpi in concentrazione costante aumenta con la concentrazione dell'antigene fino a un valore massimo per poi diminuire fino alla mancanza di precipitato per concentrazioni di antigene molto elevate (fig. 27). La curva di precipitazione può essere divisa in tre zone. Zona di eccesso di anticorpi: avvenuta la precipitazione, i sopranatanti contengono solo anticorpi liberi. Zona di equivalenza: i sopranatanti in questa regione sono privi di antigene e anticorpo. Zona di eccesso di antigene: presenza di antigene, sia libero che combinato con l'anticorpo in complessi solubili, e assenza di anticorpi liberi nei sopranatanti.

L'esistenza di una zona di equivalenza indica che esiste un rapporto ottimale fra concentrazioni di antigene e anticorpo. Anche i tempi di precipitazione sono diversi per diverse concentrazioni di antigene e anticorpo.

Mediante la tecnica di precipitazione quantitativa di Heidelberger è possibile determinare sia la massima concentrazione sierica di anticorpi precipitanti sia la composizione molecolare del precipitato in diverse condizioni di combinazione.

La precipitazione richiede concentrazioni ottimali di elettroliti nel mezzo della reazione, benché la combina-

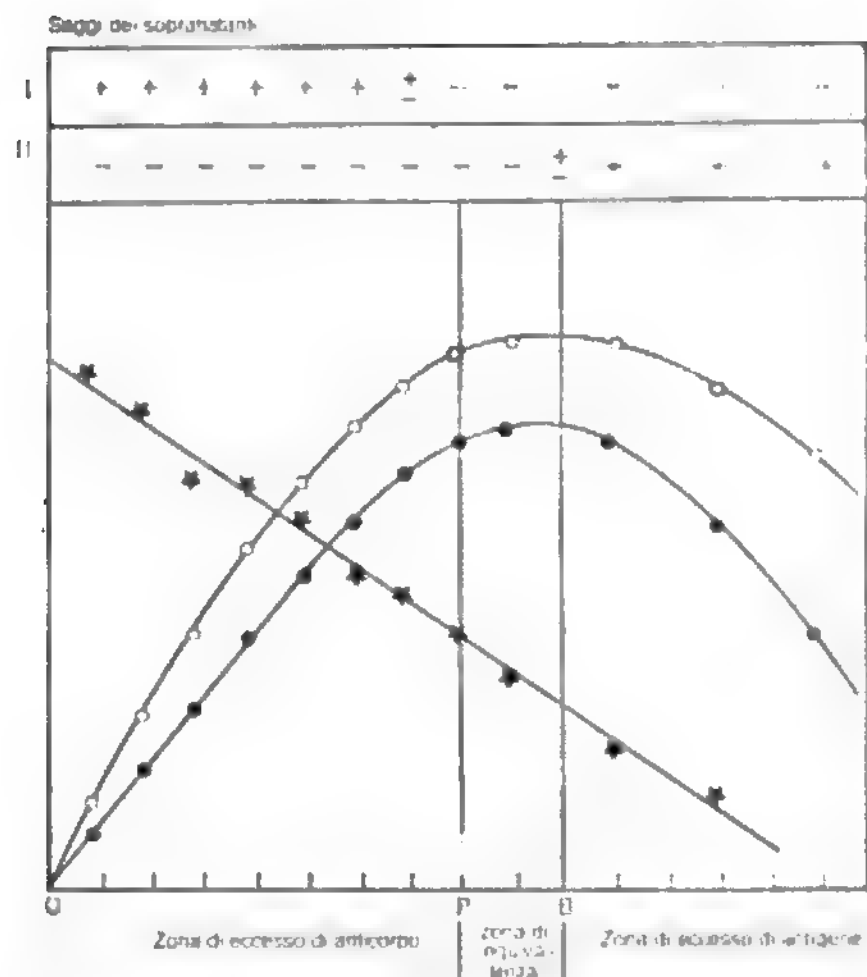


Fig. 27. Reazione di precipitazione tra ovalbumina e antisiero di coniglio anti-ovalbumina. In ascissa: quantità di ovalbumina aggiunta, espressa come μg di azoto. In ordinata: i punti bianchi corrispondono ai μg di azoto totale nel precipitato; i punti neri ai μg di azoto anticorpale; le stellette al rapporto tra l'azoto dell'anticorpo e l'azoto dell'antigene nel precipitato. I saggi dei supernatanti (in alto) sono stati eseguiti aggiungendo, dopo aver allontanato il precipitato, ovalbumina (linea I) o anticorpo (linea II). (Da J.H. Humphrey e R.G. White).

zione fra anticorpo e antigene solubile possa avvenire anche in completa assenza di sali.

La formazione di precipitato è una reazione reversibile.

Antisieri di cavallo preparati contro la tossina difterica o streptococcica quando aggiunti alla tossina omologa danno un tipo particolare di precipitazione detta *flocculazione* (v.). In questi casi la precipitazione è inibita dall'eccesso estremo di anticorpi così come dall'eccesso di antigene. Antisieri di cavallo preparati contro altri antigeni non manifestano reazioni di flocculazione né si osserva mai flocculazione con anticorpi di coniglio. La natura del fenomeno non è nota, ma sembra dipendere da particolari anticorpi della specie cavallo.

2. *Precipitazione in fase solida.* — È rappresentata da una reazione di precipitazione nella quale l'antigene e l'anticorpo posti in un gel di agar, o di sostanza simile, diffondono fino a formare una o più bande di precipitazione. Si distinguono: la *diffusione singola* (Oudin), la *diffusione doppia a una dimensione* (Oakley-Fulthorpe, Preer), la *diffusione doppia a due dimensioni* (Ouchterlony), (svolte tutte sotto l'esponente PRECIPITAZIONE), e la *immuno-elettroforesi* (v.) dove si combina la precipitazione in agar con l'elettroforesi.

Per la trattazione analitica dell'argomento si rinvia quindi alle voci FLOCCULAZIONE; PRECIPITAZIONE; IMMUNOELETTROFORESI.

Agglutinazione

Batteri o altre cellule in sospensione sono agglutinati dall'aggiunta di antisiero omologo. È importante la

forza ionica del mezzo di reazione perché gli elettroliti neutralizzano le cariche elettriche con cui le cellule si respingono. Comunemente, si esegue la reazione di agglutinazione aggiungendo un volume di sospensione cellulare a una serie di provette, ciascuna contenente un uguale volume di antisiero a diversa diluizione. Dopo un periodo di incubazione si osserva se c'è agglutinazione. Nelle provette in cui il siero è troppo diluito non si ha agglutinazione. Si definisce *titolo* del siero la massima diluizione del siero alla quale è ancora possibile notare agglutinazione delle cellule. In molti casi si osserva il fenomeno paradossale della *prozona* che consiste nella mancanza di agglutinazione in provette contenenti antisiero poco o affatto diluito. In questa zona di provette, si può dimostrare la presenza di anticorpi sulla superficie cellulare in assenza di agglutinazione. Il fenomeno è spiegato in termini statistici, per cui in largo eccesso di anticorpi bivalenti è molto più probabile che i due siti combinatori della molecola anticorpale si leghino a due determinanti sulla stessa cellula piuttosto che su cellule diverse. Spesso, però, il fenomeno della prozona è dovuto alla presenza di anticorpi incompleti o bloccanti, i quali legandosi alle cellule ne mascherano i determinanti antigenici impedendone la combinazione con anticorpi agglutinanti. Certi antisieri, ad es. contenenti anticorpi anti-Rh, non danno agglutinazione con cellule omologhe. Tuttavia, si può ottenere l'agglutinazione se le cellule sono sospese in alte concentrazioni proteiche o se sono pretrattate con enzimi proteolitici. La presenza di anticorpi incompleti assorbiti sulla membrana delle cellule può essere messa in evidenza dall'aggiunta di anticorpi antiglobuline, i quali, stabilendo dei ponti fra gli anticorpi incompleti, provocano l'agglutinazione delle cellule (v. COOMBS, REAZIONE DI).

Antigeni proteici, polisaccaridici o semplici apteni possono essere coniugati o assorbiti a cellule (emazie soprattutto) o a particelle di polistirene o di bentonite. Queste cellule o particelle sono agglutinate da anticorpi diretti contro l'antigene da esse veicolato. La reazione prende il nome di *agglutinazione passiva*. Essa permette di titolare agevolmente e con alta sensibilità antisieri preparati contro una grande varietà di antigeni.

V. anche: AGGLUTINAZIONE; EMOAGGLUTINAZIONE.

Lisi

Emazie o batteri gramnegativi incubati con un antisiero omologo fresco vanno incontro a lisi. Se l'antisiero è riscaldato a 56°C per 30 min o invecchiato, non si ha lisi. Se si aggiunge alle cellule e antisiero riscaldato un siero normale fresco, anche di specie animale diversa, si ha lisi. Questo indica che nel siero normale esiste un'attività termolabile e cronolabile, detta *complementare*, che provoca la lisi di cellule che hanno assorbito anticorpi specifici (v. COMPLEMENTO). L'aggiunta di complemento (C) a cellule incubate con siero normale, fresco o riscaldato, non provoca lisi.

La reazione emolitica per la titolazione del C può essere usata per determinare se in una miscela di antigeni e anticorpi si formano complessi immuni capaci di fissare il C. La quantità di C fissato viene determinata titolando il C, col metodo delle emazie sensibilizzate, dopo averne aggiunta una quantità nota al sistema in cui si vuole rivelare la presenza di complessi immuni. Per una estesa trattazione dei componenti e delle caratteristiche del complemento, nonché della cosiddetta reazione di fissazione del complemento, si rinvia alla voce COMPLEMENTO. Per le funzioni *in vivo* del complemento, v. IMMUNODEFICIENZE, deficit del sistema complementare.

IPERSENSIBILITÀ

Nel 1902 Portier e Richet osservarono che mentre la prima iniezione endovenosa di un estratto di tentacoli di anemoni di mare a un gruppo di cani non provocava alcun disturbo, una seconda iniezione dello stesso materiale praticata alcune settimane più tardi scatenava entro pochi minuti la comparsa di sintomi violenti, che spesso erano seguiti da morte degli animali. I disturbi erano caratterizzati da dispnea, vomito e perdita di feci e urina. L'esame autopsico rivelava enfisema polmonare e congestione del fegato e intestino. Secondo Portier e Richet la prima iniezione di antigene aveva indotto, anziché uno stato di i. o *profilassi*, uno stato di ipersensibilità o *anafilassi* con aumentata reattività dell'organismo allo stimolo antigenico.

Nel 1906 von Pirquet coniò il termine *allergia* per designare un'alterata reattività all'antigene indotta da una precedente esposizione dell'organismo allo stesso antigene o ad un antigene crossreagente. Oggi *allergia* è diventata sinonimo di *ipersensibilità* ed è riferita a stati di alterata, ma nel senso limitato di eccessiva, reattività.

Le reazioni patologiche scatenate dalla seconda somministrazione di antigene sono denominate *risposte allergiche* o di *ipersensibilità*. L'antigene prende il nome di *allergene* e si distingue in *induttore* o *sensibilizzante* e *scatenante*.

La risposta allergica può essere immediata (pochi min) o ritardata (alcune h o giorni) a seconda del tempo che intercorre fra l'introduzione dell'antigene scatenante e il manifestarsi della reazione. Tuttavia i due tipi di reazione sono distinti per il meccanismo piuttosto che per il tempo di insorgenza. Le reazioni di *tipo immediato* spesso compaiono velocemente e sono dovute ad anticorpi umorali; le reazioni di *tipo ritardato* hanno in genere un tempo di latenza più lungo e non dipendono da anticorpi ma dalla partecipazione di cellule sensibilizzate. La tab. XII presenta i principali stati allergici di tipo immediato e ritardato.

TAB. XII STATI D'IPERSENSIBILITÀ

Tipo immediato	Tipo ritardato
anafilassi fenomeno di Arthus malattia da siero	allergia batterica allergia da contatto allergia da trapianto incompatibile

V. anche: ALLERGIA (I, 1290); ANAFILASSI (I, 1591); ARTHUS, REAZIONE DI (II, 1019); IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA; IPERSENSIBILITÀ; SIERO, MALATTIA DA.

TOLLERANZA IMMUNITARIA

La tolleranza è una condizione indotta dall'antigene nella quale la reattività di una popolazione di linfociti verso lo stesso antigene è stata ridotta o abolita. Questa definizione tiene conto di una grande quantità di osservazioni che hanno fatto seguito alla scoperta della tolleranza naturale.

Nel 1945 R. D. Owen dimostrò che spesso vitelli gemelli dizigotici, a causa di uno scambio prenatale di cellule staminali, possiedono ciascuno una miscela di eritrociti, i propri e quelli del gemello. Lo scambio di cellule staminali attraverso la circolazione placentare con-

sente l'instaurarsi di uno stato di chimerismo in cui vengono tollerati eritrociti che, se iniettati in età adulta a un gemello con cui non è avvenuto lo scambio di sangue placentare, sarebbero prontamente eliminati da una risposta immunitaria. La scoperta di Owen della tolleranza immunitaria associata al chimerismo naturale indusse Burnet e Fenner a teorizzare che l'esposizione del sistema immunitario di un animale, durante lo sviluppo embrionario a un antigene, può diminuire o abolire la capacità di risposta immunitaria contro lo stesso antigene in età adulta. Così viene spiegata anche la tolleranza verso antigeni propri dell'organismo, cioè l'*horror auto-toxicus* di Ehrlich.

Gli esperimenti di Billingham, Brent, Medawar dimostrarono che la tolleranza verso antigeni della istocompatibilità (v.) può essere indotta dall'iniezione di cellule linfoidi vive in feti o neonati.

Così, topi di ceppo A, iniettati alla nascita con splenociti di ceppo CBA, accettano, in età adulta, un trapianto di cute CBA e rigettano la cute di un altro ceppo diverso da CBA. L'attecchimento della cute CBA dimostra che le cellule linfoidi inoculate alla nascita possiedono tutti gli antigeni della cute. La persistenza di antigeni CBA nei tessuti linfoidi di A tollerante suggerisce che le cellule CBA iniettate alla nascita sopravvivono per tutto il periodo della tolleranza. L'induzione della tolleranza ai trapianti è più facile se donatore e ricevente differiscono poco per gli antigeni della istocompatibilità. Il topo A tollerante, se iniettato con cellule linfoidi A normali e preimmunizzate contro CBA, diventa capace di rigettare il trapianto CBA. Questo dimostra sia che l'animale tollerante può adottare una popolazione di cellule immunologicamente competenti consentendo l'effettuarsi di una reazione di rigetto, sia che l'antigenicità del trapianto non è modificata dall'attecchimento prolungato in un ambiente allogenico.

È stato successivamente dimostrato che è possibile indurre la tolleranza verso trapianti incompatibili anche in animali adulti. Per questo è necessario esporre il sistema immunitario a grandi quantità di antigene per lunghi periodi. Si può realizzare questa condizione sia praticando numerose iniezioni di cellule allogeniche sia unendo donatore e ricevente in parabiosi.

La tolleranza può essere indotta anche verso antigeni solubili.

Così, conigli iniettati con BSA alla nascita diventano incapaci di produrre anticorpi contro questo antigene in età adulta. Questo tipo di tolleranza può essere indotto anche nell'adulto. Infatti, se si iniettano ripetutamente topi adulti con varie dosi di BSA in soluzione e quindi si esamina la risposta contro lo stesso antigene somministrato in adiuvante completo di Freund, si osserva tolleranza dopo dosi molto piccole di BSA (1-10 µg); sensibilizzazione dopo dosi intermedie (10 µg-1 mg); tolleranza dopo grandi dosi (1-10 mg).

Quindi, esistono una bassa zona e un'alta zona tollerogena di antigene. Secondo Mitchison, quando i linfociti incontrano l'antigene possono diventare tolleranti o immuni. Il risultato dipende dalla natura e concentrazione dell'antigene e dalla partecipazione dei macrofagi. Infatti, antigeni in forma solubile sono più « tollerogeni » perché raggiungono direttamente i linfociti; se sono in forma aggregata vengono fagocitati dai macrofagi che li modificano rendendoli più « immunogenici ». Dosi subimmunogeniche di antigene paralizzano la maggior parte dei linfociti specifici mentre una piccola parte diventa immune. Questa sottopopolazione di linfociti immuni ha una soglia tollerogena molto alta e quindi non può essere paralizzata che da dosi di antigene molto maggiori. Per elevate concentrazioni di antigene, la mag-

gior parte dei linfociti specifici diventa tollerante e solo alcuni sono immunizzati. Se la dose di antigene aumenta ulteriormente anche le cellule immunizzate diventano tolleranti e la produzione di anticorpi cessa. Dosi immunizzanti di antigene, insufficienti per paralizzare le cellule immunizzate, inducono produzione di alti livelli di anticorpi.

Non c'è differenza sostanziale fra tolleranza indotta in neonati e in adulti. È più facile indurre la tolleranza nei neonati perché hanno un minor numero di linfociti e il processo competitivo di formazione degli anticorpi è meno esteso. Il trattamento di animali adulti con ciclofosfamide o raggi X, che inibiscono la sintesi di anticorpi, permette l'induzione della tolleranza con le stesse dosi di antigene che sono adeguate per il neonato.

I linfociti T sono sensibili a piccole dosi tollerogene di antigene, mentre grandi dosi di antigene paralizzano i linfociti sia T che B. La tolleranza delle cellule T si instaura rapidamente e si mantiene per lungo tempo; quella delle cellule B insorge più lentamente e decade più velocemente. Con antigeni timoindipendenti, come alcuni polisaccaridi, si può indurre tolleranza solo delle cellule B: col polisaccaride SIII del pneumococco la tolleranza dura finché è presente l'antigene, col polifruttoso o levano la tolleranza persiste anche dopo avere allontanato l'antigene.

La tolleranza può essere eliminata dall'iniezione di antigeni crossreagenti con l'antigene tollerogeno. Il meccanismo proposto potrebbe spiegare l'insorgenza di reazioni immunitarie contro antigeni propri dell'organismo verso i quali esista una tolleranza naturale delle cellule T.

Sperimentalmente, la tolleranza a BSA può essere perduta se si inietta BSA coniugato con apteni. Poiché la sintesi di anticorpi anti-BSA richiede la cooperazione di cellule T e B, è sufficiente che soltanto le cellule T siano tolleranti perché le cellule B non rispondano contro BSA. La coniugazione con apteni introduce nella molecola di BSA nuovi determinanti verso i quali esistono nell'animale tollerante cellule T reattive, cioè non paralizzate da BSA nativo. Quindi, l'iniezione del coniugato nell'animale tollerante a BSA stimola queste cellule T a cooperare con le cellule B reattive verso i determinanti di BSA nativo, così che la tolleranza viene perduta. La tolleranza a BSA indotta da alte dosi di antigene, che paralizzano i linfociti sia T che B, non viene abolita dall'iniezione di antigeni crossreagenti con BSA.

V. anche: IMMUNOTOLLERANZA.

AUTOIMMUNITÀ

Tipiche forme di alterata reattività immunitaria sono le risposte umorali o cellulari del sistema immunitario contro antigeni propri dell'organismo. Queste forme di autoallergia, che impropriamente ma più comunemente sono denominate di autoimmunità, insorgono in contrasto col principio dell'*horror autotoxicus* di Ehrlich o della tolleranza verso gli antigeni *self* di Burnet e sono responsabili di malattie dette autoimmunitarie.

Le malattie autoimmunitarie presentano lesioni specifiche di organo (forme organospecifiche), o disseminate in vari tessuti (forme sistemiche), o localizzate prevalentemente ma non esclusivamente in un organo (forme miste). La tab. XIII, elenca le principali malattie autoimmunitarie, raggruppate secondo il grado di localizzazione.

Le lesioni di diverse forme autoimmunitarie, soprattutto quelle appartenenti allo stesso gruppo, sono spesso associate nello stesso individuo. Infatti, pazienti con tireotossicosi o con tiroidite di Hashimoto sono frequentemente affetti da anemia perniciosa e possiedono, oltre ad

TAB. XIII AUTOALLERGIE

Malattia	Antigene
<i>Sistemiche</i>	
lupus eritematoso sistemico	DNA
artrite reumatoide	IgG
sclerodermia	nuclei
<i>Organo-specifiche</i>	
tiroidite di Hashimoto	tireoglobulina
tireotossicosi	cellule tiroidee
anemia perniciosa	fattore intrinseco
morbo di Addison	cellule surrenomidollari
encefalomielite allergica	mielina del S.N.C.
aspermato-genesi	spermatozoi
<i>Miste</i>	
sindrome di Goodpasture	membrana basale dei glomeruli
colite ulcerosa	lipopolisaccaride del colon e di <i>E. coli</i>
uveite facogena	crystallino
oftalmia simpatica	uvea
penfigo	membrana basale della cute
miastenia	fibre muscolari scheletriche e cardiache; cellule mioidi del timo; recettori per l'acetilcolina
anemia emolitica acquisita	eritrociti
porpora trombocitopenica idiopatica	piastrine
cirrosi biliare primaria	epitelio dei dotti biliari; mitocondri
sindrome di Sjögren	cellule dei dotti salivari; mitocondri; nuclei

anticorpi antitiroide, anche anticorpi antistomaco. Si tratta di due popolazioni di anticorpi diretti contro antigeni non identici (non crossreagenti). Anche anticorpi antinucleo e antimmunoglobuline sono spesso associati nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide.

Le malattie autoimmunitarie sono distribuite secondo una predisposizione familiare. L'esistenza di un controllo genetico è anche suggerita dall'insorgenza spontanea di alcune malattie in ceppi *inbred* di animali, come l'alta incidenza di tiroidite nel pollo obeso e di anemia emolitica nel topo NZB.

L'incidenza di autoanticorpi nella popolazione umana aumenta con l'età fino verso 60-70 anni. A questa età, anticorpi antitiroide sono presenti nel siero di ca. il 10% degli individui, mentre anticorpi antinucleo si riscontrano nel 20% dei casi esaminati.

Sono stati prospettati numerosi meccanismi secondo i quali si può instaurare uno stato di autoallergia.

Dissequestro di autoantigeni

Si pensa che durante l'ontogenesi antigeni del cristallino, del S.N.C., della tiroide e dei testicoli siano anatomicamente sequestrati così da non poter raggiungere il sistema immunitario in sviluppo e indurre, analogamente ad altri autoantigeni non sequestrati, la tolleranza immunitaria. Pertanto, in periodi successivi, ogni causa che provochi l'immissione in circolo di autoantigeni sequestrati, come traumi e infezioni, potrebbe favorire la formazione di anticorpi. Benché questo meccanismo sia stato documentato per la produzione di autoanticorpi antispermatozoi (traumi del testicolo), e antitessuto cardiaco (infarto del miocardio), tuttavia, in molte circostanze, l'iniezione di estratto non alterato dell'organo bersaglio non

stimola la formazione di autoanticorpi organospecifici. Nel caso della tiroide è stato visto che la tireoglobulina non è completamente sequestrata nella ghiandola ma normalmente diffonde in piccola quantità nelle vie linfatiche e quindi nel sangue dove si trova in concentrazione molto bassa. Questa concentrazione potrebbe indurre tolleranza immunitaria, analoga alla tolleranza da piccole dosi di antigene, soltanto nelle cellule T, senza modificare la normale reattività delle cellule B. Poiché la tireoglobulina possiede pochi determinanti antigenici, la sua immunogenicità è insufficiente a stimolare le cellule II e richiede la cooperazione delle cellule T. Così, nell'individuo normale, la tolleranza delle cellule T impedirebbe la formazione di anticorpi antitireoglobulina. In conclusione, anche per gli autoantigeni considerati sequestrati, lo stato di autoallergia potrebbe in molti casi risultare da perdita della tolleranza naturale piuttosto che dal loro dissequestro.

Perdita della tolleranza

La tolleranza naturale agli autoantigeni potrebbe essere abolita se cambiamenti molecolari dell'antigene risultassero nella comparsa di nuovi determinanti. Nell'animale l'iniezione di frammenti proteolitici di tireoglobulina autologa induce formazione di autoanticorpi. Il trattamento enzimatico potrebbe esporre nuovi determinanti i quali, fungendo da nuovo *carrier* e combinandosi con cellule T specifiche, faciliterebbe la stimolazione di quelle cellule II che hanno conservato una normale reattività per gli altri determinanti della tireoglobulina. Tuttavia non si sa se nell'uomo un'eccessiva attività proteolitica lisosomale sia responsabile della tiroidite autoimmune.

L'incorporazione in adiuvante completo di Freund rende antigeniche numerose proteine autologhe. Anche l'interfaccia acqua-olio potrebbe alterare la configurazione della componente *carrier* della molecola.

L'iniezione di antigeni crossreagenti coi normali costituenti dell'organismo può provocare la comparsa di autoanticorpi, probabilmente con lo stesso meccanismo di perdita della tolleranza. L'iniezione di vaccino rabbico contenente cervello di coniglio può indurre un'encefalomielite dell'uomo. Nel reumatismo articolare anticorpi prodotti contro lo streptococco possono reagire col tessuto cardiaco. Nel siero di individui affetti da colite ulcerosa si trovano anticorpi che reagiscono con *Escherichia coli*.

Cloni proibiti

Secondo Burnet, mutazioni somatiche o infezioni virali potrebbero dare origine a linfociti mutanti, sprovvisti di alcuni antigeni originali. Questi mutanti possono proliferare e reagire contro cellule bersaglio riconoscibili per differenze antigeniche.

Gli organi bersaglio nelle malattie autoimmunitarie sono spesso infiltrati dalle cellule mononucleate. Questo suggerisce che reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato possono avere un ruolo importante nella patogenesi di queste malattie. Linfociti di pazienti con colite ulcerosa possono uccidere cellule di colon coltivate *in vitro*. Tuttavia simili esperimenti con linfociti di individui con tiroidite di Hashimoto e cellule di tiroide hanno dato risultati negativi. Il ruolo dell'ipersensibilità di tipo ritardato nelle forme autoallergiche non è ancora chiaramente dimostrato nell'uomo. Negli animali, invece, alcune forme sono sicuramente dovute a questo tipo d'ipersensibilità. Infatti, l'encefalomielite allergica sperimentale è caratterizzata da una reazione di tipo ritardato all'iniezione intradermica di mielina, dalla possibilità di trasferire la malattia mediante cellule anziché anticorpi e dall'indipendenza della gravità delle lesioni dal tasso di anticorpi antimielina nel siero.

Per una più ampia trattazione dell'argomento, v. MALATTIE AUTOIMMUNI (e relativo quadro sistematico).

ALTERAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Alcune disfunzioni del sistema immunitario, considerate come specifiche, comportano alterazioni della produzione di Ig o dell'i. cellulare; altre, non-specifiche, risultano da un difetto della fagocitosi. Tutte queste af-

fezioni sono caratterizzate da diminuita resistenza alle infezioni.

I difetti della fagocitosi (v.) sono classificati in deficienze quantitative e qualitative. Spesso si tratta di rare affezioni congenite, riconoscibili nell'infanzia.

Le deficienze quantitative comprendono: 1) Neutropenia congenita, di cui si conosce un'agranulocitosi infantile (ereditata come carattere recessivo e spesso mortale) e una granulocitopenia cronica benigna (ereditata come carattere dominante). 2) Neutropenia acquisita, dovuta a tossici, radiazioni o tumori, che producono aplasia midollare. 3) Deficienze quantitative del sistema reticoloendoteliale, risultanti da invasioni tumorali della milza o da splenectomia.

Le principali deficienze qualitative della fagocitosi sono: 1) Granulomatosi cronica, legata al sesso, caratterizzata dall'incapacità dei neutrofili a uccidere i batteri fagocitati. 2) Sindrome di Chediak-Higashi, caratterizzata da anomalia degli organelli cellulari e in particolare dei lisosomi.

Le disfunzioni specifiche del sistema immunitario, con alterata i. cellulare o umorale, si distinguono in alterazioni immunitarie con o senza deficienza timica.

Disordini con deficienza timica sono: 1) *Disgenesia reticolare*, caratterizzata dall'assenza di linfociti dei tessuti linfatici centrali e periferici, e assenza di ogni forma di i. specifica, dovuta a blocco della differenziazione delle cellule staminali. 2) *Agammaglobulinemia alinfocitaria (tipo svizzero)*, determinata da un gene recessivo autosomico, che blocca la differenziazione dei precursori linfoidi; consiste nella deficienza di linfociti T e II con conseguente riduzione dell'i. cellulare e umorale. 3) *Sindrome di Di George*, dovuta a mancata formazione degli organi derivanti dalla III e IV tasca faringea e caratterizzata da aplasia del timo e delle paratiroidi, assenza di linfociti T e aplasia delle aree linfatiche timodipendenti, e mancanza di reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato; normale il numero di linfociti B e il tasso di Ig. 4) *Sindrome di Nezelof*, è un'aplasia timica la quale, contrariamente alla sindrome di Di George che non è ereditaria, è determinata da un gene recessivo autosomico che blocca l'organogenesi del timo in una fase più tardiva senza compromissione delle paratiroidi. L'assenza di linfociti T determina lo stesso difetto immunitario della sindrome di Di George.

Disordini senza deficienza timica sono: 1) *Agammaglobulinemia tipo Bruton*, dovuta a un gene recessivo del cromosoma X, è caratterizzata dalla mancanza di cellule B, di plasmacellule e di Ig. 2) *Agammaglobulinemia acquisita*, colpisce gli adulti e si manifesta come deficienza prevalente dei linfociti B con diminuzione delle Ig di tutte le classi. La forma primaria è ad etiologia ignota, mentre la forma secondaria spesso risulta da infezione tumorale del tessuto linfatico. 3) *Disagammaglobulinemie*, sono forme congenite o acquisite che colpiscono generalmente i maschi, caratterizzate da deficienza selettiva di Ig di una classe; a volte sono associate ad altre anomalie, come la trombocitopenia (sindrome di Wiskott-Aldrich).

Alcune alterazioni del sistema immunitario comportano un'eccessiva produzione di IgG, dovuta alla proliferazione abnorme di un clone di plasmacellule o linfociti. Queste affezioni colpiscono l'età adulta e sono denominate *gammopatie monoclonali*. 1) *Mieloma multiplo*, si tratta di una proliferazione plasmacellulare di tipo maligno che coinvolge il sistema scheletrico, midollo osseo, reni e sistema nervoso. Nella grande maggioranza dei casi, nel plasma del paziente si osserva un elevato aumento delle proteine, fino a 100 mg/ml o più, con predominanza

di una singola classe di Ig, di tipo κ o λ . In ca. il 30% dei casi, l'aumento di concentrazione di una classe è accompagnato dall'escrezione urinaria di grandi quantità di proteine di Bence Jones dello stesso tipo della Ig mielomatosa. Le proteine di Bence Jones sono dimeri delle catene L, i quali, quando l'urina a pH 5 viene riscaldata, precipitano a 45-60 °C, si ridisciolgono all'ebollizione e riprecipitano con il raffreddamento. In ca. il 20% dei casi, la presenza di proteine di Bence Jones rappresenta l'unica alterazione proteica del mielomatoso. Si conoscono rari casi di biconalità, IgG e IgM, IgG e IgA, di grande interesse perché in ciascun caso le proteine delle due classi hanno lo stesso idiotipo. Negli individui mielomatosi si ha difetto di produzione delle Ig delle altre classi. Anche la classe mielomatosa contiene una ridotta quantità di Ig normali, cioè di anticorpi naturali o artificiali specifici per certi antigeni. Ne risulta un deficiente stato di immunità. Anche nell'uomo, così come nel topo, alcune Ig mielomatose sono state riconosciute come anticorpi di struttura normale, molto omogenei e specifici per un determinato antigene. 2) *Macroglobulinemia*. La macroglobulinemia di Waldenström è caratterizzata dalla presenza nel plasma di elevate quantità di IgM, senza notevole diminuzione delle altre classi o comparsa di proteine di Bence Jones e senza un sensibile aumento della suscettibilità alle infezioni. L'eccesso di IgM provoca aumento della viscosità del plasma con agglutinazione delle emazie, trombosi ed emorragie nelle mucose e nel sistema nervoso. Secondo alcuni si tratta di una variante di mieloma plasmacellulare, secondo altri di linfosarcoma caratterizzato da iperplasia linfocitaria monoclonale nel midollo osseo, linfonodi e milza. 3) *Malattia da catene H*, è un'ipogammaglobulinemia con aumentata suscettibilità alle infezioni, caratterizzata dalla presenza nel plasma e nelle urine di elevate quantità di frammenti di catene H, simili a Fc, spesso della classe IgG, più raramente IgA o IgM. Il quadro anatomopatologico varia dal reticolosarcoma al linfoma, con proliferazione di plasmacellule e linfociti nei tessuti linfatici.

Per una più ampia trattazione dell'argomento v. IMMUNODEFICIENZE; CATENE PESANTI, MALATTIA DA; MACROGLOBULINEMIE; PLASMOCTOMA.

IMMUNOLOGIA DEI TUMORI

Stati di deficienza immunitaria favoriscono l'insorgenza di tumori. Infatti sono stati documentati sia un aumento dell'incidenza di tumori in individui sottoposti a trattamento immunosoppressivo perché portatori di trapianto allogenico, sia una diminuzione dell'invasività del tumore a seguito della sospensione del trattamento immunosoppressivo.

È stato dimostrato che esistono antigeni tumorespecifici. Infatti un tumore indotto chimicamente in un topo e trapiantato a un altro topo può essere rigettato anche se il ricevente accetta un trapianto di cute normale dallo stesso donatore in cui si è sviluppato il tumore.

Tumori indotti da virus hanno antigeni specifici comuni a tutti i tumori indotti dallo stesso virus anche se in specie animali diverse. Questi antigeni sono attribuiti alla trascrizione del virus integrato nel genoma della cellula infettata. Tumori indotti da agenti chimici diversi hanno antigeni specifici diversi. Anche tumori indotti dallo stesso agente chimico in individui diversi hanno antigeni specifici diversi. Questa netta distinzione fra antigeni tumorali indotti da agenti virali e chimici trova qualche eccezione in tumori aventi antigeni unici oltre che comuni benché indotti da virus, e in tumori con antigeni comuni benché indotti da sostanze chimiche. Non si

esclude, infatti, la possibilità che agenti chimici possano agire attivando virus latenti.

Dallo sdifferenziamento di cellule normali possono originare cellule tumorali prive di alcuni antigeni normali. D'altra parte, in alcuni tumori, come il carcinoma del colon, possono comparire antigeni specifici assenti nel colon normale ma presenti nell'epitelio dell'intestino fetale. Queste modulazioni di antigeni sono attribuite a fenomeni di repressione e derepressione genica.

Il rigetto di tumori solidi e di molti tumori a cellule disperse è dovuto a reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato. Linfociti di un animale sensibilizzato dal tumore possono inibire anche *in vitro* la crescita di colonie di cellule tumorali. Per quanto riguarda il ruolo degli anticorpi umorali nel rigetto dei tumori, non vi è dubbio che esistono anticorpi citotossici, capaci di fissare il complemento e di uccidere le cellule tumorali. Tuttavia è stata dimostrata l'esistenza di anticorpi facilitanti la crescita del tumore. L'azione protettiva di questi anticorpi sembra dovuta alla loro capacità di bloccare i determinanti antigenici del tumore. Il mascheramento dei determinanti potrebbe infatti prevenire la sensibilizzazione dei linfociti oppure impedire che i linfociti sensibilizzati riconoscano le cellule tumorali. In generale gli anticorpi facilitanti sono presenti nel plasma di individui in cui persiste il tumore e assenti in individui che hanno rigettato il tumore. Il destino di un tumore sembra quindi dipendere, almeno in parte, dall'azione antagonista di linfociti sensibilizzati e anticorpi facilitanti.

Oltre ai meccanismi immunologici che possono provocare l'uccisione delle cellule tumorali, bisogna ricordare il fenomeno dell'inibizione allogenica che, benché di natura non immunologica, potrebbe avere un ruolo importante nel rigetto dei tumori. È stato osservato *in vitro* che cellule tumorali agglutinate da fitoemagglutina con linfociti allogenici non sono capaci di crescere. Se si sostituiscono i linfociti con altre cellule tumorali pure allogeniche, ambedue i tumori non crescono, mentre una miscelazione di cellule singeniche è compatibile con la crescita. L'inibizione allogenica sembra quindi risultare dal contatto di cellule aventi antigeni di membrana diversi. È possibile che *in vivo* i linfociti sensibilizzati assicurino, come la fitoemagglutina *in vitro*, il contatto fra superfici cellulari del tumore e quelle, antigenicamente diverse, dell'ospite.

Per una più ampia trattazione sull'immunologia dei tumori, v. la voce TUMORI.

Bibliografia

- Amos B. ed., *Progress in Immunology*, 1971, Academic Press, New York.
Antibodies, in *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1967, 37.
 Boyd W. C., *Fundamentals of Immunology*, 1966, Wiley, London.
 Carpenter P. L., *Immunology and Serology*, 1965, Saunders, Philadelphia.
 Davis B. D., Bulbecco R. et al., *Principles of Microbiology and Immunology*, 1974, Harper, New York.
 Doria G., *Immunologia*, 1978, Piccin, Padova.
 Dorrington K. J., Mihaesco C., *Immunochimistry*, 1970, 7, 651.
 Eisen H. N., *Immunologia*, 1977, Piccin, Padova.
 Feinstein A., Munn E. A., *Nature*, 1969, 224, 1307.
 Feldmann M., Nossal G. J. V., *Transplant. Rev.*, 1972, 13, 19.
 Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, Blackwell, Oxford.
 Good R. A., Fisher D. W., *Immunobiologia*, 1974, Zanichelli, Bologna.
 Humphrey J. H., White R. G., *Immunology for Students of Medicine*, 1970, Blackwell, Oxford.
 Irvine W. J. ed., *Medical Immunology*, 1978, Blackwell, Oxford.
 Kabat E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochimistry*, 1976, Holt, Rinehart & Winston, New York.
 Kabat E. A., Mayer M., *Experimental Immunochimistry*, 1961, Thomas, Springfield.

- Park B. H., Good R. A., *Principi di immunobiologia moderna generale e clinica*, 1977, Piccin, Padova.
- Parkhouse R. M. E., Askonas B. A., Dourmashkin R. R., *Immunology*, 1970, 18, 575.
- Porter R. R., *Sci. Am.*, 1967, October, 84.
- Putnam F. W. et al., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1967, 32, 9.
- Raff M. C., De Petris S., *Fed. Proc.*, 1973, 1, 49.
- Roitt I., *Essential Immunology*, 1977, Blackwell, Oxford.
- Talmage D. W. et al., *J. Immunol.*, 1951, 67, 243.
- Weir D. M. ed., *Handbook of Experimental Immunology*, 1977, Blackwell, Oxford.
- Weiss L., *The Cells and Tissues of the Immune System. Structure, Function, Interactions*, 1972, Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
- Williams C. A., Chase M. W., *Methods in Immunology and Immunochemistry*, 1967 e segg., Academic Press, New York.
- Wood W. B., Smith M. R., Watson B., *J. Exp. Med.*, 1946, 84, 387.

GINO DORIA

IMMUNOADERENZA

f. immune-adherence. - *i. Immune adherence.* - *T. Immun-adhärenz.* - *s. Immunoadherencia.*

Il termine immunoaderenza [IA], coniato nel 1953 da Nelson, si riferiva originariamente all'adesione di *Treponema pallidum* ricoperti da anticorpi e complemento (C) a globuli rossi umani. Più estensivamente, oggi si intende per IA l'adesione di complessi antigene-anticorpo-C alla superficie di globuli rossi di primati, umani e non-umani, o alle piastrine di molti non-primati, quali cavia, coniglio, topo, etc. I globuli rossi e le piastrine, che non hanno subito alcun trattamento preliminare, fungono da *particelle indicatrici*. Il fenomeno si attua con una grande varietà di antigeni particolati (batteri, rickettsie, leptospire, virus) e anche con antigeni solubili (ad es., ovalbumina).

Occorre specificare che l'IA viene simulata da altre reazioni, e specialmente dalla 1) adesione-acida e dalla 2) aggregazione mista C-dipendente. Si tratta, rispettivamente, dell'adesione di batteri a globuli rossi che ha luogo in terreno acido (pH 5-5,5) con emazie di qualsiasi specie, primati e non-primati, e della congregazione di due complessi antigene-anticorpo in presenza di C.

Perché si manifesti il fenomeno dell'IA, è necessario che gli antigeni vengano sensibilizzati, ossia ricoperti da anticorpi umorali naturali o immuni capaci di fissare il complemento, che è come dire da immunoglobuline appartenenti alle classi M o G (IgM, IgG). Infatti la presenza di C è indispensabile per l'attuazione del fenomeno, come è dimostrato dal fatto che siero inattivato al calore, o dal quale il C sia stato rimosso per adsorbimento con un complesso eterologo antigene-anticorpo, non è più capace di indurre l'IA di un antigene sensibilizzato con anticorpi specifici.

Dei fattori del complemento, C3 è quello quasi esclusivamente implicato nell'IA, benché anche C4, se presente in quantità sufficiente, possa mediare tale reazione.

L'esatta natura della reazione per la quale un complesso antigene-anticorpo-C si lega alle cellule indicatrici è tuttora ignota. Poiché la sua velocità dipende dalla temperatura, essendo minima a 0°C e massima a 37°C, è verosimile che la formazione del legame immunoadesivo sia un processo attivo, di probabile natura enzimatica. Si ammette che sulle membrane dei globuli rossi dei primati e su quella delle piastrine dei non-primati sia presente un recettore specifico per l'IA, forse costituito da un mucopeptide di superficie. Infatti le emazie umane perdono la capacità di fissare i complessi antigene-anticorpo-C se trattate con enzimi proteolitici, i quali distruggono i recettori di membrana. Inoltre, frammenti mucopeptidici ottenuti per digestione di globuli rossi umani appaiono idonei ad inibire *in vitro* il legame fra complessi antigene-anticorpo-C ed eritrociti.

Gli eritrociti umani di qualsiasi gruppo sanguigno sono indifferentemente utilizzabili come particelle indicatrici e solo eccezionalmente si trovano soggetti normali i cui globuli rossi sono incapaci di fissare i complessi antigene-anticorpo-C. Tuttavia occorre richiamare l'attenzione sul fatto che le emazie di soggetti con anemia emolitica autoimmune e setticemia stafilococcica, nonché quelle di alcuni individui sofferenti di febbri reumatiche e di tubercolosi, non sono idonee alle reazioni di IA, che in tali condizioni risultano negative.

La sensibilità della reazione di IA per la misura di anticorpi, antigeni e complemento è assai elevata. Si possono individuare fino a 0,005 oppure 0,002 µg di azoto anticorpale per ml di siero se si usano, rispettivamente, antigeni particolati oppure antigeni solubili. In alcuni casi il livello di sensibilità raggiunge gli 0,0005 µg di azoto anticorpale per ml di siero, ossia un valore dello stesso ordine di grandezza delle reazioni di emoagglutinazione passiva e dell'anafilassi cutanea passiva.

A differenza di quanto si osserva nelle classiche reazioni emolitiche per il complemento, nelle quali il siero fresco di cavia è molto attivo, mentre quello di altre specie, soprattutto d'uomo, è assai meno efficace e nelle quali inoltre l'attività emolitica, ad es. del C umano, non è proporzionale alla concentrazione del siero nella miscela di reazione, nella reazione di IA i sieri umano, di coniglio o di cavia si comportano da sorgenti di C del tutto paragonabili e l'attività del C risulta proporzionale alla concentrazione del siero nel mezzo di incubazione.

I titoli sono determinati arbitrariamente in base alla quantità di siero capace di dare il 50% del fenomeno di IA; in condizioni ottimali il titolo del siero umano è di ca. 4000 unità per ml. Si ritiene che variazioni dell'attività complementare del siero umano determinate da numerosi stati di malattia siano misurabili, per mezzo dell'IA, con velocità, semplicità e precisione maggiore di quella raggiungibile per mezzo delle tradizionali tecniche immunoemolitiche.

Il fenomeno dell'IA è osservabile direttamente al microscopio ottico; in caso di batteri, questi si vedono aderire ai globuli rossi, mentre in caso di antigeni solubili i globuli rossi appaiono agglutinati; se gli antigeni sono particolati e piuttosto voluminosi, il fenomeno può essere osservato anche in campo oscuro. In caso di antigeni submicroscopici (ad es. virus) si può ricorrere all'impiego di idonei marcatori.

Per es., i batteriofagi della serie T2 sono stati marcati con ³⁵S. In presenza di anticorpi e C il fago aderisce agli eritrociti umani e, dopo centrifugazione a bassa velocità, la radioattività viene ritrovata nel sedimento che contiene il complesso fago-anticorpo-C-cellula indicatrice. Altri marcatori più raramente usati sono le proteine colorate, come l'emocianina, che può essere impiegata come antigene.

Benché l'IA si sia dimostrata utile, ad es., per la rapida e facile individuazione di anticorpi nel sangue di soggetti affetti da sifilide e da leptospirosi, per la misura accurata e sensibile dell'attività complementare nel siero umano, per la dimostrazione dell'antigenicità della cuticola dei nematodi e la misura degli anticorpi relativi nel siero ad elevate diluizioni, bisogna dire che questa tecnica non è entrata nell'uso comune della diagnostica sierologica.

V. anche: EMOAGGLUTINAZIONE, immunocitoaderenza (V, 1341).

Bibliografia

- Freedman S. O., *Clinical Immunology*, 1971, Harper & Row, New York.
- Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 3 ed., Blackwell, Oxford, London.

Nelson D. S., *Adv. Immunol.*, 1963, 3, 131.
Nelson D. S., *Immune adherence*, in *Ciba Foundation Symposium on Complement*, 1965, Churchill, London, p. 222.
Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1977, Blackwell, Oxford, Edinburgh.

ENRICO CLERICI

IMMUNOADSORBENTI

F. immuno-adsorbants. - I. immunoadsorbents. - T. Immun-adsorbenten. - S. immunoadsorberentes.

Si definisce immunoadsorbente un complesso costituito da una matrice insolubile legata stabilmente ad un dato antigene (o anticorpo), il quale mantiene inalterata la proprietà biologica specifica di combinarsi con il rispettivo anticorpo (o antigene). Notevole importanza ha assunto la preparazione degli i. per la separazione di anticorpi (o antigeni) con elevato grado di purezza e per l'applicazione nel campo dei dosaggi radioimmunologici e altre tecniche analitiche immunochimiche. Gli i. possono essere considerati, per metodologie di preparazione e di uso, come un particolare settore applicativo della «cromatografia di affinità».

Nella preparazione degli i. sono state usate diverse sostanze insolubili (ossidi di ferro e di alluminio, caolino, carbone, microsfere di vetro, collodione, cellulosa, lattice di polistirolo, etc.), aventi la capacità di adsorbire sulla loro superficie antigeni diversi o proteine anticorpali. Tuttavia gli i. ottenuti per semplice adsorbimento dell'antigene (o dell'anticorpo) su supporti insolubili, come anche le preparazioni ottenute tramite l'inclusione in gel di agar o di poliacrilamide, sono stati praticamente abbandonati in quanto si sono dimostrati notevolmente instabili, con scarse possibilità di una efficace rigenerazione e riutilizzazione.

I. più efficaci, più stabili e in particolare più resistenti durante le varie fasi della loro utilizzazione, sono stati ottenuti mediante la coniugazione di antigeni (o di anticorpi) a particolari supporti tramite legami chimici, in base alla reattività di determinati gruppi funzionali. Ad es., molti antigeni proteici (oppure le proteine anticorpali) possono essere coniugati, attraverso la formazione di legami diazoici, con cellulosa, aminocellulosa, *p*-amino-benzil-cellulosa, bromo-acetil-cellulosa, polistirene, poli-*p*-amino-stirene, etc.; mediante carbodiimidi idrosolubili si può ottenere coniugazione con carbossimetilcellulosa, mentre mediante dialdeidi si può avere complessazione intermolecolare degli antigeni proteici stessi.

La semplicità di preparazione, l'alta capacità selettiva di fissazione, il basso potere di adsorbimento aspecifico, la stabilità nel tempo per la loro riutilizzazione, sono condizioni determinanti per la preparazione degli i. Queste proprietà dipendono, oltre che dalla natura dell'antigene (o dell'anticorpo), dalle caratteristiche fisiche del supporto insolubile, dal numero dei gruppi reattivi presenti per unità del supporto, dalle condizioni ottimali del mezzo di reazione e dal rapporto tra quantità di antigene (o di anticorpo) e supporto insolubile. L'efficacia di un i., cioè la quantità di anticorpo (o di antigene) che può essere trattenuta da un corrispondente sistema immunoadsorbente, è pertanto strettamente dipendente dal numero di molecole biologicamente attive di antigene (o di anticorpo) che si sono potute insolubilizzare. Generalmente è possibile ottenere la fissazione di 10-50 mg di proteine per g di peso secco di supporto inerte. I. di particolare efficacia si ottengono con l'uso di supporti costituiti da particelle finemente disperse di cellulosa, o da *sepharose*, oppure con antigeni (o anti-

corpi) resi insolubili per complessazione intermolecolare in assenza di supporti.

A parte alcune applicazioni a scopi analitici, le metodiche di utilizzazione degli i. si identificano con le tecniche («su colonna» o «in sospensione») generalmente usate in «cromatografia di affinità». Con il metodo «su colonna», l'i. precedentemente separato viene introdotto, sospeso in adatta soluzione tampone, in una colonna per separazioni cromatografiche; dopo opportuni lavaggi viene fatta passare lentamente attraverso la colonna la soluzione di anticorpo (o di antigene) da isolare selettivamente; dopo accurato lavaggio per eliminare le componenti aspecifiche non fissate, il complesso antigene-anticorpo viene quindi dissociato facendo passare nella colonna soluzioni adeguate (generalmente soluzioni acide a pH 2,5 o soluzioni ad alta concentrazione di urea o di ioni caotropici); la soluzione contenente l'anticorpo (o l'antigene) eluita dalla colonna viene raccolta e opportunamente neutralizzata o dializzata e infine stabilizzata.

Nel metodo «in sospensione» l'i. è mescolato con la soluzione dell'anticorpo (o dell'antigene) in adatto recipiente e dopo un congruo periodo di contatto in agitazione l'i. è separato e lavato mediante ripetute centrifugazioni o filtrazioni, fino a completo allontanamento delle frazioni aspecifiche non fissate. La dissociazione è ottenuta aggiungendo al complesso insolubile, nello stesso recipiente, la soluzione dissociante ed agitando per 1-2 h; l'i. è poi allontanato mediante centrifugazione e sulla soluzione contenente l'anticorpo (o l'antigene) libero si opera come sopradetto per l'eluato della colonna.

Si può anche usare una combinazione dei due metodi utilizzando da prima il metodo «su colonna» per l'adsorbimento dell'anticorpo (o dell'antigene) all'i. e proseguendo successivamente come per il metodo «in sospensione».

L'i., dopo l'uso, può essere sottoposto a rigenerazione con opportuni trattamenti e riutilizzato più volte in base alle sue caratteristiche di stabilità.

Bibliografia

- Bogulaski R. C., Smith R. S., Mhatre N. S., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1972, 58, 1.
Fuchs S., Sela M., *Immunoadsorbents*, in Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunochimistry*, 1978, 3 ed., Blackwell, Oxford, p. 10.1.
Grandi C., Fontana A., *G. Ital. Chim. Clin.*, 1978, 3, 9.
Gurvich A. E., *The Use of Antigens on an Insoluble Support*, in Ackroyd J. F., *Immunological Methods*, 1964, Blackwell, Oxford, p. 113.
March S. C., Parikh I., Cuatrecasas P., *Anal. Biochem.*, 1974, 60, 149.
Nezlin R. S., *Biochemistry of Antibodies*, 1970, Plenum, New York, p. 42.
Porath J., Kristiansen T., *Biospecific Affinity Chromatography and Related Methods*, in Neurath H., Hill R. L., *The Proteins*, 1, 1975, Academic Press, New York, p. 95.
Robbins J. B., Schneerson R., *Methods Enzymol.*, 1974, 34, 703.
Rouslahti E., *Immunoadsorbents in Protein Purification*, 1976, Univ. Park Press, Baltimore.
Schenkman J., Bystry J. C., Uhr J. W., *J. Clin. Invest.*, 1971, 50, 1864.
Silman I. H., Katchalski E., *Ann. Rev. Biochem.*, 1966, 35, 873.
Sielos P., *Isolation of Specific Antibody from Complexes of Antigen and Antibody*, in Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1967, Blackwell, Oxford, p. 112.
Weetall H. H., *Immobilized Enzymes, Antigens, Antibodies, and Peptides. Preparation and Characterization*, 1975, Dekker, New York.
Wilchek M., Bocchini V., et al., *Biochemistry*, 1971, 10, 2828.
Williams C. A., Chase M. W., *Methods in Immunology and Immunochimistry*, 1, 1967, Academic Press, New York, p. 365.

SERGIO E. PIAZZI

IMMUNOCHEMICA

F. immunochimie. - I. immunochemistry. - T. Immunchemie. - S. inmunquímica.

SOMMARIO

Definizione e storia (col. 1445). - Antigeni (col. 1445). - Anticorpi (col. 1448). - Reazione antigene-anticorpo (col. 1452).

Definizione e storia

L'immunochimica è quella branca dell'immunologia che studia la chimica degli antigeni e degli anticorpi, nonché i meccanismi chimici dell'immunità.

Lo sviluppo dell'i., ha avuto inizio con gli studi di Landsteiner e di Heidelberger e delle loro rispettive scuole sulle basi chimiche della specificità antigenica. Dopo la scoperta, avvenuta sul finire degli anni trenta, ad opera di Tiselius e Pedersen in collaborazione con Heidelberger e Kabat, che gli anticorpi si trovavano nella frazione gammaglobulinica del siero, un ulteriore sviluppo dell'i. avveniva negli anni sessanta, determinato soprattutto dagli studi di Porter e coll. in Gran Bretagna e di Edelman e coll. negli U.S.A. sulla struttura molecolare delle immunoglobuline. Tali studi hanno permesso, negli anni recenti, la definizione della struttura molecolare delle varie classi di immunoglobuline, l'identificazione della sequenza aminoacidica completa di alcuni anticorpi, la descrizione della struttura tridimensionale del sito anticorpale, la scoperta delle regioni di ipervariabilità e del loro ruolo nella complementarità del sito. Inoltre, accanto a questi studi sulla struttura degli anticorpi, nuove conoscenze si sono accumulate sulla relazione tra la struttura molecolare degli antigeni e le loro proprietà immunologiche, immunogenicità e antigenicità.

Antigeni

La definizione di antigene è inevitabilmente circolare; una sostanza, infatti, viene generalmente definita antigene quando, in seguito ad introduzione naturale o artificiale in una specie di animali vertebrati, è in grado di provocare la sintesi di anticorpi che si combinano specificamente con le diverse aree sulla superficie dell'antigene stesso. Un antigene ha dunque due proprietà: a) l'*immunogenicità*, che è la capacità d'indurre la formazione dei corrispondenti anticorpi; b) l'*antigenicità*, che è la capacità di reagire specificamente con questi anticorpi. Questa distinzione è piuttosto importante perché una sostanza chimica semplice di basso p. m., quale ad es. il 2,4-dinitrofenolo, non è immunogenica ma reagisce specificamente con gli anticorpi indotti dall'inoculazione della stessa sostanza attaccata ad una macromolecola *carrier*, che in genere è una proteina. Landsteiner ha introdotto il termine *aptene* per descrivere queste sostanze. Le configurazioni specifiche riconosciute dai *siti di combinazione* o *paratopi* delle molecole anticorpali sulla superficie degli antigeni sono i *determinanti antigenici* o *epitopi*. In tal senso si possono considerare antigeni tutte quelle molecole che mostrano di possedere diversi determinanti antigenici o epitopi, mentre l'aptene corrisponde in genere ad un singolo determinante antigenico. La maggior parte delle macromolecole, sia naturali che di sintesi, quali proteine, polipeptidi, polisaccaridi, acidi nucleici, sono immunogeniche. Le proteine sono in genere più immunogeniche dei polisaccaridi e degli acidi nucleici. I lipidi non sono immunogenici a meno che non siano legati sotto forma di apteni. Le macromolecole, sulla cui superficie sono stati legati degli apteni, vengono comunemente denominate *antigeni artificiali*.

La capacità di una sostanza d'indurre una risposta immunitaria, ovvero l'immunogenicità, dipende da una serie di parametri diversi che interagiscono tra loro, di cui alcuni intrinseci all'antigene stesso (stato fisico, struttura chimica, dimensione e forma molecolare), altri invece di natura estrinseca all'antigene (specie e ceppo dell'animale inoculato, catabolismo dell'antigene, etc.). È oggi generalmente accettato che: a) la risposta ad un particolare determinante antigenico è sotto controllo genetico; b) l'induzione della risposta anticorpale avviene mediante l'interazione tra i determinanti antigenici e i recettori complementari specifici che si trovano sulla superficie del linfocito. In seguito a questa interazione il linfocito può rispondere sia negativamente, venendo paralizzato, sia positivamente, venendo stimolato a differenziarsi e a moltiplicarsi dando luogo alla produzione di anticorpi della stessa specificità di quella dei recettori immunoglobulinici; c) i linfociti T possono sopprimere i linfociti B, o, alternativamente, possono favorire la stimolazione dei linfociti B da parte dei determinanti antigenici. Esistono antigeni, detti timoindipendenti, per i quali l'intervento del linfocito T sembra avere importanza scarsa o nulla. Tali antigeni sono caratterizzati da ripetitività di uno stesso determinante antigenico lungo la loro molecola (un tipico esempio è dato dai polisaccaridi) e da scarsa metabolizzabilità da parte dell'ospite. Infine è importante notare che i siti anticorpali possono riconoscere i determinanti antigenici, ma esibiscono essi stessi dei determinanti antigenici, detti *idiotipi*, che permettono loro di essere riconosciuti dai siti di combinazione di altre molecole di anticorpi o di altri recettori immunoglobulinici. Questo meccanismo permette ai diversi linfociti di uno stesso individuo di comunicare tra loro e porta al concetto recentemente introdotto di un sistema immunitario quale rete funzionale di linfociti e di molecole di anticorpi. Ciò significa che i linfociti sono soggetti a continua stimolazione o soppressione da parte di altri linfociti e di molecole di anticorpi; gli antigeni estranei che penetrano nell'organismo modulano tale rete.

La specificità degli anticorpi indotti dall'inoculazione di un antigene è in genere di grado molto elevato. L'antigene reagirà in maniera selettiva solo con i corrispondenti anticorpi e non con altri anticorpi evocati da altri antigeni. Inoltre, una popolazione anticorpale che riconosce un certo determinante antigenico sulla superficie dell'antigene riconoscerà anche altri determinanti antigenici di struttura chimica e configurazione simile, ma l'affinità del legame sarà più bassa anche se i due determinanti differiscono tra loro solo per qualche minimo dettaglio.

Il meccanismo di tale discriminazione venne chiarito per la prima volta dai classici studi di Landsteiner basati sulla capacità di un antisiero contro una proteina coniugata con un aptene, ad es. una globulina arsanilata, a precipitare con altre proteine coniugate con lo stesso aptene, ad es. un'albmina arsanilata, ma non con l'albmina stessa. La reattività anticorpale dell'antisiero verso apteni diversi coniugati sulla proteina poté essere valutata paragonando le quantità di precipitato specifico ottenute con i vari coniugati; un esempio rappresentativo è indicato nella fig. 1.

Altre due reazioni vengono frequentemente impiegate per studiare l'effetto delle modificazioni della struttura chimica di un determinante antigenico sul suo legame con l'anticorpo, e precisamente la reazione d'inibizione aptenica e l'interazione diretta con l'aptene; in quest'ultimo caso è possibile effettuare una misura di affinità (fig. 2). In base a tutti questi studi è stato possi-


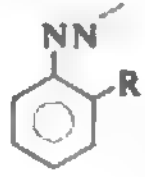
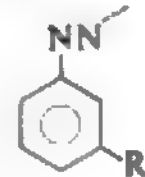
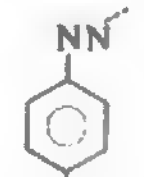
ANTISIEROANTI:			
sieroproteine di cavallo—NN—  —CH ₃			
ANTIGENI			
sieroproteine di pollo coniugate con			
	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
	R=CH ₃	+±	++
	R=Cl	+	++
	R=NO ₂	±	+±

Fig. 1. Reattività immunologica di anticorpi anti-*p*-azotoluidina con apteni di struttura simile; influenza della posizione e della struttura chimica dei radicali sostituenti (la reazione omologa è indicata in neretto). (Da Landsteiner e van der Scheer).

bile dimostrare che gli apteni che si legano più efficacemente con una data popolazione di molecole anticorpali sono quelli la cui struttura è simile a quella dei determinanti antigenici dell'immunogeno. In particolare, gli elementi strutturali che sono situati nella porzione distale o terminale del determinante antigenico hanno spesso il maggior peso nel determinare la specificità immunochimica; essi sono stati denominati *gruppi immunodominanti*. Un esempio particolarmente dimostrativo di gruppi immunodominanti è rappresentato dalle specificità immunochimiche dei gruppi sanguigni del sistema ABO (fig. 3). Tuttavia specificità anticorpali rivolte prevalentemente verso gruppi non terminali sono state dimostrate in alcuni casi, quali ad es. anticorpi antipolisaccaridici (lipopolisaccaride di *Salmonella*, destrano, etc.). La specificità anticorpale è comunque piuttosto elevata e paragonabile a quella degli enzimi; essa è in grado di distinguere ad es. due molecole che differiscono per la configurazione di un solo atomo di carbonio (ad es. glicosio e galattosio).

Anticorpi

La definizione di anticorpo si riferisce a quelle immunoglobuline che si formano in risposta ad un antigene e

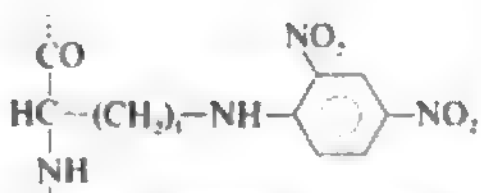
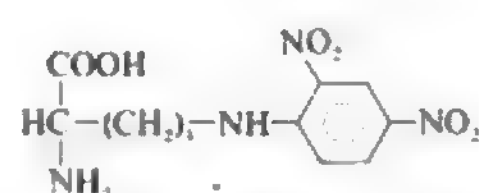
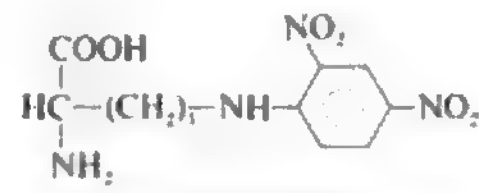
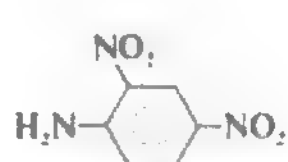
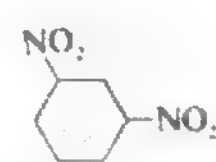
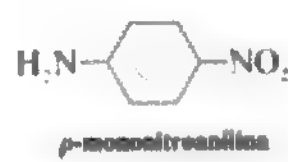
Anticorpo preparato contro	Aptene provato	Affinità media K _a , mole ⁻¹ litro x 10 ⁶
 gruppo 2,4-dinitrofenil-L-lisinoico (proteina coniugata con dinitrofenolo)	 ε-Dnp-L-lisina	200
	 δ-Dnp-L-ornitina	80
	 2,4-dinitroanilina	20
	 m-dinitrobenzene	8
	 p-mononitroanilina	0.5

Fig. 2. Specificità di reazioni aptene-anticorpo. Dipendenza dell'affinità dalla struttura dell'aptene; gli apteni la cui struttura è più simile a quella del gruppo aptenico dell'immunogeno si legano più fortemente. (Da Eisen e Siskind).

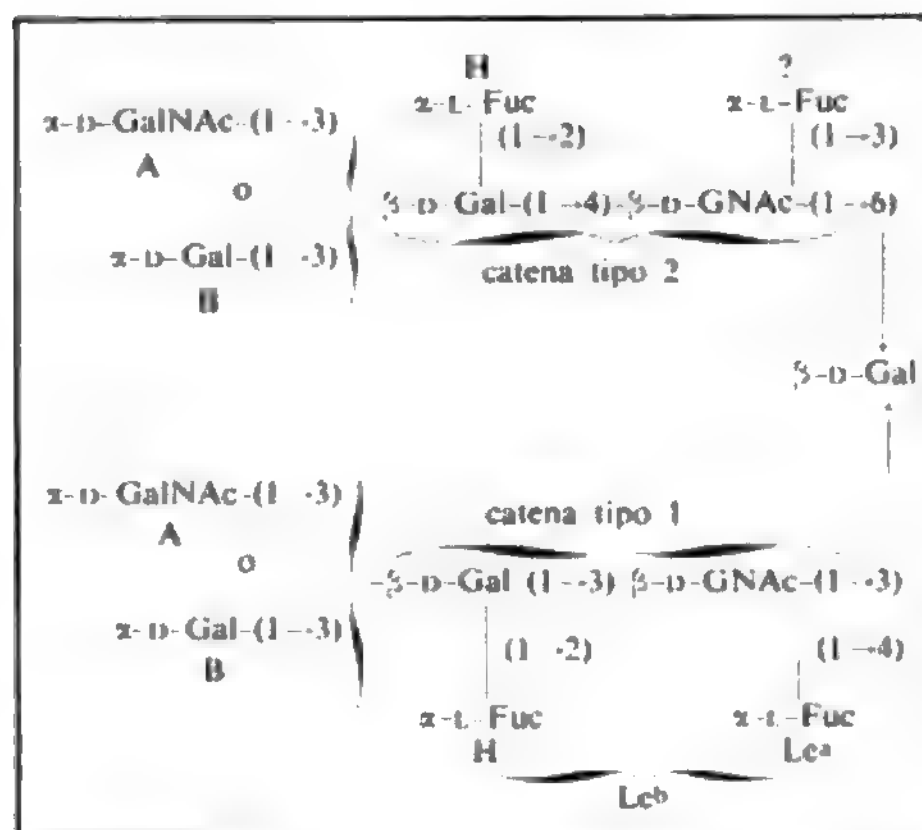


Fig. 3. Struttura proposta per i determinanti antigenici dei gruppi sanguigni del sistema ABO. Si può notare come i gruppi immunodominanti che conferiscono le specificità H e Lewis siano costituiti da residui fucosilici, mentre quelli responsabili delle specificità A e B siano rappresentati rispettivamente da residui N-acetilgalattosaminici e galattosidici. (Da Lloyd et al.).

reagiscono specificamente con esso. Sebbene si conoscano diverse classi e isotipi di immunoglobuline, la classe delle IgG è quella maggiormente studiata dal punto di vista strutturale (fig. 4). Lo studio comparato delle sequenze aminoacidiche delle regioni variabili di diverse immunoglobuline ha portato alla definizione di alcune zone di ipervariabilità nell'ambito di tali regioni e precisamente delle posizioni 25-30, 50 e 95-100 per

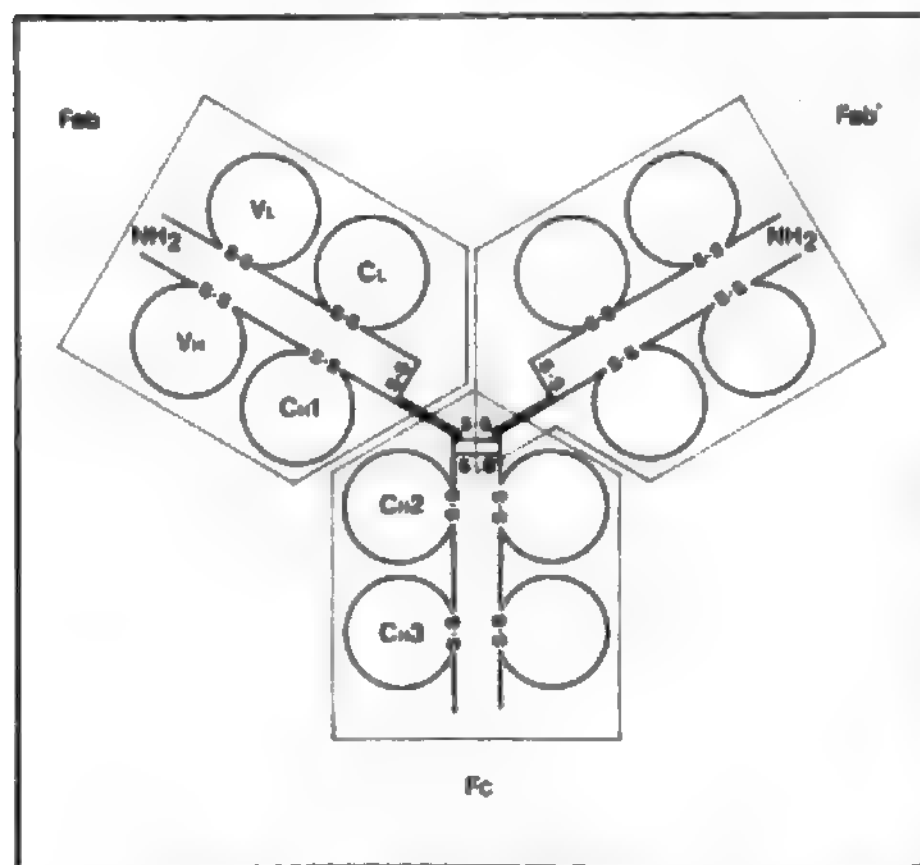


Fig. 4. Struttura schematica di una molecola di IgG umana. Le catene leggere sono suddivise in due regioni omologhe, V_L e C_L . Le linee spesse nelle catene pesanti corrispondono alla regione della «cerniera». Vengono indicate inoltre le quattro regioni omologhe delle catene pesanti (V_H , C_H1 , C_H2 e C_H3), i ponti disolfuro intercatenici e intracatenici, gli estremi N-terminali di ambedue le catene e i principali frammenti. (Da Poljak).

TAB. I. DIMENSIONI DI VARI DETERMINANTI ANTIGENICI

(da Kabat E. A., *J. Immunol.*, 1966, 97, 1)

Antigene	Determinante	Dimensione nella forma più estesa (Å)	Peso molecolare
Destrano	Isomaltoesaoso	$34 \times 12 \times 7$	990
Fibroina della seta	Gli [gli ₃ ala ₃] Tir	27	632
	Miscela di dodecapeptidi	44	1000
$G^{40}A^{40}$, $G^{50}A^{50}T^{10}$ e $G^{12}L^{20}A^{20}$	Ac. esaglutammico	$36 \times 10 \times 6$	792
Poli- γ -D-Glu	Ac. esaglutammico	$36 \times 12 \times 7$	792
Polialanil-sieroalbumina bovina	Pentaalanina	$25 \times 11 \times 6,5$	373
Polilisina + fosforil-sieroalbumina bovina	Pentalisina	$27 \times 17 \times 6,5$	659
α -DNP-eptalisina	α -DNP-eptalisina	$30 \times 17 \times 6,5$	1080

la regione V_L e 30, 55-60 e 105-110 per la regione V_H . Queste zone di ipervariabilità sono le aree responsabili della specificità anticorpale e della specificità idiopica.

Le dimensioni del sito anticorpale definito da tali zone di ipervariabilità erano state valutate in precedenti studi e in maniera indiretta sulla base delle dimensioni del corrispondente determinante antigenico. Si vide così che, impiegando gli oligosaccaridi della serie dell'isomaltoso quali inibitori della reazione di precipitazione tra un siero umano antidestrano e il destrano, la massima dimensione del sito corrispondeva all'isomaltoesaoso. Tale esasaccaride nella sua forma estesa misura $34 \times 12 \times 7$ Å. In studi analoghi effettuati con un siero di coniglio antipolipeptide capsulare (ac. poli- γ -D-glutammico) di *Bacillus anthracis* si riscontrò che la massima dimensione corrispondeva all'esapeptide, le cui dimensioni erano $36 \times 10 \times 6$ Å. Numerosi studi successivi hanno più o meno confermato tali dimensioni (tab. I).

Ulteriori conoscenze sulle dimensioni e sulla forma del sito di combinazione sono state acquisite in base ai dati recenti ottenuti con la cristallografia a raggi X ad alta risoluzione. Al momento attuale sono già stati studiati quattro cristalli: un dimerico delle regioni V di una proteina di Bence Jones Rei (risoluzione di 2,3 Å); un dimerico delle catene λ di una proteina di Bence Jones Mcg (risoluzione di 2,3 Å); un frammento Fab' di una proteina IgA di mieloma murino di tipo k , McPC 603 (risoluzione di 3,1 Å) specifica per la fosforilcolina; un frammento Fab' di una proteina IgG di mieloma umano, New (risoluzione di 2,8 Å), specifica per un idrossiderivato della Vit. K. La risoluzione atomica dei frammenti Fab', sia della IgG umana New che della IgA murina McPC 603, ha dimostrato che le regioni ipervariabili di ambedue le catene H ed L sono situate ad una delle estremità della molecola, vicine spazialmente e completamente esposte al solvente con tutte le caratteristiche di un sito di combinazione. Nei dimeri di catene L, Mcg e Rei, è presente una cavità circondata dalle regioni ipervariabili di ambedue le catene che è molto simile al sito di combinazione dei frammenti Fab'. Il sito di combinazione della IgG New ha la forma di un canale poco profondo, delle dimensioni di ca. 15×6 Å, con una profondità di ca. 6 Å. Il sito di combinazione della IgA McPC 603 (figg. 5 e 6) è più profondo (ca. 12 Å).

in cui H è l'aptene, S è il sito di combinazione e k e k' sono rispettivamente le costanti di associazione e di dissociazione.

La costante di equilibrio di questa reazione, espressa sotto forma di costante di associazione intrinseca, sarà:

$$K = \frac{k}{k'} = \frac{[SH]}{[S][H]} \quad (3)$$

K è la misura dell'affinità intrinseca del sito di combinazione dell'anticorpo in esame.

Se la concentrazione totale dei siti di combinazione ($S + SH$) e quella delle molecole di aptene ($H + SH$) sono note, una determinazione di uno qualsiasi di questi tre termini, effettuata all'equilibrio, rende possibile il calcolo della costante di associazione. In genere è più conveniente misurare la concentrazione di aptene libero e varie tecniche sono disponibili per distinguere l'aptene libero (H) da quello legato (SH), quali la dialisi all'equilibrio, l'estinzione di fluorescenza (*fluorescence quenching*), l'ultracentrifugazione, la risonanza di *spin* elettronico, la risonanza magnetica nucleare, la tecnica di rilassamento da sbalzo termico (*temperature jump relaxation*), la polarizzazione di fluorescenza, la dispersione ottica rotatoria e il dicroismo circolare. In pratica, la tecnica maggiormente impiegata è stata quella della dialisi all'equilibrio che utilizza delle membrane permeabili all'aptene (PM 1000) ma impermeabili all'anticorpo. Le membrane separano due compartimenti, in uno dei quali viene posto l'anticorpo ed eventualmente l'aptene e nell'altro solo l'aptene o niente. Dopo il raggiungimento dell'equilibrio si misura la concentrazione di aptene libero nel compartimento privo di anticorpo. Questa misura viene generalmente effettuata utilizzando apteni colorati o radioattivi. La concentrazione di aptene libero dopo raggiungimento dell'equilibrio sarà uguale in ambedue i compartimenti e, se i volumi sono uguali, l'aptene legato è uguale all'aptene totale meno il doppio dell'aptene libero. Se i siti anticorpali sono identici e indipendenti, un modo conveniente di valutare i dati è

rappresentato dalla seguente equazione derivata dalla (3):

$$r/c = nK - rK \quad (4)$$

in cui K è la costante di associazione, n la valenza dell'anticorpo, r il numero di molecole di aptene legate per molecola di anticorpo e c la concentrazione di aptene libero. I dati vengono generalmente messi in grafico secondo Scatchard come r/c in funzione di r . Questa equazione è una retta con intersezione sull'ascissa ($r/c = 0$) uguale ad n e intersezione sull'ordinata uguale ad nK . In pratica vengono determinati una serie di valori di r e di c esaminando una serie di camere da dialisi con la stessa quantità di anticorpo ma con quantità diverse di aptene. La relazione tra r/c e r non risulta lineare per la maggior parte dei sistemi studiati. Questa non-linearità è dovuta all'eterogeneità dei siti anticorpali rispetto alla loro affinità per l'aptene. La linearità si verifica invece nel caso di anticorpi omogenei, o comunque di eterogeneità ristretta, quali anticorpi mielomatosi o anticorpi antipolisaccaridi (fig. 6).

Nel caso di anticorpi eterogenei, che è peraltro il caso più frequente, è conveniente determinare un valore medio, K_0 , che viene definito dalla concentrazione di aptene libero necessaria per occupare la metà dei siti. Sostituendo nell'equazione (4) $r = n/2$ si avrà:

$$K_0 = \frac{1}{c} \quad (5)$$

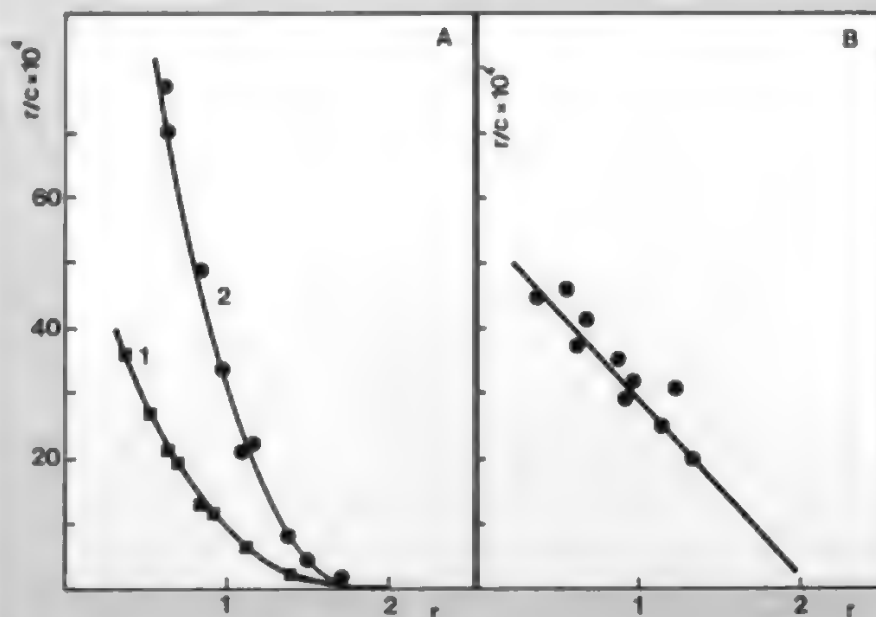
in cui K_0 è la costante di associazione intrinseca media ed è una misura dell'affinità media o semplicemente «affinità» di una data popolazione anticorpale.

L'eterogeneità di una popolazione anticorpale rispetto all'affinità può essere valutata con la funzione della distribuzione di Sips:

$$\log \frac{r}{n-r} = \alpha \log K + \alpha \log c \quad (6)$$

in cui α è una misura della dispersione delle costanti di equilibrio intorno al valore medio K_0 . Esso è detto anche

Fig. 6. Risultati della dialisi all'equilibrio ottenuti con due sistemi aptene-anticorpo. A) Le due curve si riferiscono a due anticorpi anti-DNP purificati i cui valori di affinità differiscono di ca. 30 volte. Si noti per ambedue le popolazioni anticorpali l'eterogeneità rispetto all'affinità dei siti dimostrata dalla non-linearità delle curve. (Da Eisene-Siskind). B) La retta si riferisce ad anticorpi anti-polisaccaride di pneumococco. Si noti l'uniformità dei siti anticorpali dimostrata dalla linearità della retta. (Da Pappenheimer et al.).



indice di eterogeneità ed ha un significato simile a quello della deviazione standard della distribuzione normale. I valori di α variano da 1 (quando tutti i siti sono identici rispetto a K) a 0.

La costante di associazione media, K_a , può essere utilizzata per calcolare l'energia libera standard (ΔF°), l'entalpia (ΔH°) e l'entropia (ΔS°) della reazione antigene-anticorpo.

V. anche: IMMUNITÀ; IMMUNOGLOBULINE; PRECIPITAZIONE.

Bibliografia

- Crumpton M. J., in Porter R. R., *Defence and Recognition*, MTP Int. Rev. Sci., Biochemistry, ser. 1, vol. 10, 1973, Butterworths, University Park Press.
 Edelman G. M., *Science*, 1973, **180**, 830.
 Eisen H. N., *Immunology*, 1974, Harper & Row, New York.
 Eisen H. N., Siskind G. W., *Biochemistry*, 1964, **3**, 966.
 Heidelberger M., *Lectures in Immunochemistry*, 1956, Academic Press, New York.
 Jerne N. K., *Ann. Immunol. Pasteur*, 1974, **125 C**, 373.
 Kabat E. A., *J. Immunol.*, 1966, **97**, 1.
 Kabat E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 1976, Holt, Rinehart & Winston, New York.
 Landsteiner K., *The Specificity of Serological Reactions*, 1946, Harvard Univ. Press; ristampa 1962, Dover, New York.
 Landsteiner K., van der Sheer J., *J. Exp. Med.*, 1927, **45**, 1045.
 Lloyd K. O., Kabat E. A., Licerio E., *Biochemistry*, 1968, **7**, 2976.
 Pappenheimer A. M., Redd W. R., Brown R., *J. Immunol.*, 1968, **100**, 1237.
 Poljak R. J., *Nature*, 1975, **256**, 373.
 Porter R. R., *Science*, 1973, **180**, 713.
 Segal D. M., Padlan E. A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1974, **71**, 4298.

GIUSEPPE VICARI

IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA

F. maladies à complexes immunes. - 1. immune complex diseases. - T. Immunkomplexkrankheiten. - S. enfermedades a complejos inmunes.

SOMMARIO

Generalità (col. 1455). - Il fenomeno di Arthus (col. 1456). - La malattia da siero (col. 1456). - Patogenesi delle malattie da immunocomplessi (col. 1458). - Malattie umane che riconoscono una patogenesi da immunocomplessi (col. 1459): *Lupus eritematoso sistemico. - Crioglobulinemia mista essenziale. - Vasculite associata a HBsAg. - Sindrome di Schönlein-Henoch. - Glomerulonefrite acuta post-streptococcica. - Nefrite da shunt. - Sifilide e sindrome nefrosica. - Malaria e sindrome nefrosica. - Cancro e sindrome nefrosica. - Nefropatia da penicillamina. - Fibrosi polmonari idiopatiche e immunocomplessi. - Diagnosi (col. 1461). - Note di terapia (col. 1463).*

Generalità

Il concetto che una lesione di determinati organi o tessuti possa essere dipendente da una interazione tra sistemi antigene-anticorpo anche non in relazione con le strutture colpite, è stato proposto per la prima volta da von Pirquet nel 1911. Tale A. infatti, studiando la malattia da siero umana, formulò l'ipotesi che la coesistenza di antigeni di siero eterologo e dei corrispondenti anticorpi e la loro interazione nell'organismo inducessero la formazione di composti 'tossici' responsabili delle specifiche lesioni vascolari, renali, cardiache, cutanee e articolari presenti in questi pazienti; tali lesioni risultavano peraltro indipendenti dal sistema antigene-anticorpo presente in circolo.

Le numerose acquisizioni sui corrispettivi modelli sperimentali della malattia da siero umana — il fenomeno

di Arthus e la malattia da siero sperimentale — e gli studi successivi (Dixon, 1963) sulle caratteristiche immunologiche del fenomeno (v. IMMUNOREAZIONI PATOGENE), hanno condotto all'identificazione di un vasto gruppo di condizioni morbose in cui la formazione di complessi immuni, e la successiva catena di eventi da questi innescata, costituiscono l'elemento patogenetico caratterizzante.

Il fenomeno di Arthus

È il prototipo sperimentale delle lesioni indotte da immunocomplessi e venne ottenuto da Arthus nel 1903 iniettando quotidianamente in conigli del siero di cavallo per via intradermica. Mentre nei primi 5-6 giorni non vi era nessuna reazione, ogni successiva inoculazione provocava la formazione, a livello locale, di un'area di edema infiammatorio e, prolungando ulteriormente l'immunizzazione, di aree di necrosi circoscritte.

Se si segue l'evoluzione di questa lesione *in vivo*, si osserva che dopo ca. 15 min dall'introduzione dell'antigene la circolazione capillare comincia a rallentare e nelle venule compaiono cumuli di piastrine e di polimorfonucleati che aderiscono all'endotelio dei capillari e delle venule, che si comporta come se fosse adesivo. Successivamente si nota una migrazione massiva di polimorfonucleati che aderiscono all'endotelio dei capillari e delle venule e quindi una migrazione massiva di polimorfonucleati neutrofili attraverso la parete vasale negli spazi tessutali. Dopo ca. 24 h i neutrofili cominciano a degenerare e i loro nuclei diventano picnotici, mentre compaiono linfociti, macrofagi ed eosinofili, che persistono per molti giorni. Segue una rapida rivascolarizzazione e quindi la guarigione. Le lesioni qui descritte nelle loro successive fasi hanno un aspetto molto simile a quelle riscontrate in alcune malattie sistemiche umane.

Se si seguono questi eventi con tecniche particolari (ad es. immunofluorescenza o mediante antigeni marcati) poco dopo l'iniezione l'antigene si trova in parte libero ed in parte legato all'anticorpo negli spazi tessutali. Dopo pochi minuti le pareti dei piccoli vasi sanguigni contigui contengono complessi antigene-anticorpo nello strato sottoendoteliale, fra le cellule epiteliali e la membrana basale. Nella stessa sede è possibile con tecniche analoghe dimostrare la presenza di complemento, seguita dalla fagocitosi di questi complessi da parte dei polinucleati neutrofili e la successiva eliminazione entro 24-48 h.

Se il fenomeno di Arthus rappresenta il prototipo delle lesioni ottenibili sperimentalmente mediante immunocomplessi, una situazione più complessa, ma molto più vicina a quella che si verifica in patologia, è la malattia da siero umana o nell'animale da esperimento.

La malattia da siero

La malattia da siero costituisce un importante modello sperimentale che ha permesso di ottenere informazioni molto utili sulla patogenesi delle malattie da immunocomplessi.

Se una singola, larga dose di antigene marcato è introdotto nell'animale da esperimento e se ne segue il successivo destino, possiamo distinguere tre fasi: 1) caduta rapida del tasso di antigene, dovuta al passaggio dal compartimento intravascolare a quello extravascolare fino all'equilibrio; 2) un periodo di lenta diminuzione dovuta al particolare catabolismo di quella proteina; 3) una rapida caduta che precede la comparsa di anticorpi circolanti liberi contro questa proteina.

L'anticorpo non appena comincia a formarsi si combina con l'antigene in eccesso formando complessi di piccole dimensioni capaci di rimanere in circolo. Non

appena la quantità di anticorpi aumenta, i complessi antigene-anticorpo aumentano di dimensioni e vengono rapidamente rimossi dal sistema reticoloendoteliale. In coincidenza con la presenza in circolo di immunocomplessi vi è una caduta del tasso ematico di complemento e la comparsa di lesioni renali, cardiache, vascolari e articolari che rassomigliano a quelle presenti in alcune malattie umane come la glomerulonefrite acuta, la febbre reumatica, il lupus eritematoso disseminato, alcune vasculiti sistemiche e l'artrite reumatoide. Le lesioni variano da organo a organo, anche se comune a tutte è preminente tra di esse è la presenza di proliferazione endoteliale, aumentata permeabilità vasale e infiltrazione di polimorfonucleati neutrofili. Nei vasi di questi animali si può dimostrare spesso la presenza di materiale cosiddetto fibrinoide, cioè una sostanza eosinofila amorfa che ha alcune affinità tintoriali della fibrina, e che tuttavia è riscontrabile anche in altri tipi di flogosi. Nel rene inoltre si nota un ispessimento della membrana basale. Con particolari tecniche (ad es. immunofluorescenza) è possibile dimostrare depositi di antigene, anticorpi e complemento nella sede delle lesioni.

Se invece di una dose singola o saltuaria di proteine sieriche si inoculano antigeni (ad es. albumina bovina) per lunghi periodi di tempo è possibile provocare una glomerulonefrite cronica che assomiglia sia dal punto di vista clinico che morfologico ad alcuni tipi di glomerulonefrite umana. Questa situazione va sotto il nome di malattia da siero cronica. Dal punto di vista anatomo-patologico essa è caratterizzata da ispessimento della membrana basale e proliferazione cellulare fino alla ialinosi dei glomeruli. Mediante tecniche di immunofluorescenza si dimostrano depositi di antigene, anticorpo e complemento lungo la parete epiteliale della membrana basale glomerulare.

Un interessante modello di malattia da immunocomplessi cronica è stato ottenuto recentemente iniettando per lungo tempo conigli con dosi multiple giornaliere di albumina bovina. In tal modo si riusciva ad ottenere, rispetto al precedente modello, livelli molto più elevati di immunocomplessi circolanti. Questi conigli sviluppavano lesioni sistemiche, tra cui alterazioni membranose e/o proliferative dei polmoni, associate a deposizione di antigene, anticorpo, complemento e fibrinogeno. È interessante notare che le lesioni anatomopatologiche osservate nei polmoni di questi conigli erano molto simili a quelle osservate in alcune forme di fibrosi interstiziale dell'uomo.

Un quadro analogo può essere anche osservato nell'uomo (v. anche: SIERO, MALATTIA DA); 7-12 giorni dopo la somministrazione di un antisiero animale a scopo terapeutico (o anche prima se il siero era stato introdotto precedentemente) il paziente comincia ad avvertire un malessere generale. Compare febbre, tumefazione dei linfonodi (specie quelli che drenano il punto in cui si è praticata l'iniezione), splenomegalia, e, subito dopo, orticaria generalizzata, dolore e tumefazione alle articolazioni. Nei giorni successivi le condizioni del paziente migliorano rapidamente, anche se in alcuni casi i sintomi possono durare una settimana o più. Sono frequenti complicazioni tipo nevrite, vasculite e glomerulonefrite. Durante l'acme febbrile si può riscontrare un aumento della VES, dei polinucleati neutrofili ed eosinofili, ed albuminuria. Il dato più significativo è comunque una caduta del tasso ematico di complemento.

L'incidenza della malattia da siero dipende dalla quantità e dalla purezza del siero somministrato. Mentre 100 ml di siero di cavallo sono capaci di indurre la malattia

nel 90% degli individui, solo il 10% ammalia dopo una singola iniezione di 10 ml.

Patogenesi delle malattie da immunocomplessi

La maggior parte dei dati raccolti a questo riguardo derivano dallo studio di modelli sperimentali e sono pertanto solo per analogia riportabili alle affezioni spontanee umane. La patogenesi delle m. da i., può essere schematicamente suddivisa in 4 fasi: 1) introduzione dell'antigene; 2) risposta immune dall'ospite e conseguente formazione di complessi immuni circolanti; 3) localizzazione dei complessi nei tessuti; 4) accumulo di polimorfonucleati nella sede delle lesioni e successiva liberazione di sostanze flogogene.

Tralasciando la trattazione delle prime due fasi, per le quali si rinvia alle voci IMMUNITÀ e IMMUNOREAZIONI PATOGENE, prenderemo più dettagliatamente in esame la terza e la quarta fase, che rivestono un maggiore interesse patogenetico.

Meccanismo di localizzazione degli immunocomplessi circolanti. - Due fattori rivestono importanza preminente: a) un fattore emodinamico, per cui le lesioni sono localizzate in zone in cui il flusso rallenta e diventa vorticoso; b) una aumentata permeabilità vasale, attraverso una liberazione di amine vasoattive delle piastrine. Per spiegare questo fenomeno, un'ipotesi, confortata da solidi dati sperimentali, è stata recentemente proposta. Si è visto infatti che l'introduzione di un antigene in un animale da esperimento induce tra l'altro la formazione di anticorpi omocitotropi di tipo IgE che aderiscono alla parete dei basofili circolanti. In presenza di antigene, i basofili liberano un fattore solubile denominato PAF (*Platelets Aggregating Factor* - fattore aggregante piastrinico) che provoca accumulo di piastrine e liberazione dalle stesse di amine vasoattive (istamina, serotonina, etc.). Queste amine aumentano la permeabilità vasale, specie in aree dove per fattori emodinamici le piastrine si accumulano e si depositano nella parete vasale; è appunto in queste sedi che si depositano gli immunocomplessi circolanti.

Accumulo di polimorfonucleati nella sede delle lesioni. - Una volta depositati gli immunocomplessi nella parete dei vasi si nota una fissazione ed attivazione del sistema complementare attraverso la via classica o la via alternativa. L'attivazione del sistema complementare è seguita dall'accumulo locale di polimorfonucleati per azione di un fattore chemiotattico, che è stato identificato nel complesso $C5C6C7$. A questo punto i polimorfonucleati neutrofili aderiscono agli immunocomplessi per mezzo di recettori per le immunoglobuline e per il complemento (C3) presenti sulla membrana cellulare. A questa aderenza, con meccanismi ancora ignoti, segue la liberazione di enzimi lisosomali (proteasi, collagenasi, elastasi, fattori di permeabilità) e la conseguente produzione di lesioni tessutali. Le lesioni più vistose si osservano a livello della membrana basale che mostra al microscopio elettronico marcate soluzioni di continuità.

È importante notare che le lesioni sono per larga misura indipendenti dalla natura dell'antigene e dipendenti invece: 1) dalla grandezza dei complessi, che ne condiziona in misura determinante la localizzazione a livello delle strutture tessutali; 2) dalla quantità dei complessi: piccole quantità inducono solo lesioni a livello del glomerulo renale, probabilmente per l'elevata vascolarizzazione di questo organo e la sua funzione di filtro, mentre quantità massive causano lesioni sistemiche (cardiache, polmonari, articolari, etc.).

Malattie umane che riconoscono una patogenesi da immunocomplessi

Una patogenesi del tipo di quella descritta viene oggi ammessa per numerose affezioni umane; solo le principali verranno in questa sede esaminate in dettaglio.

Lupus eritematoso sistemico

È considerato il prototipo delle m. da i. nell'uomo. Presenta una sintomatologia sistemica, trattata più dettagliatamente in altra sede (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO), che comprende artrite, sierosite, dermatite, nefrite, anemia, leucopenia e complicazioni neurovascolari. Dal punto di vista immunologico questa malattia è caratterizzata dalla presenza in circolo di numerosi autoanticorpi rivolti verso antigeni nucleari (DNA nativo e denaturato, RNA, ribonucleoproteine, etc.); citoplasmatici (ribosomi), IgG (fattore reumatoide), cardiolipine e fattori della coagulazione. In contrasto a questa spiccata reattività umorale, è generalmente depressa la risposta cellulare verso particolari stimoli antigenici. Durante le fasi acute della malattia ed in associazione a alcune manifestazioni cliniche (tra cui la glomerulonefrite, la dermatite o la vasculite cerebrale), è presente una marcata depressione del livello sierico di complemento, mentre con particolari metodiche sono documentabili complessi immuni circolanti. Ulteriore dimostrazione della presenza di una patologia da immunocomplessi è la dimostrazione, mediante immunofluorescenza, di depositi granulari di gammaglobuline, complemento e, talora, materiale antigenico di varia natura nelle strutture interessate (glomeruli, cute, plessi corioidei, etc.). Tra i sistemi antigene-anticorpo responsabili delle lesioni sono considerati di particolare importanza: 1) *il sistema DNA* (particolarmente quello nativo, cioè a doppia elica) — *anticorpi anti-DNA*. L'importanza di tale sistema è confermata da solidi dati sperimentali. Infatti è possibile eluire in alcuni casi DNA ed anticorpi anti-DNA dai glomeruli di alcuni pazienti con lupus; inoltre è stato documentato un rapporto molto stretto tra tasso di anticorpi anti-DNA e attività clinica della malattia, in particolare delle lesioni renali; 2) *crioglobuline*; nelle fasi attive della malattia sono presenti quantità variabili di crioglobuline sieriche composte da IgM con attività di fattore reumatoide, IgG, componenti del complemento e antigeni vari, tra cui sono stati identificati alcuni polinucleotidi. Inoltre, poiché fino all'80% delle immunoglobuline eluite dai glomeruli dei pazienti luposi reagisce con vari antigeni nucleari, è presumibile che anche altri sistemi possano avere un ruolo importante (v. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO).

Crioglobulinemia mista essenziale

È una malattia rara clinicamente caratterizzata da un impegno sistemico, tra cui predominano tuttavia la porpora, le artralgie e, in circa la metà dei casi, una glomerulonefrite spesso a rapida progressione. Tipica di questa affezione è la presenza in circolo di grandi quantità di crioglobuline di tipo misto, cioè composte da un fattore reumatoide di natura IgM (mono- o policlonale), IgG, componenti del complemento e, talora, antigeni vari. Le crioglobuline sono generalmente considerate immunocomplessi circolanti e le manifestazioni cliniche di tale affezione sono attribuite alla deposizione di tali complessi. Studi recenti hanno dimostrato una elevata incidenza di anticorpi rivolti verso l'antigene di superficie del virus dell'epatite virale umana (HBsAg o antigene Australia). È stato pertanto postulato che tale

virus sia l'agente etiologico in una percentuale cospicua di tali pazienti e che le lesioni derivino dalla deposizione di immunocomplessi in eccesso di anticorpo (v. anche: CRIOGLOBULINEMIE).

Vasculite associata a HBsAg

Una associazione tra HBsAg ed alcune forme di vasculite sistemica è stata osservata in alcuni pazienti. Tali soggetti sono in genere portatori cronici di tale antigene. In alcuni di questi casi è stato possibile dimostrare un abbassamento del livello di complemento sierico durante le fasi acute di malattia oltre a depositi di HBsAg, IgM e C3 nella parete delle arterie colpite. Tale affezione sarebbe il primo esempio di vasculite sistemica mediata da una reazione immunologica ad un virus.

Sindrome di Schönlein-Henoch

È caratterizzata da una diffusa vasculite che colpisce cute, tratto gastrointestinale e articolazioni, oltre ad una glomerulonefrite lieve e transitoria. La presenza a livello delle lesioni glomerulari di depositi granulari di immunoglobuline e complemento e di crioglobuline di tipo misto circolanti suggeriscono la presenza di una patologia da immunocomplessi.

Glomerulonefrite acuta post-streptococcica

In questa malattia vi è una associazione tra infezione da alcuni ceppi di streptococchi (detti perciò nefritogeni) β -emolitici di gruppo A (ad es. i ceppi 12, 49, 31) e la comparsa di glomerulonefrite acuta. L'infezione precede in genere di qualche settimana o qualche mese l'inizio della sintomatologia. Nei glomeruli di questi pazienti sono stati dimostrati depositi granulari di IgG, complemento (C3), fibrina e, talora, antigeni streptococcici. L'attività complementare è di solito depressa nelle forme acute; qui però, al contrario di altre m. da i. vi è una selettiva diminuzione di C3, con valori normali di C1, C4 e C2. Siccome è parallelamente abbassato il livello sierico di properdina e depositi di properdina sono frequentemente dimostrabili nelle lesioni renali, è presumibile che le lesioni siano mediate da complessi particolari, capaci di attivare la via alternativa del complemento (v. anche: NEFROPATIE MEDICHE).

Nefrite da shunt

Una glomerulonefrite proliferativa con sindrome nefrosica è stata recentemente descritta in alcuni bambini con *shunt* atrioventricolare infestato con stafilococco albo o aureo. Anche qui è presente talora ridotta attività complementare, depositi di IgG e C3 ed, occasionalmente, di antigeni batterici nei glomeruli. Reperti analoghi a quelli appena descritti (IgG e complemento con distribuzione granulare lungo la membrana basale ed in zona mesangiale, basso livello di complemento sierico) sono stati descritti in alcune glomerulonefriti associate ad endocardite batterica subacuta.

Sifilide e sindrome nefrosica

Una sindrome nefrosica si associa, raramente, ad alcuni casi di sifilide secondaria. Depositati di IgG, ma non di antigeni treponemici, sono stati descritti nei glomeruli, con la tipica localizzazione presente nelle m. da i. È importante notare che la sintomatologia si risolveva, nei casi descritti, dopo trattamento penicillinico.

Malaria e sindrome nefrosica

Una sindrome nefrosica si associa talora a malaria quartana (da *Plasmodium malariae*). Depositati di IgG, IgM

ed IgA, complemento e fibrina sono stati localizzati nei capillari glomerulari. È interessante notare che gli anticorpi eluiti dai reni di questi pazienti sono specificamente diretti contro antigeni di *Plasmodium malariae*.

Cancro e sindrome nefrosica

È stata recentemente studiata una associazione tra sindrome nefrosica e neoplasie extrarenali, in assenza di trombosi delle vene renali ed infezione. Nei casi studiati sono state osservate lesioni di tipo membranoso (cioè ispessimento della membrana basale senza ipercellularità) dei glomeruli e depositi di IgG ed IgM caratteristici. Gli anticorpi eluiti da alcuni di questi pazienti reagivano specificamente con la membrana delle cellule tumorali.

Nefropatia da penicillamina

In alcuni casi il trattamento con penicillamina è stato complicato da sindrome nefrosica e proteinuria. È noto che la penicillamina viene degradata nell'organismo in prodotti capaci di provocare anticorpi specifici da parte dell'organismo ospite. Il quadro istologico di queste complicazioni è quello di una glomerulonefrite parcellare o diffusa con tipica deposizione di IgG e complemento nelle anse glomerulari. In tutti i casi la sospensione del trattamento era seguita da un miglioramento dei sintomi.

Fibrosi polmonari idiopatiche e immunocomplessi

Recentemente immunocomplessi circolanti e depositi granulari di immunoglobuline e complemento sono stati identificati in alcuni pazienti con fibrosi polmonare. Poiché, come si è precedentemente visto, lesioni simili sono state riprodotte in alcuni modelli sperimentali di malattia da siero, è presumibile che tali complessi siano anche qui responsabili delle lesioni.

Diagnosi

Senza entrare nel merito dei singoli elementi clinici e di laboratorio che contraddistinguono le singole affezioni, vi sono generalmente alcuni elementi comuni che fanno pensare ad una patogenesi da immunocomplessi.

1. *Natura istologica delle lesioni.* - La presenza di lesioni infiammatorie vascolari o glomerulari simili a quelle osservate nei modelli sperimentali può già indurre a sospettare una m. da i.; tuttavia tale dato è fortemente limitato nella sua importanza dalla relativa aspecificità delle lesioni, dalla loro indipendenza dallo stadio della lesione, etc.

2. *Livello sierico di complemento.* - Una caduta del tasso sierico di complemento, dovuta ad un aumentato consumo, è stato riscontrato nei modelli sperimentali di m. da i. Anche se in realtà una riduzione del livello sierico di complemento in una malattia umana può essere ascrivibile a diminuita biosintesi oltre che ad aumentato catabolismo, tale reperto durante le fasi acute di malattia è ritenuto un elemento fortemente indicativo di patologia da immunocomplessi. Il dosaggio della attività complementare totale con metodo emolitico o di singole frazioni (più spesso C4 e C3) è pertanto entrato nella routine clinica in tali affezioni. Notevoli differenze contraddistinguono tuttavia le varie forme. Mentre infatti in alcuni casi il basso livello di complemento è marcato e persiste più a lungo (come ad es. nella crioglobulinemia e nel lupus eritematoso sistemico) in altri casi (tipica la glomerulonefrite post-streptococcica e molte altre nefropatie) è di minore entità e transitorio.

3. *Immunofluorescenza diretta su frammenti di tessuto.* - Facendo reagire fettine di tessuto non fissato con anti-

sieri specifici marcati con isotiocianato di fluorescina è stato possibile dimostrare la presenza, natura e disposizione degli immunocomplessi a livello delle lesioni. Nelle m. da i. è tipica la presenza di depositi granulari di immunoglobuline, complemento e, talora, antigeni a livello delle strutture vascolari colpite.

4. *Ricerca degli immunocomplessi circolanti.* - La ricerca degli immunocomplessi nelle malattie umane è ostacolata dalle scarse conoscenze attuali sulla natura dell'antigene responsabile delle varie affezioni. È stato pertanto necessario ricorrere a metodiche in grado di essere utilizzate anche nei casi ad etiologia ignota. Tali metodiche sono basate in genere o su alcune proprietà fisiche degli immunocomplessi o sulla capacità di alcune molecole o strutture della membrana cellulare di distinguere le immunoglobuline monomeriche da quelle complessate.

a) *Crioglobuline.* - Alcuni immunocomplessi circolanti presentano la caratteristica di precipitare dopo conservazione del campione a freddo. La ricerca delle crioglobuline e la loro analisi costituiscono il metodo più semplice, attendibile ed immediato per evidenziare gli immunocomplessi circolanti. La validità di tale test è tuttavia limitata dal fatto che non tutti gli immunocomplessi hanno tale caratteristica.

b) *Determinazione degli immunocomplessi mediante Clq.* - Si basano sulla proprietà di tale subunità della prima componente del complemento di reagire con IgG1, IgG2, IgG3 ed IgM monomeriche; tale proprietà è tuttavia nettamente accentuata in presenza di aggregati di immunoglobuline o immunocomplessi. Il Clq viene attualmente utilizzato in tecniche di precipitazione in agaroso, inibizione della agglutinazione di particelle di lattice, dosaggi radioimmunologici ed immunoenzimatici.

c) *Determinazione degli immunocomplessi con fattore reumatoide.* - Il fattore reumatoide è un anticorpo, generalmente di tipo IgM, presente in molti pazienti con artrite reumatoide e altre affezioni croniche, capace di reagire con gli immunocomplessi o con gli aggregati di immunoglobuline molto più che con IgG monomeriche. Per la sua maggiore affinità viene generalmente utilizzato per il dosaggio degli immunocomplessi fattore reumatoide monoclonale piuttosto che quello policlonale, occasionalmente presente nel siero di alcuni pazienti con malattie linfoproliferative. Anche qui sono state messe a punto tecniche di immunoprecipitazione e dosaggi radioimmunologici ed immunoenzimatici.

d) *Dosaggio degli immunocomplessi mediante conglutinine.* - Si basa sulla proprietà di tali proteine presenti nel siero dei ruminanti di reagire in presenza di calcio con C3d (frammento del C3 che rimane adeso agli immunocomplessi). Sono state messe a punto con tale reagente sia dosaggi radioimmunologici che immunoenzimatici.

e) *Dosaggio degli immunocomplessi mediante cellule Raji.* - Si basa sulla proprietà dei B-linfociti del midollo o delle cellule linfoblastoidi umane in coltura continua di legare gli immunocomplessi attraverso i recettori per il complemento. Le cellule Raji (provenienti da un paziente con linfoma di Burkitt) sono state scelte in quanto: 1) non possiedono Ig di membrana; 2) hanno recettori per Fc a bassa affinità, mentre possiedono un gran numero di recettori per C3, C3b, Clq. Con tali cellule è stato messo a punto un radioimmunodosaggio.

Altre metodiche hanno infine utilizzato la capacità degli immunocomplessi solubili di inibire la captazione di IgG aggregate da parte di macrofagi peritoneali di cavia o di indurre una aggregazione piastrinica.

Note di terapia

Data la varietà dei quadri clinici non è possibile delineare un singolo schema terapeutico. In generale, tuttavia, queste affezioni rispondono prontamente alla terapia cortisonica, la cui posologia viene monitorizzata sia sulla risposta clinica, che sui dati immunologici (complementemia). Nei casi resistenti alla terapia cortisonica o per ridurre la posologia di quest'ultima si possono associare agenti immunosoppressivi (v. IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI), quali azatioprina, ciclofosfamide, clorambucil e methotrexate. In casi particolari, quali alcuni pazienti con lupus eritematoso sistemico resistenti alla terapia ed alcuni casi di crioglobulinemia essenziale o sindromi da iperviscosità, è stata utilizzata con successo la plasmaferesi (v.). Essa consiste nel prelievo di cospicue quantità di sangue (1000-1500 ml), rimozione del siero con centrifugazione e reinfusione dei soli globuli rossi. Data la scarsa praticabilità, tale terapia viene generalmente utilizzata per brevi periodi di tempo.

Bibliografia

- Agnello V. A., *Detection of Immune Complexes*, in Rose N. R., Friedman H. eds., *Manual of Clinical Immunology*, 1976, American Society for Microbiology, Washington.
 Brentjens et al., *J. Exp. Med.*, 1974, **140**, 105.
 Casali P. et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, **29**, 342.
 Cochrane C. G., Koffler D., *Immune Complex Disease in Experimental Animals and Man*, in Dixon F. J., Kunkel H. G. eds., *Advances in Immunology*, 1973, Academic Press, New York, p. 185.
 Christian C. L., *N. Engl. J. Med.*, 1970, **280**, 878.
 Christian C. L., *Serger J. S.*, *Am. J. Med.*, 1976, **61**, 385.
 Dreisin R. B. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1978, **298**, 353.
 Levo Y. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1977, **296**, 1501.
 Roj J. P. et al., *Etiologic Agents of Immune Complex Disease*, in Schwartz R. S. ed., *Progress in Clinical Immunology*, 1, 1972, Grune & Stratton, New York, p. 1.
 Theofilopoulos A. N., Dixon F. J., *Complement Receptors in Raji Cells as in vitro Detectors of Immune Complexes in Human Sera*, in Rose N. R., Friedman H. eds., *Manual of Clinical Immunology*, 1976, American Society for Microbiology, Washington, p. 676.

STEFANO BOMBARDIERI

IMMUNODEFICIENZE

F. *immunodeficiencies*. - I. *immunodeficiencies*. - T. *Immünmängel*. - S. *immunodeficiencias*.

SOMMARIO GENERALE

GENERALITÀ	col. 1463
SINDROMI DA DEFICIENZA IMMUNOLOGICA [SDI] CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DEI SISTEMI TIMODIPENDENTE E/O BORSA-EQUIVALENTE	col. 1464
DEFICIT DEI GRANULOCITI NEUTROFILI	col. 1484
DEFICIT DEL SISTEMA COMPLEMENTARE	col. 1490

GENERALITÀ

Con il termine immunodeficienze devono essere indicate tutte quelle condizioni caratterizzate da un difetto della funzione primaria dei meccanismi immunitari, ossia quella di «conferire all'organismo una maggior resistenza all'invasione di elementi ad esso estranei» (Doria).

Tale definizione, di ordine eminentemente funzionale, implica una concezione unitaria di tutti gli elementi che costituiscono il sistema immune e intervengono nei meccanismi di difesa nei confronti di agenti patogeni esogeni o endogeni.

Va peraltro rilevato che le recenti e numerose acqui-

sizioni sugli elementi linfocitari timodipendenti e borsa-equivalenti (v. IMMUNITÀ; LINFOCITI) hanno finito con il conferire un interesse preminente al ruolo difensivo svolto dall'immunità specifica, fino ad identificare con il termine i. o sindromi da deficienza immunologica i soli deficit di tale settore, mentre i difetti dei componenti dell'immunità aspecifica (quali i granulociti neutrofili, i macrofagi, il complemento, etc.) vengono abitualmente confinati a settori nosografici separati, anche se di notevole interesse speculativo e clinico pratico.

Le sempre più numerose osservazioni sulle molteplici e complesse interrelazioni esistenti tra fattori dell'immunità umorale e cellulare, specifica e aspecifica (ampiamente discusse sotto gli esponenti IMMUNITÀ; IPERSENSIBILITÀ; LINFATICO SISTEMA; LINFOCITI) inducono ad una revisione critica di tale diffuso orientamento.

Peraltro, pur sottolineando che in ciascun caso di sospetta i. un'adeguata valutazione clinica non deve prescindere da uno studio sistematico e globale di tutti i fattori responsabili della condizione di immunità, esigenze di ordine didattico e sistematico, nonché le scarse notizie tuttora esistenti sull'importanza clinica di alcuni fattori immunitari (quali i macrofagi, il lisozima, l'interferone, etc.), giustificano l'articolazione della presente trattazione in sindromi da deficienza immunologica con prevalente interessamento dei sistemi timodipendente e borsa-equivalente, deficit dei granulociti neutrofili e deficit del sistema complementare.

RED.

SINDROMI DA DEFICIENZA IMMUNOLOGICA [SDI] CON PREVALENTE INTERESSAMENTO DEI SISTEMI TIMODIPENDENTE E/O BORSA-EQUIVALENTE

SOMMARIO

Sindromi da deficienze immunologiche primarie (col. 1465): *Forme da difetto delle cellule B.* - *Forme da difetto delle cellule T.* - *Forme da difetto delle cellule B e T.* - *Forme da difetto delle cellule B, T e staminali.* - Sindromi da deficienze immunologiche secondarie o associate (col. 1475): *Deficit acquisiti dell'immunità umorale.* - *Deficit acquisiti dell'immunità cellulare.* - *Insufficienza immunologica e autoimmunità* (col. 1480). - *Sindromi da deficienze immunologiche e neoplasie* (col. 1480). - *Terapia* (col. 1481).

Le sindromi da deficienza immunologica [SDI] con prevalente interessamento dei sistemi umorale e cellulare rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie che compaiono per lo più in età pediatrica. Nelle forme più gravi il deficit può essere di entrambi i tipi di immunità, umorale e cellulare; in questi casi le conseguenze cliniche sono più serie e le possibilità di sopravvivenza sono compromesse.

Da un punto di vista generale le SDI possono essere distinte in primarie e secondarie.

Le forme primarie, a loro volta, vengono abitualmente distinte in ereditarie e acquisite. Inoltre, recentemente, è stata proposta una classificazione delle SDI primarie basata sul tipo di difetto immunologico, cioè se dell'immunità umorale o di quella cellulare (tab. I). Questa classificazione è più esatta ed è preferita alla classica distinzione tra forme congenite, generalmente più gravi e presenti alla nascita, e forme acquisite ad insorgenza più tardiva. Tra l'altro va tenuto presente che molte forme cosiddette acquisite sono anch'esse forme congenite che si manifestano a varia distanza dalla nascita, anche di

TAB. I. SINDROMI DA DEFICIENZA IMMUNOLOGICA PRIMARIA

- I) Forme da difetto delle cellule B:**
agammaglobulinemia congenita legata al sesso (tipo Bruton);
deficit immunoglobulinico selettivo (IgA);
ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia o 'neonatale';
deficit immunologico legato al sesso con iper-IgM.
- II) Forme da difetto delle cellule T:**
ipoplasia timica (sindrome di Di George);
linfopenia episodica con linfocitotossine.
- III) Forme da difetto delle cellule B e T:**
ataxia-teleangectasia (sindrome di Louis-Bar);
deficit immunitario con Ig normali o aumentate (*);
deficit immunitario con trombocitopenia ed eczema (sindrome di Wiskott-Aldrich);
deficit immunitario associato a timoma;
deficit immunitario associato a nanismo;
deficit immunitari variabili (*):
a) ipogammaglobulinemia 'congenita' non legata al sesso;
b) ipogammaglobulinemia 'acquisita';
c) disgammaglobulinemie primarie, etc.
- IV) Forme da difetto delle cellule B e T e delle cellule staminali:**
deficit immunitario con ipoplasia globale del tessuto ematopoietico;
deficit immunitario combinato:
a) autosomico recessivo (agammaglobulinemia linfopenica tipo svizzero);
b) legato al sesso (alinfoplasia timica);
c) sporadico.

(*) Il difetto delle cellule T è incostante.

molti anni. Si può anzi dire che, in relazione alla migliore conoscenza di queste forme, favorita dal perfezionamento e dalla diffusione dei mezzi diagnostici, è possibile osservare un sempre maggiore aumento delle SDI ad insorgenza tardiva.

Le SDI *secondarie* possono essere classificate in relazione al tipo di malattia che ha prodotto il difetto immunologico. Anche in questo gruppo è possibile distinguere tra forme a prevalente interessamento dell'immunità umorale e forme a prevalente interessamento dell'immunità cellulare (tab. II).

Sindromi da deficienze immunologiche primarie

Clinicamente queste forme si presentano con episodi infettivi a ripetizione a carattere acuto, soprattutto a carico dell'apparato respiratorio (polmoniti e broncopolmoniti, congiuntiviti, otiti, sinusiti, meningiti, setticemie). Le infezioni sono spesso sostenute da cocchi piogeni (nelle agammaglobulinemie), ma sono anche frequenti le infezioni da miceti e le polmoniti da *Pneumocystis carinii*. Le infezioni da virus sono pure frequenti ma non nei casi di agammaglobulinemia, probabilmente per l'intervento di fattori immunologici aspecifici come l'interferone.

La diagnosi di SDI richiede una serie di indagini (tab. III; figg. 1, 2 e 3) da eseguire per lo più in laboratori specializzati.

Per una precisa valutazione di ciascun difetto spesso sono necessarie numerose prove: ad es. nello studio dell'immunità umorale dovrebbe essere valutata la risposta anticorpale nei confronti di più antigeni (vaccino antitetanico - difterico, vaccino anti-tifo-paratifo A e B-colera;

TAB. II. SINDROMI DA DEFICIENZA IMMUNOLOGICA SECONDARIA

- A) A prevalente compromissione dell'immunità umorale (ipogammaglobulinemia)**
I) Forme da perdita, associate ad *ipoalbuminemia* (nefrosi, enteropatie con perdita proteica, sprue, colite ulcerosa, ipoprotidemia ipercatabolica familiare idiopatica, rottura dotto toracico, stati cachettici, amiloidosi).
II) Forme associate a *neoplasie del sistema reticolo-endoteliale* (leucosi linfatica cronica, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström, malattie delle catene pesanti, linfomi, timomi).
III) Forme associate ad interessamento del *midollo osseo* (metastasi neoplastiche, mielosclerosi, ipoplasia midollare).
IV) Forme associate a *malattie autoimmuni* (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, porpora trombocitopenica idiopatica).
- B) A prevalente compromissione dell'immunità cellulare**
I) Forme da *medicamenti* (corticosteroidi, siero antifilicario, citostatici, vaccini virali, etc.).
II) Forme associate a: 1) *neoplasie maligne* (morbo di Hodgkin, reticulosi, linfoblastoma gigante-follicolare, etc.); 2) *altre condizioni* (lebbra lepromatosa, sarcoidosi, cirrosi biliare primitiva, uremia, etc.).

vaccino orale anti-poliomielite tipo I, II e III); anche l'immunità cellulare dovrebbe essere saggiata nei confronti di diversi antigeni (tubercolina, istoplasmina, brucellina, dinitroclorobenzene [DNCB], etc.).

Importante è anche lo studio dei familiari, sia per la frequente trasmissione della malattia su base genetica che per la possibile presenza in essi di alterazioni di tipo autoimmune (fattore reumatoide, anticorpi antinucleari, test di Coombs) e anche di quadri clinici connettiviti o linfomatosi.

Forme da difetto delle cellule B

Le forme più classiche tra i deficit congeniti dell'immunità umorale sono le agammaglobulinemie o ipogammaglobulinemie (tab. IV) che d'altra parte costituiscono le forme più note e più frequenti tra le SDI.

L'agammaglobulinemia congenita, descritta da Bruton

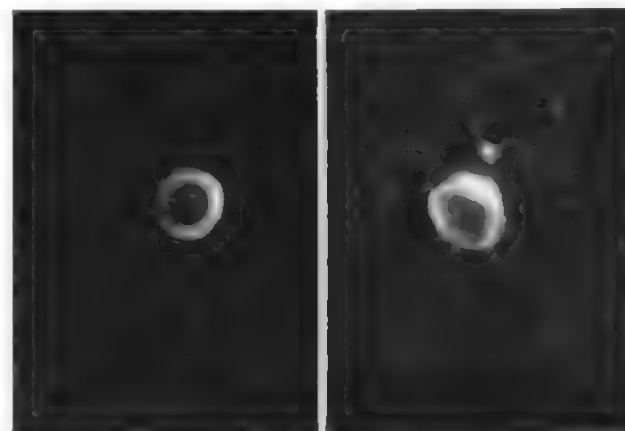


Fig. 1. Striscio di midollo osseo umano. Reazione di immunofluorescenza con siero anti-IgG umane. Ingrandimento 1000x. A sinistra: elemento di tipo linfoide, che sintetizza IgG; a destra: elemento di tipo plasmocitoido produttore di IgG.

TAB. III. INDAGINI DIAGNOSTICHE NELLE SINDROMI DA DEFICIENZA IMMUNOLOGICA

1. Identificazione dei T e B linfociti	«T» } E-rosette; eventuali antisieri specifici; «B» } immunoglobuline di membrana; EAC-rosette
2. Studio dell'immunità umorale	Elettroforesi delle sieroproteine; livelli di immunoglobuline nel siero e nella saliva; risposta anticorpale
3. Studio del complemento	C1q, C3, etc.
4. Numero e funzionalità dei linfociti	Conta linfociti; mitogeni specifici; Trasformazione } mitogeni non specifici blastica in vitro (PHA, PWM, Con-A); linfociti allogenici (coltura linfocitaria mista); Ipersensibilità ritardata <i>in vivo</i> (tubercolina, dinitroclorobenzene, istoplasmina, etc.); Reazione citotossica dei linfociti su cellule bersaglio
5. Numero e funzionalità dei neutrofili	Conta neutrofili, aspetto morfologico, fagocitosi
6. Indagini biotiche	Linfonodi, timo, tonsille, adenoidi, appendice, placche di Peyer, midollo osseo
7. Mappa cromosomica	(alterazioni varie, chimerismo)
8. Risposta immunologica ai trapianti	
9. Indagini radiologiche	(aplasia timica, timoma)

TAB. IV. VARIE FORME DI AGAMMAGLOBULINEMIE

Agammaglobulinemia congenita eterosomica (sindrome di Bruton)
Agammaglobulinemia congenita autosomica (sporadica)
Agammaglobulinemia transitoria neonatale (o della prima infanzia)
Agammaglobulinemia acquisita essenziale
Agammaglobulinemie associate (a tumori, linfomi, etc.)

TAB. V. CARATTERISTICHE ANATOMOCLINICHE DELL'AGAMMAGLOBULINEMIA CONGENITA ETEROSOMICA (SINDROME DI BRUTON) E AUTOSOMICA (SPORADICA)

Timo	abitualmente normale; talora neoplasie
Tessuto linfatico	ipoplasia linfoide diffusa; assenza di centri germinativi; plasmacellule assenti
Ipogammaglobulinemia	grave
Risposta anticorpale	assente
Reazioni di immunità cellulare	normali
Infezioni ricorrenti	prevalentemente da germi grampositivi piogeni

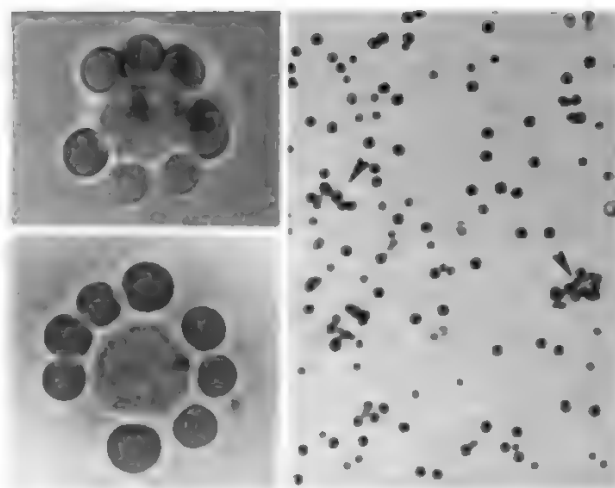


Fig. 2. Rosette e linfociti umani periferici più globuli rossi di montone. A sinistra: due rosette a forte ingrandimento (1000x). A destra: le rosette sono indicate da una freccia. Ingrandimento 100x.

in un bambino di 8 anni con episodi infettivi a ripetizione, specie dell'apparato respiratorio, si presenta in ca. 15 soggetti per milione (Squire).

Si distinguono due forme di agammaglobulinemia congenita con caratteristiche anatomocliniche simili (tab. V): 1) la forma classica di Bruton, legata al sesso, cioè l'agammaglobulinemia congenita eterosomica; 2) la agammaglobulinemia congenita autosomica che si manifesta nei due sessi.

L'agammaglobulinemia congenita legata al sesso colpisce i maschi ed è trasmessa con un gene recessivo da

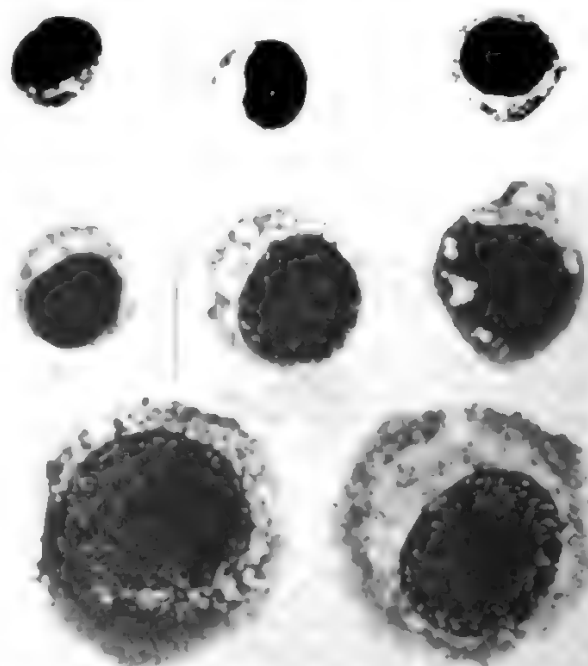


Fig. 3. Linfociti umani periferici coltivati in presenza di fitoagglutina. Colorazione con May-Grünwald Giemsa. Ingrandimento 1000x. Nella prima riga, piccoli linfociti; nella seconda, elementi intermedi; nella terza, cellule blastiche (immunoblasti).

donne apparentemente normali. Si possono avere più casi nella stessa famiglia; nelle famiglie poi si osservano con frequenza malattie a carattere autoimmune, connettiviti, linfomi oppure presenza di autoanticorpi nel sangue.

In questi malati vi è un'ipoplasia del tessuto linfoide in tutte le sedi; linfoghiandole, tonsille e adenoidi sono piccole; non vi è sviluppo delle placche di Peyer, mancano i centri germinativi, vi sono poche plasmacellule e quindi livelli molto bassi di immunoglobuline nel sangue. Il timo e i tessuti timodipendenti (aree paracorticali dei linfonodi) sono normali; il timo però può essere sede di neoplasie come in altre sindromi con carenza immunitaria. Il riscontro di timomi nel 10% ca. dei casi di agammaglobulinemia acquisita fa supporre che in essi operi un unico meccanismo patogenetico che causa il timoma e l'agammaglobulinemia.

In generale, per questa forma, si deve pensare ad una alterazione a livello dell'organo centrale dell'immunità umorale, cioè del tessuto linfoepiteliale enteroassociato (o borsa-derivato).

Clinicamente la malattia si manifesta tra il 3° e il 6° mese di vita, o anche dopo, in parallelo alla riduzione delle immunoglobuline di origine materna. Il quadro clinico è tipico di una SDI e comune a molte di esse. Sono caratteristiche le *infezioni a ripetizione*, gravi, soprattutto dell'apparato respiratorio (polmoniti e broncopolmoniti recidivanti); sono frequenti otiti, sinusiti e, anche, congiuntiviti purulente e foruncolosi. Sono possibili, ma più rare, le manifestazioni infettive in altri organi (meningi, apparati digerente e urinario).

Con maggiore frequenza si tratta d'infezioni da cocchi piogeni (stafilococchi, streptococchi e pneumococchi); possono essere però causate da molti germi (enterobatteri, *Haemophilus influenzae*, germi a bassa virulenza, *Pneumocystis carinii*); vi è anche maggiore suscettibilità alla tubercolosi. Le infezioni da virus non sono più frequenti, né hanno decorso anormale, tranne l'epatite virale che presenta un'alta mortalità e una frequente evoluzione verso la forma cronica attiva.

Con il tempo, le infezioni divengono sempre più resistenti agli antibiotici mentre determinano danni anatomici irreversibili (bronchiettasie, fibrosi polmonare, sinechie pleuriche, etc.). Vi possono essere splenomegalia e iposomatismo.

Altre manifestazioni (diarrea, artrite, anemia emolitica, piastrinopenia) possono associarsi con una certa frequenza all'agammaglobulinemia.

La *d'arrea* che si osserva anche in altre SDI — specie nelle disgammaglobulinemie con ipo-IgA data l'importanza di questa globulina, detta « vernice » delle secrezioni — è frequente, ha carattere similspurico ed è dovuta alla presenza di una flora intestinale anormale e di protozoi.

Sono molto frequenti, fino al 50% dei casi, le *manifestazioni articolari* con un quadro a tipo di artrite reumatoide, con interessamento prevalente delle grandi articolazioni e non delle piccole, come nella vera artrite reumatoide. Si osservano anche manifestazioni di tipo dermatomiositico: edema muscolare, manifestazioni eritemato-papulose sulla superficie estensoria delle articolazioni, con linforragie perivasali.

Abbastanza frequenti sono le *manifestazioni allergiche*: asma, rinite vasomotoria, ipersensibilità ai medicinali, in particolare alle gammaglobuline usate in terapia.

Tra i *dati di laboratorio*, caratteristica è l'assenza, o spesso la grave riduzione, delle immunoglobuline (IgG, IgA e IgM) che sono a livelli di ca. 100 mg per 100 ml.

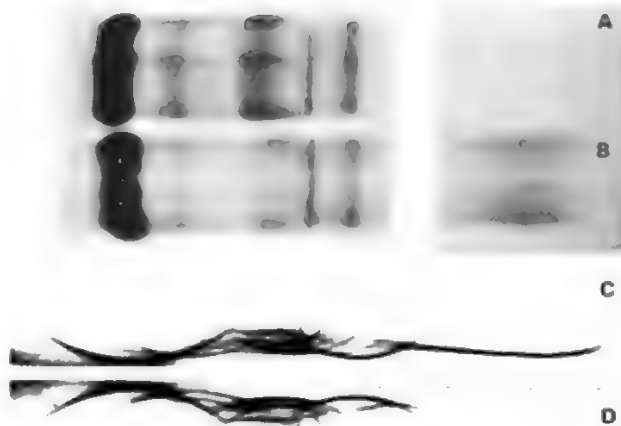


Fig. 4. Elettroforesi e immunoelettroforesi in un caso di agammaglobulinemia. I due traccati superiori sono elettroforesi in gel d'agar del siero di un caso di agammaglobulinemia (A) che rispetto al controllo (B), presenta assenza della banda gammaglobulinica. I due traccati inferiori sono l'immunoelettroforesi del controllo (C) e del caso di agammaglobulinemia (D) in cui mancano gli archi di gammaglobuline.

Le IgE e le IgD sono presenti e talvolta aumentate.

L'ipogammaglobulinemia può essere sospettata, ma non dimostrata, all'elettroforesi per un appiattimento della curva delle gammaglobuline; l'immunoelettroforesi e il dosaggio quantitativo dimostreranno l'anormalità con bande gammaglobuliniche assenti o molto tenui all'immunoelettroforesi, mentre il dosaggio rivelerà la loro estrema riduzione (fig. 4). Anche all'ultracentrifugazione si osservano dati dimostrativi: assenza o cospicua riduzione dei picchi 7S (IgG) e 19S (IgM).

Alcuni dati sono a favore dell'anormalità delle immunoglobuline presenti in questi casi e precisamente di un'oligoclonalità (minore eterogeneità elettroforetica, anormale rapporto k/λ); perciò le Ig presenti sono considerate simili alle paraproteine del mieloma e della gammaglobulinemia.

Le isoagglutinine di gruppo sono assenti o molto ridotte insieme con tutti gli anticorpi. I linfociti circolanti risultano privi di immunoglobuline di superficie (Cooper) o di recettori di membrana; questo spiega la mancata formazione di anticorpi, per l'impossibilità di riconoscere l'antigene in assenza degli specifici recettori.

Le reazioni dell'immunità cellulare, cioè quelle di ipersensibilità ritardata, ad antigeni infettivi (batterici e virali) e chimici (DNCB) sono normali, come il rigetto di trapianto allogenico (che può però essere rallentato), la trasformazione dei linfociti con la fittoemagglutinina, la produzione di MIF. Abitualmente non sensibilmente compromesse sono anche l'attività complementare e la fagocitosi.

L'esito è infausto, anche se le terapie attuali con gammaglobuline e con antibiotici permettono di prolungare per anni la vita di questi malati, che prima soccombevano in settimane o mesi. Migliori risultati si spera di ottenere con il trapianto di tessuti immunocompetenti (timo e fegato fetali).

L'agammaglobulinemia congenita autosomica non legata al sesso colpisce anche bambine, insorge più tardivamente e presenta una familiarità meno evidente. In questi casi i livelli di immunoglobuline sono un po' più elevati che nella forma di Bruton; vi sarebbe una preva-

lenza di alcuni sottogruppi di IgG, cioè delle IgG3. I centri germinativi sono presenti e spesso iperplasici dopo stimolazione antigenica; sono anche presenti i recettori immunoglobulinici sui linfociti (Cooper).

L'agammaglobulinemia transitoria neonatale, o della prima infanzia, rappresenta un'accentuazione in quantità e durata di un fenomeno fisiologico: l'agammaglobulinemia neonatale. È una forma transitoria che colpisce entrambi i sessi.

Nell'adulto la normale concentrazione di gammaglobuline di ca. 1 g/100 ml viene mantenuta costante per un equilibrio tra sintesi e catabolismo la cui entità è di ca. 35 mg/kg al dì. Il siero del neonato normale contiene quantità di IgG all'incirca uguali a quelle dell'adulto sano; le IgA sono in quantità ridotta e le IgM in quantità pari a ca. il 10% di quella dell'adulto. Questo avviene per il passaggio transplacentare delle IgG e per il fatto che le IgA e soprattutto le IgM non superano il filtro placentare per la grandezza della loro molecola. Le immunoglobuline poi diminuiscono gradualmente fino a quando, verso i due mesi di vita, s'inizia la loro sintesi. Quindi nei primi 2-3 mesi di vita si realizza uno stato di ipogammaglobulinemia fisiologica. Qualche volta però la sintesi di immunoglobuline s'inizia più tardi e per questo il bambino va incontro ad episodi infettivi.

L'agammaglobulinemia transitoria della prima infanzia è in sostanza una forma molto simile all'agammaglobulinemia di Bruton, ma più lieve. È presente nei due sessi, non è familiare. Le infezioni si diradano con l'età fino a che il quadro immunoglobulinico si normalizza verso il 3°-4° anno. Le infezioni colpiscono soprattutto orecchio e vie respiratorie.

La forma può essere più grave nei prematuri in quanto più poveri di immunoglobuline materne, che passano dalla madre al feto nell'ultimo periodo della gravidanza.

L'agammaglobulinemia acquisita essenziale costituisce una forma simile alla malattia di Bruton, però ad insorgenza più tardiva; essa si manifesta con infezioni ricorrenti tra i 15 e i 35 anni o anche più tardi. Potrebbe essere su base genetica.

Il quadro clinico e immunologico è simile all'agammaglobulinemia congenita, salvo che le immunoglobuline sono presenti in quantità maggiori, specie le IgG, IgA e IgD.

Queste forme di agammaglobulinemie acquisite ad insorgenza tardiva dovrebbero in realtà essere suddivise in tre sottogruppi: 1) forme essenziali in cui manca una causa dimostrabile; 2) forme secondarie associate a timomi, linfomi, iperplasie linfatiche diffuse tipo Brill-Symmers, sempre più descritte in letteratura; 3) forme secondarie associate ad altra patologia, che può essere però più la conseguenza che la causa di queste condizioni; in particolare vanno ricordate le sindromi da malassorbimento. Molto spesso in queste forme si tratta di disgammaglobulinemia.

Le forme essenziali o idiopatiche sono state osservate in fratelli e cugini, evidentemente in rapporto a fattori genetici. Il quadro clinico è uguale a quello delle altre forme di agammaglobulinemia ed è quindi dominato dalle infezioni, salvo la caratteristica dell'insorgenza tardiva.

È abbastanza frequente un quadro diarroico di tipo spruetico attribuibile alla cospicua iperplasia del tessuto linfatico intestinale (Wollheim e coll.), oltre che a infezioni sovrapposte, e un quadro di colite ulcerosa.

Forme da difetto delle cellule T

Tra le forme con deficit isolato dell'immunità cellulare (tab. VI) bisogna ricordare la sindrome di Nezelof, che

TAB. VI. CARATTERISTICHE ANATOMOCLINICHE DEI DIFETTI CONGENITI DELL'IMMUNITÀ CELLULARE

Timo	ipoplasico o assente
Tessuto linfatico	deficit linfociti nelle aree paracorticali; centri germinativi presenti
Linfociti circolanti	diminuiti o normali
Plasmacellule	presenti
Reazioni d'immunità cellulare e di ipersensibilità ritardata	assenti
Immunoglobuline	normali
Risposta anticorpale	normale
Eredità	positiva (sindrome di Nezelof); negativa (sindrome di Di George)
Clinica	infezioni; ipoparatiroidismo (sindrome di Di George)

risulta da un'aplasia linfocitaria pura, senza altre anomalie congenite associate, e quella di Di George, che è un'aplasia linfocitaria con ipoparatiroidismo.

È probabile che la sindrome di Nezelof dipenda da un'adeguata produzione di ormone timico. È una forma familiare forse su base genetica, colpisce entrambi i sessi nella prima infanzia (nei primi 6 mesi di vita). Vi è linfopenia estrema e aumentata suscettibilità alle infezioni, specie da *Candida*. Il timo ha aspetto non linfoide, senza corpuscoli di Hassal. Nel tessuto linfatico periferico manca la zona timodipendente, cioè i mantelli di piccoli linfociti nelle aree paracorticali dei follicoli linfatici; sono invece conservati i centri germinativi, come tutto il settore dell'immunità umorale (plasmacellule, immunoglobuline, risposta anticorpale).

Vi è quindi una netta dissociazione tra immunità cellulare (compromessa) e umorale (normale). Manca la reattività di tipo cellulare (reazioni di ipersensibilità ritardata, reazione linfocitaria *in vitro* alla fitoemagglutinina, rigetto del trapianto allogenico), mentre il quadro elettroforetico e immunoelettroforetico è normale.

Nella sindrome di Di George vi è un'insufficiente specializzazione dell'epitelio della terza e quarta tasca faringea che forma il timo e le paratiroidi. In questa forma, oltre al quadro di carenza dell'immunità cellulare, vi sono i segni dell'ipoparatiroidismo e spesso malformazioni cardiovascolari (anomalie dell'arco aortico).

La malattia, che non ha familiarità, si manifesta spesso con una tetania e più avanti con il quadro di una nefrocalcinosi, da ipoparatiroidismo, sensibile alla somministrazione di paratormone. Le manifestazioni infettive interessano le vie aeree e l'intestino, con diarrea profusa e spesso sono sostenute da moniliasi. Vi è una linfopenia, che si aggrava progressivamente.

I deficit immunitari sono uguali a quelli della sindrome di Nezelof (compromissione dell'immunità cellulare e integrità dell'immunità umorale).

Le immunoglobuline totali sono abitualmente normali, anche se è possibile una disgammaglobulinemia con IgA aumentate e IgM ridotte. Isoemagglutinine ed eteroagglutinine sono quasi sempre ridotte; IgE, chemiotassi, fagocitosi, attività battericida e complemento sono, in genere, normali.

Forme da difetto delle cellule B e T

L'atassia-telanganectasia, o sindrome di Louis-Bar (tab. VII), è una malattia con disgammaglobulinemia (assenza o netta diminuzione delle IgA e IgG con IgM normali); è caratterizzata clinicamente da atassia cerebellare progressiva, telanganectasie oculo-cutanee (al volto e alle congiuntive)

■ da frequenti episodi infettivi, specialmente dei seni paranasali e dei polmoni. Colpisce entrambi i sessi, nella tarda infanzia e nell'adolescenza; è frequente soprattutto tra consanguinei.

Le IgA possono essere ridotte o assenti anche nella saliva e nelle secrezioni bronchiali (peraltro le IgA possono essere assenti anche in alcune malattie allergiche ■ in casi con sindrome da malassorbimento). L'assenza di IgA è stata attribuita (Strober) ad anticorpi anti-IgA. Talvolta vi può essere riduzione delle IgG; le IgM possono essere normali o aumentate.

In questa sindrome sono stati dimostrati difetti parziali dell'immunità cellulare (risposta tuberculinica, reazione blastica dei linfociti alla fitoemmagglutinina) e un mancato sviluppo del timo nonostante che non esista linfopenia in circolo. È stata ripetutamente segnalata l'associazione con le forme da linfomi maligni.

TAB. VII. ATASSIA-TELEANGETTASIA

Timo	embrionale, senza differenziazione cortico-midollare; assenza di corpuscoli di Hassal
Tessuto linfatico	deficit linfocitario in corrispondenza delle aree paracorticali; centri germinativi presenti
Linfociti in circolo	normali o poco ridotti
Plasmacellule	presenti
Eredità	autosomica recessiva
Immunoglobuline	deficit di IgA e delle altre immunoglobuline con IgM normali
Risposta anticorpale e cellulare	ridotta verso alcuni antigeni
Altre caratteristiche cliniche	teleangectasie al volto e atassia cerebellare
Infezioni	frequenti
Linfomi	frequenti

La *sindrome di Wiskott-Aldrich*, secondo Cooper, è dovuta a difetti nell'arco afferente della risposta immunitaria; più precisamente è in difetto il sistema di riconoscimento o di elaborazione dell'antigene da parte dei macrofagi nei confronti degli antigeni polisaccaridici (pneumococcici; del sistema ABO; forse endotossine) con risultante difetto delle reazioni di immunità cellulare e dell'immunità umorale (con maggiore compromissione della risposta 19S, rispetto alla 7S).

Nella sindrome di Wiskott-Aldrich (tab. VIII) vi è graduale deplezione delle cellule linfoide timodipendenti, forse per effetto di tossine (endotossine di origine batterica), che produce una linfopenia progressiva. Il difetto dell'immunità cellulare sembra progressivo e coinvolge l'elaborazione degli antigeni, specie di natura polisaccaridica.

TAB. VIII. SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH

Timo	normale
Tessuto linfatico	deficit progressivo dei linfociti nelle aree paracorticali; centri germinativi ridotti; progressiva linfopenia in circolo; plasmacellule normali
Risposta cellulare e anticorpale	assente agli antigeni polisaccaridici
Immunoglobuline	disgammaglobulinemia (IgA aumentate; IgM diminuite)
Eredità	presente
Clinica	infezioni recidivanti; eczema; petecchie, emorragie, linfomi maligni

Il timo è di aspetto normale; il tessuto linfatico presenta iperplasia reticolare, assenza o riduzione dei centri germinativi.

Si riscontra linfopenia con ridotta risposta dei linfociti allo stimolo antigenico e alla fitoemmagglutinina; le reazioni di ipersensibilità ritardata (reazione al dinitroclorobenzene) e il rigetto dei trapianti sono compromessi.

È una malattia ereditaria a carattere recessivo, che colpisce bambini di sesso maschile e di cui sono descritti un centinaio di casi (Mande e coll.).

Clinicamente si presenta con eczema (insensibile alle terapie), episodi infettivi ripetuti (specie a carattere di otite media), diarrea talora sanguinolenta, assenza o titolo basso di isoemmagglutinine.

Le manifestazioni infettive possono colpire anche la congiuntiva, la cute, le meningi e sono provocate da vari germi (piogeni, gramnegativi, virus, miceti; *Pneumocystis carinii*). Il quadro emorragico, da piastrinopenia, consiste in petecchie, epistassi, gastroenterorragie.

Spesso vi è splenomegalia; si può osservare evoluzione verso un linfoma maligno.

La sopravvivenza può essere lunga, oltre i 20 anni, ma più spesso la morte avviene tra il 2° e il 6° anno di vita per varie cause (sepsi; candidosi polmonare; malattia erpetica generalizzata; emorragia cerebrale; linfomi).

Forme da difetto delle cellule B, T e staminali

Tra le forme più gravi da deficit globale dell'immunità vi è quella con ipoplasia del tessuto emopoietico e quindi con granulocitopenia fino all'agranulocitosi, talvolta con anemia aplastica e piastrinopenia, oltre che con aplasia linfocitaria e agammaglobulinemia.

È una forma da difetto delle cellule staminali oltre che delle B e T, detta anche *disgenesia reticolare*, che porta rapidamente a morte i neonati che ne sono colpiti.

Il *tipo svizzero di agammaglobulinemia linfopenica* è dovuto alla mancanza di un elemento precursore — verosimilmente una cellula staminale — comune ad entrambi i sistemi timodipendente e immunoglobulinopoiético. Si tratta di una forma combinata di i., da deficit sia dell'immunità cellulare che di quella umorale. È una malattia trasmessa come carattere autosomico recessivo, più frequente nelle famiglie europee con alta incidenza di consanguineità; finora ne sono stati descritti una cinquantina di casi. I malati presentano un timo embrionale senza corpuscoli di Hassal; mancano le cellule linfoide timodipendenti alla periferia e quindi vi è un difetto dell'immunità cellulare. Non vi è tessuto linfoide nelle tonsille, nelle placche di Peyer e nell'appendice; mancano anche i centri germinativi e le plasmacellule e quindi si ha agammaglobulinemia; l'agammaglobulinemia e la linfopenia sono i reperti caratteristici di laboratorio. Mancano le risposte di tipo ritardato ed è molto ridotta l'attività complementare.

Clinicamente la malattia compare nei primi mesi di vita con pallore, arresto ponderale (tra il 4° e l'8° mese), anemia, diarrea non controllabile, distrofia grave con un quadro simile alla *wasting disease* del topo timectomizzato alla nascita. Il malato è preda di ogni tipo di infezione; moniliasi dell'orofaringe e della cute, broncopolmoniti da batteri diversi anche a bassa virulenza, enteriti da cocchi piogeni o da enterobatteri. Sono frequenti e gravi le infezioni da virus (specie morbillo, varicella). Si possono osservare anche quadri di anemia emolitica, di incerta interpretazione (*graft-versus-host reaction* o forme emolitiche da infezioni). Il decorso è fatale nel corso di mesi.

I tentativi terapeutici di somministrare elementi cel-

lulari precursori, cioè tessuti emopoietici fetali, hanno dato finora scarsi risultati.

Anche nell'*alinfoplasia timica* — che si può considerare una variante della forma «svizzera» — vi è un deficit dei sistemi timodipendente e immunoglobulinopoiético. Si tratta di un disordine legato al sesso maschile — a differenza dell'agammaglobulinemia di tipo svizzero — in cui esistono gruppi di cellule di entrambe le serie immunocompetenti, per cui il grado di linfopenia, sia nel sangue che nei tessuti linfatici, non è marcato come nei bambini con agammaglobulinemia di tipo svizzero. Parallelamente vi sono poche plasmacellule, con piccole quantità di immunoglobuline, specie IgM. In questi casi la via terapeutica sembra costituita dal trapianto di midollo.

Un grande problema di queste malattie è l'influenza delle infezioni, specie quelle da monilia, nel deprimere i linfociti e così travolgere le esigue difese di questi malati.

Una forma simile è l'*aplasia linfocitaria con disgammaglobulinemia* (sindrome di Bréton) che, pur essendo un deficit combinato dell'immunità cellulare e di quella umorale, presenta livelli normali di IgM accanto ad un'ipogammaglobulinemia IgA e IgG.

Sindromi da deficienze immunologiche secondarie o associate

Le SDI possono essere associate o secondarie ad altra patologia, manifestandosi con deficit isolati dell'immunità cellulare o di quella umorale, oppure con deficit combinati.

Deficit acquisiti dell'immunità umorale

Le forme più frequenti di deficit associati dell'immunità umorale sono le *ipogammaglobulinemie associate o secondarie*. In questi casi i livelli d'immunoglobuline non sono bassi come nelle forme idiopatiche; si hanno valori tra 300-500 mg per 100 ml d'immunoglobuline e quindi è più proprio parlare di ipogammaglobulinemie piuttosto che di agammaglobulinemie.

Le ipogammaglobulinemie secondarie (tab. II) compaiono spesso nel corso di malattie gravi quali le malattie maligne del sistema linforeticolare e le malattie con perdita continua di proteine — e quindi di immunoglobuline — attraverso il rene o il tubo digerente (nefrosi, sindromi spruetiche).

Le associazioni riscontrate nella nostra casistica di 26 casi di ipogammaglobulinemie sono riportati nella tab. IX.

Le insufficienze acquisite del sistema immunoglobulinopoiético possono spiegarsi con la necessità di un suo continuo rifornimento da parte dei tessuti linfoidei centrali enteroassociati. È infatti interessante che in molti di questi casi vi siano associate malattie intestinali come anemia pernicioza, sprue, malassorbimento, iperplasia linfoide nodulare del piccolo intestino.

Alcune sindromi di deficienza anticorpale possono essere dovute ad un'insufficienza funzionale di macrofagi nel loro ruolo di elaborare l'antigene in modo utile per la successiva risposta immunologica. Questo sembra accadere nella sindrome di Wiskott-Aldrich, in cui manca la possibilità di rispondere agli antigeni polisaccaridi.

Nelle ipogammaglobulinemie secondarie vi è una compromissione dell'immunità umorale e quindi una riduzione della risposta anticorpale, con ipogammaglobulinemia, mentre le reazioni di ipersensibilità ritardata sono normali, come la risposta *in vitro* alla fitoemagglutina. Le conseguenze cliniche di questa situazione sono in genere di modesta entità.

TAB. IX. IPOGAMMAGLOBULINEMIE ASSOCIATE

Tipo di ipogammaglobulinemia	N. casi	%	Patologia associata
Ipoimmunoglobulinemia globale	3	11	enteropatie (2) morbo di Hodgkin (1)
Disgammaglobulinemia IgA-IgM	8	30	leucemie acute (4) leucemie linfatiche croniche (3) enteropatie (1)
Disgammaglobulinemia IgM	15	59	enteropatie (6) leucemie linfatiche croniche (4) morbo di Hodgkin (3) cancro polmonare (1) epatite cronica (1)

Al quadro immunologico si associa quello delle affezioni associate all'ipogammaglobulinemia.

Le enteropatie proteinodisperdenti hanno, tra le cause, le diarree dell'infanzia di origine infettiva, la linfoangectasia intestinale, la pericardite costrittiva, l'insufficienza della tricuspide. In queste forme il quadro clinico viene complicato dalla sovrapposizione di infezioni e di parassitosi intestinali, facilitate dalla carenza di immunoglobuline, specie di IgA, e anche di IgM, a livello locale.

Nelle malattie con perdita di proteine o proteinodisperdenti, la perdita interessa in misura maggiore le proteine a minore p. m. e cioè le IgG più delle IgM; spesso l'ipogammaglobulinemia fa parte di una ipoproteidemia. In queste malattie vi è, inoltre, un tentativo di compenso dell'organismo con una sintesi aumentata di proteine.

Nelle nefrosi esiste una riduzione della protidemia totale con riduzione intensa delle albuminee delle gamma-globuline (per riduzione delle IgG, IgA) ed aumento delle frazioni alfa e beta globuliniche.

Le infezioni pneumococciche, specie a localizzazione peritoneale, sono caratteristiche della sindrome nefrosica, mentre nelle altre forme proteinodisperdenti sono più frequenti le infezioni recidivanti da cocci gram-positivi, delle vie respiratorie.

Nelle malattie maligne del sistema linforeticolare l'ipogammaglobulinemia sembra dovuta alla sostituzione delle normali cellule anticorpopoietiche da parte delle cellule maligne. La frequente associazione di ipogammaglobulinemia con le linfofatosi e con la leucemia linfatica, ma non con i carcinomi e con la leucemia mieloide, è conseguenza dello stretto rapporto tra tessuto linfatico e sintesi di immunoglobuline.

La leucemia linfatica cronica è una delle malattie che più spesso si accompagna a deficit immunologici, specialmente — ma non esclusivamente — dell'immunità umorale.

Un'ipogammaglobulinemia è infatti presente in una elevata percentuale di casi di leucemia linfatica cronica (fino al 75% in alcune casistiche) ed è di entità notevolissima nelle fasi più avanzate della malattia. L'ipogammaglobulinemia interessa prevalentemente le immunoglobuline 7S.

L'inquadramento attuale della leucemia linfatica cronica come malattia immunoproliferativa, o leucemia da B-linfociti, per la presenza sugli stessi linfociti di immunoglobuline a carattere monoclonale, spiega meglio il quadro di i. presente in questi malati e lo avvicina a

quelli del mieloma e della macroglobulinemia (v. IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI).

Per quanto riguarda la leucemia linfatica cronica, è da rilevare che, dato il particolare carattere di questa malattia in cui accanto a una proliferazione delle cellule B si assiste a una deplezione delle cellule T, esiste anche un deficit delle reazioni di immunità cellulare, dell'ipersensibilità ritardata e della risposta *in vitro* alla fitoemagglutina. In conseguenza di questo deficit immunologico sono frequenti le infezioni ripetute, specie delle vie respiratorie e di quelle urinarie, di natura batterica, ma talora anche di natura virale. Spesso le complicazioni infettive sono tra le più importanti cause responsabili del decesso di questi malati.

Tra i deficit acquisiti dell'immunità umorale vanno considerati quelli associati al mieloma multiplo e alla macroglobulinemia di Waldenström. Nel mieloma sono frequenti le infezioni batteriche, specie da pneumococco e da altri piogeni, diversamente dai malati di morbo di Hodgkin, che sono più frequentemente colpiti da infezioni virali e micotiche in conseguenza del deficit dell'immunità cellulare.

Nel mieloma e nella macroglobulinemia, accanto ad una produzione eccessiva di un'immunoglobulina particolare, la paraproteina, si ha un'insufficiente produzione delle immunoglobuline normali. La produzione di anticorpi circolanti è nettamente ridotta, mentre le reazioni di ipersensibilità ritardata sono normali.

Nella linfangectasia intestinale congenita l'informazione delle cellule timodipendenti è normale, ma se ne ha una deplezione periferica eccessiva dai linfatici intestinali ostruiti e dilatati; a questo si associa una grande perdita di immunoglobuline per la stessa via. Si ha lo stesso risultato di un drenaggio del dotto toracico o di un'irradiazione del sangue circolante in uno *shunt* extracorporeo.

Tre le forme di deficit dell'immunità umorale associate o secondarie vanno anche ricordate le *disgammaglobulinemie*, caratterizzate da una riduzione patologica della sintesi solo di una o due classi immunoglobuliniche, mentre la produzione delle altre classi resta normale. Sulla base dei risultati sperimentali queste sindromi, nell'uomo, sembrano dipendere da una ridotta formazione di elementi precursori della linea plasmacellulare da parte delle strutture linfoidi centrali.

Anche le disgammaglobulinemie possono essere distinte in forme congenite e acquisite, in base essenzialmente all'età d'insorgenza (l'infanzia nelle forme congenite e l'età adulta per quelle acquisite). Tuttavia non è possibile mantenere una rigida distinzione tra forme congenite e acquisite, in quanto queste ultime spesso non presentano una causa evidente e anzi possono avere carattere familiare e quindi una probabile origine genetica. Tra le forme su base genetica rientra la disgammaglobulinemia presente nell'atassia-teleangectasia.

Le disgammaglobulinemie acquisite sono molto spesso secondarie o di accompagnamento ad una patologia linfomatosa (linfomi diversi, leucosi linfatica cronica); possono anche essere secondarie a infezioni di vario genere, anche virali, probabilmente per l'intervento di virus reticolotropi. Un esempio è costituito dalla rosolia congenita in cui si ha un'ipogammaglobulinemia con aumento delle IgM. Casi di disgammaglobulinemia sono stati osservati anche nelle sindromi da malassorbimento intestinale (Schiraldi e coll.).

Le alterazioni istologiche possono essere molto variabili, naturalmente in rapporto all'entità e al tipo di disgammaglobulinemia. In genere si osserva un'assenza o una riduzione nel numero dei centri germinativi e delle plasmacellule.

Si può osservare una riduzione della protidemia totale ma la dimostrazione della disgammaglobulinemia viene data dall'immuno-elettroforesi che permette di dimostrare l'assenza di una o due classi immunoglobuliniche. In relazione al tipo di deficit immunoglobulinico vengono distinte: disgammaglobulinemie IgG-IgA (o di I tipo), disgammaglobulinemie IgA-IgM (o di II tipo), disgammaglobulinemie IgA (o di III tipo), disgammaglobulinemie IgG, disgammaglobulinemie IgM, etc.

La risposta anticorpale è molto ridotta, in relazione alle classi immunoglobuliniche deficienti, mentre sono conservate le reazioni di immunità cellulare (di ipersensibilità ritardata, reazioni *in vitro* alla fitoemagglutina, etc.).

Clinicamente le manifestazioni cui le disgammaglobulinemie danno luogo consistono in infezioni ripetute, prevalentemente a carattere batterico da cocchi grampositivi, che interessano le prime vie respiratorie e comunque l'apparato respiratorio; possono però anche consistere in infezioni virali. La diagnosi differenziale tra le varie forme di disgammaglobulinemia si fonda sui dati delle analisi immuno-elettroforetiche e del dosaggio quantitativo delle immunoglobuline; la valutazione del quadro immunologico può essere completata dalle prove per l'immunità cellulare, quali reazioni cutanee alla tubercolina o al dinitroclorobenzene.

Oltre a tali caratteristiche di ordine generale, alcuni aspetti clinico-patologici appaiono correlati al tipo di deficit immunoglobulinico presente.

Il tipo I di disgammaglobulinemia (IgG-IgA), oltre alle frequenti infezioni respiratorie, presenta una notevole incidenza di infezioni da *Pneumocystis carinii* e di infestazioni da *Giardia lamblia*; sono stati descritti casi con linfadenopatia e splenomegalia, diarrea e manifestazioni articolari di tipo reumatoide (Rosen e Baugas). Sono state anche osservate associazioni con porpora trombocitopenica, anemia emolitica o glomerulonefrite.

In questa forma, è frequente il riscontro di un aumento delle IgM e talvolta anche delle IgD, nonché di alcune manifestazioni (porpora trombocitopenica, anemia emolitica e anche glomerulonefrite) che possono essere riportate all'eccesso di IgM.

Le isoemagglutinine possono essere normali ma anche ridotte o assenti.

La disgammaglobulinemia tipo II (IgA-IgM), detta anche sindrome di Gidion-Scheidegger, presenta, oltre alle infezioni respiratorie, una sindrome diarroica, talvolta con steatorrea, sangue nelle feci e iperplasia linfoide del tenue.

L'assenza di IgA o disgammaglobulinemia IgA (cosiddetto tipo III) comporta l'assenza di IgA nel siero e nella saliva. Può mancare ogni sintomatologia oppure può esservi una maggiore suscettibilità alle infezioni; è inoltre nota l'associazione tra disgammaglobulinemia IgA e atassia-teleangectasia. L'assenza di IgA è abbastanza frequente e si osserva in 1 su ogni 700 soggetti di una popolazione non selezionata (Bachmann), anche se sembra più frequente in alcune famiglie (Goldberg e coll.).

L'assenza di sintomatologia in casi di assenza delle IgA sembra porre in discussione il loro effetto protettivo particolarmente sulle mucose. L'assenza selettiva di IgA comporterebbe una maggiore incidenza di fenomeni allergici e di autoaggressione; tra i primi può rientrare un'elevata e costante incidenza di anticorpi IgG nei confronti del latte vaccino. In alcuni casi è stata riscontrata una sindrome da intolleranza al glutine o una steatorrea.

La disgammaglobulinemia IgG è caratterizzata da una

diminuzione fino a gradi estremi delle IgG, e può associarsi ad ipoalbuminemia. Nelle forme senza ipoalbuminemia vi è un aumentato catabolismo delle IgG senza perdita intestinale.

La disgammaglobulinemia IgM è stata osservata prevalentemente in associazione ad una sindrome da malassorbimento ed è un fenomeno probabilmente secondario.

Cain e coll. hanno descritto casi di disgammaglobulinemia IgE in associazione a infezioni respiratorie.

La disgammaglobulinemia IgG-IgM con IgA normali è in realtà un deficit combinato dell'immunità, umorale e anche cellulare. Si tratta di una forma grave per lo sviluppo di una progressiva aplasia midollare. Ne sono stati descritti due casi da Seeger e coll. nella stessa famiglia con infezioni respiratorie e moniliasi, entrambi venuti a morte nel secondo anno di vita. L'esame autoptico dimostrava un timo piccolo senza differenziazione corticomidollare, con corpuscoli di Hassal.

V. anche: IMMUNOGLOBULINE, immunoglobuline in varie condizioni fisiologiche e patologiche.

Deficit acquisiti dell'immunità cellulare

Sono secondari a neoplasie di tipo linfomatoso e anche a trattamenti citostatici. In queste forme si osservano: un'alta frequenza di infezioni, specie da virus o da miceti; insorgenza in età adulta; compromissione delle reazioni di ipersensibilità ritardata.

Esempio caratteristico di questa situazione è la *malattia di Hodgkin*, in cui si riscontra una compromissione dell'immunità cellulare mentre quella umorale è normale.

È ben nota infatti l'anergia tubercolinica, da tempo entrata nella diagnostica di questa malattia. Sono state in conformità dimostrate successivamente un'insufficiente reazione alla *Candida albicans*, all'antigene parotitico e ad altri antigeni (Lamb e coll.), una mancata sensibilizzazione al DNCB (Kelly e coll.), rigetto mancato o ritardato di trapianti allogenici. L'anergia rivelata dalle reazioni di ipersensibilità ritardata sembra in rapporto con le fasi di attività della malattia e si riduce o scompare del tutto nei periodi di remissione o di controllo terapeutico; i linfociti sono poco responsivi all'azione della fitoemagglutina e anche in coltura mista.

In conseguenza di questa situazione immunologica vi è un'aumentata suscettibilità all'infezione tubercolare, alle infezioni batteriche croniche, alle micosi e alle infezioni da virus, in particolare del gruppo varicella-zoster, che possono presentarsi in maniera particolarmente vistosa e pericolosa.

Nella *sarcoidosi* si ha un quadro simile ma meno grave.

Nelle *infezioni da virus*, particolarmente nel morbillo, è caratteristica una depressione dell'ipersensibilità di tipo ritardato che persiste fino ad alcune settimane dopo la guarigione. È del resto classica l'osservazione di Von Pirquet dell'anergia tubercolinica nel morbillo.

Anche le *vaccinazioni con virus attenuati* potrebbero determinare un'ipoergia di tipo ritardato.

La *lebbra* presenta espressioni di iperreattività dell'immunità umorale, con ipergammaglobulinemia, vari autoanticorpi a diversi antigeni, ma insieme una compromissione dell'ipersensibilità ritardata nei confronti di diversi antigeni, in particolare di quelli con cui i pazienti entrano in contatto dopo l'insorgenza della malattia. Istologicamente è caratteristica la deplezione delle aree paracorticali delle linfoghiandole (Turk e Waters); un quadro che corrisponde ai risultati del trattamento con siero antilinfocitario e ai reperti del morbo di Hodgkin e della sarcoidosi.

Deficit globali dell'immunità si possono avere nel corso

della *terapia citostatica* o *immunosoppressiva*. Questa terapia può provocare deficit più o meno selettivi dell'immunità umorale o cellulare a seconda del farmaco impiegato.

Anche i *corticosteroidi* hanno un effetto sulle reazioni immunologiche; in seguito a trattamento steroideo, infatti, sono state descritte modificazioni della chemiotassi, ridotta risposta linfocitaria *in vitro*, lisi del tessuto linfoide, talora ridotta sintesi di immunoglobuline, etc.

Il *siero antilinfocitario* ha effetti soprattutto sull'immunità cellulare e parzialmente anche su quella umorale.

È noto come tutti i trattamenti descritti possano facilitare le infezioni da batteri (particolarmente cocchi, piocianeo, enterobatteri), da monilie ed anche da *Pneumocystis carinii*, da altri germi e da citomegalovirus.

Nell'*uremia* grave, infine, esiste un'aumentata facilità ad infezioni di varia etiologia, con ridotta o assente risposta al trapianto, alla reazione tubercolinica, alla fitoemagglutina *in vitro* e a diverse reazioni anticorpali. È probabile che questa condizione dipenda da un'alterazione funzionale delle cellule immunocompetenti.

Insufficienza immunologica e autoimmunità

Alterazioni e malattie autoimmuni s'incontrano con discreta frequenza in bambini e adulti con deficienze immunologiche; si possono avere: anemia emolitica con test di Coombs positivo o negativo, artrite reumatoide, dermatomiosite, vasculiti diffuse, anemia perniziosa; anche l'amiloidosi è più frequente nei casi di agammaglobulinemia.

È stato già sottolineato il possibile ruolo svolto dalle IgA, per il frequente riscontro di fenomeni autoimmuni nei casi con deficit di IgA. Questo può dipendere da un'eccessiva stimolazione delle sezioni intatte del sistema immunitario o anche da un miglior assorbimento dall'intestino di alcuni antigeni, in mancanza di un valido sistema anticorpale locale.

Nell'invecchiamento, parallelamente ad un declino dell'efficienza immunologica, si riscontra una maggiore frequenza di fenomeni autoimmuni.

Nel topo la comparsa del deficit immunitario in rapporto all'età varia secondo i ceppi.

I T-linfociti possono svolgere potenti effetti inibenti e così esercitare un controllo sull'autoimmunità. Infatti essi sopprimono la formazione di autoanticorpi contro gli eritrociti nei topi NZB; la formazione di questi autoanticorpi aumentava nei casi trattati con antisiero antilinfocitario (che colpisce più i T-che i B-linfociti). Nell'invecchiamento dei topi, con il declino della reattività delle cellule T, emergono cloni di cellule B che formano anticorpi contro gli antigeni eritrocitari.

I fenomeni autoimmuni e l'aumentata produzione di alcune immunoglobuline sono pertanto da alcuni AA. attribuiti ad un deficit funzionale delle cellule T, legato all'età.

Sindromi da deficienze immunologiche e neoplasie

L'insufficienza immunologica, sia sperimentale che clinica, specie quella del sistema timodipendente, sembra facilitare le manifestazioni neoplastiche.

Questo del resto è in accordo con due fatti:

1) la funzione fondamentale del sistema immunologico, particolarmente di quello timodipendente, è di riconoscere ed eliminare cellule diverse da quelle dell'organismo; le cellule possono divenire diverse per mutazione oppure per caratteri di malignità; la dimostrazione di antigeni specifici nei tumori sperimentali e anche in quelli umani conferma il carattere «estraneo» dei

tumori, tale da comportare un'adeguata reazione immunologica;

2) le proprietà immunosoppressive dei carcinogeni chimici.

Del resto le malattie neoplastiche sembrano caratteristiche dei Vertebrati, di quelle stesse specie cioè in cui si è sviluppato un sistema immunologico simile a quello umano. Lo sviluppo del sistema immunologico sembra essere stato condizionato dalla necessità di sorvegliare una serie di fenomeni che possono presentarsi in queste specie, tra cui le malattie neoplastiche.

Nelle SDI si osserva un'incidenza di malattie maligne del 5-10% in confronto al rischio soltanto di 1/10.000 per un gruppo di confronto di età simile.

Le incidenze più alte, oltre il 10%, si osservano in due forme di deficit combinato dell'immunità, cioè nell'atassia-teleangectasia e nella sindrome di Wiskott-Aldrich.

Anche in corso di terapia immunosoppressiva è stata osservata un'alta frequenza di neoplasia, ad es. linfomi.

Terapia

In generale le risorse terapeutiche a disposizione sono ancora inadeguate.

Gli antibiotici sono essenziali per la vita di questi malati, anzi le sopravvivenze più lunghe datano all'incirca dall'entrata in terapia della penicillina.

Anche le *globuline umane* (v. anche: IMMUNOGLOBULINE) devono essere somministrate a ripetizione, ogni mese in dosi di 0,5 ml/kg delle preparazioni commerciali di solito per via intramuscolare. Una dose iniziale di immunoglobulina umana di 1,8 ml/kg di peso, di una soluzione contenente ca. 15-16 g/100 ml fa aumentare il livello delle immunoglobuline del siero di 300 mg/100 ml.

I comuni preparati di immunoglobuline del commercio contengono esclusivamente IgG; in caso di deficit selettivi (ad es. di IgA) bisognerebbe somministrare preparati speciali contenenti prevalentemente la frazione immunoglobulinica in deficit. In alcuni ambienti si preferisce il plasma fresco congelato dato che contiene IgA, IgM e opsonine sieriche non specifiche, oltre alle IgG. Va rilevato, tuttavia, che in tali situazioni si possono osservare gravi fenomeni collaterali; pertanto la somministrazione deve essere effettuata con particolare cautela.

La possibilità di somministrare *immunoglobuline per via endovenosa* è stata da molti anni considerata un obiettivo importante per almeno due motivi: a) per la rapidità dell'effetto terapeutico conseguibile per questa via; b) per le elevate quantità di immunoglobuline che si possono in tal modo somministrare.

Il problema legato al rischio di crisi anafilattiche dopo infusione endovenosa è stato recentemente risolto grazie ad un procedimento di digestione enzimatica delle immunoglobuline che ha consentito di allontanare il frammento Fc, responsabile, com'è noto, di una serie di attività biologiche (fissazione alla cute, reazione con il fattore reumatoide, passaggio transplacentare, etc.). Si somministra pertanto soltanto il frammento Fab delle immunoglobuline, in cui sono localizzati i siti combinatori anticorpali.

Le immunoglobuline per via venosa sono particolarmente indicate nelle sindromi da deficienza immunologica, sia come misura profilattica, sia soprattutto durante gli episodi infettivi acuti. La dose consigliata è di 1-2 ml/kg di peso corporeo, da ripetere ogni 3-4 settimane. Esistono in commercio fiale da 250 ml, da 500 ml e flaconi da 2,5 g di liofilizzato.

Le limitazioni di tale terapia sono tuttavia simili a

quelle dei preparati per via intramuscolare e derivano dal fatto che si dispone esclusivamente, o quasi, di immunoglobuline IgG mentre sono assenti, o ridotte a livelli molto bassi, le altre classi immunoglobuliniche.

L'assenza delle immunoglobuline secretorie delle mucose (IgA) espone questi malati a sinusiti ricorrenti, otiti medie, congiuntiviti, polmoniti, gastroenteriti. Per dare al malato tutte le classi immunoglobuliniche, possono essere consigliate trasfusioni di plasma invece che di gammaglobuline.

Un grande rischio per questi pazienti è l'epatite da siero. Perciò bisogna scegliere come donatori di plasma soggetti sicuramente senza HBs Ag né precedenti di epatite. È particolarmente consigliabile la scelta di un familiare compatibile, anche per il vantaggio di trasferire al paziente, con il plasma, gli anticorpi dei germi con cui è probabile che lo stesso paziente sia in contatto.

Reazioni avverse di tipo anafilattico ai preparati di immunoglobuline umane normali si hanno nel 20% ca. dei casi e consistono in dispnea, oppressione toracica, ipotensione, eritema diffuso e tumefazione del viso.

L'eterogeneità e la complessità delle diverse forme morbose rendono quasi impossibile una schematizzazione valida per tutti i casi. Si ottengono i migliori risultati nei casi con compromissione esclusiva dell'immunità umorale, nei quali la terapia sostitutiva con gammaglobuline e l'uso profilattico e terapeutico degli antibiotici hanno radicalmente mutato la prognosi, consentendo lunghe sopravvivenze. Sono state così molto ridotte le infezioni, anche mortali, da pneumococco, *Haemophilus influenzae*, meningococco, streptococco e *Pseudomonas*.

Nei pazienti con deficienze anticorpali minori la somministrazione profilattica di antibiotici tipo penicilline o tetraciline vale a prevenire molte infezioni. Però nei casi di più grave deficit immunologico i malati soccombono alle infezioni da virus, funghi o da batteri antibiotico-resistenti.

I deficit dell'immunità cellulare puri o associati a carenze delle immunoglobuline pongono problemi terapeutici molto gravi. Tutti questi malati infatti, lasciati a sé stessi, muoiono fatalmente nell'età neonatale o nella prima adolescenza per infezioni virali o micotiche, per vaccinazioni con vaccini costituiti da virus vivi, anche se attenuati, per polmonite da *Pneumocystis carinii*, etc.

Per sopperire almeno in parte al deficit dell'immunità cellulare sono stati tentati trapianti di linfoghiandole, di midollo osseo, di tessuti fetali.

In questi casi il principale ostacolo alla diffusione dei trapianti di tessuto linfoide è costituito dalla reazione del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*).

Per ridurre al minimo questo rischio sono stati utilizzati tessuti fetali e cioè timo, midollo osseo e soprattutto fegato, che hanno dato finora qualche discreto risultato. Naturalmente il successo di questi procedimenti è legato alla soluzione dei problemi dei trapianti d'organo e dell'istocompatibilità (v.).

Il trapianto di timo fetale è risultato efficace nella sindrome di Di George; in questo modo è possibile la maturazione delle cellule staminali pretimiche. Successivamente però, in seguito alla maturazione di elementi immunocompetenti dell'ospite, questi possono sviluppare una reazione anti-trapianto e si può avere il rigetto del timo trapiantato. In un caso di sindrome di Di George sono stati trapiantati timo e paratiroidi fetali con correzione dei deficit endocrino e immunitario (Biggar e Good).

I deficit immunitari combinati costituiscono chiaramente il problema più difficile. In base alle conoscenze sperimentali ottenute nei topi è risultato essenziale che

donatore e ricevente siano compatibili per i loci maggiori dell'istocompatibilità, per evitare fatali reazioni trapianto-contro-ospite. Così, oltre 15 casi di trapianto di cellule staminali midollari sono stati realizzati con successo (Meenevisen e coll.; Biggar e Good), con ricostruzione immunitaria e persistenza delle popolazioni linfocitarie B e T. Risultati positivi sono stati ottenuti anche in singoli casi di aplasia midollare arigenerativa su base immunitaria (Biggar e Good). Nella terapia dei deficit dell'immunità cellulare si comincia ad avere esperienza con il *transfer factor* (TF) o fattore di trasferimento, scoperto da Lawrence nel 1954. Questo costituisce il più noto promettente mediatore chimico dell'immunità cellulare. È una sostanza a basso p. m. (10.000), dializzabile, costituita probabilmente da polipeptidi e/o polinucleotidi, non correlata al DNA o all'RNA; non è una immunoglobulina o un frammento di immunoglobulina; non è immunogena per il ricevente e perciò la sua somministrazione può essere ripetuta più volte senza che si generino problemi di ipersensibilità o di neutralizzazione da parte degli anticorpi dell'ospite.

Si prepara partendo da un'unità di sangue *in toto* (250 ml), isolando i globuli bianchi e preparando un estratto con ripetuti congelamenti e scongelamenti; l'estratto viene dializzato con acqua distillata e il TF attraversa la membrana di dialisi.

Il TF trasferisce al ricevente la sensibilità specifica del donatore e quindi un soggetto negativo alla tubercolina diventa positivo, se il TF è stato preparato dai globuli bianchi di un donatore con sensibilità alla tubercolina. Il TF può trasferire l'immunità cellulare nei confronti di diversi antigeni batterici, micotici e virali e perciò è stato impiegato terapeuticamente in varie malattie con deficit primitivo dell'immunità (deficit combinati dell'immunità umorale-cellulare, sindrome di Wiskott-Aldrich) o anche in casi di deficit secondari, dell'immunità cellulare, come nella candidosi muco-cutanea, nel morbo di Hodgkin, nella lebbra lepromatosa, etc.

I risultati ottenuti sono per ora incoraggianti.

L'impiego di farmaci «immunomodulatori», quali il levamisolo (v.), attende tuttora una più ampia verifica clinica.

V. anche: IMMUNOGLOBULINE; LEVAMISOLO; TRANSFER FACTOR; TRAPIANTI.

Bibliografia

- Aiuti F., *G. Mal. Infett. Parassitol.*, 1976, 28, 15.
 Amos B. ed., *Progress in Immunology*, 1971, Academic Press, New York, p. 1271.
 Bonomo L., Tursi A., Dammacco F., *Argomenti di immunologia clinica*, 1976, Pensiero Scientifico, Roma.
 Bonomo L., Dammacco F., Tursi A., *Le sindromi da immunodeficienza*, in *Relaz. 75° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, ott. 1974, Pozzi, Roma.
 Bonomo L., Tursi A. et al., *Infezioni e carenze immunologiche secondarie*, in *Relaz. 18° Congr. Naz. Soc. Malattie Infettive*, Catania, 1975.
 Burnet McFarlane, *Immunological Surveillance*, 1970, Pergamon, Oxford.
 Finnstad J., Good R. A., *Immunodeficiencies in Man and Animals; Birth Defects*, IX, 1973, Sinauer Press, New York.
 Hong R., *Immunodeficiency: Enigmas and Speculations*, in Schwartz R. ed., *Progress in Clinical Immunology*, II, 1975, Mozes E., *Immunogenetics*, 1975, 2, 397.
 Rep. WHO Scientific Group, *Cell-mediated Immunity and Resistance to Infection*, 1973, WHO, Geneva.
 Rep. WHO Scientific Group, *Clinical Immunology*, 1972, WHO, Geneva.
 Seratini U., *Immunologia clinica ed allergologia*, 1978, USES, Firenze.
 Southall J., *Immunity Deficiency States*, in Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J. eds., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, Blackwell, Oxford, p. 649.
 Zanussi C., *Immunologia clinica*, 1972, UTET, Torino.

LORENZO BONOMO

DEFICIT DEI GRANULOCITI NEUTROFILI

SOMMARIO

Cenni sulla funzione dei granulociti neutrofili (col. 1484). - Metodiche per lo studio della funzionalità granulocitica (col. 1485). - Classificazione (col. 1487). - Aspetti clinici e principali entità nosografiche (col. 1487). - Note di terapia (col. 1490).

Cenni sulla funzione dei granulociti neutrofili

Una delle prime linee difensive dell'integrità biologica di un organismo verso l'aggressione di vari microrganismi è quella affidata al sistema granulocitico. La sua attività funzionale comprende una serie di atti consequenziali che terminano con l'inglobamento e la distruzione dell'agente patogeno. La funzione granulocitica comprende quindi diverse fasi, che possiamo convenzionalmente schematizzare in questo modo: a) opsonizzazione dell'antigene; b) adesività leucocitaria; c) chemiotassi; d) fagocitosi e distruzione del materiale inglobato.

Alcune di queste tappe funzionali sono svolte direttamente dalla cellula; altre avvengono in collaborazione con vari fattori umorali (v. anche: FAGOCITOSI).

Opsonizzazione. - Modificazione strutturale dell'antigene ad opera di taluni fattori umorali (opsonine) che lo preparano a subire la fagocitosi. Il processo cui va incontro l'antigene consiste verosimilmente nella neutralizzazione di alcuni fattori difensivi di superficie che ostacolano l'approccio del fagocita oppure nell'apposizione su di esso di alcuni segnali che ne consentono il riconoscimento. Quasi tutti i batteri necessitano di questa fase preparatoria, ad eccezione dei microrganismi non capsulati che vengono invece immediatamente inglobati appena entrano in contatto con i fagociti. Le opsonine comprendono principalmente le immunoglobuline del tipo G e M (fattori termostabili) e alcune frazioni del complemento (fattori termolabili); le IgA sembra che non posseggano potere opsonico.

Adesività leucocitaria. - Particolare proprietà dei polimorfonucleati (PMN) e dei monociti di aderire a certe superfici *in vivo* (endotelio vascolare, tessuti infiammatori) e *in vitro* (fibre di nylon, superfici di vetro e di plastica). Questa particolare «vischiosità» consente la persistenza e l'accumulo dei neutrofili nei focolai flogistici e rappresenta una delle prime tappe della reazione cellulare infiammatoria. Non risulta ancora ben chiaro l'intimo meccanismo che governa questa funzione: è probabile che i PMN percepiscano dei segnali biochimici che modificano le loro cariche elettriche di membrana. È comunque necessario un processo attivo da parte della cellula insieme alla presenza di fattori umorali (complemento) e di cationi (Ca^{2+}). Un difetto di adesività leucocitaria determina una ridotta reazione infiammatoria con conseguente maggiore facilità di penetrazione degli agenti patogeni.

Chemiotassi. - Consiste nella migrazione «orientata» dei leucociti (granulociti e monociti) in direzione del focolaio infiammatorio. Affinché questo processo possa normalmente svolgersi è necessaria sia l'integrità delle strutture cellulari preposte alla motilità che la presenza di quei fattori chemiotattici umorali che servono come stimoli di richiamo. In particolare deve essere assicurata l'integrità delle proteine contrattili del leucocita (actina, miosina, tubulina), dei recettori di membrana che ricevono lo stimolo da parte dei fattori chemiotattici umorali e la presenza dei depositi energetici cellulari (granuli di glicogeno e molecole di ATP). L'informazione, captata dalla membrana, viene trasmessa ai microtubuli da dove, per effetto dello slittamento in parallelo delle unità molecolari di tubulina, parte la stimolazione per il sistema dei filamenti di actomiosina che cominciano a contrarsi. Ne risultano asimmetrie citoplasmatiche che consentono lo spostamento cellulare. I fattori chemiotattici umorali sono molecole solubili di varia origine che, come agenti ormonali, richiamano le cellule da lontano. I principali sono: a) alcune frazioni

complementari (C3a, C5a, C5b7), *h*) sostanze di origine batterica (endotossine); *c*) fattori lisosomiali dei granulociti; *d*) fattori linfocitari (uno attivo sui PMN e un altro sui monociti); *e*) la kallikreina e l'attivatore del plasminogeno generati in seguito all'attivazione del fattore di Hageman dal danno tessutale e vascolare dei batteri.

La chemiotassi è un processo complesso che si svolge in 4 fasi: *a*) marginazione: spostamento verso la periferia della popolazione leucocitaria; *b*) diapedesi: passaggio dei leucociti attraverso gli spazi endoteliali; *c*) chemiotassi vera e propria: migrazione orientata verso il focolaio infiammatorio per effetto di un gradiente di concentrazione dei fattori chemiotattici; *d*) motilità casuale o *random*: spostamenti disordinati in tutte le direzioni nell'ambito del focolaio infiammatorio ove il gradiente chemiotattico è pressoché uniforme.

Fagocitosi. - Comprende il processo di ingestione dell'antigene opsonizzato e la sua digestione intraleucocitaria. Tra le cellule circolanti sono capaci di svolgere questa funzione i neutrofili, gli eosinofili e i monociti; tra le cellule fisse solo i macrofagi. Il processo s'inizia con la formazione di due brevi pseudopodi contigui che circondano e catturano il microrganismo adiacente; poi avviene la fusione terminale dei due prolungamenti e la creazione di una piccola sacca che include la particella (fagosoma). Segue la digestione del materiale inglobato ad opera dei lisosomi: questi migrano verso il fagosoma, corrodono la sua membrana e riversano nell'interno di esso il ricco corredo enzimatico di cui sono provvisti (fusione fago-lisosomica).

I PMN esaminati al microscopio durante la fagocitosi mostrano il fenomeno della «degranulazione», ossia la scomparsa delle granulazioni specifiche e la formazione di numerosi vacuoli. La rottura della cellula per eccesso di fagocitosi o per imperfetta fusione fago-lisosomica determina la fuoriuscita di granuli con conseguente danno tessutale (degranulazione extracellulare).

Mentre nei leucociti in stato di riposo il metabolismo energetico si svolge attraverso la glicolisi anaerobica (ciclo di Embden-Meyeroff), nei leucociti in corso di fagocitosi la principale fonte di energia deriva invece dalla degradazione ossidativa del glicoso-6-fosfato attraverso il ciclo dei pentosi. Durante questo processo, energeticamente più attivo, si compie la trasformazione reversibile del NADP in NADPH consensualmente a un progressivo processo di riduzione dell'ossigeno fino a perossido d'idrogeno per effetto di alcuni sistemi enzimatici (NADPH-ossidasi, glutathion-perossidasi, etc.). La generazione del perossido d'idrogeno e dei suoi precursori (superossido, radicali ossidrilici) rappresenta un punto centrale del metabolismo dei PMN, dal momento che questi prodotti metabolici svolgono un'importante funzione litica sul microrganismo fagocitato. Oltre al perossido d'idrogeno, che viene prodotto proprio in concomitanza della fagocitosi, preesistono nei PMN altri sistemi microbicidi. È importante ricordare la mieloperoxidasi (MPO), enzima presente in alta concentrazione nei perossisomi e capace di svolgere attività battericida, fungicida e forse viricida. La sua azione viene potenziata dalla presenza di H_2O_2 e di alogeni (I, Br, Cl); questo fenomeno, denominato «iodinazione», consente la decarbossilazione e la deaminazione degli aminoacidi batterici con formazione di aldeidi ad elevata attività antimicrobica. Tra gli altri sistemi battericidi dei PMN meritano di essere ricordati alcuni enzimi (muramidasi, ialuronidasi, esterasi, collagenasi, etc.), le proteine «cationiche» e la lattoferrina.

Metodiche per lo studio della funzionalità granulocitica

Per documentare un presunto difetto funzionale dei PMN è necessario servirsi di una batteria di test, ciascuno dei quali sia in grado di esplorare una determinata fase funzionale.

Il *potere opsonico del siero* può essere valutato attraverso la determinazione delle opsonine (IgG e IgM; frazioni del complemento) oppure riproducendo un sistema *in vitro* nel quale vengono posti ad incubare PMN normali, una sospensione di germi e il siero del soggetto in esame. Se le opsonine sono normalmente presenti nel

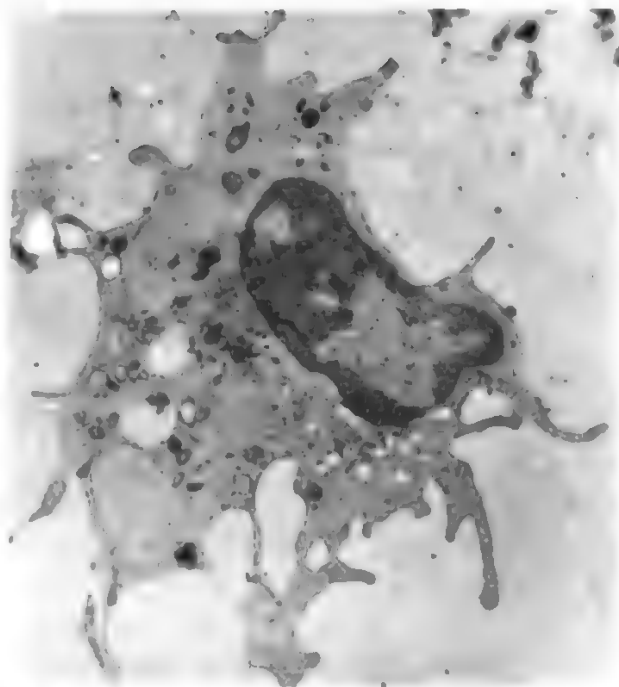


Fig. 5. Soggetto con difetto familiare di chemiotassi. Morfologia dei neutrofili osservati al microscopio elettronico durante migrazione *in vitro* su filtro Millipore. Si osserva una totale disorganizzazione nella formazione di pseudopodi per incapacità di emettere un grosso ed efficace prolungamento per la locomozione. (Originale dell'A.).

siero, avverrà la fagocitosi rilevabile all'esame microscopico.

L'*adesività leucocitaria* può essere saggiata *in vitro* sfruttando la proprietà dei PMN di aderire alle superfici levigate di vetro o di nylon e calcolando la percentuale di cellule che rimangono adese.

La *chemiotassi* viene saggiata *in vitro* utilizzando il principio di Boyden: in una camera per colture cellulari, suddivisa in due compartimenti da un filtro Millipore da 3 o 5 μ , vengono depositate superiormente la sospensione di PMN e inferiormente la soluzione attirante. Dopo opportuna incubazione il filtro viene colorato e la migrazione cellulare viene calcolata in base al numero di PMN che hanno attraversato lo spessore del filtro. Lo studio può essere completato dall'analisi morfologica degli elementi migrati (fig. 5).

La *migrazione in vivo* viene misurata con il test della finestra cutanea. Su una piccola abrasione epidermica viene fissato un vetrino coprioggetti sul quale vanno ad aderire i PMN che vengono contati a tempi stabiliti.

La *fagocitosi* viene determinata ponendo opportunamente ad incubare una sospensione di PMN, siero fresco e una sospensione di germi-test. Al termine dell'incubazione viene preparato uno striscio e all'esame microscopico vengono conteggiate le particelle inglobate. La lisi intracellulare (*killing*) viene determinata calcolando con vari metodi il rapporto tra germi rimasti vitali e germi resi non vitali dall'azione dei sistemi microbicidi intraleucocitari. Nell'ambito dell'esplorazione funzionale dei PMN è possibile valutare selettivamente la generazione del perossido d'idrogeno con la prova al nitro-blu-tetrazolio (*NBT test*): la riduzione di questo pigmento da parte dell' H_2O_2 a «blu formazan» in corso di fagocitosi dimostra l'integrità di questo sistema. Anche la

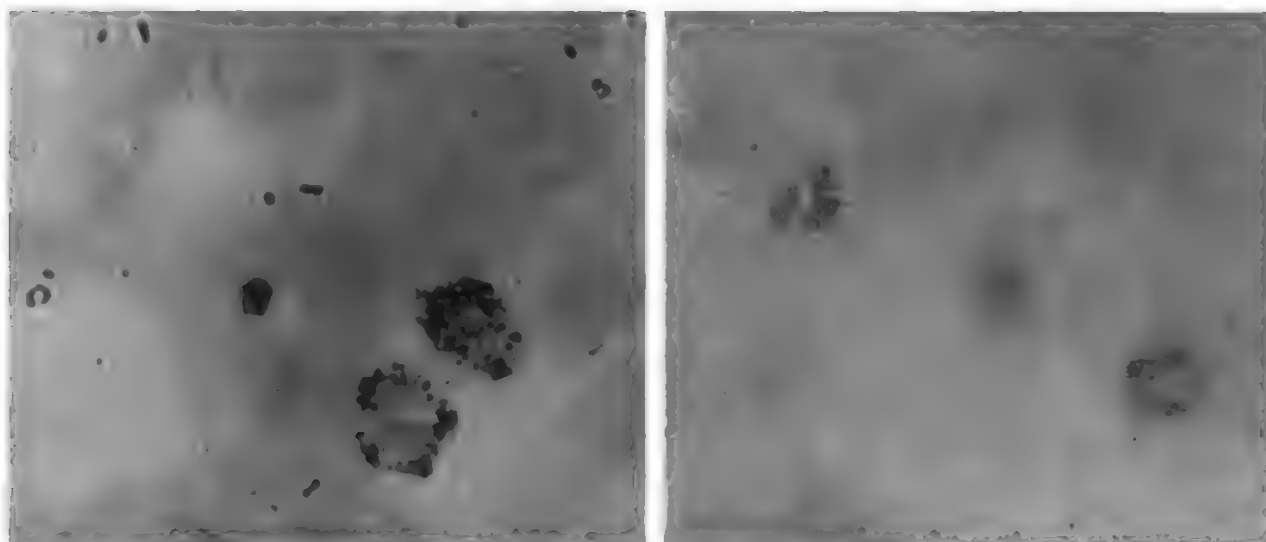


Fig. 6. A sinistra, granulociti di soggetto normale perossidasi-positivi. A destra, soggetto con assenza di mieloperossidasi. Colorazione secondo Sato. (1000x).

MPO può essere documentata con un semplice metodo citochimico (fig. 6) oppure dopo estrazione e determinazione enzimatica. Con indagini più complesse è possibile valutare l'attività metabolica dei PMN durante fagocitosi attraverso l'analisi del consumo di ossigeno, dell'ossidazione del glicoso e della produzione di CO_2 .

Classificazione

I deficit dei granulociti neutrofili possono essere sia di ordine numerico che di ordine funzionale.

Per le forme dovute ad un *difetto del numero* di granulociti si rinvia alle voci: AGRANULOCITOSI; FAGOCITOSI; GRANULOMATOSI CRONICA; IMMUNITÀ; SANGUE.

Le forme da *difetto funzionale* possono essere classificate in relazione alla fase funzionale che risulta esclusivamente, o più spesso prevalentemente, compromessa (tab. X).

Aspetti clinici e principali entità nosografiche

Il quadro clinico, simile nelle varie forme, è caratterizzato da infezioni batteriche o micotiche protratte e recidivanti, superficiali o profonde, con reazione infiammatoria locale ridotta e tendenza alla formazione di ascessi freddi. Talvolta si associano diarrea cronica e lesioni cutanee a tipo eczema. La persistenza delle infezioni può determinare distrofia, anemia, osteoporosi e il sovrapporsi di altri difetti secondari dell'immunità specifica o aspecifica.

Le malattie sotto elencate presentano un'entità clinica più chiaramente definibile.

Lazy Leukocyte Syndrome (sindrome del leucocito pigro). - Presenza di infezioni mucose e cutanee in genere localizzate (gingiviti, stomatiti, piodermiti, otiti) associate ad una marcata neutropenia periferica, mentre nel midollo il numero dei PMN e dei loro precursori risulta normale. Il difetto risiede probabilmente nella membrana leucocitaria incapace di captare l'informazione chemiotattica da parte dei fattori umorali.

Difetto di polimerizzazione dell'actina. - Grave difetto strutturale delle proteine contrattili cellulari, responsabile di un'incapacità di migrazione. È associato anche un difetto di fagocitosi.

Malattia di Chediak-Higashi. - È caratterizzata da albi-

nismo oculocutaneo, iperplasia linfocitaria, infezioni recidivanti da batteri grampositivi e progressiva degenerazione spinocellulare. I PMN di questi soggetti presentano un ritardo di degranulazione, un ridotto potere battericida e un difetto di chemiotassi. L'alterazione primaria sembra risiedere nella presenza di lisosomi giganti incapaci di fondersi con i fagosomi.

Deficit ereditario di MPO. - Sono state descritte alcune famiglie portatrici di questo difetto in misura variabile. I soggetti affetti di solito presentano un'aumentata suscettibilità alle infezioni da *Candida albicans*, ma spesso possono essere asintomatici. Questo comportamento discordante dipende da una differente capacità di compensazione da parte del sistema battericida dei perossidi. I PMN presentano un'assenza di MPO rilevabile sia con la colorazione citochimica che con la determinazione enzimatica. Coesiste anche un deficit di iodinazione.

Granulomatosi cronica. - È la prima sindrome descritta, caratterizzata da un'incapacità dei PMN ad uccidere alcune specie di microrganismi fagocitati. Viene trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X. Il particolare difetto di *killing* spiega il quadro clinico della malattia, nella quale ripetute infezioni suppurative evolvono verso la formazione di granulomi. Ne risultano infezioni superficiali e profonde (piodermiti, osteomieliti, polmoniti, linfadeniti, etc.) a decorso torpido accompagnate da un'iperplasia del tessuto linfatico e tendenti alla fistolizzazione e alla creazione di ascessi freddi. Sono anche presenti epato- e splenomegalia. Gli esami di laboratorio mostrano leucocitosi, anemia e iperimmunoglobulinemia. Il decorso è progressivo e il decesso di solito avviene entro il 5°-8° anno di vita. Il difetto primario risiede nel blocco della perossido-generazione (H_2O_2 e superossido) per un'alterazione del sistema enzimatico riducente del NADPH. L'enzima più frequentemente colpito è la NADPH-ossidasi, ma talvolta è interessata la GSH-perossidasi o la G6PD. I germi produttori di catalasi (stafilococco aureo, *Escherichia coli*, *Staphylococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella enterobacter*) sono i soli responsabili delle infezioni, in quanto capaci di scindere anche quelle minime quantità di H_2O_2 che normalmente i PMN sono in grado di produrre. I germi catalasi-negativi non rivestono mai un ruolo pato-

TAB. X. CLASSIFICAZIONE DEI DEFICIT DEI GRANULOCITI NEUTROFILI

Defetti di opsonizzazione

Defetti di anticorpi

{ assenza totale o parziale di IgG;
assenza totale o parziale di IgM;
etc.

Deficienze complementari

{ C3
C5

Defetti di chemiotassi umorale

Complemento-dipendenti

{ deficit di C2;
deficit di C3;
deficit di C5

Da inibitori della capacità citotassigena del siero

{ cirrosi epatica;
malattia citomegalica;
morbo di Hodgkin;
malattie da immunocomplessi

Defetti di chemiotassi cellulare

Primitivi

{ « Lazy Leukocyte » Syndrome;
malattia di Chediak-Higashi;
difetto di polimerizzazione dell'actina

Da inibitori cellulari

iperimmunoglobulinemia E

Secondari (talvolta transitori)

{ diabete;
infezioni gravi e ripetute;
malattie neoplastiche;
malnutrizione;
farmaci (cortisonici, immunosoppressori)

Defetti di fagocitosi

Da presenza di inibitori sierici

Da difetti di opsonizzazione (v. sopra)

Defetti di « killing »

Defetti di perossidazione

malattia cronica granulomatosa

Defetti di degranulazione

{ assenza di MPO;
malattia di Chediak-Higashi;
alterazione dei granuli secondari

Defetti secondari (talvolta transitori)

{ ustioni;
infezioni gravi e prolungate;
malnutrizione;
malattie neoplastiche;
anemia falciforme;
farmaci (cortisonici, immunosoppressori e trattamenti radianti)

geno, perché facilmente neutralizzati anche da minime concentrazioni di H_2O_2 .

La diagnosi viene confermata dalla negatività del test al NBT, che mostra una caratteristica assenza di riduzione (fig. 7). Le altre indagini funzionali rilevano un difetto del potere battericida dei PMN e un'assenza di incremento, durante la fagocitosi, del consumo di ossigeno, della produzione di CO_2 e dell'ossidazione del glicoso (v. anche: GRANULOMATOSI CRONICA).

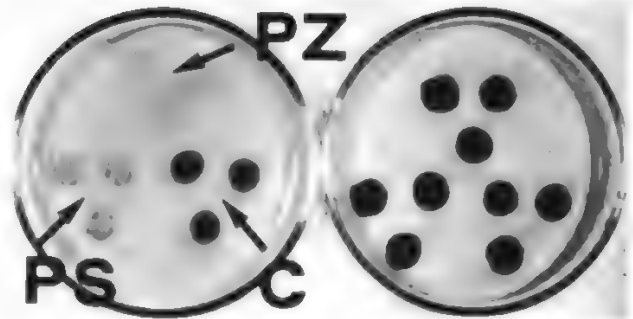


Fig. 7. Prova diagnostica rapida per la granulomatosi cronica. La riduzione del NBT da parte della portatrice sana (PS) è appena accennata rispetto al soggetto di controllo (C), mentre il paziente con granulomatosi cronica (PZ) non mostra alcuna apprezzabile riduzione. (Da L. Balducci).

Note di terapia

I difetti funzionali legati ad una carenza dei fattori umorali (immunoglobuline, frazioni del complemento) possono essere corretti attraverso la somministrazione dell'elemento carente specifico o mediante infusioni periodiche di plasma fresco.

I difetti dipendenti dalla presenza di inibitori sierici della chemiotassi o della fagocitosi possono essere risolti mediante la rimozione di tali fattori con la plasmateresi.

Più difficile è il trattamento di quelle sindromi cliniche alla cui base esiste un difetto congenito di chemiotassi cellulare o di killing. Il trattamento radicale dovrebbe essere rappresentato dal trapianto di midollo osseo, ma questo genere di correzione comporta ancora numerosi problemi. In presenza di sepsi grave può risultare utile la trasfusione selettiva di granulociti ricavati mediante leucoferesi o leucofiltrazione. Recentemente l'attenzione si è concentrata su alcuni medicinali con proprietà immunostimolanti (levamisolo, isoprinosina, sulfisossazolo), la cui precisa azione sulle varie funzioni dei granulociti è ancora in corso di studio.

Bibliografia

Bellanti J. A., *The Phagocytic Cell in Host Resistance*, 1975, Raven, New York.
Klebanoff S. J., *Semin. Hematol.*, 1975, 12, 117.
Quie P. G., *Semin. Hematol.*, 1975, 12, 143.
Wilkinson P. C., *Chemotaxis and Inflammation*, 1974, Churchill Livingstone, Edinburgh, London.
Williams R. C., Fudenberg H. H., *Phagocyte Mechanisms in Health and Disease*, 1972, Intercontinental Medical Book Corporation, New York, London.

FRANCESCO LAURENTI

DEFICIT DEL SISTEMA COMPLEMENTARE

SOMMARIO

Introduzione (col. 1490). - Tecniche per il dosaggio dei componenti del complemento (col. 1491). - Deficienze isolate del complemento nell'uomo (col. 1491): Gruppo I. Deficienze del C3 e dell'inattivatore del C3b. - Gruppo II. Deficienze dei componenti della via classica del complemento necessari per la formazione della C3-convertasi. - Gruppo III. Deficienze su base genetica dei componenti terminali del complemento.

Introduzione

La disponibilità di metodiche per lo studio del sistema complementare e la loro sempre più larga utilizzazione

nella pratica clinica hanno, di recente, consentito di mettere in evidenza numerose situazioni di deficit del sistema complementare.

I dati acquisiti in tale settore, oltre a rappresentare reperti laboratoristici di una certa utilità per definire il quadro sieroimmunologico di alcune affezioni, hanno fornito utili indicazioni sulla loro patogenesi, in relazione all'importante ruolo biologico del complemento.

Da un punto di vista generale i deficit del sistema complementare possono essere distinti in *primitivi*, di natura genetica e abitualmente limitati a singoli componenti, e *secondari* a consumo di complemento per attivazione della via classica (ad es. nel lupus eritematoso sistemico) o della via alternativa (ad es. nelle setticemie da gram-negativi).

In questa sede, dopo una breve trattazione delle metodiche per lo studio del sistema complementare, verranno presi in considerazione i soli deficit primitivi del sistema complementare più propriamente riferibili a situazioni di i., rinviando, per i deficit secondari, alla voce IPER-COMPLEMENTEMIE E IPOCOMPLEMENTEMIE.

Tecniche per il dosaggio dei componenti del complemento

Il C3 è una proteina sierica presente in quantità sufficiente da permetterne l'identificazione e il dosaggio già in base al semplice tracciato elettroforetico del siero umano intero. Tutti gli altri componenti sono invece individuati in base alle loro proprietà antigeniche o emolitiche.

Il dosaggio basato sulle caratteristiche antigeniche può essere effettuato con la tecnica dell'immunodiffusione radiale semplice secondo Mancini, o con la tecnica dell'elettroimmunodiffusione semplice in una dimensione (*rocket electrophoresis*) secondo Laurell, facendo uso, in entrambi i casi, di antisieri monospecifici.

Sono inoltre disponibili metodiche immunoemolitiche per lo studio dell'attività complementare totale (CH_{50} , CH_{50}) e di quasi tutti i singoli componenti del complemento. Tali metodiche, mediante l'applicazione di semplici tecniche, permettono anche di effettuare determinazioni quantitative. L'integrazione con prove funzionali permette anche d'identificare i singoli componenti del complemento nel siero intero sottoposto ad elettroforesi zonale o a focalizzazione isoelettrica.

Deficienze isolate del complemento nell'uomo

Nella tab. XI sono riportate le deficienze del sistema complementare identificate fino ad oggi. L'elenco deve peraltro ritenersi certamente incompleto, specialmente per quanto riguarda un deficit del complemento piuttosto comune, come quello che interessa il componente C2, dal momento che attualmente non tutti i casi osservati vengono segnalati e che non esiste ancora un efficace sistema per la loro registrazione. Inoltre, poiché un numero sempre crescente di laboratori effettua per fini diagnostici il dosaggio del complemento, cresce molto rapidamente la frequenza con cui vengono riferiti nuovi casi di deficienza, e una tabella così impostata necessita di un continuo aggiornamento.

Al momento attuale sono stati descritti casi di deficienza isolata di ciascuno dei componenti della via classica del complemento, fatta eccezione per il C1q e per il C9. Peraltro, non sono finora venute alla luce deficienze di alcuno dei componenti peculiari della via alternativa del complemento, quali il fattore B, il fattore D e la properdina. Per quanto riguarda gli inibitori del complemento, o proteine di controllo, sono conosciuti casi di deficienza dell'inibitore del C1 e dell'inattivatore del C3b, mentre non è mai stato segnalato un deficit del C1H.

Lo studio delle deficienze isolate del complemento può essere impiegato per ottenere ulteriori conoscenze

TAB. XI. DEFICIT DEL SISTEMA COMPLEMENTARE NELL'UOMO

Componente mancante	N. di alberi genealogici studiati	Condizioni cliniche associate
C1q	Numerosi (solo deficit secondari)	ipogammaglobulinemia
C1r	2	infezioni; sindrome simil-lupica
C1s	1	L.E.S.
C4	2	L.E.S. atipico; glomerulonefrite
C2	20	50% sani; 50% patologia da immunocomplessi (porpora di Shoenlein-Henoch; glomerulonefrite; etc.)
C3	4	grave deficit immunologico (3); febbre e artralgia (1)
C5	2	L.E.S. (1); sepsi gonococcica (1); un soggetto sano
C6	4	meningiti ricorrenti meningococciche (3); sepsi gonococcica (1); un soggetto sano
C6 e C7	1	un soggetto sano
C7	6	glomerulonefrite; sepsi gonococcica; infezione meningococcica; malattia di Raynaud; artrite reumatoide; un soggetto sano
C8	5	xeroderma pigmentoso non associato ad altra patologia (3); sepsi gonococciche (2); L.E.S. (1); sindromi simil-lupiche
C1 inibitore	numerosi (eterozigoti)	edema angioneurotico ereditario talora associato a patologia da complessi (L.E.S.; glomerulonefrite; etc.)
C3b inattivatore	2	grave deficit immunologico (1); meningiti ricorrenti (1)

sul suo *mapping* genetico, ed è attualmente possibile affermare che ogni caso finora noto di deficit isolato del sistema complementare umano dovuto a fattori genetici presenta modalità di trasmissione ereditaria compatibili con l'ipotesi che esso sia dovuto ad una mutazione nel gene strutturale.

L'aspetto più interessante di questo campo di studio, comunque, è costituito dalla possibilità che esso offre di pervenire a nuove acquisizioni circa le funzioni esplicate *in vivo* dal sistema complementare. A questo scopo risulta utile classificare le deficienze del complemento in alcuni gruppi.

Nel primo gruppo va posto il deficit del C3, che costituisce il componente essenziale del sistema complementare, la cui fissazione dà luogo alle più importanti azioni biologiche del complemento stesso. In questo gruppo deve essere anche inclusa la deficienza di inattivatore del C3b la quale, dereprimendo l'attività di *feedback*

positivo dello stesso C3b, conduce ad un deficit secondario del C3 (come anche del fattore II della via alternativa). Così pure in questa sezione vanno compresi i casi di pazienti con fattore nefritico C3, i quali presentano una anomalia acquisita che, anche in questa evenienza, conduce alla derepressione dell'attività di *feedback* del C3b.

Il *secondo gruppo* include le deficienze dei componenti implicati nella formazione dell'enzima C3-convertasi della via classica, cioè il C1, il C4 e il C2. La deficienza dell'inibitore del C1 verrà trattata anche in questo capitolo, poiché, in aggiunta ai suoi effetti specifici, produce anche un deficit secondario di C4 e C2.

Nel *terzo gruppo* sono compresi i deficit dei componenti terminali del complemento, da C5 a C9.

Non è necessario formare un gruppo a parte per le deficienze dei componenti che intervengono nella generazione della C3-convertasi nella via alternativa. Infatti un componente essenziale di questo enzima è, naturalmente, costituito dallo stesso C3, la cui deficienza rientra nel primo gruppo. D'altro canto non sono finora conosciuti casi di deficit primitivo degli altri componenti del complemento implicati nella formazione della convertasi, cioè i fattori B, D e la properdina.

Tutti i deficit che saranno discussi, fatta eccezione per quello dell'inibitore del C1, vengono trasmessi come caratteri autosomici recessivi. Nella maggior parte dei casi, con l'eccezione del deficit di C8, i soggetti eterozigoti obbligati presentano livelli sierici del componente in difetto pari a ca. la metà del valore normale.

Gruppo I. Deficienze del C3 e dell'inattivatore del C3b

Deficienza del C3 su base genetica. - La prima paziente in cui fu dimostrato un deficit del C3 era una ragazza di 15 anni che fin dalla nascita aveva sofferto di ripetute infezioni batteriche di notevole gravità. Il suo siero risultava privo di quelle proprietà mediate dal complemento che vengono attribuite al componente C3, come le attività emolitica, opsonizzante e battericida. Sono stati descritti, oltre a questo, altri tre casi di bambini con deficit del C3. Due di essi presentavano un quadro clinico analogo a quello della prima paziente, mentre il terzo, che mostrava una deficienza pressoché totale di questo componente del complemento, soffriva di una malattia caratterizzata da febbre e artralgie, ma non era colpito con particolare frequenza da infezioni batteriche manifeste.

Deficienza dell'inattivatore del C3b su base genetica. - Il primo caso studiato fu quello di un giovane uomo con sindrome di Klinefelter e con una storia clinica strettamente simile a quella della ragazza affetta da deficienza del C3, caratterizzata cioè da ripetute infezioni da piogeni pericolose per la stessa vita del paziente. Le anomalie del suo sistema complementare erano quelle che seguono l'attivazione per derepressione del *feedback* del C3b: il C3 era presente in quantità molto modesta e risultava costituito in prevalenza da C3b; anche il livello sierico del fattore B era molto basso e inoltre il siero possedeva la capacità di distruggere il fattore II aggiunto dall'esterno. Il secondo caso descritto è quello di una bambina di 11 anni con le stesse caratteristiche sierologiche del primo paziente. Erano presenti ripetuti episodi di meningite, dei quali almeno tre causati da *Neisseria meningitidis*. Non esisteva, tuttavia, suscettibilità ad altri tipi d'infezione e la statura, il peso e l'intelligenza erano normali. Studi condotti sui familiari non hanno permesso di documentare un significativo *linkage* del difetto con il sistema HLA.

Fattore nefritico. - Il fattore nefritico (NeF) è un an-

ticorpo rivolto contro il complesso C3b-B, nei confronti del quale esplica un'azione stabilizzante, prevenendo la sua degradazione fisiologica da parte della globulina $\beta 1H$ e dell'inattivatore del C3b. Anche i pazienti con il NeF perciò distruggono il loro patrimonio di C3 mediante l'azione del ciclo a *feedback* del C3b. Poiché tuttavia gli ultimi prodotti di degradazione del C3 inducono una diminuzione della velocità di sintesi di questo componente del complemento, si stabilisce di frequente una situazione di equilibrio in cui, in presenza di bassi livelli di C3, la velocità del suo catabolismo non è di molto aumentata ed il fattore II è presente in quantità normale. Il NeF costituisce un'anomalia acquisita del sistema complementare ad etiologia sconosciuta, che presenta associazioni cliniche variabili. Essa si riscontra in ca. l'80% dei pazienti affetti da lipodistrofia parziale e nella maggioranza di quelli con la forma a depositi densi della glomerulonefrite mesangiocapillare. Il NeF, inoltre, è stato descritto occasionalmente in soggetti con lupus eritematoso sistemico e anche nel caso di un individuo sano. Soltanto in una minoranza dei casi di positività per il NeF si è riscontrato un aumento di suscettibilità alle infezioni batteriche. Si ritiene attualmente, soprattutto sulla base degli studi effettuati da Peters e coll., che la presenza del NeF preceda lo sviluppo della malattia renale e non che ne costituisca una conseguenza.

Le osservazioni cliniche relative a questo gruppo di anomalie del sistema complementare caratterizzato da una deficienza del C3 indicano che, se questo deficit è sufficientemente grave, con grande probabilità si verifica un aumento di suscettibilità alle infezioni batteriche, soprattutto da germi piogeni. Va peraltro sottolineato che il deficit di C3 deve essere molto severo, e che, anche in questo caso, le infezioni batteriche non sono inevitabili. Sembra probabile che l'effetto di questa deficienza del complemento sia meno pronunciato nei casi in cui siano prontamente disponibili titoli sufficienti di anticorpi IgG rivolti contro gli organismi infettanti. Questa osservazione è in accordo con la dimostrazione, ottenuta *in vitro*, che, mentre gli anticorpi IgM, prodotti nella fase precoce della risposta immunitaria, possono promuovere la fagocitosi dei microrganismi solo mediante l'attivazione del complemento, gli anticorpi IgG, al contrario, possiedono di per sé questa proprietà. La tendenza, osservata in alcuni di questi pazienti, a sviluppare probabili malattie da immunocomplessi o infezioni da *Neisseriae*, verrà successivamente discussa.

Gruppo II. Deficienze dei componenti della via classica del complemento necessari per la formazione della C3-convertasi

Deficienza di C1. - Non è stato finora riscontrato alcun caso di deficit primitivo del C1q, sebbene non sia rara una deficienza secondaria di questo componente in associazione con un'ipogammaglobulinemia. Tutti i bambini affetti da deficienza del C1r soffrono di una malattia che presenta alcune analogie con il lupus eritematoso sistemico e mostrano una tendenza a contrarre ripetute infezioni batteriche. Studi eseguiti su gruppi familiari non hanno permesso di identificare un significativo *linkage* di questa anomalia con il sistema HLA. Anche il bambino affetto da deficit del C1s presentava una malattia simile al lupus eritematoso disseminato; i caratteristici anticorpi antinucleari, che non erano presenti al momento della diagnosi, comparvero durante il successivo periodo di osservazione.

Deficienza del C4. - Il primo caso osservato fu quello

di una ragazza di 18 anni, che presentava il caratteristico quadro clinico del lupus eritematoso sistemico, ma era priva dei connotati sierologici della malattia. È stato recentemente descritto un secondo paziente con deficit del C4 e affetto da glomerulonefrite. In entrambe le famiglie è stata dimostrata una trasmissione ereditaria autosomica del difetto, in stretto *linkage* con il sistema HLA.

Deficienza del C2. - Costituisce il deficit isolato di un componente del complemento di gran lunga più comune nell'uomo, essendo stati descritti fino a questo momento almeno 24 alberi genealogici colpiti. Una metà circa dei soggetti studiati è normale, mentre l'altra metà presenta una gamma di malattie per la maggior parte delle quali è possibile prospettare una patogenesi da immunocomplessi.

Tra queste, la più frequente è il lupus eritematoso sistemico che, a differenza di quanto accade nei pazienti con deficienza di C4 o C1, mostra i tipici aspetti sierologici della malattia. Tra le altre forme morbose riscontrate debbono essere ricordate la glomerulonefrite, la polimiosite, la porpora di Schoenlein-Henoch. La deficienza di C2 è strettamente associata con il sistema HLA e un rilevante *linkage disequilibrium* con l'aplotipo HLA A10, B18, Dw2, BfS è stato riscontrato sia in Europa che negli U.S.A.

È stato anche osservato che nei soggetti ritenuti eterozigoti per il carattere deficit del C2 (cioè con bassi livelli sierici di questo componente del complemento), specialmente quando è presente la specificità HLA-B18, aumenta l'incidenza del lupus eritematoso sistemico e dell'artrite reumatoide giovanile. Va comunque sottolineato che risulta alquanto difficile stabilire con certezza il carattere eterozigote del deficit del C2 in famiglie in cui non siano presenti soggetti omozigoti. Inoltre alcuni dati desunti dallo studio dei livelli sierici del C2 e del C4 in soggetti con la specificità HLA-Dw2 indicano che bassi livelli di questi componenti del complemento si riscontrano con sorprendente frequenza.

Deficienza dell'inibitore del C1. - Questa deficienza è in causa nell'angioedema ereditario. Questa affezione viene trasmessa come carattere autosomico dominante e i soggetti colpiti sono pertanto eterozigoti. Gli attacchi della malattia si verificano quando in un distretto extravascolare si giunge all'esaurimento dell'inibitore disponibile. Questo evento attiva per derepressione il C1 conducendo alla formazione, per scissione, dei componenti C4 e C2, e alla produzione, a partire dal C2 e per azione del C1 e della plasmina, di un frammento kinina-simile che costituisce il principale mediatore dell'angioedema. A causa della sua tendenza ad interessare l'albero respiratorio, l'angioedema può risultare pericoloso per la vita. È pertanto necessario trattare la malattia razionalmente, come è oggi possibile fare, in almeno due modi distinti. In primo luogo è possibile ridurre il consumo di inibitore impedendo l'attivazione dei vari enzimi (C1, plasmina, callicreina, FXIIa, FXIa) con i quali esso reagisce. Questo si può ottenere mediante la somministrazione profilattica di ac. ϵ -aminocaproico o del suo analogo, ac. tranexamico. In alternativa, o in aggiunta, è possibile stimolare la formazione dell'inibitore da parte dell'unica copia funzionante del gene ad esso corrispondente, mediante la somministrazione di ormoni androgeni. Questo tipo di terapia, peraltro non nuovo, soltanto recentemente è stato spiegato in termini razionali. Il danazol, uno steroide dotato di attività virilizzante relativamente bassa, può essere usato con successo per incrementare la produzione di inibitore del C1.

La maggior parte dei pazienti affetti non presentano

altri disturbi oltre all'angioedema ereditario. Presentano generalmente, tuttavia, livelli molto bassi di C4 e C2 cosicché assume particolare interesse la constatazione di un'aumentata incidenza, in questi pazienti, di malattie quali il lupus eritematoso e la glomerulonefrite. Il locus genico per l'inibitore del C1 non mostra alcun *linkage* con il sistema HLA.

La natura dell'associazione che esiste tra le malattie da immunocomplessi e le deficienze dei componenti del complemento che intervengono nella fase iniziale della sua attivazione non è esattamente conosciuta. Per spiegarla sono state formulate tre ipotesi diverse.

1) Potrebbe trattarsi di un dato solo apparente, dal momento che i livelli dei vari componenti del complemento vengono determinati più frequentemente nei soggetti affetti da malattie da immunocomplessi. Tuttavia sono attualmente disponibili dati relativi all'incidenza dei deficit del complemento in donatori di sangue, in pazienti esterni degli ospedali e in reclute dell'esercito svizzero sufficienti per rendere questa interpretazione virtualmente insostenibile.

2) L'aumentata suscettibilità alle malattie da complessi immuni potrebbe non essere dovuta alla deficienza di complemento per sé stessa, ma piuttosto ad un gene diverso in stretto rapporto di *linkage* con quelli responsabili di questi deficit. Questa spiegazione è alquanto plausibile nel caso delle deficienze dei componenti C4 e C2, che sono codificati nell'ambito della regione HLA e in cui esiste inoltre qualche indicazione che anche i soggetti eterozigoti (i quali non presentano alcuna anomalia clinica delle funzioni del sistema complementare) sono particolarmente inclini a sviluppare malattie da immunocomplessi. D'altro canto sarebbe piuttosto difficoltoso invocare la presenza di questo gene della suscettibilità nel caso della deficienza di C1r o dell'inibitore del C1, che non sono associati con la regione HLA. Sarebbe inoltre sorprendente se il particolare gene della suscettibilità (un gene, cioè, regolatore della risposta immunitaria) dovesse mostrare un *linkage disequilibrium* simile con i geni implicati nella deficienza di C2 e di C4 rispettivamente.

3) La terza possibilità è che l'aumentata suscettibilità nei confronti delle malattie da immunocomplessi costituisca una conseguenza diretta delle deficienze del sistema complementare. Infatti l'infezione con microrganismi di bassa virulenza potrebbe essere responsabile di un certo numero di malattie da complessi, mentre le deficienze del complemento possono ostacolare l'eliminazione di questi microrganismi. Il possibile meccanismo in gioco può essere desunto dall'osservazione che il complemento è necessario per la solubilizzazione degli immunocomplessi e per il loro rilascio da parte dei recettori cellulari.

Gruppo III. Deficienze su base genetica dei componenti terminali del complemento

Deficienza del C5. - Una deficienza isolata del C5 fu segnalata per la prima volta in due sorellastre, di cui una sana e l'altra affetta da lupus eritematoso sistemico. Come ci si aspettava, le attività emolitica, chemiotattica e battericida risultarono difettose nel siero del soggetto affetto, ma ripristinabili mediante l'aggiunta di C5 purificato.

È stata descritta una seconda famiglia con deficienza del C5, in cui uno dei membri soffriva di ricorrenti infezioni gonococciche.

Deficienza del C6. - La prima descrizione in patologia umana di una deficienza isolata del C6 su base genetica riguardava una ragazza negra di 18 anni affetta da artrite gonococcica. Il suo siero era carente di attività emolitica e battericida, attività che potevano essere ripristinate dall'aggiunta di C6 purificato umano. L'attività chemiotattica era invece normale. Questo fatto, insieme con l'osservazione che la chemiotassi risulta invece alterata nei sieri con deficit di C5, induce a ritenere che il C5a costi-

tuisca il più importante fattore chemiotattico umano originato dal complemento.

Sono state in seguito segnalate almeno altre tre famiglie in cui tutti i probandi soffrivano di un'infezione da *Neisseria* cronica o recidivante. Tutti questi soggetti con deficienza del C6 avevano livelli normali di C7.

Deficienza combinata del C6 e del C7. - Ne è stato finora descritto un caso, nel quale è stata dimostrata una rilevante delezione a carico del gene strutturale del C6 e una produzione di piccole quantità di C6 anomalo e di C7 normale. Il difetto viene trasmesso come carattere singolo autosomico recessivo. L'aspetto più interessante di questa osservazione è che essa suggerisce che il C6 e il C7 condividono la trascrizione primaria dal DNA.

Deficienza del C7. - Un deficit isolato del C7 è stato individuato in cinque famiglie. Il siero era privo di attività battericida ed emolitica e si mostrava dotato di una potente attività di generazione del C5b nelle prove di lisi reattiva. Un probando era sano, uno presentava un severo fenomeno di Raynaud, due soffrivano di ricorrenti infezioni gonococciche o meningococciche e uno, infine, era affetto da glomerulonefrite. In tutti i membri di queste famiglie i livelli sierici del C6 erano normali.

Deficienza del C8. - Sono state descritte quattro famiglie con deficienza isolata del C8. La probanda originaria soffriva di una sepsi gonococcica disseminata, mentre altre due presentavano una sindrome simile al lupus eritematoso disseminato. Una delle famiglie giunse all'osservazione a causa dello *xeroderma pigmentosum*. Questa affezione non è una conseguenza del deficit del sistema complementare, ma non è impossibile che il difetto a carico del DNA, che ne è alla base, abbia costituito un fattore predisponente nei confronti della mutazione che ha dato origine alla deficienza di complemento. L'analisi genetica di queste famiglie è difficile, poiché risulta chiaro che alcuni soggetti sicuramente eterozigoti presentano normali livelli di C8. Va pertanto considerata con prudenza l'asserzione fatta che, nella prima famiglia studiata, il deficit fosse in *linkage* con il sistema HLA.

Le deficienze dei componenti terminali della sequenza del complemento sono compatibili con una buona salute, come avviene anche negli animali di laboratorio portatori dello stesso difetto. Si presentano comunque in associazione con due diverse condizioni cliniche. La prima è costituita dal lupus eritematoso sistemico, già discusso a proposito dei deficit dei componenti del complemento che intervengono nella fase iniziale della sua attivazione. Il fatto che questa malattia compaia anche in associazione con le deficienze dei componenti terminali del complemento, le quali non sono probabilmente in *linkage* con il sistema HLA, costituisce un ulteriore argomento in favore dell'ipotesi che essa rappresenti una conseguenza della stessa deficienza del sistema complementare. La seconda associazione si verifica con le infezioni da *Neisseria*, che sono state riscontrate in numerosi soggetti con deficit dei componenti terminali del complemento e in un caso di deficienza dell'inattivatore del C3b. Sebbene sia troppo presto per affermare se questa associazione sia statisticamente valida, essa appare significativa, dal momento che la lisi di questi germi operata dal complemento è ritenuta un importante meccanismo di difesa nei loro confronti.

Riassumendo i dati fin qui esposti, si può affermare che le conseguenze cliniche delle deficienze del complemento possono assumere quattro differenti aspetti:

1) deficit immunologici rilevanti nei confronti delle infezioni batteriche, associati a severa deficienza del C3, sia di tipo primitivo che di tipo secondario;

2) deficit immunologici selettivi nei confronti delle infezioni da *Neisseria*, associati specialmente a deficienze dei componenti terminali del complemento;

3) malattie da immunocomplessi (tra le quali le più comuni sono il lupus eritematoso sistemico e la glomerulonefrite). Si associano a deficienze sia dei componenti della via classica sia dei componenti della fase terminale;

4) angioedema ereditario, quale conseguenza del deficit di inibitore del C1.

Non si deve comunque dimenticare che un numero non indifferente di soggetti con deficienze del complemento — specialmente del C2 e dei componenti della fase terminale — sono sani.

Bibliografia

- Alper C. A., Rosen F. S., *Adv. Hum. Genet.*, 1976, 7, 141.
Day N. K., Good R. A. eds., *Biological Amplification Systems in Immunology - Part 2, Comprehensive Immunology*, 1977, Plenum, New York.
Hobart M. J., Lachmann P. J., *Transplant. Rev.*, 1976, 32, 26.
Lachmann P. J., Hobart M. J., *Br. Med. Bull.*, 1978.
Rosen F. S., Lachmann P. J., *Semin. Immunopathol.*, 1978.

PETER J. LACHMANN

IMMUNODIFFUSIONE: V. PRECIPITAZIONE.

IMMUNOELETTROFORESI

F. *immunoélectrophorèse*. - I. *immuno electrophoresis*. - T. *Immuno elektrophorese*. - S. *immuno electrophoresis*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 1498). - **Note di tecnica** (col. 1500): *Fase di separazione elettroforetica. - Fase della reazione immunologica di precipitazione. - Lettura e registrazione dei risultati. - Interpretazione dei risultati* (col. 1505): *L'immuno elettroforesi come metodo di analisi quantitativa. - L'immuno elettroforesi come metodo di analisi qualitativa. - Principali applicazioni cliniche dell'immuno elettroforesi* (col. 1507). - *Altre tecniche basate sul principio dell'immuno elettroforesi* (col. 1509): *Immunofissazione. - Immuno elettroforesi bidimensionale. - Elettrosinnesi*.

Introduzione

Lo studio qualitativo dei vari componenti presenti nel siero umano o in altri liquidi biologici ha subito negli ultimi 40 anni notevoli sviluppi dovuti soprattutto all'introduzione di nuove tecniche di analisi con potere di risoluzione sempre più elevato.

Nel 1937 Tiselius, introducendo il metodo elettroforetico, separava le proteine del siero in cinque « picchi »: albumina, α_1 , α_2 , β e γ . Questa tecnica, entrata nella pratica corrente grazie all'elettroforesi (v.) su carta, ha però cessato rapidamente di soddisfare le esigenze dei ricercatori. Ci si è subito reso conto che ciascun « picco » proteico dell'elettroferogramma era in realtà la risultante della sovrapposizione di molti componenti che presentavano fortuitamente la stessa mobilità elettroforetica. Nel 1949 Gordon, Keil e Sebesta, nel tentativo di aumentare la risoluzione del sistema, pubblicarono la separazione delle proteine del siero in supporto di gel di agar. A parte, però, una riduzione dell'assorbimento aspecifico delle proteine rispetto alla carta, la risoluzione risultò praticamente la stessa. Nello stesso anno Ouchterlony pubblicava i suoi risultati dell'analisi immunochimica di proteine batteriche mediante reazioni di precipitazione antigene-anticorpo effettuate usando lo stesso supporto, il gel di agar. Il nuovo metodo, che prese il nome di « immunodiffusione doppia », era basato su due principi: a) un anticorpo precipitante, ottenuto mediante l'immunizzazione di un animale con un dato antigene, è specifico per quell'antigene; b) la reazione antigene-anticorpo può

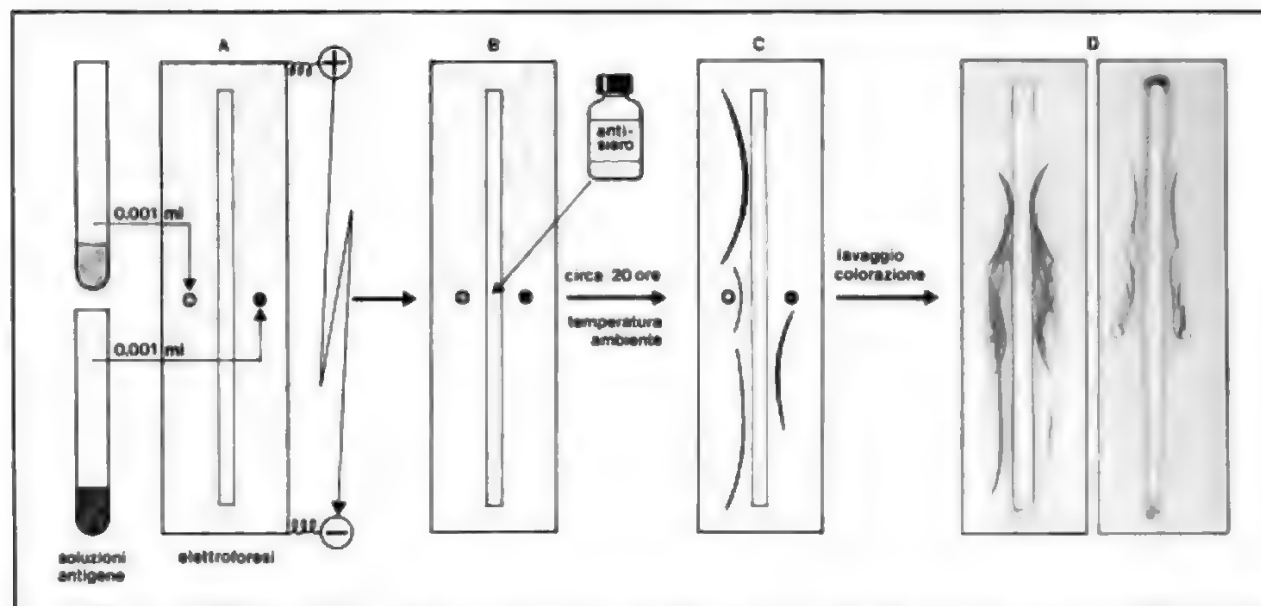


Fig. 1. Fasi del procedimento per la i. A) Fase di separazione elettroforetica di due miscele antigeniche immesse nei due fori praticati nello strato di gel di agar che ricopre il vetrino portaoggetto. B) Fase di immunoprecipitazione: nel solco viene immesso l'antisiero. C) Figura schematica delle linee di precipitazione dovute all'incontro dell'antisiero con gli antigeni in esame. D) Esempi di colorazione di immunoprecipitati proteici: a sinistra con azocarminio; a destra con amidoschwarz. (Da « La Ricerca », 1965, I, 41, ampiamente modificata).

effettuarsi in un supporto gelificato nel quale i due reattivi, l'antigene e l'anticorpo, diffondendo l'uno verso l'altro, formano un precipitato visibile nel loro punto di incontro (v. PRECIPITAZIONE).

Nel 1953 Grabar e Williams intuirono la possibilità di combinare il frazionamento elettroforetico all'analisi immunochimica servendosi dello stesso substrato, il gel di agar, e pubblicarono una nuova tecnica che va sotto il nome di « immunoelettroforesi » e che, a parte lievi modifiche (come il micro-metodo introdotto da Scheidegger), è rimasta sostanzialmente invariata.

L'i. consiste di due fasi: *fase elettroforetica* (fig. 1, A), in cui il campione di proteine in esame viene sottoposto ad elettroforesi in gel di agar su di un comune vetrino portaoggetto; *fase di reazione immunologica* (fig. 1, B) in cui i componenti vengono rilevati mediante un antisiero che contiene anticorpi precipitanti contro le proteine del campione in esame. I due reagenti diffondono l'uno contro l'altro nel gel di agar e nel punto d'incontro danno origine ad una serie di linee di precipitazione corrispondenti schematicamente ognuna ad una proteina sierica diversa (fig. 1, C e D).

Uno dei primi risultati ottenuti con questa tecnica, quando è stata applicata allo studio del siero umano, è stato quello di individuare in esso ca. 30 diversi componenti proteici. Successivamente, mediante reazioni di colorazione specifiche, il numero dei costituenti si è accresciuto e oggi praticamente tutte le proteine sieriche sono state caratterizzate con questa tecnica.

Nel corso degli anni i principi fondamentali dell'i., applicati con modalità diverse, hanno portato ad un progressivo perfezionamento del sistema e alla messa a punto di metodiche più sofisticate che, sebbene rientrino nel capitolo dell'i., ben poco hanno in comune con la tecnica originale. Ancora oggi questa evoluzione prosegue, sulla base del costante sforzo dei ricercatori di adattare le nuove possibilità tecnologiche alle particolari necessità della ricerca e della diagnosi clinica.

Dopo l'enunciazione dei principi di base dell'i., saranno esposte le sue principali applicazioni alla ricerca e alla diagnostica clinica. Verranno inoltre brevemente trattate le tecniche di immunofissazione, di i. bidimensionale e di elettrosineresi.

Note di tecnica

Come già accennato, la tecnica consiste di due fasi distinte che vengono effettuate sequenzialmente sullo stesso supporto: una *fase di separazione elettroforetica* e una *fase immunologica* effettuata mediante l'uso di antisieri precipitanti. Esamineremo separatamente le due fasi e i metodi di lettura dei risultati soffermandoci essenzialmente sulle caratteristiche principali dei vari reagenti necessari all'esecuzione del test evitando di entrare in dettagli tecnici di interesse specialistico e di facile riferimento nei diversi manuali di laboratorio.

Fase di separazione elettroforetica

1. *Supporti per l'immunoelettroforesi.* - In teoria tutti i supporti usati in elettroforesi possono essere impiegati anche nell'i. (carta, agar, agaroso, gel di amido, gel di poliacrilamide, etc.). Tuttavia i supporti più usati sono il gel di agar e soprattutto di agaroso, in quanto presentano numerosi vantaggi: il gel può venire facilmente preparato sciogliendo a caldo l'agar o l'agaroso secco nel tampone prescelto; a temperatura ambiente anche soluzioni a bassa concentrazione gelificano formando un gel trasparente, omogeneo e relativamente elastico, con maglie sufficientemente larghe; la maggior parte delle sieroproteine, anche quelle a p.m. elevato, diffondono facilmente senza significativi effetti di filtrazione o di legami con la matrice del supporto. Fanno eccezione tuttavia molecole a conformazione irregolare e allungata, come il fibrinogeno o proteine a p.m. elevato presenti in abnorme quantità nel siero, come la IgM nei casi di macroglobulinemia di Waldenström; le proteine di que-

sto tipo possono essere parzialmente frenate nella loro migrazione o addirittura non penetrare affatto nel gel.

L'elettroforesi in gel di agar o di agaroso presenta alcune diversità legate alla diversa composizione dei due supporti: l'agar infatti contiene oltre ai poligalattani, costituenti principali dell'agaroso, anche le agaropectine che posseggono diversi gruppi acidi con radicali SO_3 o radicali COO^- derivati da processi di ossidazione. Il risultato di questi gruppi polari è che, durante l'elettroforesi in gel di agar, effettuata in tamponi alcalini, per controbilanciare la carica negativa del gel, l'acqua risulta carica positivamente e migra verso il polo negativo. Questo fenomeno elettrocinetico va sotto il nome di «elettroendosmosi». Come risultato del flusso endosmotico, alcune proteine, sebbene abbiano carica negativa, migrano verso il catodo; questo avviene quando la velocità del flusso endosmotico supera la mobilità elettroforetica della molecola. Quando le due forze si annullano la proteina praticamente non migra; è il caso, ad es., delle sieroproteine della regione α_2 o β_1 (aptoglobina, transferrina, emopexina); quando invece la proteina in studio non risulta carica, quando cioè il pH del tampone corrisponde esattamente al punto isoelettrico della proteina, essa migrerà verso il catodo ad una velocità che dipende praticamente solo dalla forza del flusso endosmotico; anzi, in queste particolari condizioni, la zona di migrazione di una molecola neutra, come ad es. il destrano o le gammaglobuline basiche, viene usata per valutare la forza endosmotica della preparazione di agar in uso.

Una conseguenza pratica dell'elettroendosmosi è che in gel di agar il punto di applicazione del campione deve tener conto di questo flusso catodico: in generale il siero in esame viene depositato in regione intermedia tra il catodo e l'anodo.

Nell'agaroso, privato quasi totalmente delle agaropectine, il flusso endosmotico è praticamente assente. È utile però, prima di effettuare l'elettroforesi, valutare empiricamente l'entità dell'endosmosi, soprattutto quando si usano preparazioni a diversa provenienza. Altri supporti come la carta, l'amido e la poliacrilamide presentano un flusso endosmotico praticamente trascurabile.

La presenza di gruppi polari nell'agar può avere anche altre conseguenze; in particolare può causare artefatti che rendono difficile l'interpretazione dei risultati. Uno dei più insidiosi deriva dalla ridotta o assente migrazione in agar di alcuni componenti monoclonali IgG, a causa di legami che si stabiliscono con la matrice carica del gel. In questi casi all'esame immunoelettroforetico può passare inosservata la presenza del componente omogeneo con conseguenze cliniche e terapeutiche molto gravi. Altri artefatti dell'agar riguardano la fase della reazione di precipitazione immunologica durante la quale si possono formare precipitati aspecifici o doppie linee di precipitazione dovute all'interferenza di uno dei reagenti con la matrice.

Per questi motivi, data oggi la facile disponibilità commerciale dell'agaroso, l'agar è stato quasi del tutto abbandonato in i. e viene usato solo in particolari condizioni, come l'elettrosinerezi in cui si richiede un supporto con notevole grado di potere elettroendosmotico.

Come supporto per l'i. è possibile usare anche l'acetato di cellulosa che, praticamente, per i risultati che si ottengono, è simile all'agaroso; l'uso dell'uno o dell'altro supporto dipende dall'abitudine o esperienza del laboratorista nell'impiego dei singoli supporti.

2. *Tamponi e apparecchiature* - In generale nello studio di liquidi biologici vengono usati tamponi Veronal^a o borato. La scelta della concentrazione ionica del tampone

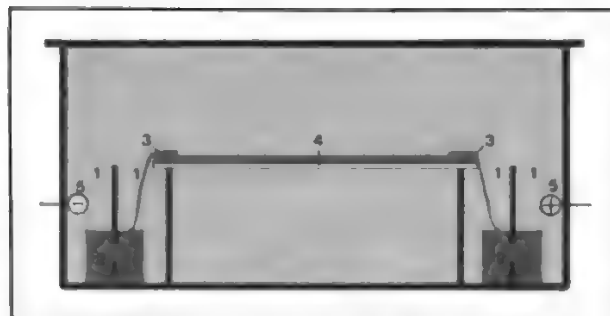


Fig. 2. Rappresentazione schematica di apparecchio in cui avviene la fase elettroforetica: 1) scomparti per il tampone; 2) blocco di agar che separa i due scomparti; 3) connessione tra l'agar ed il tampone; 4) vetrino portaoggetto con lo strato di agar; 5) elettrodi.

deve soddisfare a due condizioni: da una parte la concentrazione deve essere sufficientemente elevata per evitare modificazioni del pH durante l'elettroforesi, dall'altra è utile usare tamponi sufficientemente diluiti in quanto l'eccessiva conduttività del tampone ostacola la migrazione della proteina e, a causa dell'elevato amperaggio, provoca il riscaldamento eccessivo del gel. La tecnica originale di Grabar e Williams comprendeva una soluzione tampone Veronal^a a forza ionica tra 0,025 e 0,05 con pH 8,2-8,4. Nel caso dell'analisi di campioni con proteine poco solubili, come sieri con macroglobulinemia, è indispensabile ricorrere a tamponi più concentrati. In questo caso, per ottenere gli stessi risultati, la differenza di potenziale deve essere ridotta, la durata dell'elettroforesi prolungata e l'analisi deve essere eseguita con un adatto sistema di raffreddamento.

L'apparecchiatura necessaria ad eseguire l'i. è relativamente semplice (fig. 2). Le complicate e sofisticate varianti apportate nei modelli commerciali all'apparecchio originale di Grabar non hanno contribuito ad aumentare la risoluzione della tecnica. Una buona risoluzione esige l'impiego di un voltaggio elevato senza peraltro giungere a causare eccessivo riscaldamento dell'agaroso con disidratazione e rottura del gel. L'esperienza ha suggerito che una differenza di potenziale di 6 V/cm, a condizione che il tampone non abbia una forza ionica troppo elevata, produce una buona separazione, senza ricorrere ad apparecchi con sistema di raffreddamento. In queste condizioni la migrazione è completata in 2 h; è comunque consigliabile controllarla mediante un indicatore colorato, come il blu di bromofenolo che si lega all'albumina. Un generatore di corrente continua capace di generare una differenza di potenziale di 250 V con intensità di corrente di 100 mA consente agevolmente l'esecuzione di numerosi test simultaneamente. L'apparecchio in cui avviene l'elettroforesi è anch'esso relativamente semplice ed è costituito da due contenitori per il tampone (che di solito ha una concentrazione maggiore che nel gel), da due elettrodi (in generale di platino) e da raccordi per la connessione con il supporto di agaroso (fig. 2). Maggiori dettagli tecnici sono trattati sotto la voce ELETTROFORESI.

Fase della reazione immunologica di precipitazione

Terminata l'elettroforesi viene praticata nel gel, mediante un apposito bisturi a due lame distanziate di 0,8 mm, un'incisione parallela alla migrazione elettroforetica ad una distanza di 3,5 cm dal punto di applicazione del campione. Asportato l'agar, il canale viene riempito con

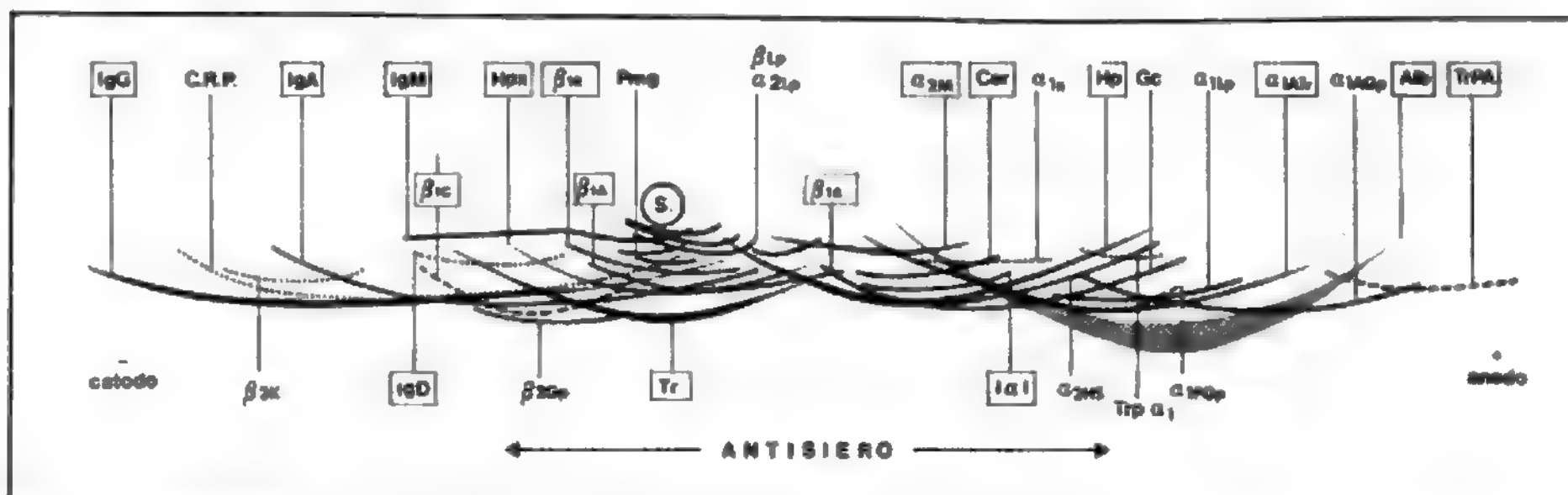


Fig. 3. Rappresentazione schematica del quadro immunoelettroforetico di siero umano (S.).

IgG : immunoglobulina G	β _{1A} : β _{1A} -globulina	Hp : aptoglobina
C.R.P. : proteina C reattiva	Pmg : plasminogeno	Tprα ₁ : α ₁ -glicoproteina povera in triptofano
β _{2K} : β _{2K} -globulina	Tr : transferrina	Gc : Gc-globulina
IgA : immunoglobulina A	β _{1P} : β _{1P} -lipoproteina	α _{1POP} : α ₁ -glicoproteina facilmente precipitabile
IgM : immunoglobulina M	α _{2LP} : α ₂ -lipoproteina	α _{1LP} : α ₁ -lipoproteina
IgD : immunoglobulina D	α _{2M} : α ₂ -macroglobulina	α _{1AT} : α ₁ -antitripsina
β _{1C} : β _{1C} -globulina	Cer : ceruloplasmina	α _{1GUP} : α ₁ -glicoproteina acida
Hpx : emopessina	IxI : inibitore inter-α della tripsina	Alb : albumina
β _{2UP} : β ₂ -glicoproteina	α _{1K} : α _{1K} -glicoproteina	TrPA : prealbumina ricca in triptofano
β _{1K} : β _{1K} -globulina	α _{2HS} : α _{2HS} -glicoproteina	

(Da Heremans, ridisegnata).

l'opportuno antisiero; i due reagenti (l'antigene e l'anticorpo) vengono lasciati diffondere per 24 h in camera umida sino allo sviluppo completo delle linee di precipitazione. A causa delle differenze nelle modalità di diffusione (gli anticorpi diffondono con un fronte lineare dal canale ■ gli antigeni diffondono radialmente dalle rispettive zone di migrazione elettroforetica) le linee di precipitazione appaiono come archi a forma di semiellisse, incurvati agli estremi e convessi verso il deposito dell'antisiero (figg. 1, C e D; 3).

Sia la posizione che l'intensità delle linee di precipitazione dipendono essenzialmente da due fattori: il rapporto quantitativo dei due reagenti e la loro velocità di diffusione.

Con riferimento al primo fattore, è noto che la quantità di precipitato che si forma mescolando insieme una soluzione di antigene (Ag) e una di anticorpo (Ac) dipende dal rapporto relativo della concentrazione dei due reagenti. Le concentrazioni in cui i due reagenti danno origine al « massimo » precipitato corrispondono al cosiddetto *punto di equivalenza*. Nelle reazioni di diffusione in gel, come nell'i. o più chiaramente nella diffusione doppia di Ouchterlony, la linea di precipitazione andrà a coincidere con la zona in cui i due reagenti sono al punto di equivalenza. Pertanto essa si formerà tanto più vicino al deposito dell'antisiero quanto più elevata sarà la quantità di antigene. È il tipico caso della linea di precipitazione dell'albumina che è la proteina presente nel siero in più elevata concentrazione.

In condizioni di eccesso di Ag e spesso anche in condizioni di eccesso di Ac si formano invece complessi Ag-Ac solubili. In generale quindi la reazione Ag-Ac in gel darà luogo a una linea di precipitazione solo quando i due reagenti sono in concentrazione ottimale o vicino al loro punto di equivalenza; le altre reazioni avvenute o in eccesso di Ag (la condizione più frequente) o in eccesso di Ac, formando complessi solubili, forniranno reazioni negative. Inoltre i vari antisieri, ottenuti in specie animali diverse, hanno particolari comportamenti caratteristici, e possono rilevare lo stesso antigene con linee

di precipitazione morfologicamente diverse. Ad es. gli antisieri ottenuti nel cavallo forniscono linee di precipitazione sottili e nette in quanto in lieve eccesso sia di Ag che di Ac (cioè da entrambi i lati della linea) danno luogo a complessi Ag-Ac solubili. Antisieri di coniglio invece possono risultare in una precipitazione visibile anche in lieve eccesso di Ag. Ciò spiega il particolare aspetto a semiluna della linea di precipitazione dell'albumina e di tutte le proteine presenti in grande eccesso di antigene nel siero. Pertanto quando si opera con substrati come il siero umano, in cui i componenti proteici possono essere per situazioni patologiche abnormemente aumentati o diminuiti, è necessario tener presente questa situazione ad evitare reazioni falsamente negative.

Un'altra condizione che governa la sede in cui si formerà la linea di precipitazione è la velocità con cui i due reagenti diffondono l'uno verso l'altro. La diffusione in gel di una proteina è direttamente proporzionale al suo p. m. e alla sua concentrazione. Mentre la diffusione degli anticorpi diretti contro i vari componenti del siero è la stessa in quanto si tratta in generale di IgG con p. m. di ca. 150.000 dalton, il p. m. dei corrispondenti antigeni può essere molto diverso. Proteine a piccolo p. m., come ad es. la β-2-microglobulina, o le catene leggere immunoglobuliniche libere rispettivamente di 12.000 e 20.000 dalton, diffondono velocemente nel gel e raggiungono l'anticorpo prima ancora che quest'ultimo abbia avuto il tempo di diffondere. La reazione antigene-anticorpo avverrà praticamente nel canale dell'antisiero. Il contrario avviene nel caso di proteine ad elevato p. m. che praticamente diffondono molto lentamente. In questo caso la linea di precipitazione si formerà in vicinanza del deposito dell'antigene, dopo un tempo di incubazione a volte superiore alle 24 h. In entrambi i casi la non conoscenza di queste situazioni può portare a risultati falsi negativi.

In generale vengono usati *antisieri* di due tipi: antisieri *monospecifici* diretti contro una singola proteina ■ contro una delle catene costitutive di proteine complesse, come, ad es. i sieri monospecifici anti-catene pesanti (H) o leg-

gere (L) delle immunoglobuline; e antisieri *polispecifici* che contengono anticorpi diretti contro diversi antigeni. Esempi di quest'ultimo tipo sono i sieri anti-sieroproteine umane totali o i sieri che riconoscono tutte le immunoglobuline. A parte la necessità di una corretta esecuzione della tecnica, risulta indispensabile, per ottenere risultati attendibili, conoscere esattamente la specificità dell'antisiero in uso.

Lettura e registrazione dei risultati

Terminata la formazione dei precipitati Ag-Ac — cosa che operando con la microtecnica su vetrino portaoggetto richiede 24-36 h — il preparato può essere osservato direttamente « a fresco » o dopo opportuna colorazione. A questo scopo il gel di agaroso viene sottoposto a ripetuti lavaggi in soluzione fisiologica; in questa maniera passano in soluzione e quindi vengono eliminati tutti i componenti proteici che non hanno partecipato alla reazione o che pur reagendo non hanno dato luogo alla formazione di un precipitato insolubile. Dopo un ulteriore lavaggio in acqua distillata il gel viene portato allo stato secco in stufa a 37 °C e successivamente colorato con alcuni coloranti delle proteine (fig. 1, D). È preferibile valutare sempre i risultati dopo colorazione, in quanto deboli linee di precipitazione possono sfuggire ad un esame a fresco del preparato. Mediante sistemi fotografici è facile riprodurre su film o su carta le linee di precipitazione facendo uso come negativo della preparazione stessa (fig. 4).

Interpretazione dei risultati

L'immunolettroforesi come metodo di analisi quantitativa

In generale le caratteristiche della metodica non consentono di impiegare l'i. come metodo di analisi quantitativa. Ad essa sono da preferire altre tecniche che forniscono misure precise sulla concentrazione proteica dell'antigene in esame. Tuttavia l'i., eseguita in condizioni standardizzate e costanti, può fornire grossolane indicazioni semi-quantitative in base all'intensità e alla posizione delle linee di precipitazione. Si noti, però, che comunque il limite di sensibilità della tecnica si aggira intorno a 0,1 mg/ml, con ampie variazioni dipendenti dalle caratteristiche dell'antisiero usato. Questa scarsa sensibilità si riflette anche sull'impiego dell'i. come metodo di analisi qualitativa: è chiaro che non può dare informazioni su antigeni con concentrazioni inferiori a 0,1 mg/ml.

La sensibilità della tecnica può essere accresciuta mediante opportuni accorgimenti. Durante la reazione di precipitazione si possono aggiungere all'antisiero dei reagenti, tipo il polietilenglicole, che favoriscono la precipitazione dei complessi Ag-Ac solubili. Nella fase di colorazione del precipitato può talvolta essere conveniente adoperare, invece di una colorazione specifica per le

proteine, reagenti specifici per l'antigene, come nel caso di colorazioni istochimiche per le lipoproteine, le glicoproteine e le nucleoproteine. Altri esempi riguardano reazioni di metalli, come il rame per la ceruloplasmina, e reazioni enzimatiche tipo la perossidasi per il complesso aptoglobina-emoglobina. Un ulteriore aumento di sensibilità può essere ottenuto mediante l'*autoradiografia* di preparati immunolettroforetici in cui l'antigene sia stato marcato con traccianti radioattivi. L'interesse di questa metodica è duplice: non solo essa permette di analizzare miscele complesse contenenti tracce del componente in esame, ma può anche essere utilizzata per studiare le funzioni di trasporto delle proteine del siero. È il caso delle proteine vettrici di ormoni, farmaci, metalli, vitamine, etc.

L'immunolettroforesi come metodo di analisi qualitativa

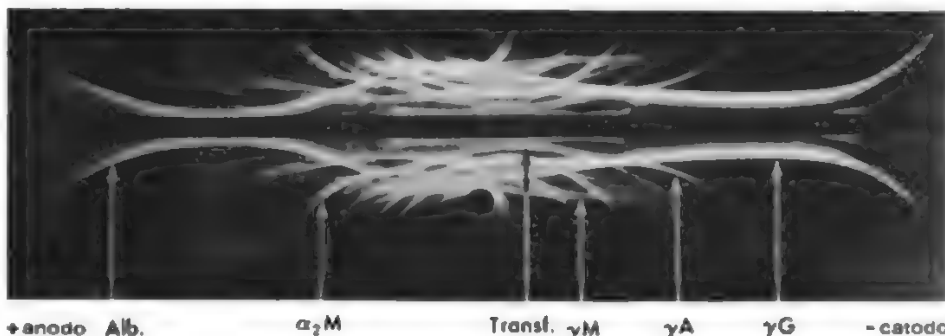
In questo campo si ritrovano le principali applicazioni dell'i., che sono numerosissime; di esse cercheremo di dare una valutazione complessiva.

Schematicamente possiamo considerare: a) lo studio della composizione di una miscela complessa di molecole; in questo caso interessa stabilire il numero e le concentrazioni relative dei diversi componenti e possibilmente identificarli singolarmente; b) la caratterizzazione della struttura antigenica delle macromolecole e delle loro subunità; c) l'identificazione di polimorfismi genetici.

a) Il numero minimo di componenti proteici presenti in un campione è rappresentato dal numero di linee di precipitazione visibili e questo logicamente dipende dalla presenza del corrispondente anticorpo nell'antisiero usato e dalla sensibilità della tecnica. Praticamente la probabilità che due proteine presentino la stessa mobilità elettroforetica e la stessa velocità di diffusione e che siano nello stesso rapporto di concentrazione ottimale con l'Ac, tanto da dare origine ad una singola linea di precipitazione, è trascurabile. Quindi, variando opportunamente la diluizione del campione in studio e dell'antisiero, l'identificazione di una proteina non dovrebbe sfuggire all'indagine immunolettroforetica. Spesso è necessario, prima di giungere a conclusioni definitive, usare diversi antisieri prodotti anche in specie diverse.

b) Per quanto concerne la struttura antigenica delle macromolecole, la tecnica di i. fornisce informazioni superiori a quelle che si ottengono con la tecnica dell'immunodiffusione doppia secondo Ouchterlony. Infatti è possibile, come nell'immunodiffusione doppia, stabilire, in base ai rapporti che si stabiliscono tra le linee di precipitazione, se due componenti sono antigenicamente identici, diversi, o presentano reazioni crociate (fig. 5). Inoltre, a queste informazioni si aggiungono quelle relative alla mobilità elettroforetica che consentono un'identificazione più fine dei componenti molecolari in studio. La combinazione di questi due principi analitici risulta particolarmente informativa nello studio di antigeni con elevata

Fig. 4. Riproduzione fotografica delle linee di precipitazione di un siero umano analizzato, mediante i., con un antisiero preparato verso siero umano non frazionato. Alb.) Albumina; α_2 M) α_2 -macroglobulina; Transf.) transferrina; γ M) immunoglobulina M; γ A) immunoglobulina A; γ G) immunoglobulina G. (Osservazione Dr. Curtis Williams, in Davis, Dulbecco et al., « Microbiology »).



tipi di reazioni immunologiche	immunodiffusione doppia	immunolettroforesi
reazione di identità (con fusione completa delle linee di precipitazione)		
reazione di non identità (con incrocio totale delle linee)		
reazione crociata (con parziale fusione e formazione di -spur-)		
reazione crociata (con parziale fusione e formazione di -spur-)		
reazione di parziale identità (con contemporaneo incrocio e fusione delle linee)		

Fig. 5. Aspetto delle reazioni di immunodiffusione doppia e rispettivamente di i. e loro significato differenziale per identificare componenti antigenici diversi: a;b;c) determinanti antigenici presenti sulle molecole degli antigeni; la presenza di esponente sta ad indicare lo stesso determinante antigenico, presente però su una diversa molecola antigenica con mobilità elettroforetica maggiore. A;B;C) popolazioni anticorpali presenti nell'antisiero e dirette contro i rispettivi determinanti antigenici.

eterogeneità strutturale, come ad es. le immunoglobuline o altre proteine complesse costituite da più catene polipeptidiche.

c) Numerose proteine sieriche presentano varianti strutturali controllate geneticamente. I metodi più diffusi per il riconoscimento di tali polimorfismi si basano tutti sulle differenze di carica elettrica tra i prodotti dei vari alleli; spesso sono indispensabili tecniche elettroforetiche ad elevata risoluzione in supporti tipo gel di amido o focalizzazione isoelettrica in gel di poliaccrilamide.

Esistono però dei polimorfismi sierici in cui le varianti strutturali possono essere messe in evidenza anche con tecniche elettroforetiche a minor potere di risoluzione, come quella in agaroso. È il caso, ad es., delle varianti dell'albumina, del componente Gc, dell'aptoglobina. In questi la tecnica di i. è in grado, non solo di identificare le diverse varianti, ma anche di individuare direttamente il genotipo omozigote o eterozigote del siero in esame. Storicamente, nel caso del componente Gc, è stata proprio l'i. che per prima ha permesso d'identificare il polimorfismo. Naturalmente, come in ogni altra tecnica elettroforetica, l'identificazione delle varianti richiede l'uso di opportuni sieri standard a fenotipo noto.

Principali applicazioni cliniche dell'immunolettroforesi

Numerosi liquidi biologici sono stati studiati mediante l'i.; oltre al siero e alle urine ricordiamo i liquidi cefalorachidiano, sinoviale, seminale, amniotico, la linfa, il latte, essudati peritoneali e pleurici, etc. In tutti questi liquidi sono presenti numerose proteine, a diversa con-

centrazione che, con adatti antisieri, possono essere facilmente identificate, eventualmente dopo concentrazione del campione.

In questi ultimi anni la richiesta di un'i. nella pratica clinica corrente si è ridotta di molto e questo essenzialmente per tre motivi: a) l'esame immunolettroforetico fornisce informazioni solo qualitative e non quantitative; b) un attento e oculato esame elettroforetico del siero è sufficiente in molti casi ad orientare sulla diagnosi; c) sono disponibili metodiche immunologiche di dosaggio quantitativo delle singole proteine, alcune delle quali sufficientemente automatizzate e rapide da poter essere applicate su un gran numero di campioni. Inoltre queste tecniche fornendo un profilo quantitativo del quadro sieroproteico consentono anche di seguire l'evoluzione della malattia nel tempo e permettono di modulare di volta in volta i vari interventi terapeutici. Dopo l'avvento di queste tecniche la richiesta indiscriminata di esami immunolettroforetici, oltre a risultare costosa, è spesso inutile e non informativa.

Permangono tuttavia delle condizioni in cui l'esame immunolettroforetico risulta necessario, o quanto meno, spesso è il primo esame che fornisce al medico informazioni utili per una diagnostica differenziale. Praticamente queste condizioni si riconducono a due: in primo luogo, tutte quelle affezioni associate a marcata riduzione o assenza totale di una determinata proteina. Segnaliamo, ad es., i deficit dell'albumina, delle α_1 -antitripsina, ceruloplasmina, aptoglobina, transferrina e gammaglobuline. Anche in questi casi, però, fatta la diagnosi mediante i.,

è preferibile confermare il grado di deficit con altre tecniche (immunodiffusione radiale [v. PRECIPITAZIONE], dosaggio radioimmunologico [v. RADIOIMMUNOLOGIA]) che forniscono dati quantitativi e che in genere hanno una sensibilità superiore a quella della tecnica immunoelettroforetica.

Un altro campo in cui l'i. risulta particolarmente utile è lo studio delle gammopatie monoclonali. Anche in questo campo occorre però precisare un concetto che viene spesso dimenticato. La diagnosi di presenza di un componente immunoglobulinico monoclonale, sia nel siero che nelle urine, è un reperto che viene e deve essere fatto in elettroforesi su carta o acetato di cellulosa; anzi in i. spesso il rilevamento di componenti monoclonali, presenti in bassa concentrazione, passa del tutto inosservato. Comunque, quando la diagnosi sia stata fatta, l'esame immunoelettroforetico può aggiungere importanti informazioni quali: a) confermare che il componente monoclonale appartiene alla famiglia delle immunoglobuline. A volte componenti monoclonali nel siero in regione gamma o beta possono simulare gammopatie monoclonali ed essere invece attribuibili a residui di fibrinogeno o di suoi frammenti, a emoglobina in campioni leggermente emolizzati o a proteina C-reattiva presente in elevate quantità. Analogamente nelle urine sia la β -2-microglobulina sia altre microglobuline «tubulari» possono simulare componenti immunoglobuliniche monoclonali; b) dimostrare la vera monoclonalità del componente accertando se esso contiene una sola classe di catene pesanti (γ , α , μ , δ ed ϵ) e/o un solo tipo di catene leggere (k o λ). In ogni caso il reperto di laboratorio può essere associato a condizioni diverse, quali il mieloma multiplo o la macroglobulinemia oppure una gammopatia monoclonale benigna. La distinzione, in questo caso, deve essere fatta in base a criteri clinici (anemia, lesioni ossee, etc.) e all'esame delle urine per escludere la presenza di catene leggere omogenee (proteinuria di Bence Jones); c) stabilire se la proteina monoclonale è composta normalmente da catene pesanti e leggere o se invece è costituita da polimeri di una sola delle due catene. Si sottolinea che in molti casi di gammopatie IgA ed IgM la ricerca delle catene leggere sfugge all'indagine immunoelettroforetica anche se esse sono presenti nella molecola del siero; d) definire la composizione antigenica delle crioglobuline e dimostrare la natura monoclonale di uno dei suoi componenti.

In conclusione la tecnica di i., sebbene sostituita in molti campi della chimica clinica da altre tecniche immunologiche quantitative, rimane ancora, in determinate situazioni cliniche, una tecnica di particolare utilità diagnostica.

Nel campo della ricerca essa è tuttora una tecnica molto usata anche in associazione con tecniche più sofisticate e ad elevato potere risolutivo.

Altre tecniche basate sul principio dell'immunoelettroforesi

Immunofissazione

Anche questa tecnica comporta l'impiego di metodi immunologici per riconoscere i singoli componenti di una miscela di proteine dopo separazione elettroforetica. In breve la tecnica consiste in una migrazione elettroforetica in gel di agaroso effettuata in particolari condizioni, idonee ad ottenere un'elevata risoluzione (elevata differenza di potenziale, tamponi adatti, sistemi di raffreddamento). Terminata l'elettroforesi, il gel o parti di esso, vengono interamente ricoperti da un antisiero specifico diretto contro la proteina in studio. A differenza dall'i.

la migrazione dell'Ag e dell'Ac avviene in questo caso in direzione verticale invece che laterale. Dopo la comparsa dei precipitati specifici, la piastra viene lavata e successivamente, dopo disidratazione, sottoposta a colorazione. La formazione del precipitato specifico può essere favorita usando, come diluente dell'antisiero, prodotti che determinano la precipitazione anche di complessi Ag-Ac solubili. In ogni caso la tecnica necessita di antisieri altamente specifici, e con un elevato titolo di anticorpi precipitanti.

L'immunofissazione è stata impiegata soprattutto nello studio delle varianti polimorfiche di proteine presenti nel siero a bassa concentrazione, come ad es. del fattore II della via alternativa, o di altri fattori del sistema del complemento. Un altro impiego è quello che consente di evidenziare nei sieri con ipergammaglobulinemia di base, componenti monoclonali mediante l'uso di antisieri specifici contro le singole catene immunoglobuliniche.

Immunoelettroforesi bidimensionale

In particolari casi il potere di risoluzione dell'i. classica non è in grado di fornire risultati facilmente interpretabili a causa della complessità della miscela di proteine che deve essere esaminata. Per risolvere questi problemi è stata messa a punto dallo svedese C. Laurell una tecnica caratterizzata dall'impiego di un campo elettrico in entrambe le fasi, sia durante la separazione dei vari antigeni che durante la fase del riconoscimento immunologico. In pratica dopo la separazione elettroforetica il gel o parte di esso viene posto trasversalmente a contatto con un altro gel che contiene incorporato l'antisiero specifico. Viene applicato un campo elettrico in direzione perpendicolare al primo, in maniera da consentire la penetrazione e la migrazione nel secondo gel delle proteine già separate nel primo. In corrispondenza della zona caratteristica per ciascun antigene verrà a formarsi un arco di precipitazione a forma parabolica, la cui altezza è proporzionale alla concentrazione iniziale dell'antigene (fig. 6).

Un vantaggio di questa tecnica è anche quello di fornire indicazioni quantitative. Come nell'immunodiffusione doppia e nell'i. classica, è anche possibile, dall'aspetto

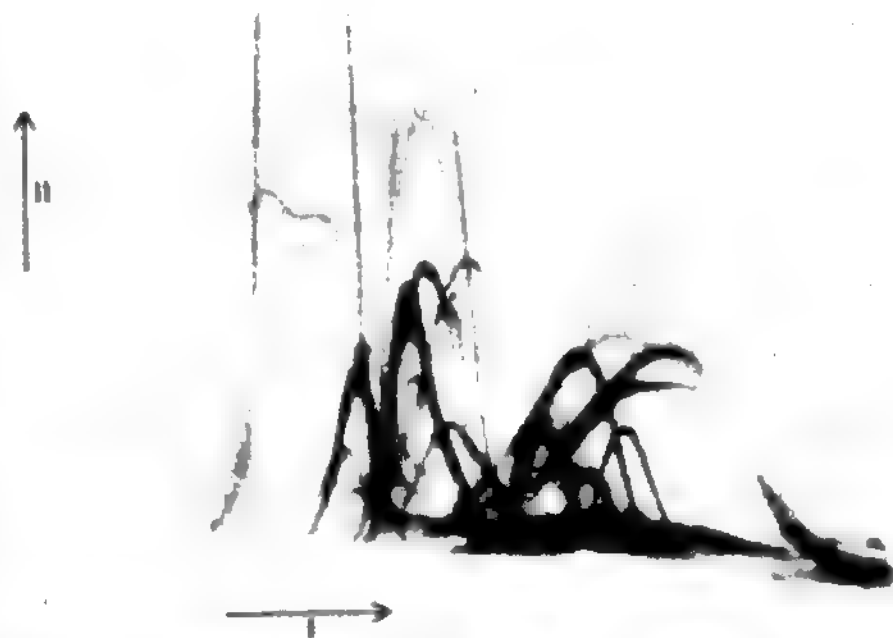


Fig. 6. I, bidimensionale: dopo una prima separazione elettroforetica in senso orizzontale, il materiale (in questo caso siero umano) viene fatto migrare in senso verticale, in un gel che contiene un siero anti-proteine umane. (Laurell C. B., «Anal. Biochem.», 1966, 15, 45).

delle linee di precipitazione di due componenti, trarre informazioni relative alla loro identità antigenica.

Questa elegante tecnica è stata impiegata soprattutto per analizzare l'eterogeneità elettroforetica di alcune proteine che vengono degradate nel siero o che possono facilmente formare polimeri con altri componenti (diversi fattori del sistema del complemento, IgA, etc.). Inoltre, nello studio di alcuni polimorfismi genetici, come quello della α_1 -antitripsina, essa ha ormai sostituito l'elettroforesi in gel di amido a pH acido impiegata dai primi ricercatori.

Tra i fattori che limitano l'impiego di questa tecnica al solo settore di ricerca è la necessità di disporre di notevoli quantità di antisieri specifici.

Elettrosineresi

È una tecnica che sfrutta l'effetto elettroendosmotico esistente nel gel di agar durante l'elettroforesi. Data la sua particolare sensibilità essa è in grado di rivelare antigeni presenti nel siero a bassa concentrazione. Condizioni essenziali all'applicazione della tecnica sono che l'antisiero sia specifico per l'antigene in studio e che quest'ultimo migri in elettroforesi in agar in senso anodico.

In breve, in un gel di agar si praticano due pozzetti, uno anodico (A), l'altro catodico (C), allineati parallelamente all'asse di migrazione elettroforetica, e ad una distanza reciproca di 3-4 mm. Si introduce nel pozzetto A l'antisiero e nel C il campione in esame. Durante l'elettroforesi, l'Ag, se presente, migrerà verso il polo positivo, mentre l'Ac, in quanto gammaglobulina, migrerà verso il polo negativo per effetto dell'elettroendosmosi. I due reagenti, migrando l'uno verso l'altro, nel loro punto di incontro daranno luogo ad una reazione di precipitazione.

A differenza dell'immunodiffusione doppia, in cui l'Ag e l'Ac diffondono radialmente, nell'elettrosineresi i due reagenti migrano l'uno verso l'altro in una sola direzione. Questo fatto è alla base della maggiore sensibilità del test, in quanto vengono concentrate in una ristretta zona tutte le molecole dei due reagenti. Un altro vantaggio del metodo è la notevole velocità di esecuzione, che può essere anche di soli 30 min. Questa metodica ha trovato, in passato, impiego nei centri trasfusionali per svelare la presenza nei sieri di donatori dell'HB_sAg, e tuttora è usata nei laboratori di microbiologia per lo studio e l'identificazione di antigeni batterici.

Bibliografia

- Cawley L. P., *Elettroforesi e immunoelettroforesi*, 1975, Piccin, Padova.
Crowle A., *Immunodiffusion*, 1961, Academic Press, New York.
Grabar P., Williams C. A., *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, 10, 193.
Grabar P., Williams C. A., *Biochim. Biophys. Acta*, 1955, 17, 67.
Gordon A., Keil B., Sebesta K., *Nature*, 1949, 164, 498.
Trisclius A., *Biochem. J.*, 1937, 31, 313.
Williams C. A., Chase M. W., *Methods in Immunology and Immunochemistry*, III, 1971, Academic Press, New York.

ANGELO CARBONARA E MARIO DE MARCHI

IMMUNOEMATOLOGIA

F. immunohématologie. - I. immunohematology. - T. Immunohämatologie. - S. immunohematologia.

Nella prima edizione di questa enciclopedia, l'immunematologia fu definita come quella particolare disciplina medica che si occupa dello studio dei problemi ematologici con tecniche e orientamenti immunologici. Si può far risalire la nascita dell'i. al 1900, con la scoperta del sistema ABO da parte di Landsteiner. L'individuazione di

questo sistema fu resa possibile dall'esistenza nel siero degli individui normali di *isoanticorpi naturali*, cioè apparentemente non dovuti a stimoli immunitari, che reagivano con gli antigeni degli eritrociti.

Sulla scia di questa prima osservazione, negli anni successivi si tentò di definire nuovi antigeni e sistemi gruppoematici mediante *eteroanticorpi immuni*, cioè appositamente preparati immunizzando animali con emazie umane. Furono così scoperti i sistemi MN e P e l'antigene H.

Nel 1926 fu notato che gli anticorpi anti-A e anti-B sono inibiti dalla saliva di taluni soggetti normali di gruppo rispettivamente A e B, oppure di gruppo AB, i quali possiedono tali antigeni in forma idrosolubile; l'osservazione fu estesa poi all'antigene H e si accertò che il carattere secretore viene ereditato. Il campo di studio dell'i. si allargava così dai globuli rossi alle secrezioni e si ponevano le basi per la successiva scoperta del sistema Lewis, le cui manifestazioni fenotipiche sono l'effetto dell'interazione tra secrezioni e globuli rossi.

Lo studio dei sistemi ABO, Lewis e Secretore e dell'antigene H nei soggetti con varianti rare, ha permesso, a partire dagli anni '50, di chiarire il meccanismo di espressione dei sistemi gruppoematici, che è il risultato dell'interazione tra *loci* autosomici diversi, apportando così notevoli contributi allo studio della genetica umana.

L'individuazione nel 1940 del fattore Rh consentì di definire la patogenesi della malattia emolitica neonatale e segnò l'inizio dell'esplorazione, tuttora incompiuta, di un sistema gruppoematico che si è dimostrato di una complessità ineguagliata da qualsiasi altro.

La riscoperta del test dell'antiglobulina da parte di Coombs nel 1945 (che era stato già realizzato da Carlo Moreschi nel 1908) e la messa a punto nel 1946 dei test di agglutinazione delle emazie trattate con enzimi proteolitici, dischiuse all'i. orizzonti sempre più vasti: diventava infatti possibile dimostrare gli isoanticorpi e autoanticorpi *incompleti*, fino allora misconosciuti. Le conseguenze di queste due scoperte si fecero sentire rapidamente: le trasfusioni di sangue, sempre accompagnatesi fino allora al pericolo di imprevedibili reazioni emolitiche, sono diventate un procedimento terapeutico sicuro ed efficace. Lo studio degli isoanticorpi, per lo più di origine trasfusionale, ha consentito l'individuazione di parecchi nuovi sistemi gruppoematici (Kell-Sutter, Duffy, Kidd, Diego, Yt, Au, Dombrock, Colton) e di molti antigeni pubblici e privati, mentre l'analisi sierologica delle anemie emolitiche autoimmuni non è stata meno ricca di risultati, con la definizione, tra l'altro, di sempre nuovi aspetti del mosaico antigenico Rh, nella forma da anticorpi caldi, e del sistema I e degli antigeni Pr, nella crioagglutininemia.

I confini dell'i. si sono ulteriormente ampliati con la scoperta degli anticorpi antileucociti, degli anticorpi antiplastrine, nonché di anticorpi rivolti verso numerosi fattori della coagulazione. Sui leucociti è stata inoltre dimostrata la presenza degli antigeni della istocompatibilità e di alcuni antigeni dei globuli rossi (ABH, MN e P₁), questi ultimi identificati anche sulle piastrine, le quali posseggono inoltre gli antigeni Ii. Sul piano clinico alcune di queste osservazioni si sono rivelate di grandissima utilità, consentendo per es. la tipizzazione tessutale per i trapianti d'organo, l'individuazione delle trombocitopenie autoimmuni, etc.

Questa breve esposizione è stata fatta in chiave per così dire immunematologica, ma in realtà non è facile stabilire gli attuali confini dell'i. Sembrerebbe pacifico che le conoscenze sull'immunologia dei globuli rossi debbano rientrare nel dominio di questa disciplina; d'altra parte,

aderendo strettamente alla definizione data all'inizio, dovrebbero essere comprese nell'i. anche tutte le acquisizioni sui globuli bianchi, piastrine, proteine sieriche e fisiopatologia dell'emocoagulazione che sono state ottenute con metodiche immunologiche. Senonché la protidologia sierica e la coagulazione del sangue si sono ormai talmente sviluppate da acquistare dignità di discipline a sé stanti. In questi ultimi anni si è sviluppata però anche la immunologia clinica (v.) che tende, in forza dell'aggettivo che la qualifica, a comprendere tutte le manifestazioni morbose nelle quali entrano in gioco meccanismi immunologici e quindi anche i processi (auto)immuni concernenti i globuli rossi, i leucociti e le piastrine. Si può quindi concludere che l'i. attualmente è diventata una specie di territorio di confine conteso tra discipline diverse.

Per un'estesa trattazione dei vari settori d'interesse dell'i. si rinvia ai singoli esponenti (v. AGGLUTININE FREDE [I, 908]; ANEMIE, *anemie emolitiche da cause extracorporeali* [I, 1989]; COOMBS, REAZIONE DI [IV, 1051]; CRIOGLOBULINEMIE [IV, 1491]; EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO [V, 1453]; HLA; MALATTIE AUTOIMMUNI; SANGUE; SANGUIGNI GRUPPI; TROMBOCITOPENIE; etc.).

Bibliografia

- Mollison P. L., *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 1972, 5 ed., Blackwell, Oxford.
 Prokop O., Uhlenbruck G., *Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen*, 1966, 2 ed., Thieme, Stuttgart.
 Race R. H., Sanger R., *Blood Groups in Man*, 1975, 6 ed., Blackwell, Oxford.

VINCENZO BOCCARDI

IMMUNOENZIMATICI SAGGI

F. *essais immunoenzymatiques*. - T. *enzyme-linked immunosorbent assays*. - T. *Immunoenzymatische Proben*. - S. *pruebas inmunoenzimáticas*.

Definizione e generalità

I saggi immunoenzimatici sono basati sull'impiego di antigeni o di anticorpi marcati con enzimi e, in tal senso, sono paragonabili ad altri due metodi già di largo impiego nella diagnostica medica e nell'immunologia, anche essi basati sull'impiego di antigeni o di anticorpi marcati, quali l'immunofluorescenza [IF] e i saggi radioimmunologici [RIA] (tab. I).

TAB. I. COMPARAZIONE DEL SAGGIO IMMUNOENZIMATICO (ELISA) CON QUELLO RADIOIMMUNOLOGICO (RIA) E CON LA IMMUNOFLUORESCENZA (IF)

	ELISA	RIA	IF
Sensibilità	elevata	elevata	meno elevata
Specificità	buona	buona	elevata
Riproducibilità	accettabile	accettabile	accettabile
Lettura	oggettiva	oggettiva	soggettiva
Fattibilità sul campo	facile	difficile	intermedia
Automazione	possibile	possibile	difficile
Costo economico	basso	elevato	elevato
Durata dei reattivi	lunga	breve	lunga
Pericolo per la salute del personale	nessuno o minimo	presente	nessuno o minimo

I s. i. sono stati introdotti nel 1971, indipendentemente, da van Weemen e Schuurs e da Engvall e Perlmann; questi ultimi due AA. hanno coniato il termine ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay), che, molto spesso viene usato come sinonimo di s. i.

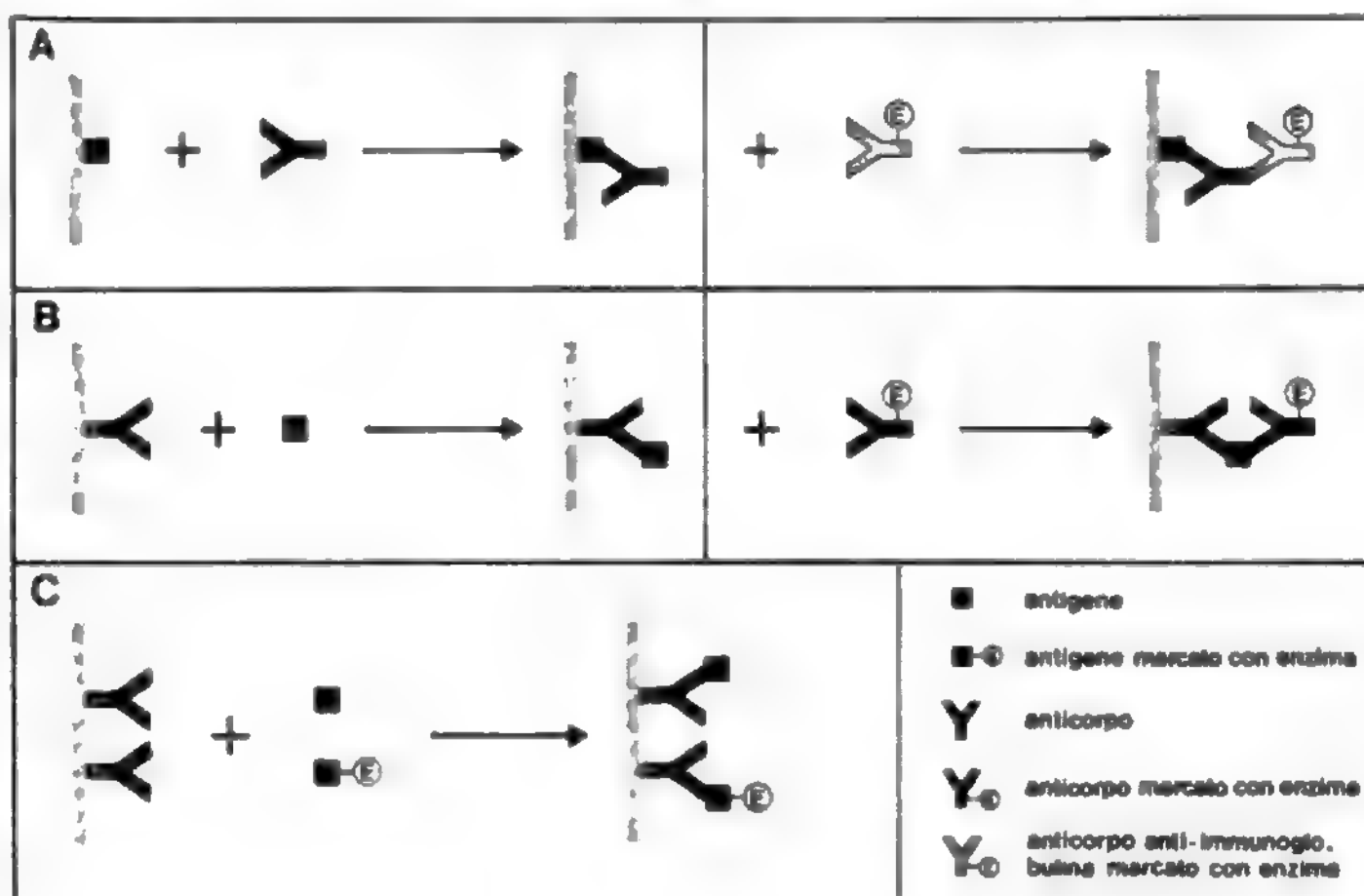
L'ELISA rappresenta oggi una valida alternativa agli altri due metodi sopra menzionati. I vantaggi e gli svantaggi presentati dai tre metodi sono riportati nella tab. I.

Le modalità di esecuzione del metodo ELISA sono essenzialmente tre: 1) il *metodo indiretto* per l'evidenziazione e la titolazione di anticorpi, 2) il *metodo sandwich* per l'evidenziazione e la titolazione di antigeni e 3) il *metodo della inibizione competitiva dell'antigene marcato* per l'evidenziazione e la titolazione di antigeni. Tutte e tre le modalità possono essere eseguite nelle varianti di macro- e micrometodo.

Metodo indiretto per la titolazione di anticorpi

In questo metodo (fig. 1, A) l'antigene viene adsorbito o legato covalentemente su una base solida, rappresentata dalle pareti di un tubo o di un pozzetto di piastre per microtitolazione in polistirene o polipropilene, o da palline di resine cromatografiche. I sieri contenenti gli eventuali anticorpi specifici vengono incubati in questo supporto sensibilizzato, dopo di

Fig. 1. Schema illustrativo dei s. i. A) Metodo indiretto: sensibilizzazione del supporto solido con antigene, reazione con l'anticorpo specifico e evidenziazione con antiglobulina marcata con enzima; B) metodo sandwich: sensibilizzazione del supporto solido con anticorpo, reazione con l'antigene corrispondente e evidenziazione con anticorpo specifico marcato con enzima; C) metodo della inibizione competitiva: sensibilizzazione del supporto solido con anticorpo specifico e evidenziazione mediante reazione competitiva tra l'antigene specifico marcato e l'antigene del campione.



che l'eccesso di siero viene lavato e si aggiunge un'antiglobulina marcata con enzima. Questo coniugato si combinerà con gli eventuali complessi antigene-anticorpo che si sono formati alla superficie del supporto. A questo punto, dopo un ulteriore lavaggio per eliminare l'eccesso di enzima, l'aggiunta del substrato enzimatico svelerà la positività o meno della reazione; la quantità di substrato degradato, indicata da una modificazione di colore, è proporzionale alla concentrazione di anticorpi presenti nel siero in esame.

Metodo sandwich per la titolazione di antigeni

In questo metodo (fig. 1, B) la fase solida viene sensibilizzata con anticorpo specifico. I materiali contenenti l'eventuale antigene specifico vengono incubati in questo supporto sensibilizzato, dopo di che l'eccesso di campione viene lavato e si aggiunge l'anticorpo specifico marcato con enzima. Questo coniugato si combinerà con l'eventuale antigene che ha reagito con la fase sensibilizzata. A questo punto, dopo un ulteriore lavaggio per eliminare l'eccesso di coniugato, l'aggiunta del substrato svelerà la positività o meno della reazione; la quantità di substrato degradato è proporzionale alla concentrazione di antigene nel campione.

Metodo dell'inibizione competitiva dell'antigene marcato per la titolazione di antigeni

Come nel metodo *sandwich*, anche in questo caso la fase solida viene sensibilizzata con anticorpo specifico (fig. 1, C). I campioni contenenti l'eventuale antigene specifico vengono incubati in questo supporto sensibilizzato in presenza di una opportuna concentrazione dell'antigene specifico coniugato con enzima: quanto maggiore è la concentrazione di antigene nel campione in esame, tanto minore sarà la quantità di antigene marcato che si lega. L'entità di tale legame viene misurata, come nelle due modalità precedenti, dall'addizione del substrato enzimatico. L'inibizione competitiva può essere effettuata anche in assenza di fase solida e cioè con l'anticorpo anch'esso in fase libera, con successiva separazione dell'antigene o aptene libero da quello legato mediante precipitazione del complesso con sali, con solventi organici o con un secondo anticorpo (talora legato su un immunoassorbente). Invece del secondo anticorpo si può utilizzare un ceppo di *Staphylococcus aureus* (Cowan 1) che contiene sulla parete cellulare una sostanza, la proteina A, la quale si combina con il frammento Fc delle IgG umane e funziona quindi da immunoassorbente non specifico.

Sempre nell'ambito dei metodi competitivi, deve essere qui considerato un altro s. i. recentemente introdotto da Rubenstein *et al.* per la determinazione della morfina. Tale metodo utilizza un coniugato di morfina con lisozima che perde la sua attività enzimatica dopo combinazione con anticorpi antimorfina. Di conseguenza, è possibile determinare i livelli di morfina libera misurando la sua capacità ad inibire l'inattivazione del lisozima del coniugato da parte degli anticorpi antimorfina.

Fattori che influenzano la sensibilità e la riproducibilità del saggio immunoenzimatico

Sono rappresentati dal tipo di fase solida, dalle modalità di sensibilizzazione della fase solida, dalle modalità di lavaggio e dal tipo di enzima utilizzato.

L'enzima da impiegare quale marcatore in un s. i. deve soddisfare ai seguenti requisiti: a) l'attività enzimatica deve essere di facile valutazione allo spettrofotometro; b) il *turnover* deve essere rapido e il prodotto della reazione enzimatica deve avere un coefficiente di estinzione elevato in modo da svelare quantità anche piccole dell'enzima; c) l'enzima deve essere stabile; d) l'enzima deve essere disponibile commercialmente allo stato puro.

Sono stati impiegati in pratica tre enzimi: la fosfatasi alcalina, la perossidasi e la β -galattosidasi.

La fosfatasi alcalina è stata utilizzata nel metodo originale introdotto da Engvall e Perlmann e successivamente è stata favorita per la sua elevata attività specifica, per il basso costo del substrato e per la sua assenza di tossicità. Come substrato viene utilizzato il 4-nitrofenil-

TAB. II. ELENCO DELLE PRINCIPALI SOSTANZE DETERMINATE MEDIANTE SAGGI IMMUNOENZIMATICI

Sostanze	Autori
<i>Antigeni e apteni</i>	
α_1 -fetoproteina	Bélanger <i>et al.</i> , 1973; Masseyeff <i>et al.</i> , 1973; Maiolini e Masseyeff, 1975; Maiolini <i>et al.</i> , 1975; Hevey <i>et al.</i> , 1976; Pacea A. S. e Pejtsik B., 1979
Antigene epatite (HBsAg)	Wolters <i>et al.</i> , 1976; Ukkonen <i>et al.</i> , 1977; Delia <i>et al.</i> , 1977 a
Antigene carcinoembrionale (CEA)	Hammarström <i>et al.</i> , 1975
Aptoglobina	Miedema <i>et al.</i> , 1972
Cocaina e metaboliti	Bastiani <i>et al.</i> , 1973
Cortisolo	Comoglio e Celada, 1976
Digossina	Oellerich <i>et al.</i> , 1978
Estradiolo	van Weemen e Schuurs, 1972
Gonadotropine	van Weemen e Schuurs, 1971
Fattore VIII	Voller <i>et al.</i> , 1976
Fibrinogeno	Voller <i>et al.</i> , 1976
IgE	Hoffman, 1973; Guesdon <i>et al.</i> , 1976; Weltman <i>et al.</i> , 1976
IgG	Engvall e Perlmann, 1971; Engvall <i>et al.</i> , 1971; Avrameas e Guilbert, 1971 e 1972; Masseyeff <i>et al.</i> , 1973; Kato <i>et al.</i> , 1976
Insulina	Miedema <i>et al.</i> , 1972
Lattogeno placentare	Barbour, 1976
Morfina e derivati	Rubenstein <i>et al.</i> , 1972; Schneider <i>et al.</i> , 1973
<i>Anticorpi anti-</i>	
Albumina	Engvall e Perlmann, 1972
DNA	Pesce <i>et al.</i> , 1974
Rh (D)	Greenwalt <i>et al.</i> , 1975
<i>Brucella abortus</i>	Saunders e Clinard, 1976; Carlsson <i>et al.</i> , 1975
<i>Candida albicans</i>	Carlsson e Bernander, 1975
<i>Cryptococcus</i>	Desgeorges <i>et al.</i> , 1979
<i>Escherichia coli</i>	Jodal <i>et al.</i> , 1974
<i>Rickettsiae</i>	Herrmann <i>et al.</i> , 1977
<i>Salmonellae</i>	Carlsson <i>et al.</i> , 1972; Carlsson <i>et al.</i> , 1975
<i>Streptococcus</i> (proteina M e streptochinasi)	Engvall e Perlmann, 1975; Russell <i>et al.</i> , 1976
<i>Treponema</i>	Veldkamp e Visser, 1975
<i>Vibrio cholerae</i>	Holmgren e Svennerholm, 1973
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Carlsson <i>et al.</i> , 1975
<i>Echinococcus granulosus</i>	Bout <i>et al.</i> , 1975; Jacona <i>et al.</i> , 1980
<i>Entamoeba histolytica</i>	Sorice <i>et al.</i> , 1977
Malaria	Voller <i>et al.</i> , 1974
<i>Onchocerca</i>	Bartlett <i>et al.</i> , 1975
<i>Schistosoma mansoni</i>	Streefkerk e Deelder, 1975; Huldt <i>et al.</i> , 1975; Schinski <i>et al.</i> , 1976
<i>Toxoplasma</i>	Walls <i>et al.</i> , 1977
Tripanosomi	Voller <i>et al.</i> , 1975; Ruitenberg e Buys, 1977
<i>Trichinella spiralis</i>	Ruitenberg <i>et al.</i> , 1974
Colera suino	Saunders e Clinard, 1976
Citomegalovirus	Voller e Bidwell, 1976; Gerna <i>et al.</i> , 1976
Morbillo	Voller e Bidwell, 1976
Rosolia	Voller e Bidwell, 1975
Virus influenzali	Delia <i>et al.</i> , 1977b; 1978

fosfato che, dopo idrolisi, dà un colore giallo con un picco di assorbimento a 400 nm.

La perossidasi, introdotta in precedenza da Avrameas e Uriel quale marcatore di anticorpi per la evidenziazione microscopica di antigeni cellulari (v. IMMUNOISTOCIMICA), ha avuto una notevole diffusione di impiego per la sua maggiore convenienza economica rispetto alla fosfatasi alcalina. Il substrato è rappresentato da ac. 5-amino-salicilico e da perossido di idrogeno. Il colore scuro che si sviluppa dalla reazione viene misurato a 449 nm.

La β -galattosidasi è stata impiegata meno frequentemente. Il substrato è rappresentato da *o*-nitrofenil-galattopiranoside. Il colore che si sviluppa dalla liberazione di *o*-nitrofenilato viene misurato a 420 nm.

Risultati

I risultati dei s. i. possono essere espressi essenzialmente nei tre modi seguenti.

1) Nel metodo *sandwich* e nel metodo dell'inibizione competitiva si costruisce una curva standard con l'antigene di riferimento e su tale curva si vanno a leggere i valori corrispondenti del campione in esame per risalire alla concentrazione di antigene nel campione stesso.

2) Nel metodo indiretto i risultati possono essere espressi come valori spettrofotometrici. In genere si determina una serie di valori per un certo numero di sieri normali e tutti quei sieri di soggetti in esame che danno valori superiori a quelli di controllo sono considerati positivi. In pratica, si verifica una lieve sovrapposizione tra i valori dei sieri normali e i valori dei sieri patologici. È quindi importante stabilire una soglia che elimini le risposte non specifiche.

3) La terza modalità di espressione dei risultati viene impiegata, come la precedente, per il metodo indiretto e consiste nello scegliere arbitrariamente un certo valore spettrofotometrico abbastanza elevato. La più alta diluizione di siero in grado di dare una lettura maggiore o uguale al valore scelto sarà il titolo del siero.

Applicazioni

Subito dopo la sua introduzione il s. i. ha trovato numerosissime applicazioni nella diagnostica medica. Esso è stato praticamente utilizzato in tutti i campi della medicina, quali l'endocrinologia, l'ematologia, la microbiologia, la parassitologia e la farmacologia, sia per la determinazione di antigeni e di apteni, che di anticorpi. Nella tab. II vengono elencate le principali sostanze determinate con il s. i. con la relativa indicazione bibliografica. Sebbene da questi dati non sia ancora possibile trarre una conclusione definitiva, soprattutto per quanto riguarda la sensibilità in paragone con il saggio RIA, tuttavia si può già affermare che il s. i. o ELISA, per la sua elevata sensibilità, per la semplicità di esecuzione, per l'assenza di pericolosità, per la sua adattabilità ad essere automatizzato e per il basso costo soprattutto per quanto riguarda le apparecchiature, rappresenta una valida alternativa a molti dei metodi diagnostici attualmente in uso.

Bibliografia

- Avrameas S., Guilbert B., *C. R. Acad. Sci. (D) (Paris)*, 1971, 273, 2705.
 Avrameas S., Guilbert B., *Biochimie*, 1972, 54, 837.
 Barbour H. M., *J. Immunol. Methods*, 1976, 11, 15.
 Bartlett A., Bidwell D. E., Voller A., *Tropenmed. Parasitol.*, 1975, 26, 370.
 Bastiani R. J. et al., *Clin. Chem.*, 1973, 19, 663.
 Bélanger L., Sylvestre C., Dufour D., *Clin. Chim. Acta*, 1973, 48, 15.
 Bidwell D. E. et al., *Bull. WHO*, 1976, 54, 129.
 Bout D. et al., *Lille Méd.*, 1975, 20, 561.

- Carlsson H. E., Bernander S., in Peeters H. ed., *Protides of Biological Fluids*, 1975, Pergamon, Oxford.
 Carlsson H. E., Hurvell B., Lindberg A. A., *Int. Arch. Allergy*, 1975, 48, 485.
 Carlsson H. E., Lindberg A. A., Hammarström S., *Infect. Immun.*, 1972, 6, 703.
 Carlsson H. E. et al., *Int. Arch. Allergy*, 1975, 48, 485.
 Comoglio S., Celada F., *J. Immunol. Methods*, 1976, 10, 161.
 Delia S., Vullo V., Ferrone U., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1977 a, 56, 122.
 Delia S. et al., *Lancet*, 1977 b, 1, 1364.
 Delia S. et al., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1978, 57, 1.
 Desgeorges P. T. et al., *Presse Médicale*, 1979, 8, 1055.
 Engvall E., Jonsson K., Perlmann P., *Biochim. Biophys. Acta*, 1971, 251, 427.
 Engvall E., Perlmann P., *Immunochimistry*, 1971, 8, 871.
 Engvall E., Perlmann P., *J. Immunol.*, 1972, 109, 129.
 Engvall E., Perlmann P., in Heden G. G., Illeny T. eds., *Automation in Microbiology and Immunology*, 1975, Wiley, New York, p. 529.
 Engvall E., Carlsson H. E., in Feldmann et al. eds., *First International Symposium on Immunoenzymatic Techniques, INSERM Symposium n. 2*, 1976, North Holland, Amsterdam, p. 135.
 Gerna G., McCloud C. J., Chambers R. W., *J. Clin. Microbiol.*, 1976, 3, 364.
 Greenwalt T. J., Swierk E. McF., Steane E. A., *J. Immunol. Methods*, 1975, 8, 351.
 Guesdon J. L., Thierry R., Avrameas S., *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, 25, 180.
 Hammarström S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, 72, 1528.
 Herrmann J. E. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1977, 154, 285.
 Hevey R., Bonacker L. H., Sparacio R., in Feldmann et al. eds., *First International Symposium on Immunoenzymatic Techniques, INSERM Symposium n. 2*, 1976, North Holland, Amsterdam, p. 191.
 Hoffmann D. R., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, 51, 303.
 Holmgren J., Svennerholm A. M., *Infect. Immun.*, 1973, 7, 759.
 Huldt et al., *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1975, 69, 483.
 Jacona A., Pini C., Vicari G., *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, genn. 1980.
 Jodal U. et al., *Int. Arch. Allergy*, 1974, 47, 537.
 Kato K. et al., *Eur. J. Biochem.*, 1976, 62, 285.
 Maiolini R., Masseyeff R., *J. Immunol. Methods*, 1975, 8, 223.
 Maiolini R., Ferrua B., Masseyeff R., *J. Immunol. Methods*, 1975, 6, 355.
 Masseyeff R., Maiolini R., Bouron Y., *Biomedicine*, 1973, 19, 314.
 Miedema L., Boelhouwer J., Otten J. W., *Clin. Chim. Acta*, 1972, 40, 187.
 Oellerich M. et al., *Internist*, 1978, 19, 188.
 Pacsa A. S., Pejtsik B., *Lancet*, 1979, 1, 443.
 Pesce A. J. et al., *Clin. Chem.*, 1974, 20, 353.
 Rubenstein K. E., Schneider R. S., Ullman E. F., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, 47, 846.
 Rutenber E. J. et al., *Bull. WHO*, 1974, 51, 108.
 Rutenber E. J., Buys J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1977, 26, 31.
 Russell H., Facklam R. R., Edwards L. R., *J. Clin. Microbiol.*, 1976, 3, 501.
 Schinski V. D., Clutter W. C., Murrell K. D., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1976, 25, 824.
 Sorice F. et al., *Ann. Schivo*, 1977, 19, 484.
 Streefkerk J. G., Deelder A. M., *J. Immunol. Methods*, 1975, 7, 225.
 Saunders G. C., Clinard E. H., *J. Clin. Microbiol.*, 1976, 3, 604.
 Schneider R. S. et al., *Clin. Chem.*, 1973, 19, 821.
 Ukkonen P., Koistinen V., Penttinen K., *J. Immunol. Methods*, 1977, 15, 343.
 Veldkamp J., Visser A. M., *Br. J. Vener. Dis.*, 1975, 51, 227.
 Voller A., *Bull. WHO*, 1974, 51, 209.
 Voller A. et al., *Lancet*, 1975, 11, 426.
 Voller A., Bidwell D. E., *Br. J. Exp. Pathol.*, 1975, 56, 338.
 Voller A., Bidwell D. E., *Br. J. Exp. Pathol.*, 1976, 57, 243.
 Voller A., Bidwell D. E., Bartlett A., *Tropenmed. Parasitol.*, 1975, 26, 247.
 Walls K. W., Bullock S. L., English D. K., *J. Clin. Microbiol.*, 1977, 5, 273.
 van Weemen B. K., Schuurs A. H. W. M., *FEBS Lett.*, 1971, 15, 232.
 van Weemen B. K., Schuurs A. H. W. M., *FEBS Lett.*, 1972, 24, 77.
 Wellmann J. K. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1976, 58, 426.
 Wolters G. et al., *J. Clin. Pathol.*, 1976, 29, 873.

GIUSEPPE VICARI

IMMUNOFARMACOLOGIA

F. *immunopharmacologie*. - 1. *immunopharmacology*. - T. *Immunopharmakologie*. - S. *immunofarmacologia*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1519). - Mediatori della risposta immune (col. 1519). - Influenza dei farmaci sulla risposta immune (col. 1522). - Risposta immunologica evocata da farmaci (col. 1523); Ruolo biologico e possibili applicazioni pratiche degli anticorpi antifarmaco. - Metodiche immunologiche per l'identificazione e la determinazione quantitativa dei farmaci. - Reazioni indesiderate da farmaci su base immunologica.

Generalità

L'identificazione e la caratterizzazione dei numerosi mediatori farmacologici della risposta immune ha di recente condotto ad un significativo progresso delle conoscenze sui meccanismi immunologici operanti in condizioni fisiologiche e patologiche.

In campo terapeutico, nuove prospettive sono state aperte dalla possibilità di interferire a vario livello sulla condizione immunitaria di un organismo con provvedimenti di ordine farmacologico.

D'altra parte, può essere rilevato come i farmaci e i loro prodotti possano di per sé, o in seguito alla coniugazione con proteine carrier, evocare una risposta immunologica umorale e/o cellulare specifica rivolta verso i farmaci stessi e responsabile di variazioni nella loro abituale azione farmacologica ovvero, in taluni casi, di reazioni indesiderate o di situazioni patologiche.

La disponibilità di anticorpi antifarmaco, peraltro, ha consentito la messa a punto di sensibili immunoassays per il riconoscimento e la determinazione quantitativa dei farmaci nel siero e in vari liquidi biologici consentendo di pervenire ad un ampliamento delle acquisizioni sulla farmacocinetica e ad un notevole progresso nella condotta terapeutica di alcune affezioni.

Da tali principali settori d'indagine e applicativi è nata l'immunofarmacologia, una nuova disciplina di comune interesse per immunologi e farmacologi, rivolta allo studio sia di problemi biologici (*i. di base*) che clinici (*i. clinica*).

Malgrado la crescente attenzione per tale disciplina, testimoniata da numerosi simposi internazionali (Schild, 1968; Cotten e La Du, 1973; *Fed. Proc.*, 1974), da libri monografici sul tema (Rosenthal e Mansmann, 1975; Hadden, Coffey e Spreafico, 1977) e dalla pubblicazione, dal 1978, di un giornale internazionale di *i.* (Mullen e Hadden, 1978), i settori d'indagine dell'*i.* risultano tuttora di complessa e controversa sistematizzazione (Whitehouse e Flohershime, 1973).

Senza impegno di ordine classificativo, pertanto, verranno presi in considerazione alcuni aspetti d'interesse immunofarmacologico che rivestono particolare importanza biologica e/o clinico-pratica.

Mediatori della risposta immune

Lo studio sperimentale dei vari meccanismi immunologici operanti in condizioni fisiologiche e patologiche ha condotto all'identificazione di numerosi mediatori capaci di intervenire in varie fasi e a vari livelli cellulari della risposta immune.

Gli studi immunofarmacologici condotti in tale settore hanno posto in evidenza che l'azione dei mediatori chimici nei processi immunologici non si verifica soltanto a livello della branca efferente del sistema immune,

rendendosi responsabile dell'espressività anatomoclinica, ma consente una complessa autoregolazione di tutto il sistema attraverso molteplici meccanismi di facilitazione e d'inibizione.

Allo stato attuale delle conoscenze è dimostrato che i mediatori svolgono un ruolo di primaria importanza in corso di immunoreazioni patologiche di I, III e IV tipo mentre rivestirebbero minore interesse nei processi citotossici dovuti ad anticorpi (II tipo) o a cellule (VI tipo) e nei processi di stimolazione o blocco recettoriale (V e VII tipo) (v. IMMUNOREAZIONI PATOLOGICHE).

Da un punto di vista generale, in accordo con de Weck (1975), i mediatori interessati nei processi immunologici possono essere distinti in relazione alle cellule che appaiono prevalentemente interessate alla loro sintesi e liberazione (tab. I).

a) *Mediatori liberati da plasmacellule e basofili*. - Sono rappresentati principalmente da: istamina, sostanza ad azione lenta dell'anafilassi (*Slow Reacting Substance of Anaphylaxis*, SRS-A), fattore chemiotattico per gli eosinofili dell'anafilassi (*Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis*, ECF-A), fattore chemiotattico per i neutrofili (*Neutrophil Chemotactic Factor*, NCF), fattore di aggregazione piastrinica (*Platelets Aggregating Factor*, PAF) ed eparina. La possibilità che anche le prostaglandine siano liberate da mastociti e basofili è controversa.

I prodotti liberati da plasmacellule e basofili rappresentano i principali mediatori delle condizioni morbose dovute ad immunoreazioni patologiche di I tipo quali l'asma bronchiale, la rinite allergica, lo shock allergico, la dermatite atopica, alcune forme di allergia alimentare e di orticaria, etc. È tuttavia probabile che essi possano svolgere un'azione facilitante anche in caso di manifestazioni da complessi immuni o da ipersensibilità ritardata.

Alcuni dei mediatori liberati da mastociti e da basofili sono preformati o depositati all'interno delle cellule (istamina, ECF-A, NCF, eparina); altri (SRS-A e PAF) non sono riscontrabili in quantità significativa in cellule non stimulate.

TAB. I. PRINCIPALI MEDIATORI LIBERATI IN CORSO DI REAZIONI ALLERGICHE

(da de Weck, 1975, modificata)

Mediatori liberati da mastocellule e basofili

Istamina, sostanza ad azione lenta dell'anafilassi (SRS-A); fattore chemiotattico per gli eosinofili dell'anafilassi (ECF-A); fattore chemiotattico per i neutrofili (NCF); fattore aggregante piastrinico (PAF); eparina.

Mediatori liberati da neutrofili e macrofagi

Enzimi lisosomali; proteine cationiche; polipeptidi neutri; elastasi; prostaglandine; etc.

Mediatori liberati dalle piastrine

Istamina; serotonina.

Mediatori liberati dai linfociti

Fattore di inibizione della migrazione macrofagica (MIF); fattori chemiotattici per neutrofili, eosinofili e basofili; fattore responsabile dell'aggregazione dei macrofagi (MAF); fattori capaci di indurre la cooperazione, il potenziamento e la blastogenesi dei linfociti; linfocitotossine; *transfer factor*; fattori responsabili della reattività cutanea ritardata (SRF); etc.

Mediatori umorali

Fattori complementari (C-kinina, C3a, C5a); bradikina.

Il meccanismo principale che porta alla loro liberazione è rappresentato dalla combinazione delle IgE adese alla superficie cellulare con l'antigene specifico, con conseguente flusso di ioni Ca^{2+} all'interno della cellula e attivazione del sistema adenilciclasico.

La funzione delle sostanze liberate da mastociti e basofili consiste essenzialmente nell'aumento della permeabilità capillare, nella contrazione della muscolatura liscia e nell'attività chemiotattica per altre cellule quali neutrofili ed eosinofili.

Recentemente, notevole interesse è stato rivolto al ruolo modulatore sulla risposta immune svolto da queste sostanze, e principalmente dall'istamina, a molteplici livelli cellulari. Per una più estesa trattazione delle caratteristiche fisicochimiche e biologiche dei singoli mediatori si rinvia alla esauriente rassegna di Austen (1977).

b) *Mediatori liberati da mononucleati e granulociti neutrofili.* - I principali mediatori liberati dalle cellule fagocitarie (macrofagi, monociti e granulociti neutrofili) sono rappresentati dagli enzimi lisosomali, dall'elastasi, da proteine cationiche, da peptidi neutri, dalle prostaglandine, etc.

L'intervento di tali fattori appare preminente in corso di malattie da immunocomplessi (v. IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA) e si esplica attraverso i meccanismi classici dell'infiammazione (v.).

c) *Mediatori liberati dalle piastrine.* - Un intervento attivo delle piastrine nei fenomeni immunitari è stato prospettato sia per le immunoreazioni patologiche di I tipo che di III tipo. In entrambi i casi la liberazione di mediatori sarebbe secondaria ad un processo di aggregazione, favorito dal PAF nei casi di reazione di ipersensibilità immediata, dagli stessi immunocomplessi in corso di patologia da complessi. I principali mediatori liberati dalle piastrine sono rappresentati da istamina e serotonina.

d) *Mediatori liberati dai linfociti.* - Al complesso di mediatori liberati dai linfociti viene abitualmente riservato il termine linfocine. Le linfocine rappresentano i principali mediatori liberati dai linfociti T e responsabili dei fenomeni di ipersensibilità cellulare. Una produzione di linfocine è stata tuttavia dimostrata anche ad opera di altre cellule implicate nella risposta immune quali i linfociti B e i fibroblasti. Al gruppo delle linfocine appartengono: il fattore di inibizione della migrazione macrofagica (*Macrophage Migration-Inhibitory Factor*; MIF); fattori chemiotattici per macrofagi, neutrofili, eosinofili e basofili (*Macrophage Chemotactic Factor*, MCF; *Neutrophil Chemotactic Factor*, NCF; etc.); fattori responsabili dell'aggregazione dei macrofagi (*Macrophage Aggregating Factor*, MAF); fattori capaci d'indurre la cooperazione, il potenziamento e la blastogenesi dei linfociti (*Helper and Suppressor Factors*; *Blastogenic Factor*, BF); le linfocitotossine; l'interferone; il *Transfer Factor*; fattori responsabili della reattività cutanea ritardata (*Skin Reacting Factor*, SRF); etc.

e) *Fattori umorali.* - Accanto ai mediatori liberati da cellule è stato dimostrato che anche due principali sistemi plasmatici possono svolgere un ruolo di primaria importanza immunofarmacologica: il sistema complementare e il sistema delle kinine.

È noto che l'attivazione del sistema complementare dà luogo a numerosi prodotti dotati di complessa attività biologica (v. COMPLEMENTO). Tra questi almeno tre fattori svolgono un'importante funzione di mediatore. Il primo è costituito da un prodotto di degradazione del C2, la C-kinina; che differisce dalla bradikina per sensibilità alla tripsina, contenuto aminoacidico e per

alcune proprietà biologiche particolari. L'importanza biologica di tale fattore trova espressività clinica nelle forme di angioedema ereditario, caratterizzate da un deficit dell'inibitore del C1 e quindi da un accumulo di C-kinina.

Gli altri due fattori del sistema complementare la cui attività immunofarmacologica è ben documentata sono rappresentati dalle anafilotossine, C3a e C5a, due prodotti di degradazione del C3 e C5 a p. m., rispettivamente, 9000 e 17.000. L'azione biologica delle anafilotossine consiste nella capacità di provocare la degranulazione mastocitaria, di far contrarre la muscolatura liscia e di aumentare la permeabilità capillare. Tali attività sono evidenti soprattutto in caso di patologia da complessi immuni.

Il sistema delle kinine (kininogeno-bradikina) è attivato dalla callicreina, a sua volta derivata dalla pre-callicreina per intervento del fattore XII Hageman. Il sistema delle kinine, che provoca degranulazione mastocitaria, aumento della permeabilità capillare e contrazione della muscolatura liscia, ha quindi stretti rapporti con il sistema di coagulazione e di fibrinolisi.

f) *Nucleotidi ciclici.* - Numerosi dati sperimentali dimostrano che sia i meccanismi di liberazione dei mediatori farmacologici della risposta immune, sia numerose attività cellulari a livello della sua branca efferente sono sottoposti al controllo di un sistema biochimico di regolazione essenzialmente rappresentato da due nucleotidi ciclici ad attività in gran parte contrapposte: il 3', 5'-adenosinmonofosfato (AMP_c) e il 3',5'-guanosinmonofosfato (GMP_c).

Analogamente a quanto si verifica per altri sistemi biologici, i nucleotidi ciclici appaiono in grado di esercitare un'efficace azione modulatrice della risposta immune attraverso l'intervento sulla leucotassi, sulla liberazione di enzimi lisosomali da parte di cellule fagocitarie, sulla degranulazione mastocitaria, sull'aggregazione piastrinica, sulla liberazione di linfocine, sulla blastizzazione linfocitaria, etc.

Pertanto lo studio dei nucleotidi ciclici e della possibilità di intervenire su di essi con opportuni provvedimenti farmacologici rappresenta uno dei settori di maggiore sviluppo dell'i.

Influenza dei farmaci sulla risposta immune

I recenti progressi compiuti nel settore dell'immunologia hanno consentito di chiarire in larga parte gli elementi e i meccanismi implicati nei processi immunopatologici fornendo così il presupposto teorico a misure terapeutiche di ordine farmacologico (v. IMMUNOTERAPIA).

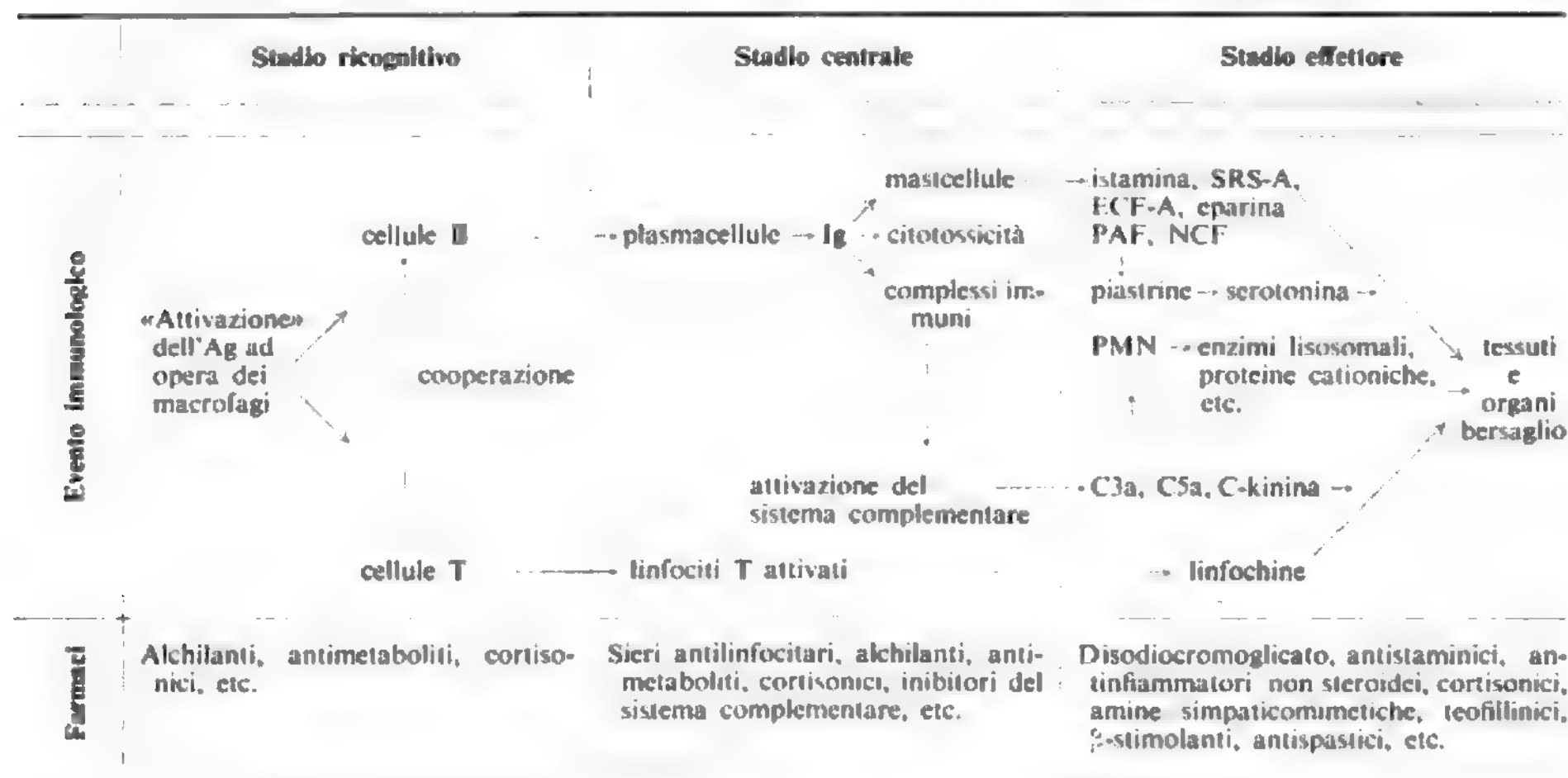
La catena di eventi immunologici che porta al danno tessutale può, da un punto di vista generale, essere divisa in tre stadi (Rosenthale, 1975). Un primo stadio *ricognitivo*, consistente nel riconoscimento e nell'elaborazione dell'antigene da parte dei macrofagi e nella sua presentazione alle cellule linfoidi. Uno stadio *centrale*, caratterizzato dalla proliferazione delle linee cellulari B e T, con conseguente formazione di anticorpi e di linfociti T attivati, nonché dall'attivazione del sistema complementare. Un ultimo stadio *effettore*, rappresentato principalmente dalla liberazione di mediatori ad attività sugli organi bersaglio (tab. II).

Numerosi farmaci possono essere impiegati allo scopo di interferire, a vari livelli, sulla catena di eventi che conduce al danno tessutale.

I farmaci immunosoppressivi, quali gli antimetaboliti, i cortisonici, etc. (v. IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI), esercitano la loro attività farmacologica prevalentemente

TAB. II. RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLE VARIE MODALITÀ DI INTERVENTO FARMACOLOGICO IN RELAZIONE ALLE DIFFERENTI FASI DEI PROCESSI IMMUNOPATOLOGICI

(da Rosenthale, 1975, modificata)



sulle fasi precoci della risposta immune, inibendo l'attivazione e la proliferazione delle cellule linfoidi.

L'intervento sulla fase effettrice può essere invece attuato con farmaci capaci di bloccare la migrazione cellulare (colchicina, antinfiammatori non steroidei), di inibire la liberazione di mediatori solubili (disodiocromoglicato, cortisonici), di competere a livello recettoriale con i mediatori farmacologici (antistaminici), di esercitare un'azione antagonista sugli organi effettori (amine simpaticomimetiche, teofilinici, cortisonici, stimolanti β-adrenergici, etc.).

Va tuttavia rilevato che in genere, l'attività, di un farmaco è difficilmente riconducibile ad un'unica sede d'azione e che sempre maggiore attenzione viene oggi rivolta a sostanze, come il levamisolo (v.), capaci di esercitare un'azione modulatrice su diverse cellule e a molteplici livelli d'interazione cellulare.

Oltre allo studio dei farmaci capaci d'interferire sui meccanismi immunopatologici, un ulteriore settore d'indagine dell'i., non ancora sufficientemente sviluppato, è rappresentato dall'analisi della possibile interferenza sulla risposta immune da parte dei farmaci « non immunoterapici ».

La recente dimostrazione sulle cellule linfoidi di recettori per varie sostanze farmacologiche, soprattutto ormonali — insulina, ormone della crescita, calcitonina, catecolamine, etc. — e le anomalie immunologiche riscontrate in corso di vari trattamenti farmacologici, suggeriscono infatti l'opportunità d'includere anche i parametri d'ordine immunologico nello studio dell'attività farmacologica di farmaci ad azione prevalentemente rivolta verso altri organi e apparati.

Risposta immunologica evocata da farmaci

Alcuni farmaci, quali ad es. gli ormoni peptidici, possiedono caratteristiche antigeniche e possono pertanto evocare, una volta introdotti per via parenterale nell'organismo, una valida risposta immunologica. Tale even-

tualità è anche possibile per farmaci sprovvisti di attività antigenica ma capaci di formare coniugati con proteine organiche di tipo aptene-carrier.

Le caratteristiche delle reazioni immunitarie umorali e/o cellulari indotte dai farmaci sono solo in parte conosciute, in quanto il loro studio è reso difficile dalle complesse modificazioni che il farmaco subisce durante i processi di assorbimento, degradazione ed eliminazione, e in seguito alla coniugazione con sostanze proteiche dell'organismo.

I dati finora disponibili al riguardo hanno tuttavia condotto ad importanti acquisizioni sia nel settore della farmacologia clinica che in quello della patologia da farmaci.

Ruolo biologico e possibili applicazioni pratiche degli anticorpi antifarmaco

L'esistenza di una risposta immunologica umorale e/o cellulare nei confronti di un farmaco può comportare una modificazione della sua attività farmacologica con importanti conseguenze sul piano clinico.

Il fenomeno più noto al riguardo è rappresentato dalla possibile insorgenza di situazioni di resistenza al farmaco dovute alla neutralizzazione dell'attività farmacologica ad opera di anticorpi antifarmaco. Tale eventualità si verifica, ad es., in alcuni casi di resistenza all'insulina che richiedono pertanto dosi più elevate dell'ormone perché questo sia in grado di esplicare il suo effetto ipoglicemizzante.

Situazioni analoghe, con inibizione dell'attività farmacologica sia *in vivo* che *in vitro*, dovuta ad anticorpi antifarmaco, sono state descritte per i glicosidi digitalici, il cloramfenicolo, l'istamina, la morfina, la serotonina e vari peptidi e ormoni steroidei.

È possibile che situazioni di resistenza su base immunologica si verifichino anche più frequentemente di quanto sia oggi dimostrato, come, d'altra parte, può essere ipotizzato che in taluni casi la risposta immunolo-

gica indotta dal farmaco possa costituire un fattore sinergico alla sua attività.

Il problema merita particolare attenzione e ulteriori studi anche per gli importanti riflessi clinico-pratici che già emergono da ricerche avviate nel settore.

È stato infatti dimostrato per alcuni farmaci, ad es. la digossina, che l'impiego di anticorpi artificialmente ottenuti e iniettati per via parenterale appare in grado di antagonizzare l'azione del farmaco e di far regredire rapidamente l'effetto dovuto a fenomeni di intossicazione.

La maggiore limitazione all'impiego di anticorpi specifici — o dei loro frammenti Fab, più piccoli, meno immunogenici e più rapidamente eliminati — quali antidoti biologici, è rappresentato dall'elevata quantità di anticorpo necessaria, con i conseguenti problemi di estrazione e preparazione. Nel caso, ad es., di un farmaco a p.m. 500, 1,6 g di anticorpo (o 1g della sua porzione Fab) sarebbero necessari per neutralizzare soli 10 mg della sostanza (Butler, 1977). È pertanto possibile prevedere, al momento attuale, che interessanti sviluppi da tali studi possano attendersi per i soli farmaci capaci di esercitare la loro attività a bassi dosaggi.

Metodiche immunologiche per l'identificazione e la determinazione quantitativa dei farmaci

Anticorpi farmacospecifici sono stati utilizzati per la messa a punto di sensibili metodiche per l'identificazione e il dosaggio di farmaci nel siero e in altri fluidi biologici, metodiche che hanno in gran parte sostituito quelle biologiche, più complesse e meno precise.

I metodi impiegati per la produzione e la caratterizzazione di anticorpi antifarmaco rivestono particolare complessità e sono stati presi in rassegna da Butler (1977).

Poiché la maggior parte dei farmaci abitualmente impiegati in terapia hanno in genere basso p.m. e, pertanto, scarsa capacità antigenica, per la produzione di anticorpi antifarmaco occorre ricorrere alla coniugazione della sostanza farmacologica con proteine ad attività *carrier*. Le sieralbumine di varie specie animali rappresentano i *carriers* più frequentemente usati, per la loro ampia disponibilità a basso costo, eccellente solubilità, resistenza alla denaturazione e, infine, per il loro elevato grado di immunogenicità. Sono anche utilizzate le gammaglobuline, il fibrinogeno, le tireoglobuline, l'ovalbumina, l'emocianina e polipeptidi sintetici.

Numerosi metodi sono stati proposti per la coniugazione del farmaco-aptene alla proteina *carrier*. La scelta del metodo più idoneo appare in rapporto alle caratteristiche funzionali del gruppo aptenico. È tuttavia requisito indispensabile che la coniugazione non causi modificazioni strutturali, e quindi antigeniche, dell'aptene, né produca alterazioni della proteina *carrier* tali da renderla insolubile. È anche necessario che il rapporto tra gruppi aptenici e proteina *carrier* sia ottimale e che pertanto né troppi, né troppo pochi determinanti siano incorporati nella stessa molecola. I coniugati così ottenuti vengono abitualmente sospesi in adiuvante di Freund completo e iniettati (a dosi di ca. 1 mg di sospensione a concentrazioni di 1 mg/ml o meno) in animali da esperimento quali coniglie o cavie. Lo schema di immunizzazione varia — in relazione al tipo di farmaco e al titolo, specificità e affinità richiesti — da somministrazioni settimanali a somministrazioni fatte, in alcuni particolari casi, ogni 8-16 mesi.

La caratterizzazione degli anticorpi ottenuti prevede i sistemi rivolti all'identificazione degli anticorpi specifici e alla determinazione della loro specificità, affinità e titolo.

Poiché l'immunizzazione con coniugati aptene-*carrier* che dà spesso luogo sia ad anticorpi anti-aptene che ad anticorpi anti-*carrier*, occorre evitare la possibile interferenza di questi ultimi.

Il metodo più semplice, al riguardo, consiste nel valutare il *binding* del farmaco, o dei suoi derivati, radiomarcati con l'anticorpo mediante dialisi d'equilibrio o mediante uno dei

metodi usati per separare il farmaco legato all'anticorpo da quello non legato (metodiche di assorbimento, filtrazione su gel o su membrana, metodiche di elettroforesi, coprecipitazione, etc.).

I radioisotopi più utilizzati per la marcatura del farmaco sono rappresentati dall' ^3H , dallo ^{125}I o, talora, dal ^{14}C .

Tra questi la marcatura con ^{125}I è spesso la preferita in quanto consente una conta γ e la messa a punto di metodiche di identificazione dell'anticorpo antifarmaco e di *radioimmunoassay* particolarmente sensibili. La iodinazione può tuttavia presentare delle difficoltà tecniche e, inoltre, può talora provocare delle modificazioni strutturali e antigeniche del farmaco. Oltre alla marcatura con radioisotopi, l'identificazione degli anticorpi rivolti verso il farmaco può anche essere effettuata con metodiche d'inattivazione di coniugati farmaco-enzima o farmaco-batteriofago, ovvero con tecniche classiche quali la precipitazione, la fissazione del complemento, l'emoagglutinazione passiva, etc.

Una volta dimostrato che il farmaco viene legato dall'antisiero ottenuto, è indispensabile determinare la specificità dell'anticorpo, il suo grado di affinità e il titolo anticorpale.

La specificità anticorpale può essere valutata studiando la capacità del farmaco non radiomarcato di inibire il *binding* tra anticorpo e farmaco marcato e valutando il grado d'inibizione prodotto da derivati del farmaco o da molecole antigenicamente simili.

Gli antisieri ottenuti abitualmente contengono popolazioni di anticorpi eterogenei per *avidità* o costanti di associazione. La misurazione delle costanti di associazione risulta di valido aiuto nella selezione dei sieri da utilizzare per l'*immunoassay*. In generale, maggiore sarà l'affinità dell'anticorpo per il farmaco, più sensibile e riproducibile sarà l'*immunoassay* che può essere sviluppato.

Per titolo anticorpale s'intende la più grande diluizione dell'anticorpo che produrrà un determinato *binding* di una stabilita quantità del farmaco. Antisieri a titolo elevato consentono, con lo stesso volume di antisiero, un maggior numero di determinazioni.

I metodi di *immunoassay* per la determinazione dei farmaci sono basati sulla capacità del farmaco di inibire la reazione tra anticorpi farmacospecifici e i corrispondenti coniugati marcati.

Le metodiche radioimmunologiche rappresentano senza dubbio la forma di *immunoassay* più utilizzata per la loro elevata sensibilità e precisione. Possono tuttavia essere utilizzate anche metodiche immunoenzimatiche, di marcatura fisica, di inibizione della fissazione del complemento o dell'emoagglutinazione passiva (v. RADIOIMMUNOLOGIA; IMMUNOENZIMATICI SAUCI, etc.).

I metodi di *immunoassay* attualmente impiegati (tab. III) sono in grado di fornire utili indicazioni sulla disponibilità, assorbimento, farmacocinetica, metabolismo ed escrezione del farmaco e possono consentire un monitoraggio della terapia farmacologica con rilevanti vantaggi pratici.

Reazioni indesiderate da farmaci su base immunologica

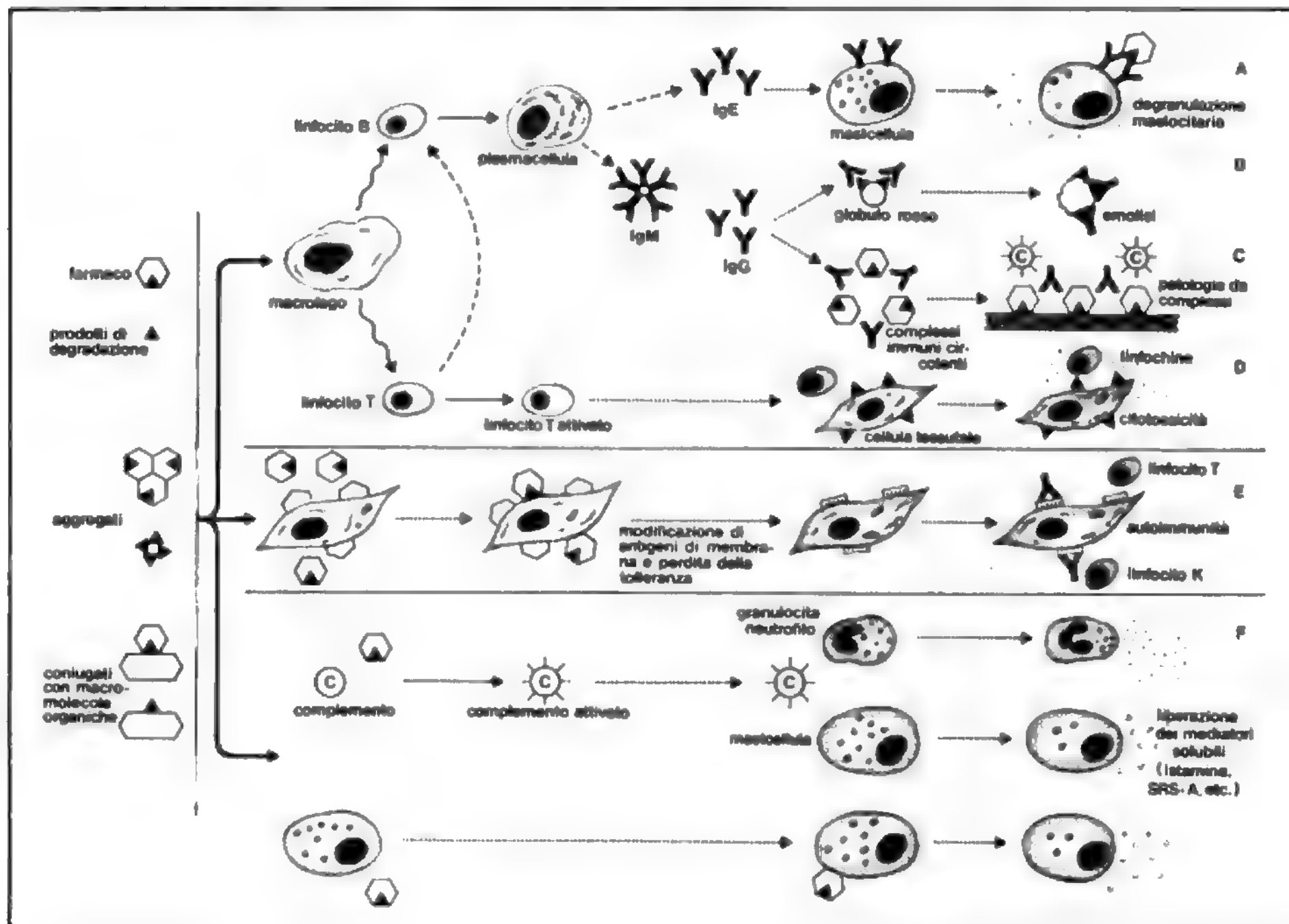
Le reazioni indesiderate da farmaci a patogenesi immunologica rappresentano attualmente uno dei maggiori settori d'interesse dell'immunità, in relazione alla sempre maggiore, e talora impropria, utilizzazione dei farmaci e alle numerose acquisizioni sui complessi rapporti tra farmaci e sistema immunitario.

Rinviamo per una più estesa trattazione dell'argomento alle voci IPERSENSIBILITÀ, *ipersensibilità ai farmaci*, e IATROPA TOLOGIA, sarà sufficiente, in questa sede, ricordare, a titolo esemplificativo, i principali meccanismi mediante i quali i farmaci possono provocare situazioni di ipersensibilità farmacologica (fig. 1; Ricci, 1973).

Una prima possibilità (fig. 1, A, B, C, D) è rappresentata dai casi in cui il farmaco o i suoi prodotti, in quanto immunogeni, sono in grado di provocare una risposta immunologica umorale o cellulare specifica. Tale evenienza può anche verificarsi per farmaci non di per sé immunogeni, ma capaci di formare con macromolecole

organiche prodotti stabili di coniugazione di tipo aptene-carrier, a loro volta immunogeni. I meccanismi effettori in gioco in questi casi sono rappresentati dai principali tipi di immunoreazioni patologiche (v.) con le conseguenti espressività cliniche proprie di ciascun tipo di immunoreazione patologica (Serafini, 1973).

Una seconda possibilità (fig. 1, E), è rappresentata dalle situazioni in cui il farmaco provoca modificazioni di strutture antigeniche soprattutto di membrana o, comunque, una perdita della tolleranza dell'organismo verso di esse, con conseguenti fenomeni a carattere prevalentemente autoimmunologico.



	A	B	C	D	E	F
Mecanismo immunopatologico	Immunoreazioni di tipo I	Immunoreazioni di tipo II	Immunoreazioni di tipo III	Immunoreazioni di tipo IV	Immunoreazioni di tipo II, III, IV e VI	Attivazione del sistema complementare (via alternativa); degranulazione mastocitaria aspecifica, etc.
Manifestazioni cliniche	shock anafilattico, asma bronchiale, rinite, orticaria, edema angioneurotico	anemie emolitiche, granulocitopenie, piastrinopenie	vasculiti, glomerulonefriti, malattia da siero	dermatiti da contatto	anemie emolitiche, LES, etc.	shock anafilattico, edema angioneurotico, asma bronchiale, orticaria
Farmaci	penicillina, ac. salicilico, etc.	clorpromazina, chinidina, fenacetina, Sedormid [®] , etc.	penicillamina, penicillina, ormone anti-diuretico	neomicina, sulfamidici, benzocaina, etc.	α-metilDOPA, L-DOPA, ac. mefenamico, LES inducers (procainamide, idralazina, etc.)	mezzi di contrasto iodati, anestetici, 48, 80

Fig. 1. Rappresentazione schematica, in parte ipotetica, dei meccanismi immunopatologici delle reazioni indesiderate da farmaci. (Da Ricci, 1973, modificata).

TAB. III. PRINCIPALI SOSTANZE FARMACOLOGICHE DETERMINABILI MEDIANTE IMMUNOASSAY

(da Butler, 1977, modificata)

Allucinogeni e stimolanti del S.N.C.	LSD, mescalina, tetraidrocannabinolo, anfetamina, metanfetamina, serotonina
Antibiotici	cloramfenicolo, gentamicina, isoniazide, penicillina, tobramicina
Antiepilettici	clonazepam, fenitoina, primidone
Antineoplastici	adriamicina, bleomicina, daunomicina, metotrexate
Antinfiammatori non steroidei	colchicina, indometacina, fenilbutazone
Broncodilatatori	teofillina
Diuretici	bumetanide
Farmaci cardiovascolari	antiaritmici (chinidina); betabloccanti (propranololo); cardiocinetici (glicosidi digitalici, proscillaridina, strofantina, ouabaina); vasoattivi (diidroergotamina)
Insetticidi	aldrin, DDT, malatione
Ipoglicemizzanti orali	biguanidi, glibenclamide
Miorilassanti	d-tubocurarina
Nucleotidi	AMP _c , GMP _c
Ormoni	adrenalina, noradrenalina, ormoni peptidici (angiotensina, bradichinina, calcitonina, ormoni gastrointestinali, ipofisari, ipotalamici, pancreatici, paratiroidei); ormoni steroidei (androgeni, anabolizzanti, estrogeni, glicocorticoidi, progestinici), tiroxina, triiodotironina.
Tranquillanti e barbiturici	clordiazepossido, clorpromazina, diazepam, barbiturici
Vitamine	Vit. B ₁₂ , Vit. D

Un'ultima possibilità (fig. 1, F), infine, si realizza in quei casi in cui il farmaco agisce direttamente a livello di cellule o di fattori interessati nella risposta immune, provocando, ad es., la degranulazione mastocitaria o l'attivazione del sistema complementare.

Va rilevato che le varie situazioni descritte possono talora verificarsi in associazione, e che differenti meccanismi potrebbero essere interessati in quei casi di reazioni indesiderate da farmaci a probabile patogenesi immunologica ma che ancora attendono ulteriori precisazioni.

Bibliografia

- Austen K. F., *Structure and Function of Chemical Mediators Derived after the Activation of Mast Cells*, in Lichtenstein L., Austen K. F. eds., *Asthma, Physiology, Immunopharmacology and Treatment*, 1977, Academic Press, New York.
- Butler V. P. jr., *Immunoassay of Drugs and the Biological Use of Antidrug Antibodies*, in Hadden J. W., Coffey R. G., Spreafico F. eds., *Immunopharmacology*, 1977, Plenum, New York.
- Cotten M., La Du B. N. eds., *New York Heart Association Symposium on Immunopharmacology*, 1973, Williams & Wilkins, Baltimore.

de Weck A. L., *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1975, 22, 505.

Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 3 ed., Blackwell, Oxford, bibl.

Hadden J. W., Coffey R. G., Spreafico F. eds., *Immunopharmacology*, 1977, Plenum, New York, bibl.

Mullen P. W., Hadden J. W., *Int. J. Immunopharmacol.*, 1978.

Ricci M., *Folia Allergol.*, 1973, 20, 383.

Rosenthal M. E., Mansmann H. C. eds., *Immunopharmacology*, 1975, Spectrum, New York, bibl.

Schild H. O. ed., *Immunopharmacology*, 3° Int. Congr. of Pharmacology, 1968, Pergamon, London.

Serafini U., *Folia Allergol.*, 1973, 20, 349.

Symposium Drugs and The Immune Response, *Fed. Proc.*, 1974, 33, 1881.

Whitehouse M. W., Floersheim G. L., *Agents Actions*, 1973, 31, 52.

SERGIO BONINI

IMMUNOFLUORESCENZA

F. *Immunofluorescence*. - I. *immunofluorescence*. - T. *Immunfluoreszenz*. - S. *immunofluorescencia*.

Definizione e generalità

L'immunofluorescenza è una tecnica immunoistochimica (v.) capace di svelare e identificare antigeni tissutali e cellulari mediante la loro reazione primaria con l'anticorpo specifico coniugato covalentemente a coloranti fluorescenti, i quali emettono radiazioni visibili allorché vengano eccitati da idonea energia fotonica (luce blu-U. V.).

La tecnica degli anticorpi marcati con fluorocromi fu per la prima volta introdotta nel 1941 da A. Coons, dell'Università di Harvard, allo scopo di studiare la distribuzione di antigeni proteici in differenti organi.

L'uso di questo metodo istochimico si basa sulla proprietà che hanno alcuni coloranti (fluoresceina, rodamina) che possiedono gruppi chimici attivi (cloruro di sulfonile, isotiocianato) di poter essere coniugati mediante legami covalenti a molecole proteiche (gruppi aminici e carbossilici terminali, gruppi ε-aminici della lisina, carbossilici degli acidi aspartico e glutammico), senza peraltro alterarne le funzioni antigeniche e anticorpali. Il complesso proteina-colorante ha la proprietà di assorbire radiazioni (luce blu - ultravioletta fornita, ad es., da lampade a vapori di mercurio o mercurio iodio) adeguatamente filtrate. All'assorbimento segue uno stato di eccitazione molecolare del fluorocromo con emissione finale di una radiazione visibile, rivelabile con un convenzionale microscopio che venga equipaggiato con obiettivi acromatici, con condensatore in campo oscuro e con sistema di filtrazione selettivo della sorgente luminosa (v. MICROSCOPIA E MICROSCOPIO).

Il fluorocromo più frequentemente usato a questi fini è l'isotiocianato di fluoresceina, per il suo basso costo, l'alto grado di coniugabilità a pH alcalini (9-9,5), la notevole stabilità del complesso proteina-colorante.

La tecnica presenta alcune caratteristiche che la rendono estremamente versatile dal punto di vista applicativo. In accordo con i principi immunologici che la regolano, essa non dipende da manifestazioni secondarie (ad es. precipitazione, fissazione del complemento) della reazione antigene-anticorpo (Ag-Ac), ma si basa sull'interazione primaria (*primary binding* degli A.A. anglosassoni) dei due reagenti. Può essere adoperata con successo anche quando si abbiano a studiare reazioni immunologiche non mediate da anticorpi precipitanti o attivanti il complemento. Elevata è la sua sensibilità: può svelare 10^{-4} µg di antigene per mm² di tessuto, secondo calcoli di Pressman. La possibilità, infine, di marcare anticorpi con fluorocromi emittenti radiazioni visibili di differente colore (ad es.: fluoresceina — verde, rodamina — rosso-arancio)

permette la localizzazione contemporanea di due sostanze antigenicamente non correlate.

I campi di indagine in cui l'i. ha trovato maggiore applicazione sono tra i più disparati:

a) studio del destino e localizzazione in organi di antigeni e anticorpi inoculati in animali da esperimento;

b) studio di attività anticorpali caratteristiche della patologia autoimmune (ad es.: anticorpi antinucleo, anticorpi antitiroide, etc.);

c) localizzazione della sede di moltiplicazione di agenti infettivi, diagnosi rapida di malattie infettive (ad es.: lue, batteri gramnegativi e grampositivi, elminti, protozoi e virus);

d) studi dei meccanismi della risposta anticorpale;

e) individuazione di antigeni normali e tumorali (ad es.: ormoni, enzimi, antigeni carcinoembrionali, etc.);

f) localizzazione di specifici antigeni e anticorpi nelle lesioni sperimentali e umane da ipersensibilità (nefrite nefrotossica, malattia da siero acuta e cronica, glomerulopatie umane);

g) applicazioni nel settore della medicina legale (studio del gruppo sanguigno di appartenenza di emazie e spermatozoi, etc.).

Le limitazioni dell'i. sono necessariamente legate allo scarso potere di risoluzione del mezzo ottico adoperato, che non permette una fine localizzazione di antigeni o anticorpi a livello cellulare o d'organo. Può essere d'aiuto in questi casi condurre parallelamente uno studio istologico del preparato.

È da aggiungere che l'i. permette solo una valutazione semiquantitativa delle reazioni immuni che è in grado di svelare. L'uso più recente, tuttavia, di sensibilissimi apparati microfluorometrici ha in parte ovviato a questa deficienza.

Metodi

La specificità delle reazioni immuni richiede necessariamente che tutti i tessuti che vengono studiati mediante i.

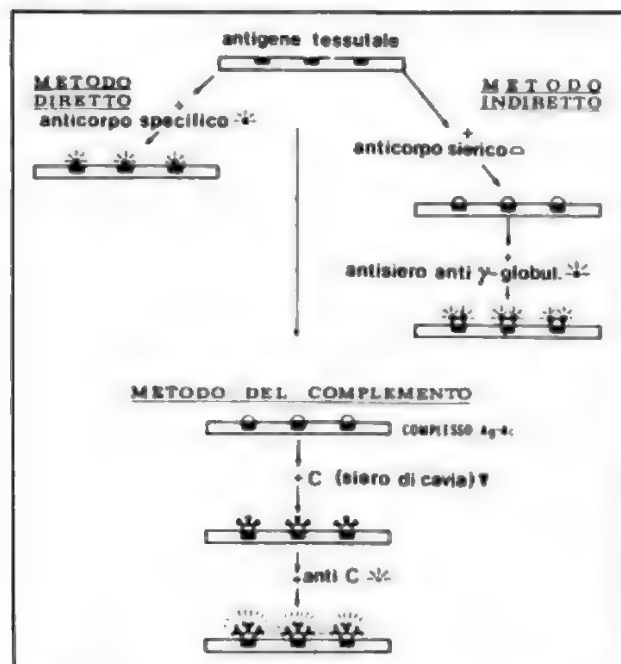


Fig. 1. Rappresentazione schematica dei metodi di esecuzione della tecnica dell'i.

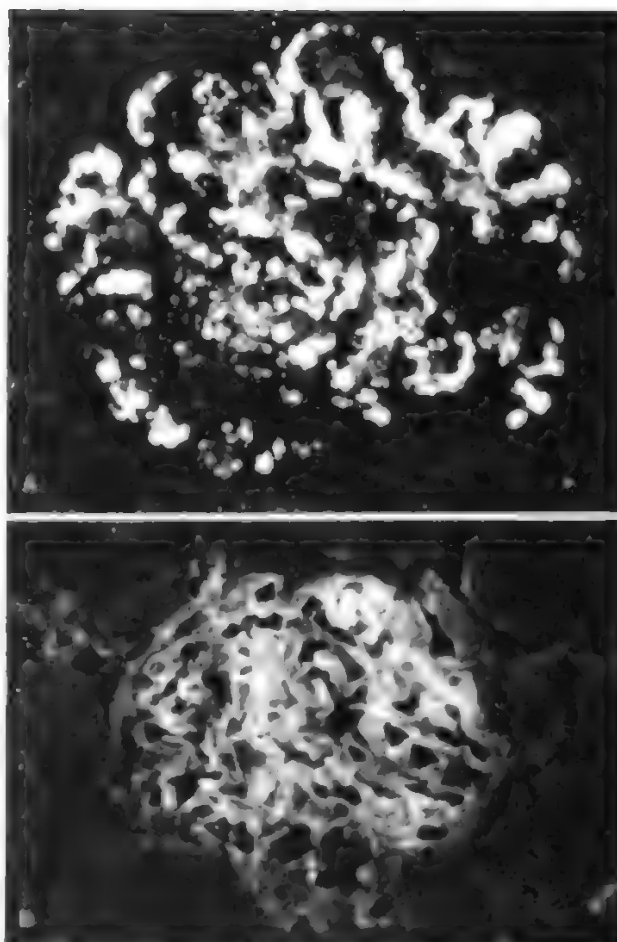


Fig. 2. Diagnosi differenziale della patogenesi di glomerulonefrite. I. diretta eseguita su sezioni al criostato di rene con antisieri anti γ -globuline marcati con isotiocianato di fluoresceina. A) Caso di glomerulonefrite indotta dalla deposizione di immunocomplessi circolanti. La fluorescenza glomerulare è distribuita sotto forma di depositi irregolari lungo la membrana basale e nelle zone mesangiali. B) Caso di nefrite mediata da autoanticorpi anti-membrana basale glomerulare. La fluorescenza glomerulare segue la distribuzione anatomica della membrana in modo lineare. (Osservazione Natali e De Martino).

siano sottoposti a trattamenti che non alterino la morfologia e la struttura antigenica dei componenti tissutali oggetto d'indagine. A questo fine si ricorre a due manovre tecniche principali: a) i frammenti di tessuto vengono, subito dopo il prelievo, congelati rapidamente (mediante, ad es., isopentano, azoto liquido, freon) e sezionati (2-4 μ) in un microtomo congelatore ($-12-20^{\circ}\text{C}$); b) al fine di preservare le strutture antigeniche ed evitare la perdita di antigeni idrosolubili, le sezioni vengono in genere esposte brevemente a blandi fissativi (quali, ad es., alcol etilico, acetone, alcol metilico).

Colorazione diretta

Viene più comunemente usata per localizzare antigeni tissutali, cellulari, batterici e virali o per dimostrare un'avvenuta reazione Ag-Ac a livello d'organo (ad es., rene, cute, muscolo). È indispensabile, per eseguire questa colorazione, poter disporre di un antisiero altamente specifico per ogni antigene da individuare e che la frazione immunoglobulinica del siero sia stata coniugata ad un fluorocromo.

Secondo lo schema (fig. 1), l'antisiero coniugato viene messo a contatto con il substrato idoneamente scelto e preparato, lasciando protrarre la reazione Ag-Ac per ca. 30 min. L'eccesso di anticorpo che non ha reagito con l'antigene specifico viene successivamente rimosso mediante lavaggio con soluzione salina tamponata. Il preparato può quindi essere sottoposto ad osservazione microscopica dopo montaggio in sostanze che siano prive di colore e fluorescenza (ad es., glicerina tamponata). Un esempio ormai classico delle informazioni etiopatogenetiche e degli indirizzi terapeutici che questo tipo di studio può fornire è rappresentato nella fig. 2. Le due immagini rappresentano sezioni di due glomeruli appartenenti a frammenti renali ottenuti mediante agobiopsia da soggetti affetti da due distinte forme di nefropatia. Nella fig. 2, *A* (caso di nefropatia in corso di lupus sistemico) l'antisiero appare localizzarsi nei glomeruli sotto forma di masserelle fluorescenti lungo le pareti capillari, indicando che gammaglobuline umane sono situate in questa sede sotto forma di depositi irregolari. Questo tipo di fluorescenza glomerulare sta a suggerire che la lesione renale è presumibilmente da riferire alla protratta deposizione dal circolo di gammaglobuline sotto forma di complessi Ag-Ac. Nella fig. 2, *B* (caso di malattia di Goodpasture), l'antisiero fluoresceinatosi svela, al contrario,

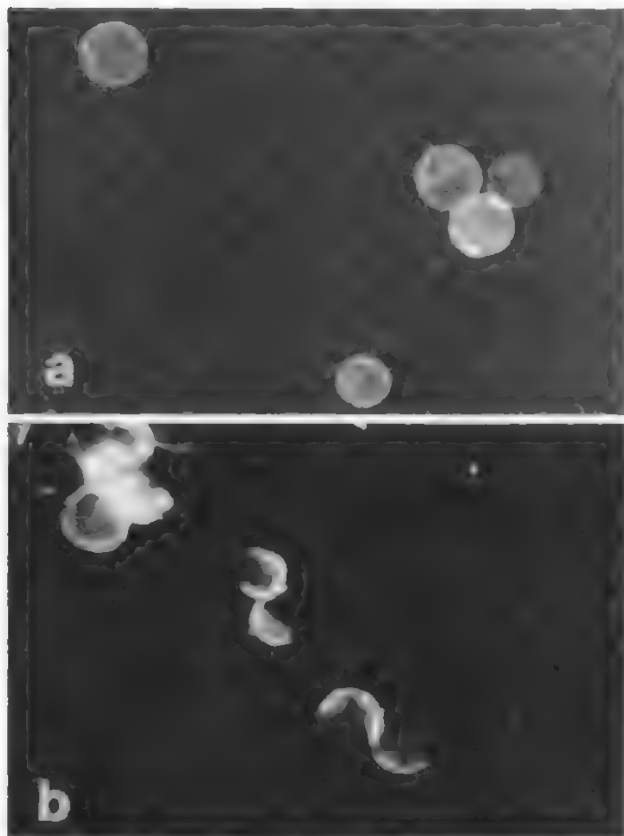


Fig. 3. Studio della distribuzione e mobilità sulla plasmamembrana di antigeni tumore-associati (ATA), mediante l'uso di anticorpi anti-ATA specifici. *I.* indiretta eseguita su una sospensione di cellule di sarcoma murino. *a)* La fluorescenza frammentata anulare delle cellule indica una distribuzione relativamente uniforme degli ATA sulla plasmamembrana. *b)* La fluorescenza a semiluna delle stesse cellule, visibile dopo incubazione a 37 °C, indica che gli ATA dopo reazione con l'anticorpo assumono una distribuzione nettamente polare. Ingrandimento 250x. (Osservazione Natali e Nicotra).

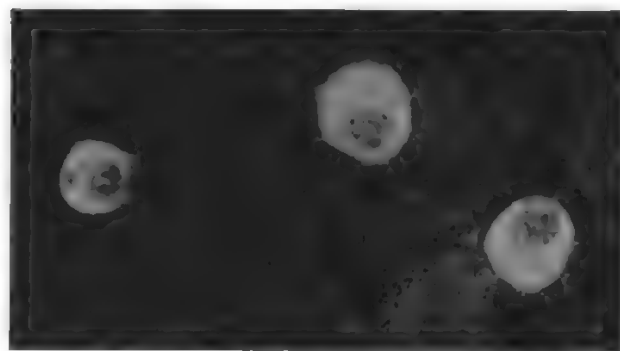


Fig. 4. Plasmocitoma IgG: la fluorescenza del citoplasma appare uniforme e omogenea, con una lieve riduzione in corrispondenza della regione paranucleare o arcoplasmatica. (È stato impiegato siero anti-IgG coniugato con isotiocianato di fluoresceina). (Osservazione Marmont).

gammaglobuline umane che in questo caso sembrano seguire linearmente la disposizione anatomica della membrana basale glomerulare. Questo secondo quadro immunopatologico sta ad indicare che autoanticorpi circolanti, con attività anti-membrana basale glomerulare, hanno reagito *in vivo* con questa struttura.

Una variazione a questo metodo di colorazione, introdotta da Pernis, permette l'individuazione di differenti antigeni (ad es., antigeni di istocompatibilità, immunoglobuline di superficie) sulle membrane cellulari (figg. 3 e 4). In questo caso l'antisiero specifico coniugato con fluorocromo viene fatto reagire non con sezioni o strisci cellulari, ma con cellule mantenute per il periodo della reazione in sospensione (*v.* IMMUNOGLOBULINE, immunoglobuline di membrana).

L'i. richiede, al pari di altri metodi immunologici, appropriati controlli che escludano erronee conclusioni e questa necessità è giustificata ancor più dal fatto che la tecnica svela il *primary binding* tra l'antigene e l'anticorpo. Nel caso del metodo di colorazione diretta sarà necessario accertarsi che: 1) la fluorescenza osservata scompaia se l'antisiero coniugato sia, prima della colorazione, incubato con un eccesso di antigene omologo; 2) si abbia abolizione della fluorescenza quando l'antisiero marcato sia adoperato per colorare un substrato che non contenga l'antigene specifico; 3) la colorazione divenga negativa allorché il tessuto venga incubato con un antisiero marcato con fluorocromo, ma di specificità diversa; 4) si osservi la parziale inibizione della fluorescenza se il tessuto analizzato, prima della reazione con l'antisiero coniugato, sia incubato con lo stesso antisiero non unito a fluorocromo.

Colorazione indiretta

Questa variazione della tecnica viene in genere eseguita per il rapido studio di molteplici attività anticorpali presenti nel siero o nei liquidi biologici in differenti condizioni patologiche umane e sperimentali. A questo fine sarà sufficiente avere a disposizione un antisiero marcato con fluorocromo specifico per le immunoglobuline della specie che è oggetto di studio (ad es., per attività anticorpali umane sarà necessario un antisiero anti-gammaglobuline umane coniugato al tracciante fluorescente).

Nello schema (fig. 1) sono illustrati i due tempi in cui si procede alla colorazione: 1) il siero di cui si vuole conoscere il contenuto anticorpale (ad es., siero umano) è messo ad incubare con il substrato in cui è noto essere presente l'antigene omologo; 2) dopo rimozione dell'ec-

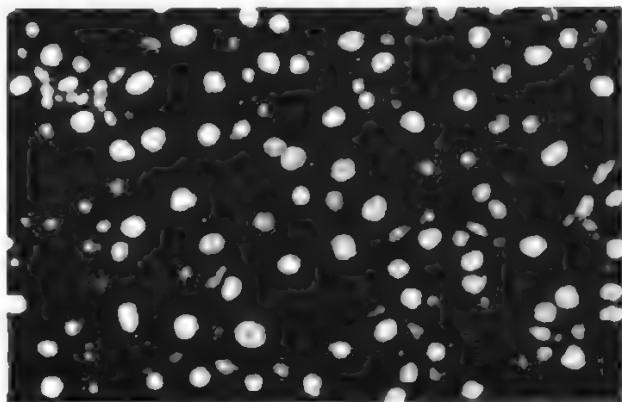


Fig. 5. Saggio della presenza di anticorpi antinucleo nel siero di un paziente affetto da lupus eritematoso sistemico, mediante i. indiretta. Substrato della reazione sono sezioni al criostato di rene di topo. L'elevato contenuto in anticorpi antinucleo del siero è svelato dalla intensa fluorescenza dei nuclei presenti nella sezione di tessuto. (Osservazione Natali).

cesso di siero, l'avvenuta reazione tra anticorpo (gamma-globuline) e antigene verrà svelata mediante l'uso di un antisiero anti-gammaglobuline marcato con fluorocromo. Da questo stadio in poi la reazione procede come per la colorazione diretta. Una rapida titolazione dell'attività anticorpale può ottenersi con l'uso di progressive diluizioni del siero nella prima fase della reazione.

La colorazione indiretta necessita di un numero di controlli di gran lunga più semplici. Ad es., l'abolizione della fluorescenza dovrà ottenersi quando un siero, che manchi dell'attività anticorpale in studio, sia usato nella prima fase della reazione.

Dallo schema risulta chiaro che la colorazione indiretta è notevolmente più sensibile della colorazione diretta, essendo la prima reazione Ag-Ac amplificata dalla seconda reazione nella quale l'antisiero coniugato reagisce con i determinanti antigenici della molecola immunoglobulinica. L'ordine di grandezza di sensibilità è, nei riguardi del metodo diretto, 4-12 volte maggiore. È da sottolineare ancora che con il metodo di colorazione indiretta è possibile un rapido studio di attività anticorpali che manchino di capacità precipitante o fissante il complemento e che non sarebbero facilmente rivelate da altre tecniche immunologiche.

Il metodo è entrato ormai nella routine diagnostica di malattie autoimmuni, quali il lupus eritematoso sistemico, la tiroidite, le epatiti croniche, malattie infettive come la lue. La fig. 5 rappresenta il risultato di una ricerca di anticorpi antinucleo nel siero di un paziente affetto da lupus eritematoso sistemico.

Metodo con il complemento

La dimostrazione della frequente partecipazione delle proteine complementari a differenti reazioni antigene-anticorpo, e il ruolo fondamentale che queste rivestono come mediatori della infiammazione immunologica, hanno suggerito l'uso di antisieri anti-frazioni del complemento per lo studio della capacità flogogena di reazioni immuni a livello di organi.

Il test si esegue mediante la tecnica indiretta. Il primo reagente, messo a contatto con il tessuto, è siero fresco di cavia (contenente 5-7 unità emolitiche, pari ad una diluizione 1:10 del siero), il cui sistema complementare può funzionalmente sostituirsi al complemento di diversi mammiferi. L'eventuale capacità del sistema Ag-Ac ad

attivare la *cascade* complementare viene rivelata con un antisiero anti-complemento marcato con fluorocromo. L'antisiero di elezione in tale caso è rivolto verso la frazione C3 (B1C-B1A) del complemento di cavia, poiché questa proteina partecipa alla reazione di attivazione complementare, sia che essa avvenga nella sequenza classica (C1→C3→C9) sia mediante il sistema (C3→C9). L'uso come controllo di siero di cavia, che sia stato incubato a 56 °C per 30 min allo scopo di abolire l'attività complementare, dovrà fornire una colorazione negativa.

Questa applicazione dell'i. è ritenuta altamente sensibile, equivalente alla fissazione del complemento eseguita con metodi sierologici convenzionali. Risultati positivi non debbono, tuttavia, essere considerati come prova definitiva della presenza di complessi Ag-Ac poiché anche gammaglobuline alterate possono avere capacità di legare il complemento. Maggior valore assumeranno i risultati se la contemporanea presenza dell'anticorpo e dell'antigene specifico potrà essere dimostrata con la medesima distribuzione topografica della frazione complementare.

Bibliografia

- Goldman M., *Fluorescent Antibody Methods*, 1968, Academic Press, New York, London.
 Holborow E. J., *Standardization in Immunofluorescence*, 1970, Blackwell, Oxford, Edinburgh.
 Knapp W., Holubar K., Wick G. eds., *Immunofluorescence and Related Staining Techniques*, 1978, Elsevier-North-Holland, Amsterdam.
 Marmont A., Damasio E., *La Ricerca*, 1969, 9, 60.
 Miescher P. A., Müller-Eberhard H. J., *Textbook of Immunopathology*, 1977, 2 ed., Grune Stratton, New York, London.
 Nairn R. C., *Fluorescent Protein Tracing*, 1969, 3 ed., Livingstone, Edinburgh.
 Pernis B. et al., *J. Exp. Med.*, 1970, 132, 1001.
 Weir D. M., *Handbook of Experimental Immunology*, 1978, 3 ed., Blackwell, Oxford, Edinburgh.

PIER GIORGIO NATALI

IMMUNOGENETICA

F. immunogénétique. - I. immunogenetics. - T. Immunogenetik. - S. immunogenética.

L'immunogenetica è la scienza che studia il controllo genetico degli antigeni, degli anticorpi e delle reazioni immunologiche.

Gli antigeni (v. IMMUNITÀ) sono sostanze capaci di stimolare la formazione di anticorpi e di reagire specificamente con gli anticorpi omologhi: per l'i., gli antigeni più importanti sono quelli determinati geneticamente e situati sulla superficie delle cellule, ad es. gli antigeni dei sistemi dei gruppi sanguigni (v. SANGUIGNI GRUPPI) e gli antigeni dell'istocompatibilità (v. anche: HLA; TRAPIANTI).

Gli anticorpi sono costituiti da immunoglobuline (v.), proteine sieriche anch'esse sotto controllo genetico: l'argomento è trattato sotto le voci IMMUNOGLOBULINE e IMMUNITÀ, compresi gli aspetti relativi alla varietà e alla specificità anticorpale nonché al controllo genetico della risposta anticorpale.

Anche i meccanismi che sono alla base della reazione immunologica di tipo cellulare sono sotto controllo genetico; ricordiamo, ad es., che i linfociti cosiddetti timodipendenti, responsabili del rigetto dei tessuti trapiantati e dell'eliminazione di cellule tumorali neoformatesi nell'organismo stesso, sono determinati geneticamente.

I campi di studio dell'i. che hanno particolare importanza in medicina clinica sono costituiti:

a) dai *gruppi sanguigni* con i problemi connessi con la trasfusione di sangue, con l'istocompatibilità, con la malattia emolitica del neonato, con la medicina legale (v. ISTOCOMPATIBILITÀ; EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO;

PATERNITÀ, RICERCA DELLA; SANGUIGNI GRUPPI; TRAPIANTI; TRASFUSIONE);

b) dai trapianti (v. HLA; ISTOCOMPATIBILITÀ; TRAPIANTI);

c) dalle malattie da deficienze immunologiche (v. anche: IMMUNODEFICIENZE) determinate geneticamente. Ne citiamo alcune: 1) agammaglobulinemia recessiva legata al cromosoma X (morbo di Bruton), che è determinata dalla deficienza di linfociti B e quindi di immunoglobuline, ma non di linfociti T (i pazienti perciò possono sviluppare una reazione di trapianto); 2) la sindrome di Di George, forse non su base genetica, nella quale le immunoglobuline sono normali, ma vi è incapacità di rigettare i trapianti; 3) l'agammaglobulinemia autosomica recessiva (di tipo svizzero), nella quale le immunoglobuline sono assenti o diminuite e manca la risposta immunologica di tipo cellulare;

d) dalle malattie autoimmuni: in alcune malattie autoimmuni è ipotizzabile una base genetica; l'argomento è sviluppato sotto la voce MALATTIE AUTOIMMUNI.

RED.

IMMUNOGLOBULINE

F. immunoglobulines. - I. immunoglobulins. - T. Immunoglobuline. - S. immunoglobulinas.

SOMMARIO GENERALE

STRUTTURA FONDAMENTALE E CONTROLLO GENETICO DELLE IMMUNOGLOBULINE col. 1537

IMMUNOGLOBULINE IN VARIE CONDIZIONI FISIOLOGICHE E PATOLOGICHE col. 1558

IMMUNOGLOBULINE UMANE IN PROFILASSI E IN TERAPIA col. 1588

STRUTTURA FONDAMENTALE E CONTROLLO GENETICO DELLE IMMUNOGLOBULINE

SOMMARIO

Generalità (col. 1538). - Struttura fondamentale delle immunoglobuline (col. 1538): *Struttura primaria*. - *Struttura tridimensionale*. - *Eterogeneità delle immunoglobuline* (col. 1541). - *Eterogeneità isotipica*: classi, sottoclassi, tipi e sottotipi (col. 1542). - *Varianti isotipiche delle catene H*. - *Varianti isotipiche delle catene L*. - *Eterogeneità allotipica* (col. 1545). - *Eterogeneità idiotipica* (col. 1547). - *Controllo genetico delle immuno-*

globuline (col. 1549): *Genetica formale degli allotipi delle immunoglobuline*. - *Organizzazione sul genoma dei geni C e V*. - *Basi cellulari dell'anticorpopoiesi*. - *Diversità degli anticorpi*.

Generalità

Con il termine immunoglobuline [Ig] si classificano proteine di origine animale che possiedono attività anticorpale e che presentano un piano strutturale molecolare comune.

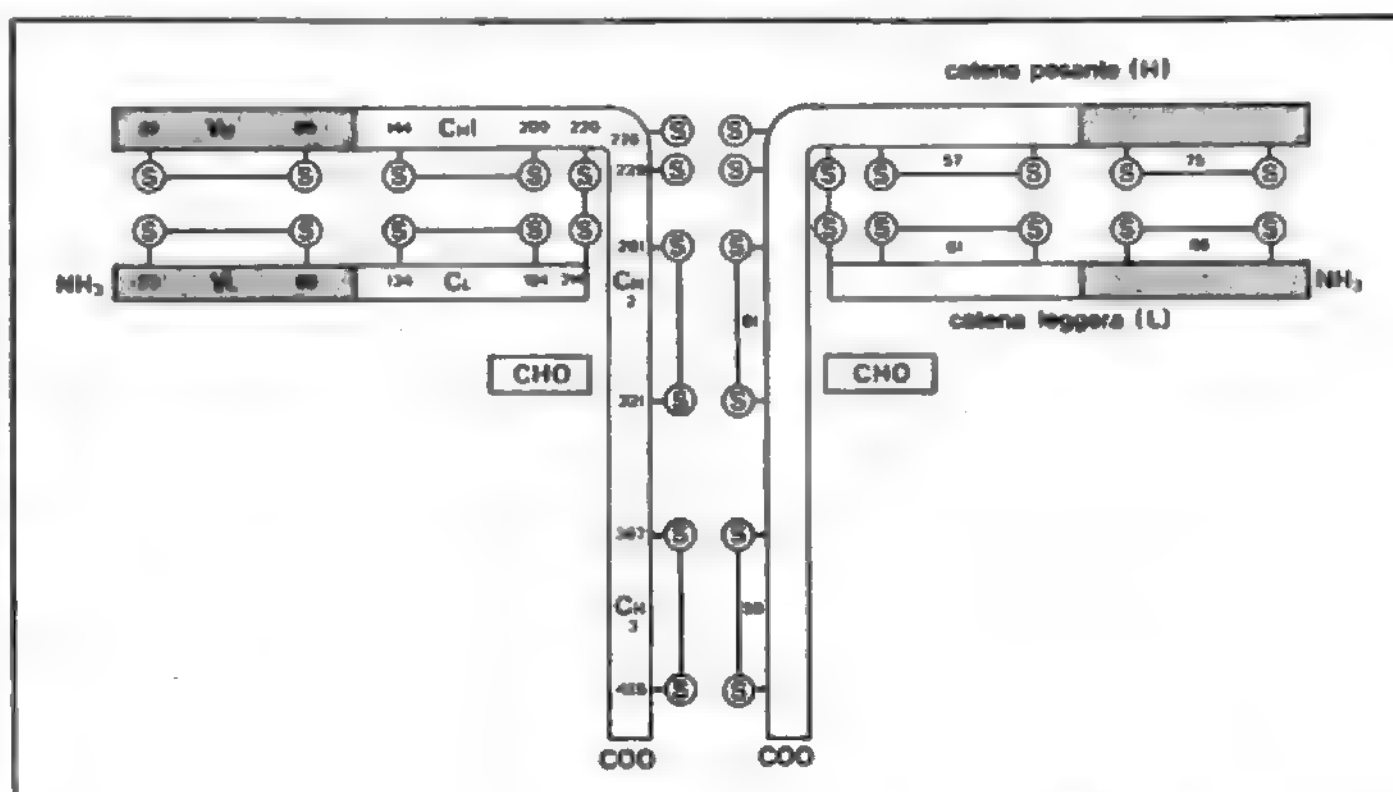
La caratteristica più saliente delle Ig, quando esaminata in elettroforesi e in immunoelettroforesi, è la loro eterogeneità; l'arco di precipitazione delle IgG, per es., si estende dalla regione α_2 sino alla regione γ . Lo studio e l'analisi di questa eterogeneità sono stati possibili grazie alla presenza, nel siero di soggetti affetti da mieloma multiplo, di Ig strutturalmente omogenee; esse infatti rappresentano il prodotto della degenerazione neoplastica di un unico clone plasmacellulare. La maggior parte delle informazioni di base sulle Ig normali derivano dall'estrapolazione dei dati ricavati dallo studio di proteine mielomatose.

Nella presente trattazione verranno prese in considerazione le più recenti acquisizioni sulla struttura fondamentale delle Ig, sui vari ordini di eterogeneità, e sul loro controllo genetico. Per gli aspetti biologici delle Ig, legati alla loro funzione anticorpale, e per quelli relativi alle loro proprietà fisicochimiche, metabolismo ed emivita, si rinvia alla voce IMMUNITÀ, anticorpi. Per le Ig di membrana v. sotto: immunoglobuline di membrana (col. 1579); v. anche: LINFOCITI.

Struttura fondamentale delle immunoglobuline

Tutte le Ig sono costituite da quattro catene polipeptidiche, a due a due uguali, di diverso p.m.: due catene pesanti (catene H) a p.m. 50.000 e due catene leggere (catene L) a p.m. 20.000. Le quattro catene sono unite da ponti covalenti (legami disolfuro) e da legami non covalenti (legami idrogeno, legami idrofobici ed attrazioni elettrostatiche; fig. 1). Mediante trattamento con agenti riducenti, come il β -mercaptoetanololo, e azione di agenti che annullano i legami non covalenti, è possibile isolare le catene H dalle catene L. Le catene H tendono facilmente ad aggregarsi e in soluzioni acquose precipitano facilmente.

Fig. 1. Rappresentazione schematica della molecola immunoglobulinica. Sono indicate le quattro catene polipeptidiche, 2H e 2L, unite da ponti disolfuro (S-S-) intercatena. Le regioni variabili (V_H e V_L) sono segnate in grigio. Nelle regioni costanti (C_L e C_H) le sigle CH_1 , CH_2 , CH_3 indicano le regioni di omologia (domains). Nella regione cardine (hinge) agiscono la papaina e la pepsina, producendo i frammenti Fc e F(ab) (v. IMMUNITÀ, fig. 16, col. 1388). Nella regione CH_2 la sigla CHO sta per carboidrati. (Da Watson, *Biologia molecolare del gene*, Zanichelli, 1978).



Digestione enzimatica con papaina: in presenza di cisteina e di chelanti la molecola viene scissa in tre frammenti di p. m. di ca. 50.000. Due di essi, simili tra loro, comprendono ciascuno un'intera catena L e la metà N-terminale della catena H; essi vengono denominati F(ab) (Fragment antigen binding), in quanto hanno la proprietà di fissarsi all'antigene pur senza determinarne la precipitazione. Il terzo frammento, detto Fc (Fragment crystalline) per la facilità a formare cristalli, comprende la porzione C-terminale delle due catene H. Esso non lega l'antigene, mentre mantiene alcune delle cosiddette proprietà effettrici della molecola intera, quali la fissazione del complemento.

Digestione enzimatica con pepsina: a pH acido la molecola viene digerita in un unico frammento di p. m. 100.000 denominato F(ab)₂. Esso risulta costituito dai due frammenti F(ab) ottenibili con papaina, legati da ponti disolfuro. Lo studio della struttura primaria, come vedremo, dimostra che in realtà il frammento F(ab)₂ non rappresenta un semplice dimerico del frammento della papaina: i due enzimi, sebbene agiscano a livello dello stesso tratto della catena H, in realtà interessano residui diversi (234 per la pepsina e 225 per la papaina). Il frammento F(ab)₂, come il F(ab), si fissa all'antigene, ma contrariamente a quest'ultimo, essendo bivalente, ne determina anche la precipitazione. Con il trattamento con la pepsina non si ottiene il frammento Fc e la porzione C-terminale delle catene H subisce un clivaggio in piccoli peptidi di basso p. m.

Questi metodi analitici hanno contribuito a definire alcune importanti proprietà delle Ig: a) la molecola è bivalente, cioè ha due siti combinatori; essi coinvolgono le estremità N-terminali sia delle catene L che delle catene H; b) le proprietà effettrici risiedono nella regione Fc; c) ogni parte della molecola è caratterizzata da determinanti antigenici propri corrispondenti ai diversi livelli di eterogeneità delle Ig.

Struttura primaria

Le due catene H e le due catene L di una molecola di Ig hanno struttura identica e risultano costituite ciascuna da una regione costante (C) e da una regione variabile (V).

La regione variabile comprende il tratto N-terminale della catena per una lunghezza di ca. 100-120 residui e viene detta variabile in quanto risulta diversa per ogni singola proteina. Nella stessa molecola sono dunque presenti due sequenze V, diverse tra loro, l'una sulle catene H (V_H) e l'altra sulle catene L (V_L). Ad ognuno dei due siti combinatori contribuiscono una regione V_H e una regione V_L, determinando la specificità dell'anticorpo. Questo modello ha rappresentato storicamente un punto di partenza fondamentale, in quanto ha permesso di riconoscere la base strutturale della specificità degli anticorpi in una determinata sequenza di aminoacidi della regione variabile. D'altra parte ha anche messo in luce quello che è ancora il problema centrale del controllo genetico delle Ig, cioè l'origine di un numero tanto elevato di diverse sequenze variabili.

La regione costante comprende il resto della sequenza dalla fine della regione variabile sino all'estremo C-terminale. Nelle catene L essa ha una lunghezza di 107 residui pari a quella della regione V, mentre nelle catene H ha un'estensione maggiore, da 300 a 400 aminoacidi. Indipendentemente dalla diversità delle regioni variabili, tutte le regioni C di ogni classe di catene H e di ogni tipo di catene L hanno sequenze aminoacidiche caratteristiche. In esse sono localizzate le strutture responsabili delle proprietà effettrici della molecola, specifiche per ogni singola classe e tipo di Ig.

I dati sulla struttura primaria confermano dunque in maniera più diretta quanto già suggerito dai dati sui frammenti proteolitici, cioè che la complessa molecola

delle Ig è costituita da diverse subunità sulle quali sono separatamente localizzate la funzione di legare l'antigene e quella di innescare le reazioni secondarie al legame antigene-anticorpo. La prima è appannaggio delle regioni V, la seconda delle regioni C.

La conformazione di una molecola proteica dipende essenzialmente dalla sua struttura primaria. L'analisi delle sequenze aminoacidiche delle Ig ha permesso di individuare, partendo dall'inizio della regione C, dei tratti di ca. 100 residui caratterizzati da una certa periodicità di sequenza, indicati come regioni di omologia o domains. Nella catena L esiste una singola regione di omologia detta C_L; nella catena H le regioni di omologia sono tre, denominate C_{H1}, C_{H2} e C_{H3} (fig. 1). Ciascuna regione presenta le seguenti caratteristiche: a) contiene una coppia di cisteine legate da un ponte disolfuro; b) l'ansa polipeptidica compresa nel ponte S-S ha una lunghezza costante di 60 residui; c) confrontando a due a due le varie regioni ca. un terzo dei residui risultano omologhi.

Questa omologia di struttura ha fatto avanzare l'ipotesi che le catene di Ig siano derivate evolutivamente, attraverso eventi di duplicazione genica, da una molecola ancestrale di 100 residui, probabilmente corrispondente all'attuale β_2 -microglobulina (per le caratteristiche e l'importanza clinica di questa proteina, v.: HLA; ISTO-COMPATIBILITÀ; PROTEINURIA). Scarse o nulle omologie di sequenza statisticamente significative sono riscontrabili tra C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} e C_L da una parte e regione V dall'altra, sebbene anch'esse abbiano la stessa lunghezza e presentino un legame S-S nella stessa posizione. È probabile che anch'esse derivino dallo stesso gene ancestrale, ma che nel corso della filogenesi siano andate incontro ad una marcata divergenza evolutiva in conseguenza della diversa specializzazione funzionale.

Le regioni C_{H1} e C_{H2} sono unite da un segmento polipeptidico di ca. 10-15 residui che non trova omologhi nel resto della sequenza e che viene denominato regione cardine o hinge region (fig. 1). Questo tratto ha una struttura primaria singolare in quanto comprende le cisteine che partecipano ai legami disolfuro intracatena e inoltre, nelle IgG, un elevato numero di residui di prolina. Esse conferiscono alla catena polipeptidica una flessibilità che non sarebbe permessa da nessun altro residuo.

Nella regione cardine si trovano inoltre i siti suscettibili alla digestione *in vitro* da parte della papaina e della pepsina e della degradazione catabolica *in vivo*.

Struttura tridimensionale

La forma complessiva di una molecola di IgG corrisponde ad una T, o ad una Y con bracci molto allargati. La maggior parte dei dati sulla struttura tridimensionale delle Ig derivano da studi cristallografici effettuati su frammenti F(ab) ed Fc isolati da proteine mielomatose. Entrambi i frammenti, oggi analizzati con l'elevata risoluzione di 2 Å, hanno struttura grossolanamente ovoidale e comprendono quattro subunità globulari di 25 × 25 × 40 Å, che corrispondono ad altrettanti domains.

Le subunità globulari sono orientate secondo due assi di simmetria in modo tale che le due regioni variabili (V_H e V_L) e le due regioni costanti (C_L e C_{H1}) vengono tra loro a contatto formando due distinti blocchi V e C. Lo studio cristallografico del blocco V_H-V_L risulta di particolare interesse per interpretare in termini strutturali la specificità del sito combinatorio. Nelle tre proteine mielomatose studiate più in dettaglio questo corrisponde ad una cavità più o meno profonda delimitata su tutti i lati da tratti polipeptidici sia V_H che V_L: viene quindi

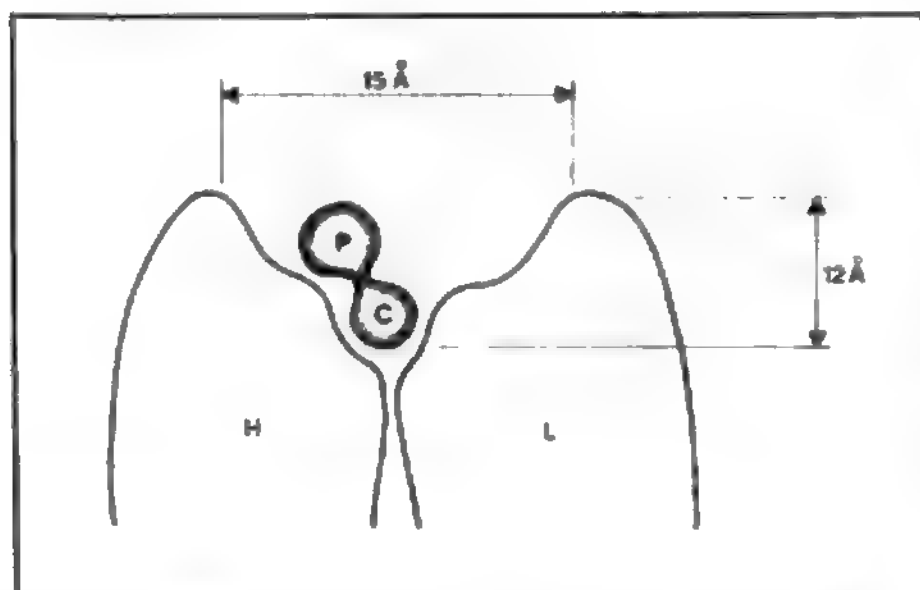


Fig. 2. Profilo laterale del sito combinatorio di una proteina mielomatosi murina con attività anti-fosforilcolina (PC), come risulta allo studio cristallografico. Sia la catena H sia la catena L partecipano al sito attivo, ma l'interazione con l'aptene coinvolge soprattutto la catena H. (Da Watson, *Biologia molecolare del gene*, Zanichelli, 1978).

confermata anche a livello cristallografico la partecipazione di entrambe le regioni variabili a determinare la specificità dell'anticorpo. Inoltre in questi casi lo studio del complesso aptene-anticorpo dimostra che il sito combinatorio ha dimensioni superiori a quello dell'aptene specifico: questo spiega come esso possa legare, anche se con diversa affinità, un'estesa gamma di altri apteni (fig. 2).

Eterogeneità delle immunoglobuline

Sebbene tutte le Ig posseggano la stessa struttura molecolare, esse sono non di meno estremamente eterogenee. La caratterizzazione fisicochimica permette di riconoscere l'esistenza di Ig diverse tra loro per *massa molecolare* e per *mobilità elettroforetica*. All'ultracentrifuga analitica le Ig si separano in due picchi principali con costante di sedimentazione di 7S e 19S, oltre a picchi minori di 11S e 13S. Per quanto concerne la mobilità elettroforetica, osservando un elettroferogramma di un siero normale si nota che la regione γ , ove migrano la maggior parte delle Ig, si presenta, a differenza delle altre frazioni proteiche, diffusa, e occupa un'ampia zona del tracciato dalla regione γ -2 alla regione β -1. Il tracciato immuno-

elettroforetico dello stesso siero, sviluppato con un siero anti-Ig totali, dimostra come questa eterogeneità sia ancora più ampia; infatti le linee di precipitazione delle IgG, IgA e IgM si estendono dalla regione α -2 sino all'estremo catodico (v. IMMUNOELETTROFORESI).

Lo studio di questo problema, che ha impegnato per diversi anni numerosi ricercatori, ha portato a definire tre livelli di eterogeneità: a) eterogeneità isotipica; b) eterogeneità allotipica; c) eterogeneità idiotipica.

Eterogeneità isotipica: classi, sottoclassi, tipi e sottotipi

L'eterogeneità isotipica è dovuta alla presenza nel siero di ogni individuo di una data specie di diverse catene H (classi e sottoclassi) e di diverse catene L (tipi e sottotipi). Questi vari polipeptidi, sebbene presentino diversi gradi di omologia strutturale, si diversificano tra loro per struttura primaria e pertanto, in base a quanto è noto circa i meccanismi di sintesi proteica, conducono a postulare l'esistenza in ogni individuo di altrettanti geni strutturali. Nell'uomo sono noti almeno 9 polipeptidi H e tre polipeptidi L: sulla base di questi dati si deve ammettere che in ogni corredo aploide del genoma umano siano presenti almeno 12 geni strutturali. L'unione di ciascuna catena H con le varie L porta alla presenza nel siero di 27 varietà isotipiche di Ig, come illustrato nella tab. I.

In pratica la definizione delle varianti isotipiche H ed L si basa sull'impiego di antisieri specifici per ogni singolo polipeptide. Questi reagenti si ottengono immunizzando animali con proteine mielomatose purificate o con loro frammenti, e sono resi specifici mediante opportuni assorbimenti. Sulla base del grado della cross-reattività immunologica di questi reagenti con i rispettivi antigeni si distinguono le « classi » e le « sottoclassi » di catene H e « tipi » e « sottotipi » di catene L. Tra classi diverse, quali IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, esistono scarse o nulle cross-reazioni; la cross-reazione è invece di norma tra sottoclassi (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) tanto che la loro identificazione richiede reagenti particolari, disponibili solo in alcuni laboratori. Peraltro, la distinzione concettuale tra classe e sottoclasse è puramente operativa, e denota solo il grado di somiglianza antigenica, e quindi di omologia strutturale, esistente tra le varie catene polipeptidiche. Ogni variante isotipica, definita sia come classe che come sottoclasse, richiede la presenza nel genoma di un gene strutturale che ne controlla la sintesi.

TAB. I. FORMULA MOLECOLARE E CARATTERISTICHE CHIMICOFISICHE DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE

Classe	Catene H	Struttura molecolare tipo k	Struttura molecolare tipo λ	p.m. $\times 10^{-3}$	s_{20w}	CHO %	$t_{1/2}$ (giorni)	Sintesi m'die 70 μ g
IgG1	$\gamma 1$	$\gamma 1_2 k_2$	$\gamma 1_2 \lambda_2$	146	6,6	2,5	25	2,3
IgG2	$\gamma 2$	$\gamma 2_2 k_2$	$\gamma 2_2 \lambda_2$	146	7		21	2
IgG3	$\gamma 3$	$\gamma 3_2 k_2$	$\gamma 3_2 \lambda_2$	165	7		7	2
IgG4	$\gamma 4$	$\gamma 4_2 k_2$	$\gamma 4_2 \lambda_2$	146	7		21	2
IgA1	$\alpha 1$	$\alpha 1_2 k_2$	$\alpha 1_2 \lambda_2$	160	7	7-11	6	2,7
IgA2	$\alpha 2$	$\alpha 2_2 k_2$	$\alpha 2_2 \lambda_2$	160	7	7-11	6	?
sIgA	$\alpha 1$ - $\alpha 2$	$(\alpha_2 L_2)_2 J_2 SC$		385	11,4			
IgM	μ	$(\mu_2 L_2)_5 J$		970	19	9-12	5	0,5
IgD	δ	$\delta_2 k_2$	$\delta_2 \lambda_2$	185	7	13	2,8	0,03
IgE	ϵ	$\epsilon_2 k_2$	$\epsilon_2 \lambda_2$	188	8	12	2-4	—

Ogni classe e sottoclasse, oltre che propri determinanti antigenici, possiede caratteristiche fisicochimiche e funzionali distintive che dipendono dalla diversa sequenza primaria delle rispettive catene pesanti; invece il tipo e sottotipo di catene L non sembrano influenzare le proprietà effettrici della molecola.

Varianti isotipiche delle catene H

1. *IgG e sottoclassi IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.* - Le IgG sono le Ig presenti nel siero in maggiore quantità e quindi le più importanti per l'immunità umorale. Sia nello sviluppo ontogenetico che nella risposta ad un dato antigene esse vengono sintetizzate più tardivamente rispetto alle IgM. Dal punto di vista strutturale tutte le IgG hanno una costante di sedimentazione 7S e un contenuto in carboidrati simile. La struttura primaria delle catene H_{γ_1} , γ_2 , γ_3 , γ_4 , sebbene presenti ampi tratti di omologia, differisce nei vari polipeptidi, come dimostrato dal vario numero di cisteine interessate al legame intercatena (fig. 3). Altre differenze strutturali tra sottoclassi interessano i tratti CH_1 , CH_2 , CH_3 e spiegano le loro diverse caratteristiche funzionali per quanto concerne il periodo di emivita, la fissazione del complemento e l'interazione con i recettori Fc presenti sulla membrana di monociti e linfociti.

Da notare che le IgG rappresentano praticamente le uniche Ig che nella specie umana passano dalla madre al feto attraverso la placenta (v. IMMUNITÀ; tab. VIII). Le Ig materne svolgono utili funzioni di difesa passiva nei primi mesi di vita, quando nel neonato è ancora insufficiente la maturazione dell'immunità umorale. È stato

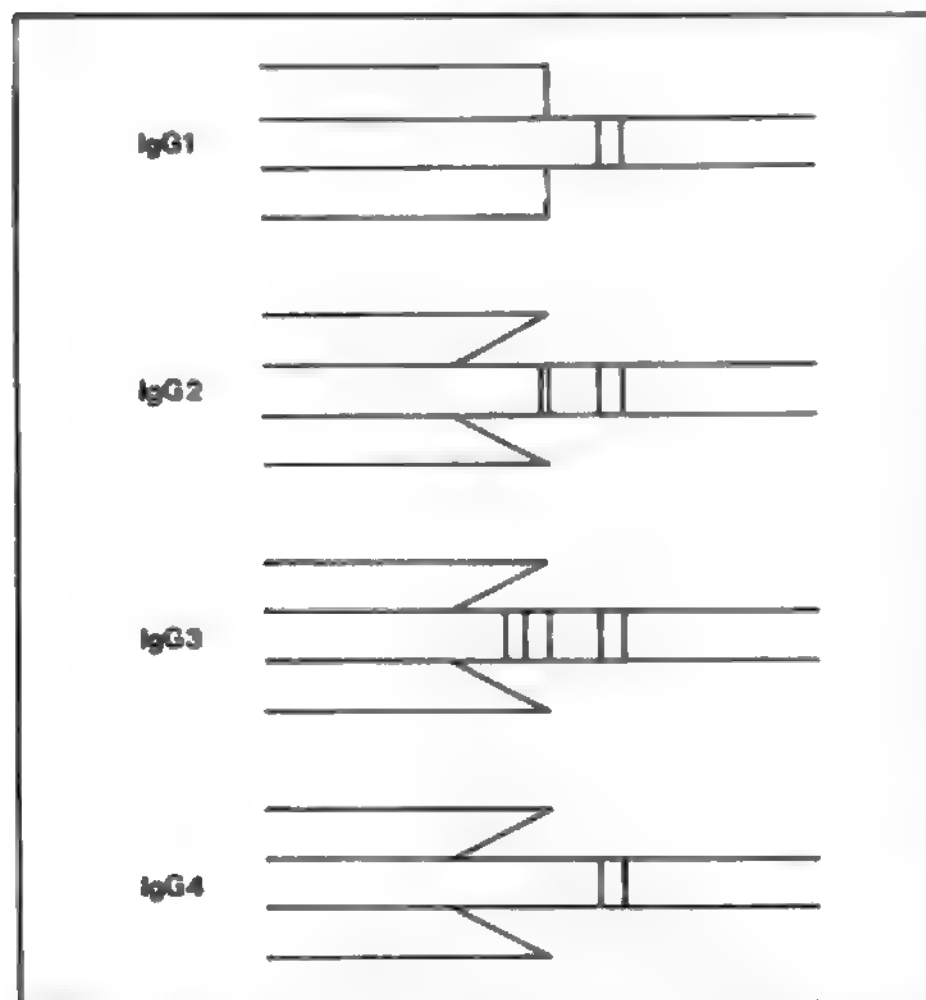


Fig. 3. Le quattro sottoclassi IgG. Il numero e la posizione dei legami disolfuro intercatena sono caratteristici di ogni sottoclasse. Il legame H-L interessa la cisteina H 220 nelle IgG1 e nelle altre tre sottoclassi una posizione piuttosto distante sulla sequenza, Cys H 131; tuttavia i due residui hanno posizioni spazialmente molto prossime nella ripiegatura immunoglobulinica. Legame H-H: nella *hinge region* è presente un diverso numero di cisteine. La ridotta omologia di questo tratto della sequenza è in gran parte responsabile delle diverse caratteristiche chimico-fisiche e funzionali delle quattro sottoclassi (v. anche tab. I). (Da Carbonara e De Murchi, 1978).

dimostrato che il passaggio transplacentare è un fenomeno attivo che richiede il riconoscimento specifico della regione Fc da parte delle cellule del trofoblasto. Infatti il frammento $F(ab)'$, marcato, somministrato *in vivo* a coniglie gravide, non è in grado di superare il filtro placentare nonostante che abbia un p. m. inferiore a quello delle IgG intere. In altre specie animali, tra cui gli ungulati, il passaggio transplacentare è praticamente assente e le IgG materne presenti nel colostro vengono assorbite dal neonato per via intestinale.

2. *IgA.* - Questa classe di Ig, scoperta e studiata da J. F. Heremans e dal suo gruppo, svolge un ruolo di difesa immunologica soprattutto a livello delle mucose. Nel siero essa ha una concentrazione relativamente bassa, mentre nelle secrezioni (saliva, latte, secrezioni intestinali e bronchiali) rappresenta la classe prevalente di Ig. Da un punto di vista strutturale si distinguono le IgA sieriche e quelle delle secrezioni (sIgA). Le prime sono rappresentate da monomeri con formula α_2L_2 del p. m. di 170.000 o da dimeri di questa subunità; una catena polipeptidica di 15.000 dalton, detta catena J (ingl. *Joint*), funge da ponte ancorando le due subunità del dimero mediante legami disolfuro a livello del C-terminale. Analoga funzione viene svolta dalla catena J anche nel legare le cinque unità della IgM. Le seconde si presentano come dimeri $(\alpha_2L_2)_2$ e comprendono oltre alla catena J anche un altro polipeptide detto SC (*Secretory Component*). La proteina SC si lega alla sIgA a livello delle cellule epiteliali e sembra essenziale per permettere la secrezione nel liquido esterno (v. sotto: *immunoglobuline secretorie*). La molecola sIgA, di formula $(\alpha_2L_2)_2$, SC, J, risulta particolarmente resistente all'azione di enzimi proteolitici. Sono note due sottoclassi di IgA: IgA1 ed IgA2 che si distinguono mediante antisieri specifici; da un punto di vista funzionale non sono state messe in evidenza importanti differenze, a parte una maggiore suscettibilità delle IgA1 all'azione degli enzimi proteolitici; in particolare esse non fissano il complemento per la via classica.

3. *IgM.* - Le IgM sieriche sono molecole complesse del p. m. di ca. 970.000 dalton, costituite da 5 subunità, ciascuna comprendente due catene μ e due catene L. L'unione delle subunità avviene mediante ponti disolfuro a livello delle cisteine C-terminali con l'intermezzo della catena polipeptidica J che abbiamo già visto svolgere analoga funzione a livello dei dimeri IgA. La formula della molecola è quindi $(\mu_2L_2)_5$ J. La sequenza primaria dell'intera catena, completata nel 1973 da Putnam, dimostra che essa comprende una regione V e quattro regioni di omologia CH (una in più, quindi, rispetto alle IgG) ed è priva del segmento identificabile con la *hinge region*. I residui C-terminali della regione CH_4 comprendono 19 aminoacidi che presentano un elevato grado di omologia con l'analoga regione della catena α delle IgA; si pensa che questo segmento consenta la formazione di polimeri interagendo con la catena J.

La risposta primaria alla somministrazione di un antigene è sempre di tipo IgM e a questa categoria appartengono anche gli anticorpi cosiddetti naturali, come le isoagglutinine anti-A e anti-B. Le molecole IgM fissano il C1q della via classica di attivazione del complemento. La particolare efficienza di questa funzione è dimostrata dal fatto che l'innescò dell'attivazione richiede solo una molecola di IgM, mentre per ottenere lo stesso risultato sono necessarie almeno 2 molecole di IgG. Le molecole di IgM sono presenti anche sulla membrana dei linfociti B; insieme alle IgD esse costituiscono le cosiddette Ig di membrana responsabili del primo riconoscimento dell'antigene; questa reazione rappresenta il primo passo

nella catena di eventi che porta alla differenziazione della linea B in plasmacellule e quindi alla formazione di anticorpi circolanti (v. sotto: *immunoglobuline di membrana*; v. anche: LINFOCITI).

4. *IgD*. - Questa è soprattutto una Ig di membrana mentre è presente nel siero umano in bassa concentrazione. La sua scoperta, avvenuta nel 1965, è legata alla caratterizzazione immunologica di una occasionale proteina mielomatosa. Essa ha una costante di sedimentazione di 6,5S, un p. m. di ca. 180.000 ed è caratterizzata da una estrema suscettibilità alla plasmina e ad altri enzimi proteolitici. Sebbene le sue precise funzioni biologiche permangano ancora incerte, la dimostrazione che essa è presente, insieme alle IgM, sulla membrana della maggior parte dei linfociti B ha suggerito l'ipotesi di un suo ruolo di regolazione sulle prime fasi dell'immunità umorale. Alcuni AA. ipotizzano infatti che la IgD sia il recettore che per primo viene a contatto con l'antigene; questo riconoscimento rappresenterebbe il segnale per la successiva proliferazione del clone B e la sua differenziazione in plasmacellule. È stata osservata un'associazione preferenziale delle IgD con i due tipi di catene L: mentre le IgD sieriche sono soprattutto λ , le IgD di membrana sono tutte k. Questo ha suggerito che esistano due sottoclassi di catene δ , selettivamente espresse nei due compartimenti.

5. *IgE*. - I dati sulla struttura molecolare delle IgE derivano da studi effettuati sulle rare proteine mielomatose appartenenti a questa classe; la quantità di IgE sieriche « normali » è estremamente ridotta e insufficiente per studi strutturali. La molecola ha un p. m. di 188.000 con un elevato contenuto in carboidrati. La catena possiede, come la μ , quattro regioni C_H di omologia; dai dati di sequenza primaria risulta che essa è più simile alla catena γ .

Le IgE sono responsabili nell'uomo dei fenomeni di ipersensibilità di tipo immediato. Hanno la proprietà di fissarsi mediante la porzione F_c della molecola a recettori specifici presenti sulla membrana dei granulociti basofili e dei mastociti; quando i siti combinatori delle IgE vengono a contatto con l'allergene specifico si innesca una serie di reazioni, che porta alla liberazione dalle cellule di istamina e di altri mediatori dell'ipersensibilità. I livelli sierici di IgE aumentano in diverse situazioni patologiche e in particolar modo nei soggetti affetti da ipersensibilità a diversi allergeni o da parassitosi intestinale (v. sotto; v. anche: ALLERGIA; ATOPIA; IPERSENSIBILITÀ; IMMUNO-REAZIONI PATOGENE).

Varianti isotipiche delle catene L

Esistono due tipi di catene L denominati *kappa* (k) e *lambda* (λ) che si trovano associati a tutte le classi di catene H. In generale nell'uomo il rapporto k/ λ è di ca. 7:3. Tuttavia questa non è una regola assoluta: in altre specie animali il rapporto k/ λ è diverso da quello dell'uomo; nel cavallo prevale il tipo λ , mentre nel topo prevale il tipo k.

La sequenza primaria delle catene L è stata studiata in un numero elevato di casi sfruttando le notevoli disponibilità di catene isolate presenti nelle urine di pazienti affetti da mieloma (la cosiddetta proteina di Bence Jones). Sia le catene k che le λ sono costituite da 214 residui, con cinque cisteine: la cisteina-214 nelle k e la cisteina-213 nelle λ sono interessate nel legame disolfuro con le catene H.

Eterogeneità allotipica

Il termine « allotipo » è stato introdotto da Oudin nel 1956 per indicare varianti strutturali delle Ig riscontrate

tra individui della stessa specie e trasmesse ereditariamente come caratteri mendeliani semplici.

Mentre il riconoscimento immunologico delle varianti isotipiche richiede l'impiego di *eteroantiseri*, le varianti allotipiche sono in generale riconosciute mediante *alloantiseri*. Infatti un individuo omozigote per la variante a (genotipo aa), venendo in contatto con molecole immunoglobuliniche di un individuo omozigote o eterozigote per la variante A (genotipo AA o Aa), produrrà anticorpi diretti contro determinanti antigenici presenti su A e assenti su a, cioè per definizione contro i determinanti allotipici. In pratica, nell'uomo, questi reagenti si riscontrano tra i sieri di individui politrasfusi, tra pazienti affetti da patologia autoimmune (come l'artrite reumatoide) e anche in una certa percentuale di individui normali (quasi certamente come risposta al passaggio transplacentare di IgG materne incompatibili per le specificità allotipiche con quelle del neonato). Negli animali di laboratorio i reagenti anti-allotipo, grazie ad immunizzazioni programmate, sono di più facile produzione e hanno in generale un titolo più elevato.

I marcatori genetici immunoglobulinici sono stati studiati soprattutto nell'uomo, nel coniglio e nel topo, impiegando volta per volta diverse tecniche, tra le quali ricordiamo le reazioni di *precipitazione*, sia in mezzo liquido che in gel, le reazioni di *emoagglutinazione* e di *inibizione dell'emoagglutinazione* e, per scopi particolari, anche la tecnica di *immunofluorescenza*.

Nell'uomo sono note varianti alleliche di alcuni loci H (loci $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ ed $\alpha 2$) ed L (locus k). La complessa nomenclatura, aggiornata in base ai dati più recenti, è illustrata nella tab. II. Per più ampi ragguagli sulla eterogeneità allotipica delle Ig, v. IMMUNITÀ.

Sebbene vengano messe in evidenza mediante tecniche diverse, esse possono essere considerate formalmente come marcatori genetici, al pari di tutti gli altri polimorfismi già noti, quali i gruppi sanguigni ABO, Rh,

TAB. II. NOMENCLATURA DEGLI ALLOTIPI DELLE IG UMANE (OMS, 1976)

Localizzazione	Notazione	
	Letterale	Numerica
IgG1	G1m(a)	G1m(1)
	(x)	(2)
	(f)	(3)
	(z)	(17)
IgG2	G2m(n)	G2m(23)
IgG3	G3m(b0)	G3m(11)
	(b1)	(5)
	(b3)	(13)
	(b4)	(14)
	(b5)	(10)
	(c3)	(6)
	(c5)	(24)
	(g)	(21)
	(s)	(15)
	(i)	(16)
	(u)	(26)
	(v)	(27)
IgA2	A2m(1)	A2m(1)
	A2m(2)	A2m(2)
catena k	Km(1)	Km(1)
	(2)	(2)
	(3)	(3)

MN o le varianti elettroforetiche degli enzimi G6PD (glicoso-6-fosfato deidrogenasi), PGM (fosfoglicomutasi), ADA (adenosindeaminasi), etc. In tutti questi casi esiste un *locus* strutturale con almeno due alleli, ad es. $A \equiv a$, e a livello della popolazione si riscontrano i corrispondenti genotipi AA , Aa , aa che all'equilibrio hanno le frequenze previste dalla legge di Hardy-Weinberg.

La disponibilità di questi marcatori genetici ha messo a disposizione i mezzi operativi per approfondire diversi problemi della genetica delle Ig, quali il numero dei geni strutturali, la loro localizzazione nel genoma e le modalità della loro espressione fenotipica a livello cellulare. Inoltre essa ha consentito l'approccio ad altri problemi di ordine più generale, come la filogenesi delle Ig ed il comportamento di popolazioni sottoposte a diverse pressioni selettive. Al momento attuale sembra chiaro che l'interpretazione di questi problemi più generali è legata alla comprensione del controllo genetico della regione V, problema che per molti aspetti permane ancora insoluto.

Eterogeneità idiotipica

La capacità che hanno gli anticorpi di reagire con i diversi determinanti antigenici è dovuta a differenze nella struttura delle molecole anticorpali. Queste differenze strutturali tra un anticorpo e un altro danno luogo all'eterogeneità cosiddetta idiotipica che è così legata alla funzione anticorpale delle Ig. Uno studio più preciso di questo tipo di eterogeneità è stato reso possibile dall'esame delle proteine mielomatose prodotte in pazienti affetti da mieloma multiplo; in particolar modo è stata studiata la sequenza degli aminoacidi di quella parte della molecola che è normalmente responsabile della reazione con l'antigene (regione variabile V). Essa comprende approssimativamente i primi 100 residui della catena $H(V_H)$ e della catena $L(V_L)$, viene detta variabile in quanto ha una sequenza diversa in ogni proteina; pertanto rappresenta la principale sorgente dell'eterogeneità delle Ig.

Sono state studiate numerose sequenze V_H e V_L dell'uomo e di altre specie. In molti casi sono disponibili solo le sequenze del tratto N-terminale. Il confronto tra le sequenze, effettuato in modo da rendere massime le omologie, ha permesso di individuare tratti con variabilità più limitata accanto ad altri con una variabilità molto maggiore. A questi diversi livelli di variabilità può essere attribuito un diverso significato.

a) Un piccolo numero di residui risulta comune a tutte le regioni V_H e V_L . Il migliore esempio è quello dei due residui di cisteina che partecipano al ponte disolfuro intracatena del *domain* V. Altre posizioni sono occupate da residui comuni a tutte le sequenze V_H o da altri comuni a tutte le V_L ; il loro significato sembra essere quello di consentire la combinazione di ogni regione V_H con ogni regione V_L per formare un sito combinatorio.

b) Nell'ambito dei gruppi V_L , V_K , V_λ (V) e V_H è possibile identificare dei *sottogruppi*. Essi sono definiti da una lunghezza costante della regione V e da omologie a livello di singole posizioni o brevi tratti di sequenza. Nell'uomo il gruppo V_K comprende quattro sottogruppi, V_{K1} , V_{K2} , V_{K3} e V_{K4} ; il gruppo V_λ cinque, $V_{\lambda1}$, $V_{\lambda2}$, $V_{\lambda3}$, $V_{\lambda4}$ e $V_{\lambda5}$ e il gruppo V_H tre, V_{H1} , V_{H2} e V_{H3} . È stato dimostrato che tutti i sottogruppi, sebbene in quantità variabile, sono presenti nel siero di tutti gli individui. Questa osservazione porta a considerare i sottogruppi come varianti isotipiche e perciò ad ammettere un numero di geni strutturali che codificano per la regione V almeno pari al numero dei sottogruppi. Ciò rappresenta un'importante informazione che deve essere tenuta presente da ogni teoria sulla diversità degli anticorpi.

c) La caratteristica più importante delle regioni V è l'esistenza delle cosiddette «regioni ipervariabili». Esse sono rappresentate da determinati tratti di sequenza in cui risiedono le maggiori differenze tra le diverse regioni V.

Nelle V_L esistono tre regioni ipervariabili che, secondo una numerazione standardizzata, si estendono da 24 a 34, da 50 a 56 e da 88 a 97; nelle V_H ne esistono quattro, in posizioni approssimativamente corrispondenti, da 31 a 37, da 50 a 65, da 85 a 91 e da 101 a 109 (fig. 4). La variabilità di questi tratti consiste in sostituzioni aminoacidiche, riconducibili a mutazioni di una singola o di più basi, e più raramente in inserzioni e delezioni.

È stato dimostrato che le regioni ipervariabili della regione $V_H \equiv V_L$ partecipano direttamente alla formazione del sito combinatorio. Infatti con la tecnica dell'*affinity labeling* sono risultati marcati dall'antigene residui appartenenti alle regioni ipervariabili delle due regioni V.

Anche nello studio della regione variabile, come per la regione costante, i dati delle sequenze primarie possono venire confermati ed estesi da metodi di analisi immunochimica.

L'immunizzazione di animali con una popolazione omogenea di Ig (sia una proteina mielomatosa sia anticorpi purificati) induce la sintesi di anticorpi contro

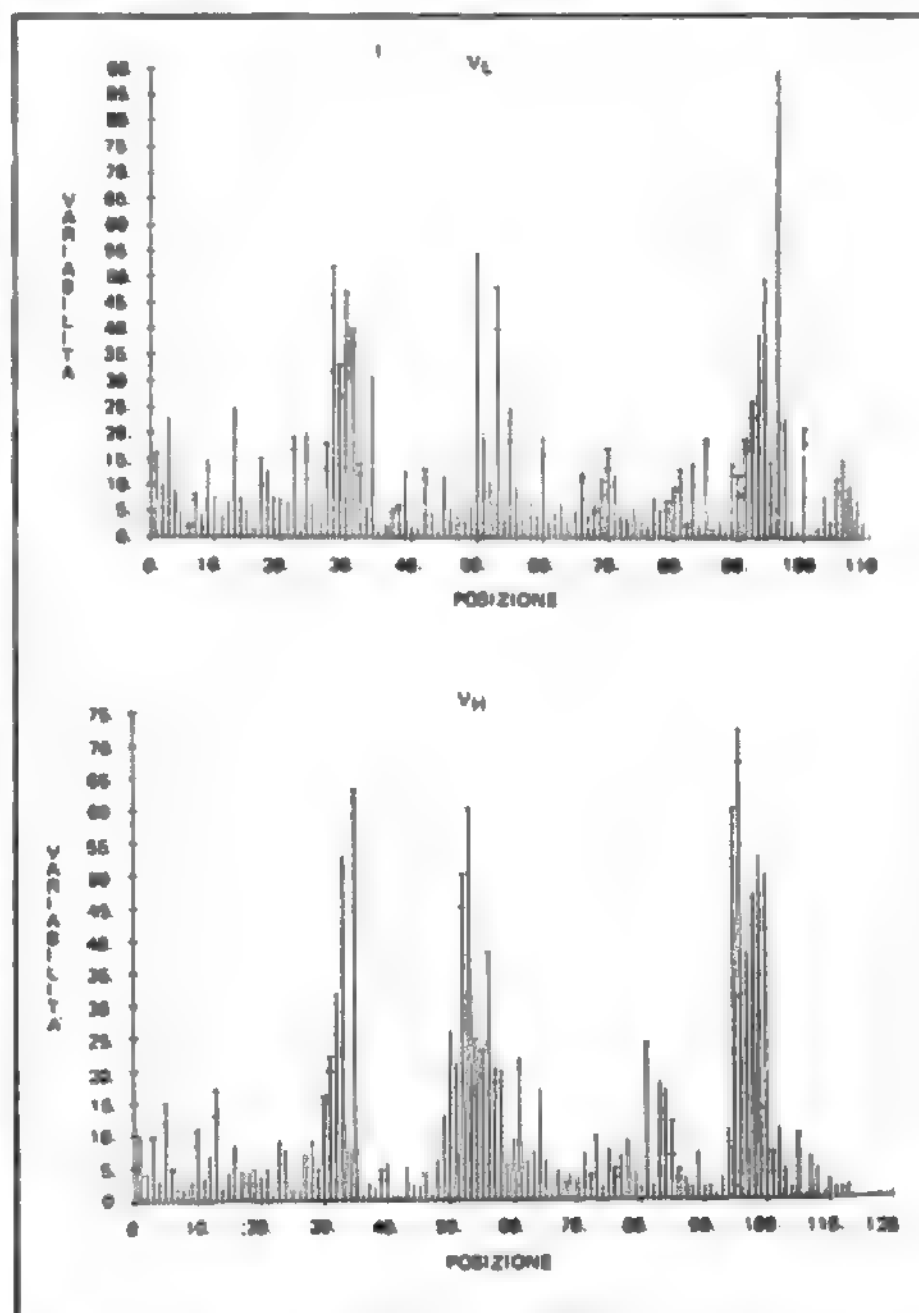


Fig. 4. Regioni ipervariabili nelle V_L e nelle V_H umane. Questi istogrammi rappresentano schematicamente la diversa variabilità nei singoli residui delle regioni $V_H \equiv V_L$. Sulle ordinate è indicato un indice di variabilità definito, secondo Wu e Kabat, dal rapporto tra il numero di residui riscontrati in una data posizione e la frequenza del residuo più comune in quella posizione. Si distinguono facilmente le regioni ipervariabili intercalate a tratti di variabilità più limitata. (Da Kabat, Wu, Bilofsky, modificata da Carbonara e De Marchi, 1978).

tutti i determinanti antigenici della molecola riconosciuti come estranei dall'animale ricevente. Alcuni di questi anticorpi riconoscono le specificità isotipiche e allotipiche (alle quali abbiamo già accennato), altri riconoscono specificamente la molecola usata per l'immunizzazione e permettono di distinguerla da tutte le altre Ig appartenenti alla stessa classe e allotipo, anche se provenienti dallo stesso animale. Questi determinanti antigenici «individuali» o «esclusivi» di una data molecola Ig vengono definiti *determinanti idiotipici* e interessano direttamente i residui delle regioni ipervariabili. Alcuni dei determinanti sono localizzati sulla catena V_L , altri sulla catena V_H e altri ancora derivano dalla complessazione delle due catene.

Pur tenendo conto di questa complessità, la specificità idiotipica ha permesso di analizzare diversi problemi di importanza fondamentale dell'immunologia, come la struttura non solo degli anticorpi ma anche dei recettori di superficie dei linfociti B e dei linfociti T, il decorso della risposta umorale, e più recentemente, la regolazione del sistema immune e il problema della trasmissione genetica di determinate sequenze V.

Controllo genetico delle immunoglobuline

Avendo a disposizione i dati di base sulla organizzazione strutturale della regione C e della regione V, tratteremo i seguenti punti sul controllo genetico delle Ig: a) la genetica formale degli allotipi delle Ig; b) l'organizzazione sul genoma dei geni V e C; c) le basi cellulari dell'anticorpopoiesi; d) la cosiddetta diversità degli anticorpi.

Genetica formale degli allotipi delle immunoglobuline

Gli studi di genetica formale condotti su popolazioni e su famiglie hanno fornito le prime informazioni sul controllo genetico delle Ig in un'epoca in cui ancora non si conoscevano i dettagli biochimici delle varie classi e sottoclassi. In seguito, i due approcci, quello della genetica formale e quello della genetica molecolare, si sono positivamente integrati giungendo a fornire un modello, che per quanto riguarda la regione costante, è oggi relativamente ben definito.

I dati più importanti emersi dall'analisi della segregazione familiare sono i seguenti:

a) i geni C_k , C_λ e C_H sono localizzati su autosomi e segregano indipendentemente;

b) i geni C_H delle varie classi e sottoclassi di Ig sono strettamente associati sullo stesso cromosoma.

Questa conclusione riguarda al momento solo i geni polimorfici, sebbene debba verosimilmente essere estesa anche agli altri geni C_H (μ , α_1 , δ , ϵ).

Il *linkage* tra i diversi loci H è molto stretto, tanto che esempi di famiglie con *crossing-over* sono molto rari; anzi i rari casi segnalati sono di difficile interpretazione, in quanto corrispondono a rimaneggiamenti complessi del cromosoma, probabilmente dovuti a *crossing-over* diseguali.

Per quanto riguarda i dati relativi alla *genetica di popolazioni del sistema Gm*, uno degli aspetti più peculiari di questo polimorfismo è l'esistenza di elevate associazioni fenotipiche tra le varie specificità; nei Caucasici, le specificità a e g risultano significativamente associate.

In una popolazione all'equilibrio, secondo la legge di Hardy e Weinberg, non dovrebbero esistere associazioni tra alleli a loci diversi. Quindi nel nostro caso la frequenza attesa della combinazione gametica (aplotipo) Gm^{a-g} corrisponde al prodotto delle frequenze dei due alleli ai rispettivi loci, cioè $0,3 \times 0,3 = 0,09$. La frequenza osservata di questo aplotipo è invece ca. 0,3 e quindi più che

TAB. III. GLI APLOTIPI GM PIÙ COMUNI E LA LORO FREQUENZA IN DIVERSE POPOLAZIONI

(da Ceppellini, 1967, modificata)

Popolazioni	γ_1	γ_2	γ_3	Frequenza
Europei	a	z	g	n — $\sim 0,3$
		f	b^2b^1	n + $\sim 0,5$
		f	b^2b^1	n — $\sim 0,2$
Negri	a	z	b^2b^1	n — $\sim 0,5$
	a	z	$b^1c^1c^2$	n — $\sim 0,25$
Giapponesi	a	z	g	n — $\sim 0,5$
	a	f	b^2b^1	n + $\sim 0,1$
	a	z	$b^1c^1c^2$	n — $\sim 0,25$

triplo rispetto all'atteso. Questa associazione gametica preferenziale dei due alleli Gm^a e Gm^g sullo stesso aplotipo viene denominata *linkage disequilibrium*. L'esistenza dell'associazione gametica spiega logicamente l'associazione fenotipica osservata nella popolazione tra le rispettive specificità $G1m(a)$ e $G3m(g)$.

Lo studio degli altri marcatori, tra i quali esistono simili associazioni fenotipiche, ha dimostrato che il fenomeno del *linkage disequilibrium* interessa l'insieme di tutti i geni H. Nonostante l'esteso numero di geni strutturali e di alleli, nella popolazione caucasica il 98% degli aplotipi appartengono ai tre tipi principali elencati nella tab. III. In altre popolazioni il *linkage disequilibrium* risulta altrettanto elevato, ma riguarda associazioni diverse da quelle tipiche dei Caucasici. L'origine di queste diverse associazioni gametiche va fatta risalire ad eventi di *crossing-over* che, se raramente identificabili nelle famiglie, sono più frequenti a livello dell'intera popolazione. Anche la rara combinazione $G1m(a, f)$, riscontrata in popolazioni orientali, probabilmente deriva da un evento di ricombinazione intragenica a livello del locus γ_1 tra i due alleli $G1m^a$ e $G1m^f$.

La spiegazione del fenomeno del *linkage disequilibrium* non è nota. Secondo una prima ipotesi il fenomeno sarebbe dovuto al fatto che nella popolazione studiata l'equilibrio non è stato ancora raggiunto.

Un'altra ipotesi, originariamente proposta da R. Fisher, attribuisce alla selezione il mantenimento della maggior parte dei casi di *linkage disequilibrium*.

Qualunque sia il meccanismo responsabile, l'organizzazione della regione cromosomica H corrisponde a quella di un « sistema genetico » o « supergene ». Stando alla definizione di R. Fisher, il « supergene » rappresenta un blocco di informazione genetica costituito da diversi geni strettamente associati e che controllano un insieme di funzioni tra loro integrate (epistasi). È utile segnalare che nell'uomo, come anche in altre specie animali, esistono altri esempi di supergeni. Tra questi i più studiati sono quelli del sistema principale dell'istocompatibilità (regione HLA nell'uomo sul cromosoma 6 e regione H-2 nel topo sul cromosoma 17 [v. HLA; ISTOCOMPATIBILITÀ]), del sistema dei gruppi sanguigni Rh (v. SANGUIGNI GRUPPI) e infine dei geni che controllano la sintesi delle catene emoglobiniche non-alfa (v. EMOGLOBINE; EMOGLOBINOPATIE). È probabile che questo tipo di organizzazione del genoma non sia limitato a questi esempi e che il modello del supergene rappresenti uno dei meccanismi più importanti per la regolazione dell'espressione genica negli eucarioti.

Organizzazione sul genoma dei geni C e V

L'esistenza di catene polipeptidiche H e L eguali per un certo tratto (regione costante) e diverse in un altro (regione variabile) è stata la prima osservazione a suggerire che la sintesi delle Ig dovesse comportare un meccanismo peculiare di controllo genetico. La possibilità di identificare le varianti isotipiche V e C nelle sequenze di catene complete ha permesso una definizione più precisa del problema. Infatti è stato osservato che le sequenze appartenenti ai vari sottogruppi V_H , V_k e V_L possono continuarsi con tutte le varianti isotipiche e allotipiche delle rispettive regioni C. Per esempio, tutti i sottogruppi V_H possono continuarsi con una stessa regione C_H , e reciprocamente ogni sottogruppo V_H può continuarsi con una sequenza C_H , C_k , C_L , etc.

Questi dati possono essere interpretati secondo due ipotesi alternative. La prima ammette la presenza di numerosi geni strutturali, ognuno codificante per un'intera catena H o L. Questo modello presenta la difficoltà di richiedere una serie numerosa di geni in cui la stessa regione C sia ripetuta tante volte quanti sono i vari sottogruppi V. Contro questo modello depongono tuttavia i dati della genetica formale da cui risulta che le varianti allotipiche C si comportano come alleli a loci singoli. La seconda ipotesi (la presenza di geni V separati dai geni C) sebbene postuli un meccanismo *ad hoc* a livello molecolare che consenta l'integrazione dei due geni per la sintesi di un'unica catena, permette di superare le suddette difficoltà di ordine genetico. Infatti in questo caso il numero di geni C rimane limitato a quello definito dalle varianti isotipiche, mentre resta la possibilità di un numero di diversi geni V, anche superiore a quello minimo indicato dai sottogruppi. Il modello di *due geni - una catena polipeptidica* è oggi universalmente accettato ed ha recentemente trovato una conferma anche a livello molecolare.

Inoltre, l'integrazione selettiva dei geni V e C, cioè il fatto che non si osserva mai una sequenza V_L su C_H , ha suggerito che i due geni che codificano per un'unica catena polipeptidica si trovino localizzati nella stessa regione cromosomica. Una dimostrazione formale di questa associazione genetica è stata ottenuta nel coniglio, limitata alle catene H, grazie alla disponibilità in questa specie di marcatori allotipici definiti sierologicamente presenti e sulle regioni variabili (specificità a1, a2, a3), e sulle regioni costanti (specificità e14 ed e15) delle catene H. Dallo studio di 628 meiosi informative i geni C_H e V_H sono risultati associati, con frequenza di ricombinazione stimata dello 0,3% e limiti fiduciali che vanno da 0,04 a 1,2%. Sebbene questo valore di ricombinazione sia poco preciso, esso porta ad ammettere che l'estensione della regione cromosomica H abbia una lunghezza sufficiente a contenere molte più informazioni genetiche del numero minimo di geni strutturali sin qui descritti.

Nell'uomo e nel topo non sono disponibili marcatori allotipici sulle regioni variabili; tuttavia nel topo, con l'impiego di marcatori idiotipici, è stata confermata l'associazione tra i geni C_H e particolari geni V. Sebbene manchino le prove dirette, viene accettato che vi sia lo stesso tipo di organizzazione per le regioni cromosomiche k e λ . Esisterebbero quindi tre «supergeni», H, k, e λ , probabilmente localizzati su diversi autosomi, comprendenti, ciascuno, insieme di geni C e V.

Per quanto riguarda il mappaggio dei tre supergeni sui cromosomi non si hanno ancora informazioni definitive. Con l'analisi genetica formale è stata dimostrata un'associazione del supergene H con il sistema Pi della α_1 -antitripsina nell'uomo, e con la prealbumina nel topo.

Lo studio dell'organizzazione dei geni C e V nel genoma è recentemente progredito grazie all'introduzione di tecniche della biologia molecolare degli acidi nucleici. I primi dati riguardano la dimostrazione che anche i geni strutturali delle Ig, analogamente ai geni strutturali di altre proteine, come l'ovalbumina e le globine, sono discontinui. In altre parole la sequenza nucleotidica presente sul mRNA e che viene tradotta nella sequenza polipeptidica non corrisponde colinearmente alla sequenza nucleotidica presente a livello del nucleo, nel DNA e nel mRNA primitivamente trascritto; essa si trova invece in tratti di DNA (*Exon*, «espressi») separati tra loro, in seguito all'interposizione di altre sequenze non espresse (*Intron*, «interposte»). Sembra che queste sequenze, che debbono venire escisse ad opera di particolari enzimi (*splicing enzymes*) durante la maturazione del mRNA, assolvano un ruolo di regolazione dell'espressione dei geni. Nelle Ig sono stati identificati tanti diversi *Exon* quanti sono i *domains* della regione C; anche il gene V sembra interrotto da *Intron*.

Per quanto riguarda i meccanismi dell'integrazione V-C, in teoria essa può avvenire a livello: a) del citoplasma, durante la sintesi delle catene polipeptidiche; b) dell'mRNA; c) del DNA.

Recenti esperimenti di ibridazione mRNA-DNA, effettuati da S. Tonegawa, sembrano aver almeno in parte risolto il problema, confermando la terza ipotesi, che l'integrazione V-C abbia luogo a livello del DNA.

L'A. ha effettuato gli esperimenti di ibridazione *in vitro* con un mieloma murino, usando mRNA di catena L marcato radioattivamente, e DNA estratto sia dalle cellule embrionali (non differenziate) dello stesso ceppo di topo, sia dalle cellule del mieloma (differenziate e producenti la proteina mielomatosa omogenea). L'approccio sperimentale si proponeva di stabilire se il gene C e il gene V codificanti per la proteina mielomatosa si trovassero su tratti di DNA contigui o distanti sul genoma. A questo scopo le due preparazioni di DNA venivano trattate con un enzima di restrizione (capace di interrompere la sequenza del DNA in siti specifici) e i frammenti ottenuti, separati in base al p. m., venivano cimentati con l'mRNA marcato. I risultati hanno indicato che nel DNA del mieloma l'ibridazione interessava un'unica frazione elettroforetica; nel DNA embrionale invece essa ne interessava due, una contenente la sequenza C e l'altra la sequenza V.

Questi esperimenti, che sono stati recentemente confermati, forniscono prove ulteriori dell'esistenza di due geni distinti per le regioni V e C, e stabiliscono in maniera definitiva che l'integrazione dei due geni avviene a livello del DNA. Il maggiore interesse di questi dati sta nella dimostrazione che i processi di differenziazione possono comportare un rimaneggiamento dell'organizzazione fisica dell'informazione genetica a livello del DNA.

Basi cellulari dell'anticorpopoiesi

La sintesi degli anticorpi avviene soprattutto nella milza, nel midollo osseo, nei linfonodi e nelle principali stazioni linfoghiandolari. L'introduzione dell'antigene in un organismo scatena in questi organi una serie di eventi che culminano con la comparsa di un gran numero di plasmacellule che sintetizzano e secernono gli anticorpi specifici.

La plasmacellula è una cellula terminale, caratterizzata da un nucleo eccentrico e da un citoplasma ricco di cisterne ergastoplasmatiche, espressione morfologica di un'intensa sintesi proteica; essa proviene dalla proliferazione di una cellula progenitrice (detta immunoblasto), e si estingue senza ulteriori divisioni. L'immunoblasto a sua volta proviene dall'attivazione di un piccolo linfocita, e può sia evolvere verso la plasmacellula sia ritor-

nare piccolo linfocita. Quest'ultimo rappresenterebbe il depositario potenziale della «memoria immunitaria», in quanto è in grado di attivarsi rapidamente trasformandosi in immunoblasto e quindi in plasmacellula quando giunge nuovamente in contatto con l'antigene già sperimentato in precedenza.

Mentre, come abbiamo visto, le Ig del siero sono estremamente eterogenee, le Ig contenute in una singola plasmacellula sono estremamente omogenee per quanto riguarda tutti e tre i livelli di eterogeneità descritti. In altre parole, tra i vari geni strutturali che possono potenzialmente sintetizzare le varie catene H (μ , α , e sottoclassi di gamma) ed L (kappa e lambda), soltanto un gene H ed un gene L sono contemporaneamente attivi in ogni singola cellula. Ciò è vero anche per i geni alleli cosicché, per es. in individui eterozigoti Km 1,3 per k, la singola plasmacellula contiene solo molecole Km 1 o Km 3 ma non entrambe. Inoltre, per quanto riguarda la specificità anticorpale, la singola plasmacellula produce anticorpi diretti contro un solo determinante antigenico, anche nel caso di immunizzazione contemporanea con più antigeni. La Ig sintetizzata da una singola plasmacellula rappresenta quindi il risultato di un estremo grado di differenziazione. Si è dimostrato che nei tessuti linfopoietici di animali immunizzati contro un dato antigene esistono gruppi localizzati di cellule contigue che presentano lo stesso tipo di differenziazione. Questo induce a pensare che, una volta stabilitosi un certo tipo di differenziazione nella cellula progenitrice, questo viene trasmesso fedelmente alle cellule figlie. È ancora discusso l'intervento di un altro tipo di cellule, completamente diverso dai linfociti, cioè i macrofagi. Questi si pensa intervengano ai primi stadi della risposta anticorpale, nel portare alle cellule immunocompetenti l'antigene o i determinanti antigenici dell'antigene da essi precedentemente fagocitati ed in qualche modo elaborati.

Diversità degli anticorpi

Mentre lo studio dei tratti con limitata variabilità permette di definire il numero minimo di geni strutturali V presenti nel genoma di ogni specie (sottogruppi), quando si prendono in considerazione anche le regioni ipervariabili questo numero minimo non sembra sufficiente a codificare per tutte le sequenze note, che d'altronde rappresentano un campione limitato del repertorio complessivo. Perciò, prima di discutere le teorie proposte per spiegare l'origine della diversità degli anticorpi, esamineremo quale sia il numero di anticorpi che un individuo può e deve sintetizzare per fare fronte e sopravvivere ai vari stimoli antigenici; inoltre esamineremo i dati sperimentali sulla trasmissione genetica delle specificità idiotipiche, che, sfruttando condizioni particolarmente favorevoli, permettono di fare luce su di una situazione altrimenti tanto complessa.

1. *Estensione della diversità degli anticorpi.* - Diversi tipi di osservazione di ordine teorico e sperimentale stanno ad indicare che il numero di diversi anticorpi che l'organismo è in grado di produrre deve essere elevatissimo. I classici studi di K. Landsteiner sulla specificità delle reazioni sierologiche, confermati ed estesi in seguito da numerose altre osservazioni, dimostrano che la risposta immune è altamente specifica. Inoltre, in risposta ad un antigene relativamente semplice, l'organismo produce una varietà di famiglie di anticorpi diversi tra loro per quanto riguarda sia la regione C, sia soprattutto la sequenza primaria delle regioni V.

D'altra parte la dimostrazione dell'esistenza di reazioni crociate porta a ridurre questa prima previsione. Ad es.

alcune proteine mielomatose che si combinano con l' ϵ -DNP-L-lisina con un'affinità di ca. 1×10^{-7} reagiscono anche con il metadione sia pure con un'affinità 15 volte inferiore e più debolmente ancora ($K = 2-5 \times 10^{-4}$) con la caffeina e la riboflavina. Queste reazioni crociate sembrano interessare lo stesso sito combinatorio della molecola in quanto le varie sostanze sopradette sono in grado, quando siano aggiunte in opportune concentrazioni al miscuglio anticorpo- ϵ -DNP-L-lisina, di sostituirsi all'antigene nel sito attivo.

Al momento non è possibile stabilire in quale proporzione questa multispecificità, caratterizzata finemente per poche proteine mielomatose, sia attribuito di tutte le Ig immuni. Per questi motivi la stima del numero di diversi anticorpi che l'organismo può sintetizzare è molto imprecisa. Nella letteratura si riscontrano stime che vanno da 10^4 sino a 10^6 , sebbene si possa accettare una stima intermedia di 10^4-10^5 molecole di Ig.

Qualunque valore si voglia accettare per il repertorio degli anticorpi, intervengono ulteriori incertezze nel derivare da questo la dimensione reale del repertorio delle regioni V. In via teorica il numero minimo di regioni V si può calcolare assumendo: 1) che V_H e V_L contribuiscano in eguale misura alla specificità del sito combinatorio; 2) che tutte le combinazioni siano possibili ed equiprobabili. Chiamando P il numero di geni V_H e Q il numero di geni V_L e PQ il numero delle combinazioni, il numero minimo di geni V sarà $2\sqrt{PQ}$; per es. ca. 6000 regioni V saranno sufficienti per 10^5 anticorpi diversi. In realtà è noto da dati sperimentali che alcune combinazioni V_H-V_L sono favorite rispetto ad altre; perciò il repertorio V_H e V_L , necessario per produrre $P \cdot Q$ anticorpi, sarà superiore a P e Q, forse superiore a $10^4 \times 10^5$ anticorpi.

2. *Specificità idiotipiche cross-reagenti.* - Per meglio valutare l'estensione della variabilità, sono di particolare interesse gli studi immunologici e strutturali sulla specificità idiotipica delle popolazioni anticorpali relativamente omogenee che vengono prodotte contro determinati antigeni. I dati sono stati ottenuti soprattutto in ceppi puri di topo, che offrono il vantaggio di avere un patrimonio genetico definito e costante. Sorprendentemente però alcuni risultati dello stesso genere interessano anche specie geneticamente eterogenee come l'uomo e il coniglio.

Nell'uomo i dati più significativi riguardano le *crioagglutinine*, anticorpi della classe IgM diretti contro l'antigene eritrocitario I, che agglutinano a freddo i globuli rossi, e gli autoanticorpi IgM anti-IgG, presenti nel siero di alcuni pazienti affetti da *crioglobulinemia*. Esamineremo solo i dati relativi a quest'ultima casistica. Immunizzando conigli con le crioglobuline IgM anti-IgG isolate dal siero di diversi pazienti, e procedendo agli opportuni assorbimenti, si ottengono eteroantisieri che, contrariamente alla regola generale delle specificità idiotipiche, reagiscono non solo con gli anticorpi del donatore specifico, ma anche con quelli di altri pazienti. In base alla presenza di queste reazioni crociate è stato possibile suddividere le crioglobuline di vari individui in due gruppi antigenicamente distinti, denominati Po e Wa. Le basi molecolari di queste reazioni crociate nell'ambito di ogni gruppo risultano evidenti dalla struttura primaria delle corrispondenti regioni V_H e V_L . Due proteine del gruppo Po hanno sequenze praticamente identiche nelle quattro regioni ipervariabili: sono presenti solo 3 sostituzioni aminoacidiche su 41 posizioni. I rimanenti tratti della sequenza aminoacidica presentano un'omologia dello stesso grado di quella osservata con

qualunque altra V_H dello stesso sottogruppo, indipendentemente dalla specificità. Le sequenze V_L invece non presentano particolari omologie, e anzi appartengono a diversi sottogruppi V_k . Le informazioni sugli anticorpi del gruppo Wa sono più limitate. Le catene L sono in tutti i casi di tipo k, e appartengono al sottogruppo V_{kIII} ; le sequenze aminoacidiche risultano identiche nei primi 40 residui, ad eccezione della posizione 22 che precede il primo tratto ipervariabile; non si hanno dati sulle regioni V_H anche se risulta che appartengono tutte al V_{HIII} .

In ceppi puri di topo gli studi sulla specificità idiopica di popolazioni di Ig omogenee hanno in gran parte confermato ed esteso i risultati ottenuti sull'uomo. Per es., Cohn e Potter avevano riscontrato nel ceppo BALB/c una proteina mielomatosa della classe IgA con attività anticorpo-specifica verso componenti della capsula del pneumococco. Gli anticorpi anti-idiotipo, ottenuti immunizzando altri ceppi con questa proteina, reagivano specificamente, oltre che con l'immunogeno, anche con un'unica proteina mielomatosa dello stesso ceppo, su 160 saggi; fatto significativo, quest'unica proteina cross-reagente aveva anch'essa un'attività anticorpale contro lo stesso antigene. Successivamente gli stessi reagenti anti-idiotipo sono stati cimentati anche con sieri di topi normali, e sieri di animali, iperimmunizzati con il pneumococco, appartenenti al ceppo BALB/c e a ceppi diversi. Sugli anticorpi anti-pneumococco dei topi BALB/c è stata riscontrata una specificità idiopica simile a quella delle proteine mielomatose, a cui è stato dato il nome di T15. La reazione invece è risultata negativa sia sui sieri di animali BALB/c non immunizzati, sia sui sieri normali e iperimmuni di ceppi diversi. Anche in questo caso la comune specificità idiopica trova la sua spiegazione a livello strutturale: Ig con stesso idiotipo hanno sequenza identica, almeno nei tratti studiati, cioè nei primi 36 residui sia della regione V_H che della regione V_L .

Analoghi risultati sono stati ottenuti studiando nel ceppo A/J la specificità idiopica di anticorpi anti-polisaccaridi dello streptococco di gruppo A (specificità A5A), e di anticorpi anti-p-azofenil arsonato (Ar, specificità idiopica ARS). Il quadro generale emerso da questi studi è che un dato siero anti-idiotipo, per es. anti-A5A, riconosce molecole anticorpali con specificità antistreptococco nella maggior parte degli animali del ceppo A/J o di ceppi geneticamente simili: la reazione è del tutto negativa quando l'anticorpo è cimentato con altri sieri iperimmuni antistreptococco prodotti in ceppi diversi. Naturalmente, prima dell'immunizzazione, sono negativi anche animali del ceppo A/J, dotati di capacità potenziale di produrre Ig con il caratteristico idiotipo.

In questi rari casi in cui una specificità idiopica è comune ad individui geneticamente simili, essa può essere impiegata in studi formali come un vero e proprio marcatore genetico delle regioni V, analogamente a quanto fatto con i marcatori allotipici della regione C. In diversi casi questo marcatore V viene trasmesso come un carattere monofattoriale, autosomico, codominante, che è strettamente associato con i marcatori allotipici della regione C_H . Una possibile interpretazione di questo polimorfismo è che i due ceppi, A/J e BALB/c, abbiano due diversi repertori di geni V_H , che controllano direttamente le rispettive specificità idiopiche. Un'altra possibile interpretazione è che i due ceppi abbiano in realtà repertori V_H simili, ma che un gene regolatore determini l'espressione di geni V diversi. Altre specificità idiopiche cross-reagenti segregano indipendentemente dal supergene H, suggerendo l'esistenza di geni regolatori localizzati su altri cromosomi. In un caso una spe-

cificità idiopica è stata dimostrata associata con il supergene λ , come era da attendersi in base alla localizzazione di determinanti idiopici sia su V_H che su V_L .

Per dare una corretta interpretazione a questi dati occorre sottolineare che essi riguardano esclusivamente un limitato numero di specificità anticorpali, e sembrano appannaggio di particolari linee pure di topo. Anche negli stessi sistemi appena descritti una data specificità idiopica presenta un'ampia variabilità di espressione nell'ambito di individui dello stesso ceppo. La specificità A5A è presente nel ceppo A/J solo su una parte degli anticorpi antistreptococco, che in diversi animali può variare dal 50% al 10%; il rimanente è rappresentato da anticorpi con specificità idiopiche diverse. Quindi il ceppo A/J ha la capacità potenziale di produrre tutta una serie di anticorpi antistreptococco, ognuno con un diverso idiotipo. Questo è confermato anche dal fenomeno della cosiddetta « soppressione idiopica »: quando animali del ceppo A5A vengono trattati, alla nascita o nella vita intrauterina, con sieri anti-A5A, e successivamente immunizzati con lo streptococco, si osserva una risposta umorale della stessa intensità di quella che si manifesta nei topi di controllo, ma del tutto priva di molecole con la specificità A5A.

Questo dimostra che il repertorio degli anticorpi antistreptococco posseduto dal ceppo A/J, è molto più esteso di quanto si pensasse inizialmente; la prevalenza del clone A5A positivo in condizioni normali rappresenta il risultato di fattori epigenetici di regolazione.

Per questi stessi motivi è ancora più difficile tra individui geneticamente diversi confrontare quali siano le reali differenze tra i rispettivi repertori V potenziali giudicando solo le popolazioni anticorpali prodotte in seguito allo stimolo antigenico. Non stupisce che, a parte i rari esempi di idiotipi cross-reagenti già descritti, in generale in tutte le specie studiate i vari individui, immunizzati con lo stesso antigene, producano anticorpi con diverso idiotipo. Per es., nell'uomo la specificità idiopica delle isoagglutinine anti-A di un individuo non ha dato reazioni crociate con gli anticorpi anti-A di altri 30 individui. Analogamente nel coniglio è stata studiata la specificità idiopica di anticorpi anti-Salmonella e anti-Proteus vulgaris; nessuno dei numerosi conigli analizzati presentava anticorpi con idiotipo comune ad alcun altro individuo.

3. *Teorie sul controllo genetico della diversità degli anticorpi.* - L'estensione del repertorio anticorpale dell'organismo rappresenta un punto di partenza necessario per valutare l'estensione del corrispondente repertorio di geni V. Infatti in ogni clone di cellule immunocompetenti sono espresse una sequenza V_H e una V_L , e pertanto devono esistere due sequenze corrispondenti a livello del DNA. Sembra perciò ovvio ammettere che nell'intero organismo esista un repertorio di « geni V » con la stessa estensione delle sequenze aminoacidiche V. Non è però nota l'origine di questo elevatissimo numero di geni presenti nelle cellule somatiche dell'individuo adulto. Al riguardo sono state formulate due teorie (fig. 5).

Secondo la cosiddetta « teoria della linea germinale », l'intero repertorio di geni V sarebbe presente nello zigote, e verrebbe trasmesso a tutte le cellule dell'organismo in tante copie identiche. Secondo questa teoria i diversi cloni di cellule immunocompetenti possiederebbero l'informazione genetica per l'intero repertorio V, e si distinguerebbero tra loro solo per l'espressione selettiva di un gene V_H e di uno V_L , determinata all'inizio della differenziazione e trasmessa fedelmente a tutte le cellule dello stesso clone.

Secondo la cosiddetta « teoria della mutazione soma-

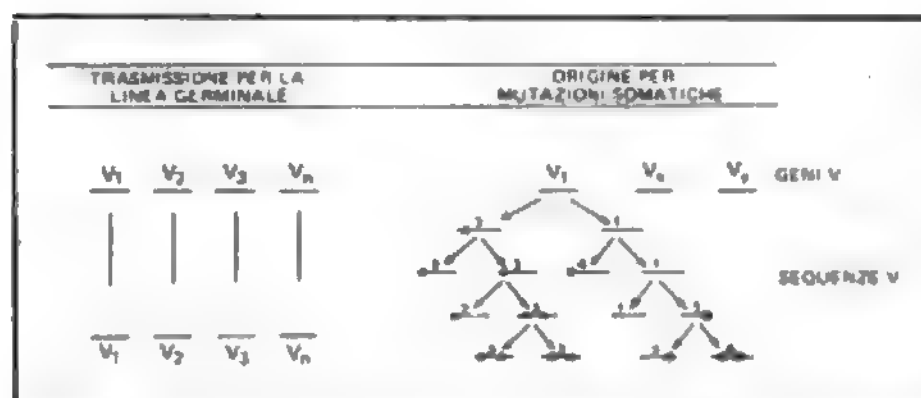


Fig. 5. Rappresentazione schematica delle teorie sull'origine della diversità degli anticorpi. Secondo la teoria della linea germinale, il repertorio di sequenze V dell'organismo corrisponde ad un repertorio di geni V delle stesse dimensioni, trasmesso ereditariamente e originato nel corso della filogenesi. Secondo la teoria delle mutazioni somatiche, il numero di geni V trasmesso ereditariamente è più limitato, e dà origine al repertorio delle sequenze attraverso una serie di mutazioni nel corso dell'ontogenesi. (Da Carbonara e De Marchi, 1978).

tica», il repertorio di geni V trasmesso ereditariamente dalle cellule della linea germinale allo zigote, e presente in tutte le cellule somatiche, sarebbe più limitato, e la diversità degli anticorpi si originerebbe in gran parte durante l'ontogenesi per eventi di mutazione somatica.

Recentemente è stata proposta una nuova ipotesi sul controllo genetico della regione V (Capra, Kindt, Kabat e Wu). I dati sperimentali sui quali la teoria è basata riguardano essenzialmente la presenza di sequenze ipervariabili identiche su diverse regioni V, anche appartenenti a diversi sottogruppi. La teoria proposta da Capra e Kindt suggerisce che le regioni V a limitata variabilità siano codificate da un numero ristretto di geni sulla linea germinale, probabilmente uno per sottogruppo, mentre le regioni ipervariabili sarebbero codificate da brevi sequenze nucleotidiche, che verrebbero inserite nell'uno o nell'altro dei geni V, attraverso meccanismi di traslocazione, di inserzione episomica o di ricombinazione.

Secondo Kabat e Wu, le 4 regioni relativamente costanti interposte alle regioni ipervariabili sarebbero codificate da singoli «minigeni» presenti nella linea germinale, i quali, ricombinandosi per formare il gene per l'intera regione V, darebbero origine, nella sede delle ricombinazioni, alle sequenze ipervariabili.

Da quando le varie teorie sono state proposte, i numerosi tentativi di dimostrarne sperimentalmente la validità non hanno portato a conclusioni definitive.

Si ritiene attualmente che il problema del numero di geni strutturali V presenti nel genoma non possa trovare una risposta definitiva dalla semplice analisi delle sequenze aminoacidiche di regioni V. Una maniera con la quale si tenta di ottenere una risposta evitando i complessi problemi connessi con l'interpretazione di questi dati, è quella di analizzare direttamente gli stessi geni strutturali a livello del DNA. Questo può essere effettuato per mezzo di tecniche di ibridazione mRNA-DNA o cDNA-DNA, partendo da preparazioni purificate di RNA messaggero codificanti per catene immunoglobuliniche.

Sebbene ci siano ancora discrepanze tra diversi laboratori, sia sul piano tecnico che interpretativo, gli esperimenti effettuati hanno portato alle seguenti conclusioni, sulle quali attualmente sembra esistere un accordo:

a) i geni C sono presenti sul genoma in singole copie, e questo conferma quanto atteso in base ai dati della genetica formale;

b) per quanto concerne i geni V, contrariamente ad alcuni esperimenti iniziali, i dati più recenti indicano

per ogni sottogruppo un limitato numero di geni strutturali, che, secondo il grado di risoluzione della tecnica, può variare da 1 a 10.

In conclusione, la stima dell'estensione del repertorio V trasmesso per via germinale è ancora oggetto di notevoli discussioni. Da una parte i dati sull'ibridazione molecolare indicano un repertorio molto ridotto, corrispondente al numero dei sottogruppi, dall'altra in un numero crescente di casi il fenomeno della trasmissione ereditaria di specificità idiotipiche suggerisce l'esistenza di numerosi geni V nella linea germinale. Non è al momento facile conciliare questi dati almeno apparentemente contraddittori. In realtà essi non solo derivano da approcci sperimentali completamente diversi ed ancora in parte indiretti, ma probabilmente riguardano anche tratti diversi del genoma. Infatti la specificità idiotipica è controllata strettamente dalle regioni ipervariabili, mentre l'ibridazione del DNA sembra riconoscere l'omologia all'interno dei sottogruppi, che, come sappiamo, riguarda soprattutto le regioni a variabilità limitata. Per questo motivo la teoria del controllo genetico distinto delle regioni ipervariabili, o teoria dei «tre o più geni per una catena polipeptidica», non può essere rifiutata a priori.

In ogni caso, l'origine della diversità degli anticorpi rappresenta attualmente uno dei problemi di maggior interesse biologico generale, ed i prossimi anni promettono nuovi sviluppi, non più legati a dispute teoriche, ma a dimostrazioni sperimentali dirette, sia a livello molecolare che cellulare.

Bibliografia

- AA. vari, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1967, 32.
 AA. vari, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1976, 41.
 Burnet F. M., *The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity*, 1959, Cambridge Univ. Press.
 Carbonara A. O., De Marchi M., *Genetica delle Immunoglobuline*, 1978, Piccin Editore, Padova.
 Ceppellini R., *Atti Assoc. Genet. Ital.*, 1967, 12, 3.
 Edelman G. M., *Science*, 1973, 180, 830.
 Edelman G. M., Cunningham B. A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1969, 63, 78.
 Hood L., Talmage D., *Science*, 1970, 168, 325.
 Jerne N. K., *Eur. J. Immunol.*, 1971, 1, 1.
 Jerne N. K., *Le Scienze*, 1973, 11, 70.
 Kabat E. A., *Structural Concept in Immunology and Immunochimistry*, 1968, Holt, Rinehart & Winston, New York.
 Milstein C., Munro A. J., *Genetics of Immunoglobulins and of the Immune Response*, in Porter R. R., *Defence and Recognition*, 1973, MTP & Butterworths, London.
 Natvig J. B., Kunkel H. G., *Adv. Immunol.*, 1973, 16, 1.
 Nisonoff A., Hopper E., Spring B., *The Antibody Molecule*, 1975, Academic Press, New York.
 Ohno S., *Evolution by Gene Duplication*, 1970, Springer, Berlin.
 Poljak J., *Nature*, 1975, 256, 373.
 Porter R. R., *Science*, 1973, 180, 713.
 Putnam F. W., Florent G. et al., *Science*, 1973, 182, 287.
 Putnam F. W., *Immunoglobulins*, in Putnam F. W., *The Plasma Proteins*, III, 1977, Academic Press, New York.
 Wu T. T., Kabat E. A., *J. Exp. Med.*, 1970, 132, 211.

ANGELO CARBONARA E MARIO DE MARCHI

IMMUNOGLOBULINE IN VARIE CONDIZIONI FISILOGICHE E PATOLOGICHE

SOMMARIO

IMMUNOGLOBULINE SIERICHE col. 1559
 Generalità (col. 1559). - Metodiche per lo studio delle immunoglobuline sieriche (col. 1560). - Livelli sierici delle immunoglobuline in condizioni fisiologiche e patologiche (col. 1562). - Malattie associate a riduzione dei livelli sierici di immunoglobuline (col. 1565): Immunodeficienze. - Deficit immunoglobulinici in corso di sindrome nefrosica e di gastroenteropatie proteinodisperdenti. - Ipogammaglobulinemie da ipercataboli-

IMMUNOGLOBULINE

sma endogeno. - Malattie associate ad aumento dei livelli sierici di immunoglobuline (col. 1568): *Gammopatie policlonali*. - Malattie associate a un'esaltata sintesi di singole classi o subunità immunoglobuliniche. - *Gammopatie monoclonali*. - *Gammopatie biclonali*. - Malattie associate a un ridotto catabolismo delle immunoglobuline o di loro subunità.

IMMUNOGLOBULINE SECRETORIE col. 1573
Generalità (col. 1573). - IgA (col. 1574). - IgE (col. 1578). - IgM, IgG, IgD (col. 1578).

IMMUNOGLOBULINE DI MEMBRANA col. 1579
Aspetti biologici (col. 1580). - Metodologia per lo studio delle immunoglobuline di membrana (col. 1581). - Aspetti clinici (col. 1583): *Malattie linfoproliferative*. - *Immunodeficienze*. - *Malattie del collagene*.

IMMUNOGLOBULINE SIERICHE

Generalità

Le immunoglobuline [Ig] sieriche rappresentano il principale marker sierologico della risposta immunologica di tipo umorale. Lo studio di questo parametro fornisce, pertanto, preziose informazioni sull'efficienza del sistema B-dipendente e rappresenta un'utile indagine clinico-laboratoristica in tutte quelle situazioni in cui tale sistema venga primitivamente o secondariamente interessato. La sempre maggiore diffusione di semplici e sensibili metodiche per lo studio delle Ig ha consentito di documentare variazioni della loro concentrazione nel siero e/o delle loro caratteristiche strutturali e funzionali, in numerose condizioni fisiologiche e patologiche.

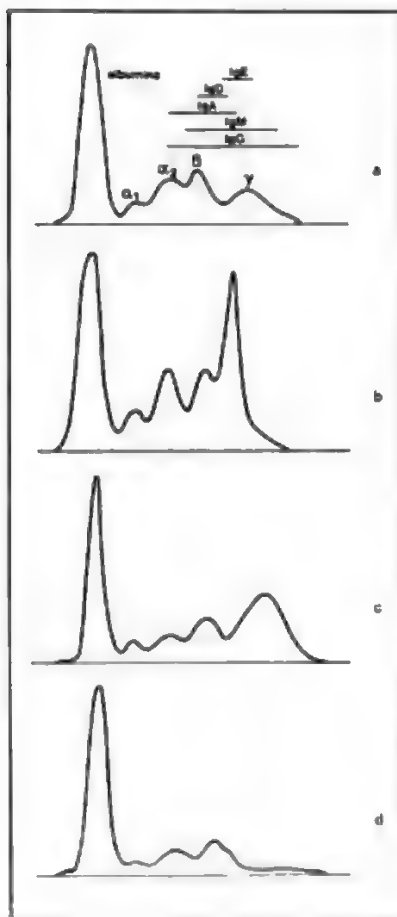
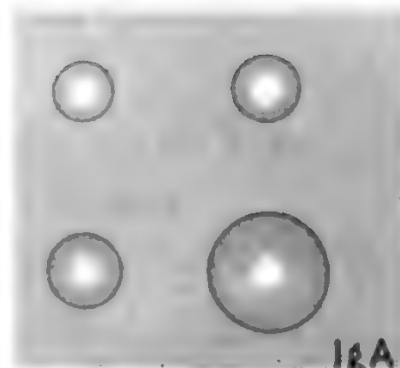


Fig. 6. Esemplificazione schematica di alcuni tracciati elettroforetici: a) tracciato elettroforetico normale. Sono anche rappresentate le zone di migrazione per le singole classi immunoglobuliniche; b) ipergammaglobulinemia monoclonale; c) ipergammaglobulinemia policlonale; d) ipergammaglobulinemia con quota albuminica normale (ridotta sintesi).

Fig. 7. Immunodiffusione radiale semplice in un caso di sindrome di Wiskott-Aldrich. Marcato aumento delle IgA sieriche (in basso, a destra) rispetto a tre concentrazioni crescenti del siero standard.



Metodiche per lo studio delle immunoglobuline sieriche

La semplice *elettroforesi* del siero su acetato di cellulosa può fornire una prima utile indicazione sulla quantità e sulle caratteristiche delle Ig sieriche e in particolare delle tre classi principali (v. *Elettroforesi*). L'analisi della quota globulinica γ può infatti mettere in evidenza riduzioni o aumenti delle Ig indicando anche, in quest'ultimo caso, il carattere monoclonale o policlonale dell'incremento della frazione immunoglobulinica (fig. 6). La presenza di una banda omogenea può essere rilevata anche in casi di ipogammaglobulinemia con restrizione della quota immunoglobulinica presente. Inoltre, nelle ipogammaglobulinemie, la presenza di una normale quota albuminica è indicativa di una situazione di ridotta sintesi immunoglobulinica, mentre la riduzione contemporanea sia delle albumine che delle gammaglobuline indirizza verso forme da eccessiva perdita o da ipercatabolismo proteico (v. sotto).

Una migliore identificazione delle singole classi immunoglobuliniche può essere ottenuta mediante l'*immuno-elettroforesi* (v.) semplice o bidimensionale che associa allo studio elettroforetico l'impiego di immunsieri specifici verso le differenti classi immunoglobuliniche o verso le catene leggere. L'immuno-elettroforesi rappresenta pertanto una metodica particolarmente utile per lo studio di quelle situazioni caratterizzate dalla presenza nel siero di componenti M (mielomi, macroglobulinemia di Waldenström, etc.).

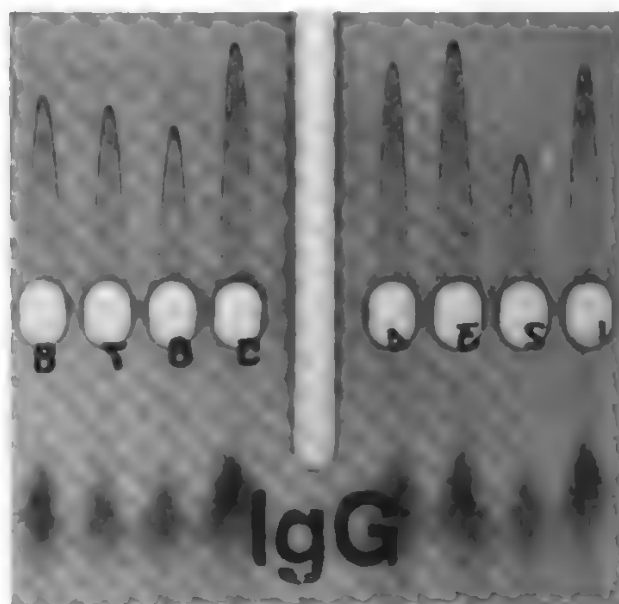
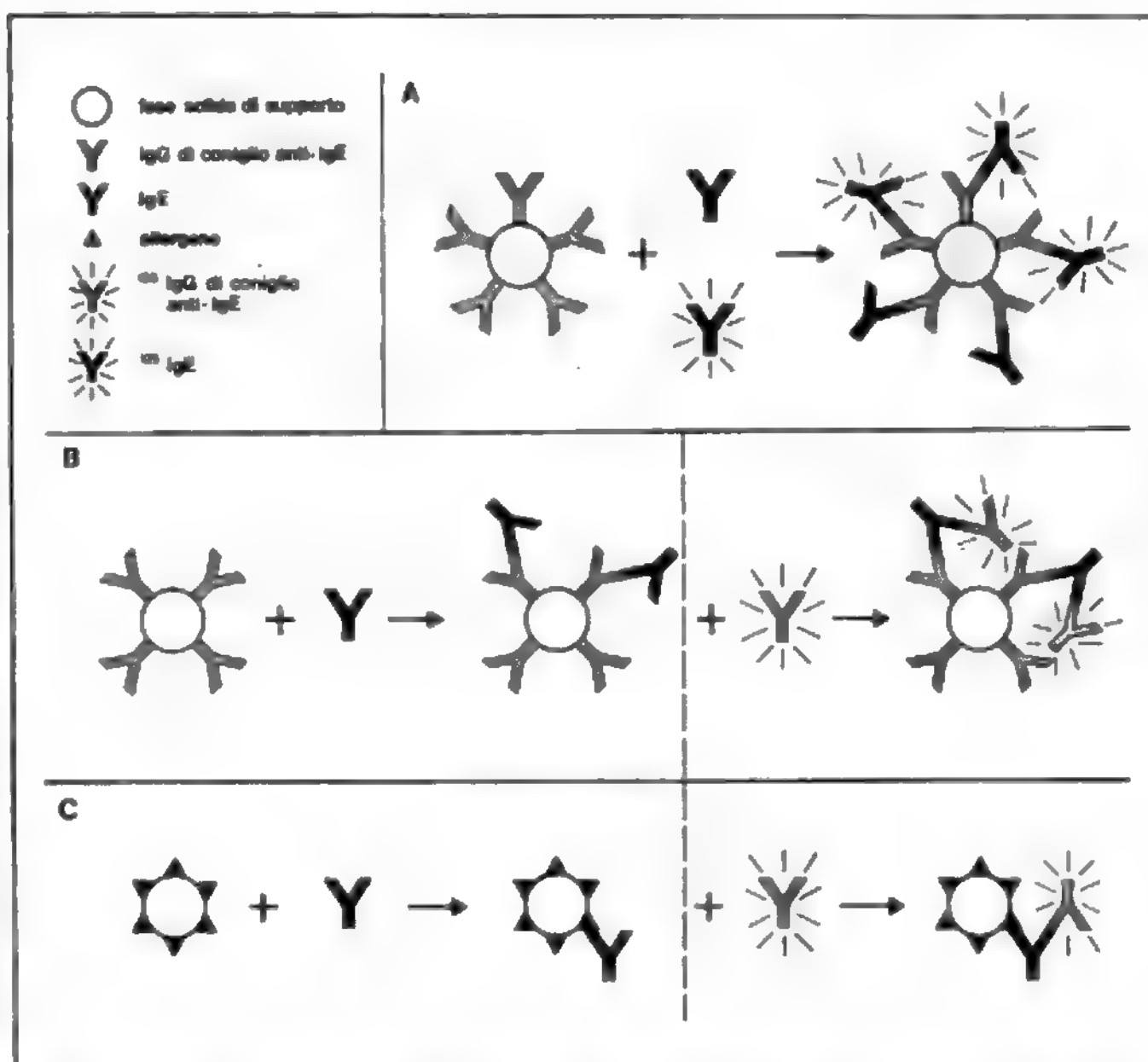


Fig. 8. Determinazione quantitativa delle IgG mediante elettroimmunodiffusione. 1-5) Campioni di sieri in esame. 6-8) Concentrazioni crescenti del siero standard. I numeri appaiono ribaltati in quanto scritti sotto la lastrina di supporto.

Fig. 9. Metodiche radioimmunologiche per lo studio delle IgE. A) RIST: la concentrazione di IgE sieriche viene desunta dalla loro capacità a competere con una quantità fissa di IgE radiomarcate nei confronti di anti-IgE legate covalentemente ad una fase solida (ad es. particelle di Sephadex). La radioattività del precipitato è in relazione inversa alla concentrazione di IgE, che viene ricavata da una curva standard costruita mediante sieri contenenti IgE a concentrazione nota. B) PRIST: anti-IgE legate covalentemente a dischi di carta vengono incubate con campioni di siero. Dopo lavaggio vengono aggiunte anti-IgE radiomarcate. La radioattività del complesso è in relazione alla concentrazione di IgE, anche in questo caso ricavata sulla base di una curva standard costruita mediante sieri contenenti IgE a titolo noto. C) RAST: il metodo consiste in un *radioimmunoassay* diretto per l'identificazione semi-quantitativa di IgE ad attività anticorpale verso specifici antigeni. Antigeni (abituamente allergeni) legati covalentemente a dischi di carta vengono posti a reagire con campioni di siero. La presenza di IgE specifiche viene svelata, dopo lavaggio, mediante l'aggiunta di anti-IgE radiomarcate. La radioattività del complesso viene riferita a quella di sieri standard contenenti IgE specifiche a concentrazione nota.



La determinazione quantitativa delle Ig può essere ottenuta con differenti metodiche, alcune di più facile esecuzione, altre tecnicamente più complesse e limitate pertanto a laboratori più qualificati.

L'*immunodiffusione radiale semplice* (v. PRECIPITAZIONE) rappresenta il metodo più semplice e diffuso per il dosaggio delle Ig sieriche, anche per la facile disponibilità in commercio di piastre già approntate (fig. 7). L'impiego di standard internazionali (WHO) consente di ridurre sensibilmente le differenze nei valori normali (tab. IV) riscontrate presso differenti laboratori, anche se sono frequenti, tra i dati riportati da A.A. diversi, variazioni fino al 30%. Per tale elevata variabilità i valori assoluti di laboratori differenti non possono essere direttamente comparati.

L'*elettroimmunodiffusione* o *rocket-elettroforesi* consente una maggiore rapidità delle reazioni di precipitazione, una più facile lettura dei risultati nonché una maggiore sensibilità e accuratezza (fig. 8).

I *metodi nefelometrici* (v. FOTOMETRIA), sebbene molto precisi e sensibili, non sono ancora ampiamente utilizzati per la determinazione delle Ig per le difficoltà tecniche che tuttora comportano ai laboratori meno attrezzati.

Le *metodiche radioimmunologiche* (v. RADIOIMMUNOLOGIA) risultano di particolare utilità per la determinazione di quelle Ig (IgE, IgD, IgA 11S) contenute nel siero in piccole quantità e per le quali l'immunodiffusione radiale non risulta sufficientemente sensibile. Tra le varie tecniche (metodica del doppio anticorpo, *radioimmunosorbent test*, etc.) sia il *Radio Immuno Sorbent Test* (RIST) che il più recente *Paper Radio Immuno Sorbent Test* (PRIST) — il cui principio è schematizzato nella fig. 9 — vengono oggi ampiamente impiegati per il dosaggio delle IgE totali.

Anche le *metodiche immunoenzimatiche* (v. IMMUNOENZIMATICI SAGGI) sono state di recente impiegate, con buoni risultati, per la determinazione quantitativa delle Ig.

Lo studio delle Ig sieriche può essere completato dalla dimostrazione della capacità da parte delle Ig di combinarsi con antigeni specifici. Tali indagini risultano di elevato interesse

biologico in quanto, indipendentemente dai livelli sierici di Ig riscontrati, forniscono preziose informazioni sulle proprietà funzionali delle molecole immunoglobuliniche.

Oltre ai comuni metodi impiegati per lo studio delle reazioni antigene anticorpo (per i quali si rimanda alle voci AGGLUTINAZIONE; IMMUNITÀ; IMMUNOENZIMATICI SAGGI; IMMUNOFLUORESCENZA; PRECIPITAZIONE), un particolare accenno merita in questa sede il RAST (fig. 9) per la sua sempre maggiore utilizzazione per l'identificazione di IgE ad attività specifica verso sostanze allergeniche.

Le metodiche rivolte all'isolamento e alla caratterizzazione di singole frazioni immunoglobuliniche, lo studio di particolari proprietà fisicochimiche delle Ig (ad es. crioglobuline (v.)), l'impiego di Ig marcate per indagini sul metabolismo immunoglobulinico, lo studio della risposta anticorpale in seguito ad opportuni stimoli antigenici (ad es. ϕ X174, vaccini, etc.) rappresentano indagini di particolare interesse per un accurato studio delle Ig; poiché tuttavia la loro attuazione appare limitata a laboratori specializzati e/o a particolari finalità clinico-sperimentali, si rinvia per una loro estesa trattazione alle opere di Hudson e Hay 1976, Thompson 1977, Waldmann e Strober 1977, Wells 1978.

Livelli sierici delle immunoglobuline in condizioni fisiologiche e patologiche

I livelli sierici di Ig riscontrabili in *individui sani* (tab. IV) presentano una spiccata variabilità in relazione sia a fattori di ordine individuale (fattori genetici, età, sesso, gruppo etnico, etc.) che di ordine ambientale (fattori geografici, situazione igienica, etc.).

Tra i *fattori individuali* particolare rilievo riveste l'età. Nel neonato la quota immunoglobulinica presente è di origine materna ed è rappresentata prevalentemente da IgG, le uniche Ig in grado di attraversare la placenta. Successivamente le IgG di origine transplacentare decrescono gradualmente sostituite pressoché completa-

IMMUNOGLOBULINE

TAB. IV. CONCENTRAZIONE MEDIA \pm DS (E RANGE) DELLE IMMUNOGLOBULINE SIERICHE IN SOGGETTI NORMALI

IgG (mg/100ml)	IgA (mg/100ml)	IgM (mg/100ml)	IgD (mg/100ml)	IgE (ng/ml)
1158 \pm 305*	200 \pm 61*	99 \pm 27*	2,3**	248***
(800 - 1600)	(140 - 420)	(50 - 190)	(0,3 - 40)	(5 - 1000)

* Stiehm e Fudenberg, 1966; ** Rowe e coll., 1968.

*** Johansson, 1967 (1U. = 2,2 ng, Nyc, 1976).

TAB. V. CONCENTRAZIONE MEDIA DELLE IMMUNOGLOBULINE SIERICHE A DIFFERENTI ETÀ

Età	IgG *	IgA *	IgM *	IgD **	IgE ***
	(mg/100ml)	(mg/100 ml)	(mg/100 ml)	(mg/100 ml)	(ng/ml)
neonatale	1031	11	2	↑	33
1 - 3 mesi	430	30	21	↑	60
4 - 6 mesi	427	43	28	↑	72
7 - 12 mesi	661	54	37	↑	90
13 - 24 mesi	762	58	50	0,3-40	—
3 - 5 anni	929	56	93	0,3-40	180
6 - 8 anni	923	65	124	↓	—
9 - 11 anni	1124	79	131	↓	—
12 - 16 anni	946	59	148	↓	—
adulta	1158	99	200	↓	248

* Stiehm e Fudenberg, 1966; ** Rowe *et al.*, 1968;

*** Berg e Johansson, 1969; Johansson, 1967.

mente, intorno al 5° mese, da Ig attivamente sintetizzate.

Al primo anno di vita, la quota immunoglobulinica rappresenta ca. il 50% di quella dell'adulto. Negli anni successivi si assiste ad un graduale aumento con il raggiungimento dei valori «normali» solo dopo i 16 anni (tab. V). Nell'anziano sono stati da alcuni descritti valori immunoglobulinici significativamente più elevati che nell'adulto.

Anche l'influenza dei *fattori ambientali* sui livelli sierici di Ig dipende essenzialmente dalla differente frequenza e intensità di stimolazioni antigeniche. Va rilevato che la modalità e il tipo di stimolo antigenico condiziona anche la classe immunoglobulinica interessata nella risposta: la risposta primaria è abitualmente di tipo IgM, la secondaria di tipo IgG; gli antigeni batterici danno prevalentemente luogo a risposte IgG, quelli virali a risposte IgM e IgA, quelli parassitari, pollinici, etc., a risposte IgE.

Possono essere così comprese le notevoli variazioni individuali riscontrabili in soggetti clinicamente sani ma con differenti «esperienze» immunologiche.

Variazioni della concentrazione delle Ig sieriche sono state riscontrate in numerose *situazioni patologiche*.

Da un punto di vista generale può essere rilevato come i livelli sierici di Ig risultino da un complesso equilibrio di fattori diversi.

Valori anormali di Ig possono pertanto essere riscontrati in tutte quelle condizioni in cui l'alterazione di uno o più aspetti del metabolismo immunoglobulinico non venga compensato dagli altri fattori.

In particolare, una riduzione delle Ig sieriche può verificarsi per una diminuita sintesi, per un ipercatabolismo, o per un'eccessiva perdita, mentre un aumento delle Ig può essere causato da un'aumentata sintesi o da un ridotto catabolismo. Sia la riduzione che l'aumento delle Ig può essere a carico di tutte le classi, ovvero interessare una singola classe o subunità immunoglobulinica (tab. VI).

Sulla base dei criteri classificativi ricordati verranno prese in considerazione le principali condizioni morbose

TAB. VI. MALATTIE ASSOCIATE A VARIAZIONI DEI LIVELLI SIERICI DI UNA O PIÙ CLASSI IMMUNOGLOBULINICHE

Malattie associate a valori immunoglobulinici ridotti

Con interessamento di più classi immunoglobuliniche

Immunodeficienze gravi combinate
Agammaglobulinemie primitive e secondarie

Con interessamento di singole classi o subunità immunoglobuliniche

Deficit selettivi (IgA, IgM, etc.)
Disgammaglobulinemie
Atassia teleangectasia (IgA, IgE)
Sindrome di Wiskott-Aldrich (IgM)

Difetto metabolico prevalente

ridotta sintesi

Gastroenteropatie proteino-disperdenti

Sindromi nefrosiche (IgG, IgA)

eccessiva perdita

Ipoproteinemia familiare idiopatica

Distrofia miotonica (IgG)

ipercatabolismo

Malattie associate a valori immunoglobulinici aumentati

Con interessamento di più classi immunoglobuliniche

Gammopatie policlonali (epatopatie, malattie del tessuto connettivo, infezioni croniche etc.)

Con interessamento di singole classi o subunità immunoglobuliniche

Gammopatie monoclonali (mieloma, macroglobulinemia di Waldenström, etc.)
Infezioni virali acute (IgM)
Allergopatie (IgE)
Parassitosi (IgE, IgM)

esaltata sintesi

Nefropatie (catene leggere, β 2-microglobuline)

ridotto catabolismo

in cui la determinazione dei livelli sierici di Ig può rivelare maggiore significato clinico.

Malattie associate a riduzione dei livelli sierici di immunoglobuline

Immunodeficienze

Il riscontro di valori di IgG inferiori ai 200 mg/100 ml e di IgA e IgM inferiori ai 25 mg/100 ml in presenza di una normale quota di albumina può essere considerato indicativo, in soggetti al di sopra dei 6 anni, di una condizione di immunodeficienza. Nei bambini di età inferiore ai 6 anni, in relazione ai bassi valori fisiologici di Ig, devono essere considerati significativi solo livelli di IgG inferiori a 100 mg/100 ml e di IgA e IgM inferiori ai 5-10 mg/100 ml (Horowitz e Hong, 1977). Anche le IgD e le IgE risultano, in questi casi, abitualmente ridotte, anche se valori normali, o anche particolarmente elevati, possono esser riscontrati in singoli pazienti (Buckley e Fiscus, 1975).

I deficit immunoglobulinici globali rappresentano una condizione comune a varie immunodeficienze (v.). Nelle immunodeficienze gravi combinate, dovute ad un difetto della cellula staminale e nelle agammaglobulinemie associate a timoma, l'assenza pressoché completa di Ig circolanti si accompagna ad un deficit anche della linea cellulare T. Nelle forme di agammaglobulinemia legata al sesso (malattia di Bruton) il difetto interessa prevalentemente le cellule pre-B e, pertanto, mentre i livelli sierici di Ig sono fortemente ridotti, il numero e la funzione dei linfociti T non appaiono alterati. L'ipogammaglobulinemia comune variabile e le forme di ipogammaglobulinemie secondarie (a neoplasie, a infezioni, a trattamenti immunosoppressori, etc.) riconoscono in genere, quale motivo patogenetico, un'incapacità delle cellule B a proliferare e a trasformarsi in plasmacellule produttrici di Ig. In questi casi, l'esordio è più tardivo e il deficit immunoglobulinico meno grave e variabile da soggetto a soggetto e, nello stesso soggetto, in relazione a diverse fasi temporali della malattia.

Indipendentemente dalle caratteristiche patogenetiche e cliniche peculiari delle varie forme di ipo- e agammaglobulinemia, per le quali si rinvia alla voce IMMUNODEFICIENZE, esistono alcuni aspetti comuni a tutte queste affezioni.

La riduzione dei valori di Ig sieriche, infatti, può essere in ogni caso attribuita ad una loro ridotta sintesi, mentre il catabolismo risulta normale per le IgA, IgM, IgD e IgE e addirittura ridotto nel caso delle IgG. Va rilevato, tuttavia, che alla riduzione della sintesi immunoglobulinica può talora associarsi un aumento della perdita di Ig a livello gastroenterico, secondario ai frequenti episodi diarroici spesso presenti in tali pazienti.

Sul piano clinico, il quadro è dominato da processi infettivi (a carico soprattutto dell'apparato respiratorio e digerente) particolarmente gravi, e spesso precocemente letali, nelle forme di immunodeficienze gravi combinate e di malattia di Bruton. È inoltre presente una maggiore tendenza ai fenomeni autoimmunitari e alle neoplasie, specie quelle del sistema linfatico.

Anche nei deficit di singole classi immunoglobuliniche il difetto prevalente è rappresentato da una ridotta sintesi immunoglobulinica per un insufficiente sviluppo di alcune classi cellulari B o per una loro incapacità di completare la loro differenziazione in plasmacellule produttrici di Ig di una determinata classe. Il catabolismo della classe immunoglobulinica carente risulta infatti abitualmente normale, tranne rari casi in cui il tempo di

sopravvivenza è ridotto per la presenza di anticorpi diretti verso la classe mancante.

L'assenza o la marcata riduzione di IgA rappresenta il tipo più frequente di deficit di singole classi immunoglobuliniche; il difetto può manifestarsi sia isolato (deficit selettivo), sia in associazione ad una compromissione del sistema T (candidiasi) e spesso ad un deficit di IgE, come nell'atassia teleangectasia (v. IMMUNODEFICIENZE; v. anche sotto: immunoglobuline secretorie).

Il deficit selettivo di IgM è presente in ca. 1 caso su 1000, talora in forma asintomatica, talora associato a infezioni, splenomegalia, malattie gastrointestinali, manifestazioni allergiche, fenomeni autoimmunitari. Le forme primarie sono tuttavia rare, mentre più frequenti sono i casi secondari ad altre malattie soprattutto neoplastiche.

Una riduzione della sintesi di IgM è anche presente nelle sindromi di Wiskott-Aldrich.

Un deficit selettivo di IgE, definito da Polmar sulla base di livelli sierici inferiori alle 7,5 U./ml, in assenza di altre anomalie immunologiche, costituisce un'evenienza di dubbio significato nosografico e clinico.

Valori ridotti di IgE sono stati tuttavia riportati in corso di infezioni bronchiali con bronchiectasie, di sarcoidosi polmonare e di uremia. Talora il difetto di IgE si accompagna, come nell'atassia teleangectasia, a deficit di IgA e del sistema T.

Una deficienza isolata delle IgG non è stata finora sufficientemente documentata, anche se sono stati riportati difetti delle sue sottoclassi sia in corso di agammaglobulinemia sia isolati. In relazione alle differenti caratteristiche delle sottoclassi IgG 1, IgG 2, IgG 3, e IgG 4 (tab. VII) è possibile prospettare che gli squilibri nella distribuzione delle IgG nelle sue sottoclassi possano rivestire un significato clinico maggiore di quanto sia oggi dimostrato. Lo studio dei difetti delle sottoclassi IgG, indicato nei casi di sospetto deficit II con Ig normali ma con restrizione, all'immunoelettroforesi, delle IgG, risulta tuttavia di scarsa praticabilità per la necessità di ricorrere a sieri immuni specifici particolarmente purificati (cfr. Morell e coll., 1977).

Non è noto alcun caso di deficit isolato di IgD associato a particolari manifestazioni cliniche.

Accanto alle forme di deficit selettivo esistono casi di immunodeficienza con interessamento di due classi immunoglobuliniche.

La condizione più frequente al riguardo è rappresentata dalla diminuzione delle IgG e delle IgA (disgamma-

TAB. VII. CONCENTRAZIONI SIERICHE E PROPRIETÀ BIOLOGICHE DELLE SOTTOCLASSI DELLE IgG

(da Mörell, Skvaril e Barandum, 1976)

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Concentrazione sierica (mg/100 ml). Siero di riferimento WHO pool 67/97	510	250	55	35
Passaggio transplacentare	+	+	+	+
Attivazione del complemento (via classica)	+	(+)	+	—
Aderenza a cellule fagocitarie	+	—	+	—
Attività cutisensibilizzante (anafilassi cutanea passiva)	+	—	+	+
Reazione con la proteina A stafilococcica	+	+	—	+

globulinemia tipo I); in questi casi è frequente il riscontro di valori particolarmente elevati di IgM a volte reali, a volte solo apparenti per la presenza di IgM 7S più facilmente diffusibili in immunodiffusione radiale.

Relativamente frequente è anche il riscontro di deficit di IgA e IgM, con IgG normali o aumentate con carattere monoclonale; spesso coesiste deficit T.

Deficit immunoglobulinici in corso di sindrome nefrosica e di gastroenteropatie proteinodisperdenti

La caratteristica comune a tali forme di deficit immunoglobulinico, dovuto ad un'eccessiva perdita di Ig con gli apparati urinario e digerente, è rappresentata dalla concomitante costante riduzione dell'albumina e della transferrina e dalla riduzione del tempo di sopravvivenza delle Ig.

Nelle *sindromi nefrosiche* il difetto interessa principalmente le IgG e le IgA mentre le IgM, a causa del loro maggior p. m., vengono in gran parte ritenute dal glomerulo e sono presenti nel siero in quantità pressoché normale.

Nelle *gastroenteropatie proteinodisperdenti* (v.) la perdita è meno selettiva e tutte le classi immunoglobuliniche risultano ridotte, in misura maggiore le IgG, IgA, e IgM (con valori di ca. il 50% del normale), meno le IgD e le IgE (talora solo ai livelli inferiori della norma o pressoché normali).

A differenza di quanto avviene nelle immunodeficienze, sia nelle sindromi nefrosiche che nelle gastroenteropatie proteinodisperdenti la riduzione delle Ig sieriche non è causa di una significativa maggiore incidenza di processi infettivi, in quanto la capacità di rispondere agli stimoli antigenici risulta inalterata. La maggiore suscettibilità alle infezioni, che talora si osserva in tali condizioni, deve essere pertanto più probabilmente riferita al deficit delle popolazioni linfocitarie, prevalentemente T, prodotto dall'eventuale terapia immunosoppressoria nelle sindromi nefrosiche o dalla cospicua perdita di linfociti in alcune gastroenteropatie proteinodisperdenti (ad es. linfangectasia intestinale).

Ipogammaglobulinemie da ipercatabolismo endogeno

Condizioni di ipogammaglobulinemia possono anche derivare da un accelerato catabolismo proteico a carico di tutte le classi immunoglobuliniche ovvero di singole classi o sottoclassi.

L'*ipoproteinemia idiopatica familiare*, descritta da Waldmann nel 1968 in due membri di una stessa famiglia, rappresenta una rara sindrome clinica caratterizzata da aumentata suscettibilità alle infezioni, anomalie ossee, disturbi del metabolismo glicidico, lipidico e proteico. In tale affezione può essere dimostrata l'esistenza di una ridotta sopravvivenza di tutte le classi immunoglobuliniche in assenza di perdite con le urine o attraverso il tratto gastroenterico. Poiché la sintesi immunoglobulinica è esaltata, solo le IgG sieriche risultano tuttavia significativamente ridotte.

Un analogo ipercatabolismo a carico di tutte le classi immunoglobuliniche è stato descritto nella sindrome di Wiskott-Aldrich. In questo caso, tuttavia, solo le IgM, la cui sintesi è ridotta, presentano bassi valori sierici, mentre i livelli di IgA e IgE risultano addirittura aumentati.

Tra le forme di ipogammaglobulinemia dovuta a ipercatabolismo di singole classi o sottoclassi immunoglobuliniche, un cenno meritano i deficit di IgG in corso di distrofia miotonica e di alcuni casi di malattie del collagene.

Un accelerato catabolismo proteico a carico di singole classi (IgA) e sottoclassi (IgG 1,2 e 4) è stato osservato in seguito a terapia con gammaglobuline in soggetti con deficit selettivi, dovuto a formazione di anticorpi nei confronti della classe o sottoclasse carente. Poiché tali anticorpi, oltre a peggiorare il deficit di Ig preesistente, si rendono talvolta responsabili di gravi reazioni anafilattoidi, l'impiego di tale pratica terapeutica deve essere attuato con particolare cautela nei casi di deficit selettivi totali e appare controindicato, in particolare, nei gravi deficit di IgA.

Malattie associate ad aumento dei livelli sierici di immunoglobuline

Gammopatie policlonali

Le gammopatie policlonali sono caratterizzate da un aumento «a banda larga» delle γ -globuline per un'esaltata sintesi di più classi immunoglobuliniche.

Nel gruppo delle gammopatie policlonali vengono abitualmente inserite numerose malattie del collagene, alcune epatopatie, vari processi infettivi a carattere prevalentemente cronico, etc. (tab. VIII).

Va rilevato, tuttavia, che in molte di tali affezioni il comportamento delle Ig può risultare variabile da caso a caso e, pertanto, difficilmente si presta ad una rigida schematizzazione. Nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide, ad es., accanto alle forme con un aumento dei livelli sierici di Ig esistono forme in cui l'aumento della sintesi immunoglobulinica viene bilanciato dall'ipercatabolismo (v. sopra), per cui i livelli sierici di Ig risultano normali; inoltre, è stato ricordato come le manifestazioni autoimmunitarie siano particolarmente frequenti in corso di immunodeficienze, con la conseguente possibilità di casi di lupus eritematoso sistemico e di artrite reumatoide con bassi livelli di Ig.

In alcune circostanze, peraltro, proprio il differente quadro immunoglobulinico ha consentito speculazioni di notevole interesse diagnostico e prognostico. È stato prospettato, ad es., che nella sclerodermia gli elevati valori di IgG rappresentino un indice prognostico particolarmente sfavorevole; che il marcato aumento delle IgG rappresenti nel decorso dell'epatite virale un indice ancor più indicativo delle transaminasi per un'evoluzione verso forme croniche attive; che l'aumento prevalente delle IgG, delle IgA e delle IgM possa rappresentare un *marker* sierologico caratteristico, rispettivamente, dell'epatite cronica attiva, della cirrosi epatica e della cirrosi biliare primitiva.

Malattie associate a un'esaltata sintesi di singole classi o subunità immunoglobuliniche

Nella tab. IX è riportato l'elenco di alcune condizioni cliniche associate ad un'esaltata sintesi di singole classi o subunità immunoglobuliniche con conseguente selettivo aumento della loro concentrazione sierica.

Le IgG rappresentano la principale classe interessata dalla proliferazione monoclonale in corso di plasmocitoma (v. sotto). Aumenti monoclonali delle IgG possono anche verificarsi in corso delle cosiddette gammopatie monoclonali benigne, condizioni caratterizzate dalla presenza nel siero di valori non eccessivamente elevati (inferiori ai 1000 mg/100 ml) di IgG monoclonali in presenza di normali livelli delle altre Ig e in assenza, o con scarse quantità, di una proteinuria di Bence Jones. Il limite tra tali situazioni e le proliferazioni monoclonali maligne appare incerto ed è pertanto necessario procedere a ripetuti controlli nel tempo dei valori dell'Ig monoclono-

TAB. VIII. VARIAZIONI DEI LIVELLI SIERICI DELLE TRE PRINCIPALI CLASSI IMMUNOGLOBULINICHE IN ALCUNI STATI PATOLOGICI ASSOCIATI A GAMMAPATIA POLICLONALE

(da Ritzman e Levin, 1967 modificata)

Malattie	IgG	IgA	IgM
Epatopatie			
epatite virale acuta	↑	N	N
cirrosi	↑	↑	N
cirrosi biliare	N	N	N
epatite « lupoides »	↑	↑	N
Malattie del collagene			
lupus eritematoso sistemico	↑	N	N
artrite reumatoide	N	↑	N
sindrome di Sjögren	N	N	N
sclerodermia	N	N	↑
Infezioni			
tubercolosi	↑	N	↑
endocardite batterica subacuta	↑	↑	↑
lebbra	↑	N	↑
tripanosomiasi	N	N	↑
malaria	↑	N	↑
malattie da miceti	N	N	N
Miscellanea			
malattia di Hodgkin	↑	↑	↑
leucemia monocitica	↑	↑	↑
fibrosi cistica	N	N	N
sarcoidosi	N	N	N

N → livelli normali
 ↓ → livelli diminuiti
 ↑, ↑↑, ↑↑↑ → lieve, moderato, marcato aumento
 ← → range

nale. L'aumento, nell'arco di alcuni mesi o di un anno, della componente M (nonché la comparsa di una franca proteinuria di Bence Jones o di una riduzione delle Ig « normali ») è indice di un'evoluzione maligna, in quanto, nei casi più favorevoli, si assiste ad una stabilizzazione o ad una progressiva regressione dei valori della globulina monoclonale.

Anche l'aumento delle IgM può essere dovuto a proliferazioni monoclonali (macroglobulinemia di Waldenström; leucemia linfatica cronica con componente M; mielomi IgM, rari; gammopatie monoclonali benigne).

Un aumento selettivo delle IgM si osserva anche nelle fasi precoci di numerose infezioni virali (epatite virale, mononucleosi infettiva, etc.) e nei soggetti con infezioni neonatali o intrauterine.

In alcune malattie (disgammaglobulinemia tipo I, atassia teleangectasia, epatopatie, collagenopatie, etc.) l'aumento delle IgM si verifica soprattutto a carico della loro quota 7S. In questi casi, poiché le IgM monomeriche sono più facilmente diffusibili, possono essere riscontrati, come già ricordato, valori falsamente elevati all'immunodiffusione radiale.

Un aumento selettivo di IgA è stato riportato in numerose malattie (tab. IX). Le IgA IIS (v. sotto: *immunoglobuline secretorie*) possono presentarsi nel siero in quantità elevata durante l'allattamento, nelle febbri di origine sconosciuta e in alcune malattie gastroenteriche (morbo celiaco, morbo di Crohn, colite ulcerosa, etc.).

Le IgE rappresentano, come è noto, la principale classe dotata di attività reaginica.

Un loro marcato aumento è caratteristico, pertanto,

di numerose condizioni morbose mediate da meccanismi immunologici di tipo I secondo Gell e Coombs, quali l'asma bronchiale e la rinopatia vasomotoria di origine allergica, la dermatite atopica, alcune forme di allergia alimentare e da farmaci, etc. (v. IMMUNOREAZIONI PATOGENE). L'incremento dei valori sierici di IgE è più marcato durante le fasi stagionali (nelle forme a carattere periodico) e durante le fasi di acuzie della malattia; si riduce invece dopo cicli prolungati di terapia iposensibilizzante, secondo alcuni dopo terapia steroidea, ma non in seguito ad altre terapie antidisreattive (disodiocromoglicato, antistaminici, etc.).

Mediante RAST (v. sopra) è possibile documentare la presenza della quota di IgE rivolta verso allergeni specifici; tale quota, secondo Gleich, sarebbe per gran parte responsabile dell'aumento delle IgE totali.

Valori di IgE decisamente superiori alla norma sono stati anche riscontrati in corso di numerose parassitosi quali l'ascaridiosi, la toxocariosi, la capillariasi, la schistosomiasi, la trichinosi, l'idatidosi. Il significato di tali reperti non è tuttora noto ed è stato al centro di numerose controversie.

La dimostrazione di un'attività anticorpale specifica nei confronti dei parassiti suggerisce una funzione protettiva delle IgE più diretta che soltanto limitata a favorire, a livello locale, il flusso di anticorpi appartenenti ad altre classi. Poiché le IgE non sono in grado di svolgere un'attività citotossica diretta, né di fissare il complemento, è suggestiva l'ipotesi prospettata da Capron di un loro intervento in fenomeni di citotossicità anticorpomediata da parte di macrofagi, neutrofili o eosinofili.

TAB. IX. CONDIZIONI CLINICHE ASSOCIATE AD UN AUMENTO DEI LIVELLI SIERICI DI SINGOLE CLASSI O SUBUNITÀ IMMUNOGLOBULINICHE

Classe o subunità immunoglobulinica	Condizione clinica
IgG	plasmocitoma; gammapatia monoclonale benigna; etc.
IgM	sindrome di Waldenström; mieloma; gammapatia monoclonale benigna; prime fasi delle infezioni virali acute (mononucleosi infettiva, epatite virale acuta, etc.); infezioni neonatali o intrauterine, etc.
IgM 7S	sindrome di Waldenström; atassia teleangectasia; immunodeficienze a iper-IgM; epatopatie; connettiviti; lebbra, etc.
IgA	mieloma; gammapatia monoclonale benigna; sindrome di Wiskott-Aldrich; atassia teleangectasia; neutropenia persistente; epatopatia alcolica; fase precoce di alcune neoplasie; trombocitopenia familiare; estensione neuropatia familiare; morbo celiaco; etc.
IgA 11S	allattamento; febbri di origine sconosciuta; malattie gastrointestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa, etc.)
IgD	gravidanza; infezioni croniche; allergopatie; aspergilliosi polmonare; malattia di Hodgkin; gammapatie monoclonali; etc.
IgE	allergopatie; parassitosi; affezioni varie non IgE-mediate (epatopatie; immunodeficienze, malattia di Hodgkin, etc.); gammapatie monoclonali; etc.
Catene leggere	mieloma; nefropatie
Catene pesanti	malattia delle catene pesanti

Di significato ancora più incerto appaiono le sempre più frequenti segnalazioni in letteratura di valori elevati di IgE in corso delle più diverse affezioni: immunodeficienze (deficit selettivi di IgA, sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di Nezelof, sindrome di Job, sindrome di Buckley, etc.), infezioni virali (mononucleosi, etc.), lebbra, aspergilliosi polmonare, emosiderosi polmonare, epatopatie croniche, morbo celiaco, sindromi nefrosiche, alcune malattie del collagene (poliarterite nodosa, etc.), alcune neoplasie (morbo di Hodgkin, etc.). È possibile che gli elevati livelli di IgE possano dipendere, in alcune di queste affezioni, da uno squilibrio tra le sottopopolazioni T ad azione modulatrice (*helper* e *suppressor*) sulla sintesi di IgE.

Non sono note associazioni tra un aumento selettivo delle IgD e particolari malattie, ad eccezione di sporadiche segnalazioni di un incremento dei valori di IgD in corso di gravidanza, di infezioni croniche, di allergopatie, di aspergilliosi polmonare e di morbo di Hodgkin.

L'aumento di subunità immunoglobuliniche (*catene leggere e pesanti*) in seguito ad una loro esaltata sintesi, appare limitato al settore delle sindromi immunoproliferative (v. IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI).

Tra le condizioni cliniche associate ad un aumento della sintesi e dei livelli sierici di Ig sopra ricordate, una particolare trattazione deve essere riservata alle gammapatie monoclonali, per le peculiari caratteristiche della quota immunoglobulinica in eccesso.

Gammapatie monoclonali

Con il termine di gammapatie monoclonali si comprendono un gruppo di condizioni (mieloma, macroglobulinemia di Waldenström, alcune forme di leucemia linfatica cronica, malattia delle catene pesanti, gammapatie monoclonali benigne, etc.) caratterizzate dal notevole aumento nel siero di immunoglobuline, o di frazioni di esse, per un aumento della loro sintesi da parte di un singolo clone cellulare. Le Ig monoclonali (M) sono dotate di omogeneità strutturale, fisicochimica e funzionale; hanno pertanto lo stesso tipo di catena pesante e leggera, lo stesso allotipo, lo stesso idiotipo e, quando dimostrabile, la stessa specificità anticorpale (v. IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI; LEUCEMIE; PLASMOCITOMA; MACROGLOBULINEMIE).

La presenza di una gammapatia monoclonale viene posta in evidenza dalla comparsa all'elettroforesi di un picco ristretto abitualmente in corrispondenza dell'area γ o β , più raramente α^2 o α^1 . Per l'identificazione della proteina monoclonale è necessario ricorrere all'immuno-elettroforesi utilizzando sieri immuni diretti verso le singole classi e sottoclassi e verso i diversi tipi di catene leggere. L'immunodiffusione radiale, o le altre metodiche descritte, consentono una valutazione quantitativa dell'Ig monoclonale, di notevole interesse, in quanto se ripetute nel tempo, permettono di valutare l'efficacia di un'eventuale terapia antiproliferativa intrapresa.

Rinviando alle singole voci per il tipo di componente M e per le particolari caratteristiche sintomatologiche proprie di ciascuna condizione morbosa, sarà sufficiente ricordare, in questa sede, alcuni aspetti clinici più strettamente legati alla presenza della proteina monoclonale, quali: l'iperprotidemia, l'aumento della velocità di sedimentazione, la sindrome di iperviscosità, la possibile presenza di crioglobuline, le alterazioni coagulative, l'esistenza di una condizione di immunodeficienza per il concomitante deficit delle altre Ig « normali ».

Gammapatie biclonali

Sono state descritte affezioni immunoproliferative caratterizzate da un aumento nel siero di due differenti classi immunoglobuliniche. In alcuni casi è stato possibile dimostrare che entrambe le paraproteine presentavano lo stesso idiotipo ed erano pertanto riconducibili a differenti fasi maturative dello stesso clone cellulare.

Malattie associate a un ridotto catabolismo delle immunoglobuline o di loro subunità

Numerose nefropatie, con interessamento renale esteso sia alla componente glomerulare che a quella tubulare, possono presentare un incremento dei livelli sierici di catene leggere e/o di β_2 -microglobuline.

Queste subunità immunoglobuliniche vengono infatti abitualmente filtrate dai glomeruli (a differenza di gran parte delle intere molecole immunoglobuliniche, a più elevato p.m.) e successivamente catabolizzate dall'epitelio tubulare prossimale che rappresenta la loro principale sede catabolica.

Al contrario, in presenza di un danno limitato alla sola componente tubulare (cistinosi, nefropatia ipokaliemica, sindrome di Fanconi dell'adulto), non si verifica alcun incremento sierico della quota di catene leg-

gere e/o di β_2 -microglobuline in quanto il ridotto catabolismo è compensato dalla perdita con le urine delle proteine filtrate. In tali condizioni o in analoghe forme, in assenza anche di un danno renale manifesto, il dosaggio di catene leggere e/o di β_2 -microglobuline può fornire informazioni di notevole interesse sul grado di compromissione renale.

Bibliografia

- Badin J., Dumont J., Bouvet E., *Ric. Clin. Lab.*, 1979, **8**, 251.
 Bonomo L., Dammacco F., Tursi A., *Le sindromi da immunodeficienza*, in *Atti 75° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1974, Pozzi, Roma.
 Buckley R. H., Fiscus S. A., *J. Clin. Invest.*, 1975, **55**, 157.
 Hayward A. R., *Immunodeficiency*, in *Current Topics in Immunology Series*, VI, 1977, Arnold, London, bibl.
 Hong R., *Evaluation of Immunoglobulins*, in *Clinical Immunobiology*, III, 1977, Academic Press, New York, p. 1.
 Horowitz S. D., Hong R., *The Pathogenesis and Treatment of Immunodeficiency*, in *Monographs Allergy*, X, 1977, Karger, Basel, bibl.
 Hudson L., Hay F. C., *Practical Immunology*, 1976, Blackwell, Oxford.
 Johansson S. G. O. et al., *Reaginic Antibody Levels in Serum and Secretions from Patients with Atopic Diseases*, in *Allergy*, 1974, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 25.
 Leonardi J. G., Peacock L. B., *Ann. Allergy*, 1972, **30**, 378.
 Franklin E. C., *Electrophoresis and Immunoelectrophoresis in the Evaluation of Homogeneous Immunoglobulin Components*, in *Clinical Immunobiology*, III, 1977, Academic Press, New York, p. 21.
 Freedman S. O., *Clinical Immunology*, 1971, Harper & Row, New York, p. 621.
 Fudenberg H. H. et al. eds., *Basic & Clinical Immunology*, 1978, 2 ed., Lange, Los Altos.
 Möller G. ed., *Immunoglobulin D: Structure, Synthesis, Membrane Representation and Function*, in *Immunological Review*, XXXVII, 1977, Munksgaard, Copenhagen.
 Morell A., Skvaril F., Barandun S., *Serum Concentration of IgG Subclasses*, in *Clinical Immunobiology*, III, 1977, Academic Press, New York, p. 37.
 Romagnani S., *Le immunoglobuline*, in Serafini U., *Nuovi orientamenti di medicina interna*, 1972, UTET, Torino.
 Rowe D. S., *Immunoglobulins*, in Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 2 ed., Blackwell, Oxford, p. 285.
 Serafini U., *Immunologia clinica e allergologia*, 1978, USES, Firenze.
 Thompson R. A., *Techniques in Clinical Immunology*, 1977, Blackwell, Oxford.
 Waldmann T. A., Strober W., *Metabolism of Immunoglobulins*, in *Clinical Immunobiology*, III, 1977, Academic Press, New York, p. 71.
 Wells J. V., *Metabolism of Immunoglobulins*, in Fudenberg H. H. et al. eds., *Basic & Clinical Immunology*, 1978, 2 ed., Lange, Los Altos, p. 195.

SERGIO BONINI E CLAUDIO DE SIMONE

IMMUNOGLOBULINE SECRETORIE

Generalità

La presenza di Ig nelle secrezioni è un fenomeno da tempo noto. Mentre tuttavia le Ig presenti nelle secrezioni interne non differiscono sostanzialmente per caratteristiche strutturali e concentrazione da quelle sieriche (la loro presenza negli increti essendo riconducibile ad un semplice processo di diffusione dal fluido vascolare), le Ig delle secrezioni esterne presentano caratteristiche in parte peculiari. Le recenti indagini rivolte allo studio degli aspetti fisicochimici e biologici delle Ig secretorie hanno infatti consentito di documentare l'esistenza, per tali Ig, sia di meccanismi di attiva sintesi locale e/o di trasporto selettivo, sia di particolari caratteristiche strutturali.

Le analoghe osservazioni relative ad un'immunità cellulare e ad una difesa aspecifica locali, in parte indipendenti da quelle generali, rendono pertanto attuale il concetto di un « sistema immune secretorio » (*Secretory*

Immune System) dotato di una relativa autonomia funzionale (Bellanti e Frenkel, 1976; Hauptman e Tomasi, 1978).

Sulla base di tali considerazioni appare oggi giustificata una trattazione separata delle Ig secretorie, sebbene il significato clinico di tali Ig e i complessi rapporti esistenti tra Ig secretorie e Ig sieriche attendano tuttora ulteriori e più ampi contributi.

IgA

Le IgA costituiscono la principale classe immunoglobulinica presente a livello delle secrezioni esterne. Il rapporto IgA: IgG che nel siero, nel liquido sinoviale e nell'umore acqueo, nonché in altre secrezioni interne, è di ca. 1:6, si eleva infatti nelle secrezioni esterne (colostro, secreto nasale e bronchiale, saliva, muco gastrointestinale) fino a valori di 100:1.

Le IgA secretorie sono molecole a p. m. 400.000 ca. e costano di sedimentazione 11S, costituite da due molecole di IgA unite da una catena J (da *join* — unire, p. m. 15.000) e da una porzione proteica denominata componente secretoria (*Secretory Component*: SC; p. m. 70.000). Accanto alle IgA secretorie nelle secrezioni sono tuttavia presenti in piccola quantità anche IgA 7S, polimeri di IgA non legate dalla SC e SC libera. Una modesta quantità di IgA secretorie è peraltro presente anche nel siero.

Le due molecole di IgA che costituiscono le IgA secretorie appartengono in genere alla sottoclasse IgA2 (a differenza di quelle sieriche che nel 90% dei casi sono della sottoclasse IgA1) e sono unite dalla catena J e dalla SC in corrispondenza del loro frammento Fc, mentre le due porzioni Fab sono orientate in direzioni opposte (fig. 10).

La sintesi sia dei monomeri di IgA che della catena J avviene ad opera delle plasmacellule della lamina propria della mucosa dell'apparato digerente e respiratorio e delle ghiandole salivari e mammarie. Le IgA secrete in forma dimerica diffondono nell'interstizio e, attraverso la membrana basale, si portano negli spazi intercellulari e nelle cellule epiteliali dove si uniscono alla SC da queste prodotta. Il trasporto alla superficie epiteliale delle IgA secretorie avviene, probabilmente, per pinocitosi inversa. L'unione tra SC e IgA, che è condizionata dalla formazione di dimeri ad opera della catena J, è responsabile di una maggiore stabilità e resistenza agli enzimi proteolitici. Le IgA monomeriche non vengono complessate dalla SC e, per la maggior parte, passano in circolo (fig. 11).

Le principali funzioni delle IgA secretorie sono rappresentate dalla loro attività antivirale, antibatterica e regolatrice dell'assorbimento di antigeni da parte delle mucose del tratto respiratorio e digerente.

L'esistenza di un'attività anticorpale delle IgA secretorie è stata dimostrata nei confronti di numerosi virus (poliovirus,

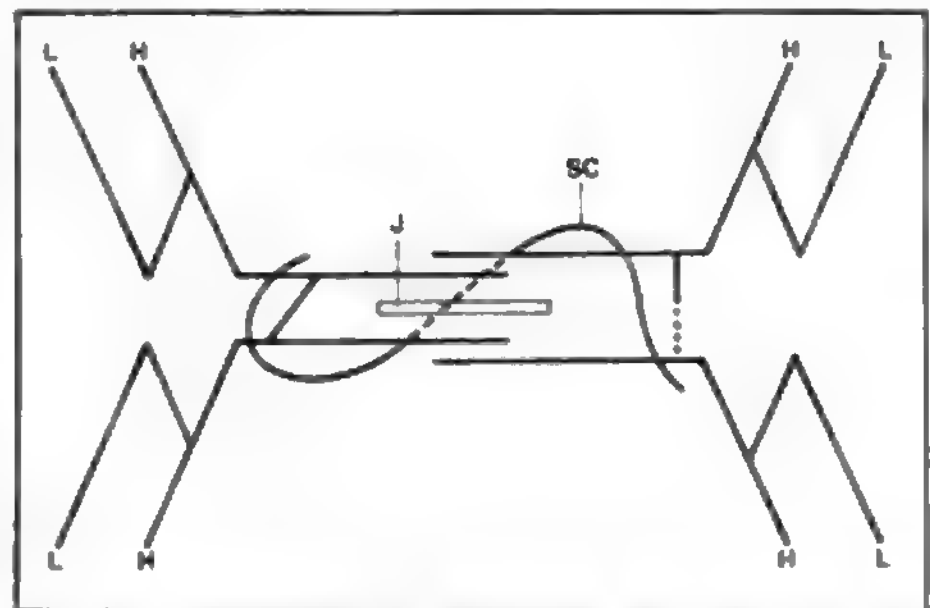


Fig. 10. Rappresentazione schematica della struttura delle IgA secretorie. (Da Hauptman e Tomasi, 1978, ridisegnata).

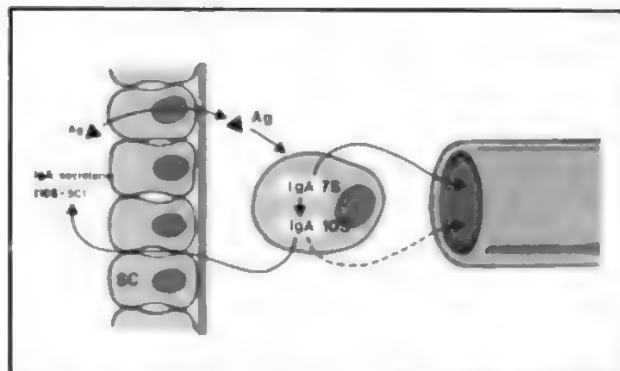


Fig. 11. Sintesi e trasporto delle IgA secretorie. (Da Hauptman e Tomasi, 1978, modificata).

virus influenzali e parainfluenzali, virus della parotite epidemica, virus respiratorio sinciziale, rinovirus, echovirus, adenovirus, coxsackievirus). In molti casi (poliovirus, virus influenzali e parainfluenzali, rinovirus e virus della rosolia) è stata dimostrata una stretta correlazione tra titoli secretori e resistenza all'infezione. Nelle forme di infezioni virali ad immunità sistemica la presenza di IgA secretorie ad attività anticorpale nei confronti del virus ne evita la permanenza a livello delle mucose impedendo la cronicizzazione dell'infezione o la situazione di portatori sani.

Le IgA secretorie non sembrano avere attività opsonizzante né sono in grado di attivare il complemento attraverso la via classica. La principale attività antibatterica delle IgA secretorie, in attesa di una sicura dimostrazione di un'attivazione del complemento attraverso la via alternativa da parte di aggregati di IgA, consisterebbe pertanto nel provocare una riduzione dell'aderenza batterica alle superfici mucose (vernice antisettica, *antiseptic paint*).

Un'ulteriore importante funzione delle IgA secretorie sarebbe rappresentata dalla capacità di inibire l'assorbimento di sostanze antigeniche (antigeni alimentari, pollinici, etc.) mediante la formazione di complessi IgA secretorie - Ag più facilmente degradabili dagli enzimi proteolitici presenti nelle secrezioni (Hauptman e Tomasi, 1978).

Le IgA secretorie possono essere dosate, previa concentrazione del secreto, mediante metodiche di immunodiffusione radiale o di elettroimmunodiffusione (v. sopra: *immunoglobuline sieriche*; v. anche: PRECIPITAZIONE).

Esistono tuttavia alcune difficoltà, legate alla presenza nei secreti di enzimi proteolitici, che possono alterare la struttura immunoglobulinica, ovvero di antigeni polisaccaridici o di anticorpi soprattutto verso alimenti, che possono cross-reagire con gli antisieri provocando false linee di precipitazione.

Recentemente buoni risultati sono stati ottenuti mediante metodica radioimmunologica con doppio anticorpo (v. sopra: *immunoglobuline sieriche*; v. anche: RADIOIMMUNOLOGIA).

Il dosaggio quantitativo della SC nelle secrezioni con metodiche di precipitazione non appare tuttora sufficientemente standardizzato. I dati relativi a sue variazioni in condizioni patologiche sono pertanto in gran parte basati su metodiche di immunofluorescenza diretta e sullo studio della sua biosintesi.

Sebbene l'importanza immunologica delle IgA secretorie sia diffusamente ammessa, lo studio di tale parametro nella pratica clinica, anche per le difficoltà metodologiche ricordate, non ha ancora trovato ampia utilizzazione.

La condizione più frequente di deficit delle IgA secretorie è quella associata a deficit selettivo di IgA sieriche.

È infatti opinione diffusa che i livelli sierici di IgA siano, in genere, ben correlati con quelli di IgA secretorie. Va tuttavia rilevato che, di recente, una crescente attenzione è stata rivolta alla possibile dissociazione tra tali due parametri: i deficit di IgA sieriche con IgA secretorie normali non sono infatti infrequenti e, sebbene molto raramente, sono stati descritti casi di deficit isolato di IgA secretorie in presenza di valori normali di IgA nel siero (Moore, 1974; Krakauer e coll., 1975; Strober e coll., 1976).

Il deficit selettivo di IgA (v. sopra: *immunoglobuline sieriche*; v. anche: IMMUNODEFICIENZE), originariamente caratterizzate sulla base della presenza di livelli sierici di IgA inferiori a 5 mg/100 ml con valori normali di IgG e IgM e assenza di un evidente difetto delle cellule T, rappresenta una condizione particolarmente frequente. È presente, infatti, in Europa e negli U.S.A., in ca. 1 individuo su 600.

L'etiopatogenesi del deficit selettivo di IgA non è tuttora nota. L'importanza dei fattori genetici risulta dai numerosi casi familiari e dalla segnalata associazione con anomalie del cromosoma 18. Un certo significato potrebbero rivestire fattori infettivi (quali infezioni da virus della rosolia e da citomegalovirus) o trattamenti farmacologici (fenitoina e altri farmaci antiepilettici). Per le IgA secretorie in particolare, è stata da alcuni AA. prospettata la possibile esistenza di deficit secondari dovuti al fumo e alla contaminazione atmosferica.

Sul piano immunopatologico, poiché il numero di cellule con Sm-IgA appare normale, il difetto viene attribuito ad una loro incapacità a maturare in plasmacellule e a secernere IgA. La causa di tale fenomeno sarebbe da attribuire a un difetto delle cellule T (e in particolare di sottopopolazioni T ad attività *helper*) che appare associato al deficit di IgA molto più frequentemente di quanto si ritenesse in passato. Può essere anche rilevato, al riguardo, che nell'ataxia teleangiectasia il deficit T è nel 70% dei casi associato ad un deficit di IgA.

Il quadro clinico del deficit selettivo di IgA è polimorfo, forse a causa di un'eterogeneità delle forme comprese sotto tale inquadramento nosografico. Va innanzitutto rilevato che nella maggior parte dei casi il difetto decorre senza alcuna sintomatologia forse a causa di meccanismi protettivi compensatori: solo l'8-15% dei soggetti con deficit di IgA presenta manifestazioni cliniche. Queste sono rappresentate da processi infettivi ricorrenti sistemici a carico dell'apparato respiratorio e digerente, fenomeni autoimmunitari, manifestazioni allergiche, maggior incidenza di neoplasie, etc. (Hayward, 1977; Horowitz e Hong, 1977).

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche nelle quali particolare importanza potrebbe rivestire proprio il deficit della quota secretoria di IgA, possono essere ricordate le seguenti:

1. *Infezioni dell'apparato respiratorio.* - La presenza di infezioni bronchiali e polmonari ricorrenti, soprattutto virali, talora associate a bronchiettasie, è particolarmente frequente nei soggetti con deficit di IgA (Chippes e coll., 1978) e potrebbe essere attribuita ad una riduzione dei poteri difensivi locali per deficit di IgA secretorie. In tali casi è talora stato descritto il riscontro anche di bassi valori di IgE. Va peraltro rilevato che le flogosi bronchiali acute potrebbero essere responsabili di una riduzione di IgA secretorie secondaria al danno indotto dalle flogosi sulla mucosa, in particolare sulle cellule epiteliali produttrici di SC.

2. *Malattie gastrointestinali.* - Le frequenti infezioni gastroenteriche (gastroenteriti batteriche, giardiasi, etc.) riportate in soggetti carenti in IgA potrebbero riconoscere gli stessi meccanismi prospettati per le infezioni broncopulmonari.

Il morbo celiaco risulta 20 volte più frequente nei soggetti con deficit di IgA che nella restante popolazione.

Solo il 10% ca. dei soggetti con enteropatia da glutine, tuttavia, presenta un deficit di IgA nel siero e nelle secrezioni; in tali casi è pressoché costante il riscontro di un'infiltrazione di plasmacellule IgM-produttrici a livello intestinale associate ad un aumento delle IgM del siero; in alcuni casi sono stati anche riportati anticorpi anti-membrana basale. Nel restante 90% dei casi vi è una normale presenza di plasmacellule IgA-produttrici a livello della mucosa intestinale e le IgA sieriche sono normali o, durante le fasi acute, addirittura aumentate.

È possibile prospettare che, sulla base del quadro immunologico, possano essere distinte due differenti forme della malattia. Nella forma con deficit di IgA una certa importanza patogenetica potrebbero rivestire fenomeni autoimmunitari secondari al riassorbimento di elementi epiteliali ovvero reazioni Arthus-simili provocate dall'elevata quantità di IgM secretorie.

Valori ridotti di IgA e di IgA secretorie sono stati anche riportati, seppure con minore frequenza, in corso di morbo di Whipple, colite ulcerosa, enterite regionale e anemia perniciosa.

Nelle malattie gastroenteritiche con deficit di IgA è frequente il reperto di anticorpi rivolti verso sostanze alimentari, forse secondari ad una situazione di anormale assorbimento di prodotti non digeriti.

3. Allergopatie. - L'incidenza di manifestazioni allergiche (eczema, asma bronchiale, allergia ad alimenti, reazioni indesiderate a somministrazione di Ig, etc.) risulta, nei soggetti con deficit di IgA, 40 volte maggiore che nella restante popolazione e valori particolarmente elevati di IgE sono stati riportati in soggetti con deficit selettivi o combinati di IgA.

Il problema dei rapporti tra IgA e IgE è particolarmente complesso ed è stato oggetto, di recente, di approfondite indagini e rassegne (Polmar e coll., 1975; Stites e coll., 1975; Bellanti e Frenkel, 1976; Olivieri, 1977).

Di rilevante interesse è tuttavia l'osservazione di Taylor e coll. (1973) che un difetto transitorio di IgA tra il terzo e il sesto mese di vita possa portare allo sviluppo di manifestazioni allergiche, forse in seguito ad un anormale assorbimento di sostanze allergizzanti.

Tale osservazione, sebbene necessiti di ulteriori conferme, ha aperto infatti nuove prospettive nella prevenzione delle malattie atopiche: Matthew e coll. (1977), in uno studio prospettico, hanno potuto dimostrare che un regime privo di allergeni tra i 3 e i 6 mesi era in grado di ridurre significativamente l'incidenza di manifestazioni allergiche in bambini con familiarità atopica e deficit transitorio di IgA.

I dati relativi ad una possibile carenza di IgA secretorie per deficit della SC sono tuttora limitati a sporadiche osservazioni. Gli studi al riguardo appaiono tuttavia di un certo rilievo in quanto sottolineano la possibilità di deficit isolati delle IgA secretorie in presenza di livelli sierici normali (Strober e coll., 1976).

Un deficit della SC è stato osservato da Ogra e coll. (1975) in 5 bambini deceduti per « morte improvvisa »; in tutti i casi era dimostrabile la presenza di un'infezione virale acuta dell'apparato respiratorio.

Un aumento delle IgA secretorie è stato descritto in corso di infezioni respiratorie o gastroenteriche croniche e in particolare di broncopneumopatie croniche ostruttive. Non sembra tuttavia che esso presenti particolare rilievo clinico se non quello di costituire la spia di una intensa e prolungata stimolazione antigenica locale.

Il ruolo di un aumento delle IgA secretorie quali anticorpi bloccanti in corso di terapia iposensibilizzante delle allergopatie necessita tuttora di ulteriori contributi.

IgE

È stato dimostrato che le tonsille, i linfonodi bronchiali e la lamina propria della mucosa bronchiale e gastrointestinale rappresentano la principale sede di sintesi delle IgE. In tali distretti, infatti, il numero delle plasmacellule IgE produttrici appare 5 volte maggiore di quello rilevabile a livello della milza e delle altre stazioni linfonodali. Può essere pertanto ipotizzato che le IgE presenti nelle secrezioni rivestano un ruolo biologico non meno importante di quelle sieriche, dalle quali peraltro non differiscono per caratteristiche strutturali.

Le IgE sono presenti nelle secrezioni nasali, bronchiali, gastrointestinali, nella saliva, nel latte, nel colostro, nelle urine dove possono essere dimostrate con tecniche analoghe a quelle utilizzate per le IgE sieriche utilizzando materiale opportunamente raccolto e concentrato. Al riguardo va tuttavia rilevato che i risultati più attendibili sono forniti dal PRIST e dal metodo radioimmunologico con doppio anticorpo mentre il RIST può fornire valori erroneamente elevati (Gleich e Dunnette, 1977).

L'esatto significato delle IgE presenti nelle varie secrezioni non è tuttora noto. È stato ipotizzato che le IgE delle secrezioni mucose possano svolgere un'azione anticorpale protettiva, ovvero provocare, in seguito alla combinazione con l'Ag specifico e alla liberazione di amine vasoattive, un aumento della permeabilità vasale con conseguente facilitazione al flusso locale di Ig appartenenti alle altre classi. A conferma di tale ipotesi deporrebbe il riscontro di bassi valori di IgE in soggetti con infezioni bronchiali ricorrenti.

Tuttavia la sola funzione biologica delle IgE che presenti al momento attuale interesse clinico è rappresentata dall'attività reaginica, responsabile delle manifestazioni allergiche nasali, bronchiali e gastrointestinali.

Valori di IgE decisamente più elevati di quelli normali sono stati riscontrati nelle secrezioni nasali e bronchiali di pazienti affetti da rinite e/o asma bronchiale allergico, specie nelle forme da pollini stagionali, durante la fase di fioritura (Johansson e coll., 1974). Inoltre, l'applicazione del RAST (v. sopra: immunoglobuline sieriche) su liquidi di lavaggio nasali e bronchiali può consentire anche di svelare la presenza di IgE specifiche.

Di notevole interesse al riguardo appare la segnalazione di Huggins e Brostoff (1975) della possibile positività isolata del RAST nelle secrezioni nasale o bronchiale in casi di allergia respiratoria con cutireazioni negative e RAST sierico negativo. Tale eventualità, che sarebbe attribuibile a IgE specifiche prodotte localmente e non immesse in circolo (*non-export IgE*, Brostoff), espressione di un'allergia « recente » o « localizzata » (Serafini, 1977), va tenuta nella dovuta considerazione per un'adeguata diagnosi etiologica di quelle allergopatie in cui la positività dell'anamnesi non trova conferma nei comuni test allergologici.

IgM, IgG, IgD

Le IgM, le IgG e le IgD contenute nelle secrezioni rivestono un significato biologico e clinico di minore importanza nei confronti delle IgA e delle IgE. La loro presenza, tuttavia, amplia le proprietà immunologiche dei secreti (è noto, ad es., che mentre le IgA e le IgE non sono in grado di attivare il sistema complementare, tale proprietà è posseduta da IgM e IgG) e costituisce una « seconda linea di difesa » nel caso di soggetti con deficit di IgA secretorie (Brandtzaeg e Baklim, 1976). Inoltre, poiché le Ig appartenenti a queste classi sono in buona parte di origine sierica, viene a stabilirsi un'utile integrazione tra immunità sistemica e immunità locale.

Le IgM contenute nelle secrezioni sono in parte di origine sierica, in parte di origine locale. Sono sotto forma di 19S per il 70% della quota totale, complessate alla SC in maniera analoga a quella delle IgA secretorie.

Il sensibile aumento delle IgM nei secreti nei casi di deficit di IgA secretorie clinicamente asintomatici, suggerisce che tali Ig possano esercitare un'azione vicariante nei casi in cui venga a mancare il principale meccanismo difensivo locale.

Le IgG secretorie sono in gran parte di origine sierica, anche se è stata dimostrata la possibilità di una loro sintesi locale. Hanno caratteristiche analoghe a quelle delle IgG sieriche non venendo complessate dalla SC.

La maggiore frequenza e gravità delle manifestazioni infettive polmonari nei soggetti con agammaglobulinemia nei confronti di quelli con solo deficit selettivo di IgA secretorie induce a ritenere che anche le IgG svolgano un ruolo di una certa importanza nei processi difensivi locali. Come per le IgM, anche se in minore misura, un aumento di IgG secretorie si osserva nei deficit di IgA secretorie nonché nelle flogosi della mucosa bronchiale e respiratoria, forse per un incremento dei processi essudativi.

Le IgD sono presenti in quantità estremamente ridotta nei secreti, tanto che spesso non risultano dosabili. Tuttavia il significato di tali Ig non è noto.

Bibliografia

- Bellantini J. A., Frenkel L. D., *Secretory Immune System*, in Weiss E. B., Segal M. S., eds., *Bronchial Asthma*, 1976, Little, Brown, Boston, p. 105.
- Brandtzaeg P., Baklien K., *Scand. J. Immunol.*, 1976, suppl. 11, 45.
- Chippis B. E., Talamo R. C., Winkelstein J. A., *Chest*, 1978, 73, 519.
- Clancy R., Bienenstock J., *Le immunoglobuline nelle secrezioni*, in *Immunologia delle malattie gastrointestinali ed epatiche*, 1976, Pensiero Scientifico, Roma, p. 25.
- Gleich G. J., Dunnette S. L., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 59, 377.
- Hauptman S. P., Tomasi T. B., *The Secretory Immune System*, in Fudenberg H. H. et al. eds., *Basic & Clinical Immunology*, 1978, 2 ed., Lange, Los Altos.
- Hayward A. R., *Immunodeficiency*, in *Current Topics in Immunology* Ser., VI, 1977, Arnold, London, bibl.
- Horowitz S. D., Hong R., *The Pathogenesis and Treatment of Immunodeficiency*, in *Monographs Allergy*, X, 1977, Karger, Basel, bibl.
- Huggins K. D., Brostoff J., *Lancet*, 1975, 2, 148.
- Johansson S. G. O. et al., *Reaginic Antibody Levels in Serum and Secretions from Patients with Atopic Diseases*, in *Allergology*, 1974, Excerpta Medica, Amsterdam, p. 25.
- Krakauer R., Zinnemann H. H., Hong R., *Am. J. Gastroenterol.*, 1975, 64, 319.
- Matthew D. J. et al., *Lancet*, 1977, 1, 321.
- Moore E., *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1974, 45, 445.
- Ogra P. L., Ogra S. S., Coppola P. R., *Lancet*, 1975, 2, 387.
- Olivieri D., *Folia Allergol. Immunol. Clin.*, 1977, 24, 247.
- Polmar S. H., Waldmann T. A., Terry W. D., *Birth Defects*, 1975, 11, 147.
- Serafini U., *Advances in Diagnosis of Allergy in Developments in Clinical Immunology* 1978, Academic Press, London, p. 1.
- Stiles D. P., Ishizaka K., Fudenberg H. H., *Birth Defects*, 1975, 11, 151.
- Strober W. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 351.
- Taylor B. et al., *Lancet*, 1973, 2, 111.

SERGIO BONINI E CLAUDIO DE SIMONE

IMMUNOGLOBULINE DI MEMBRANA

Le Ig presenti sulla membrana linfocitaria, quando sono effettivamente sintetizzate dalla cellula, rappresentano il principale marcatore dei linfociti ■ (v. LINFOCITI).

L'identificazione delle Ig di membrana (Sm-Ig: *Surface membrane-Immunoglobulins*) rappresenta pertanto un test utile in varie condizioni morbose e, particolar-

mente, nelle malattie che interessano più o meno direttamente il sistema immunitario.

Prima di esporre gli aspetti relativi al significato clinico delle Sm-Ig in alcune condizioni fisiologiche e patologiche, riteniamo opportuno riferire i principali dati sulla loro biologia ■ sulle metodologie impiegate per lo studio di questo marcatore linfocitario.

Aspetti biologici

Le Sm-Ig sono essenzialmente simili nella struttura alle Ig sieriche.

Tutte le classi immunoglobuliniche sono state descritte a livello della membrana linfocitaria anche se, a differenza di quanto avviene nel siero, le IgD e le IgM costituiscono le classi più rappresentate (90% ca. delle cellule con Sm-Ig). Da parte di alcuni gruppi di studio la presenza di Sm-IgA, -IgG, -IgE è stata addirittura messa in dubbio. Le singole cellule esprimono in genere contemporaneamente sia le IgD sia le IgM. La presenza contemporanea di due classi immunoglobuliniche sulla stessa cellula, apparentemente in contrasto con la restrizione genetica nel controllo della sintesi immunoglobulinica (v. sopra: *struttura fondamentale e controllo genetico delle immunoglobuline*), è giustificata dal fatto che la specificità idiotipica è identica, ossia che le due classi, pur differendo nella parte costante, possiedono un'identica regione variabile.

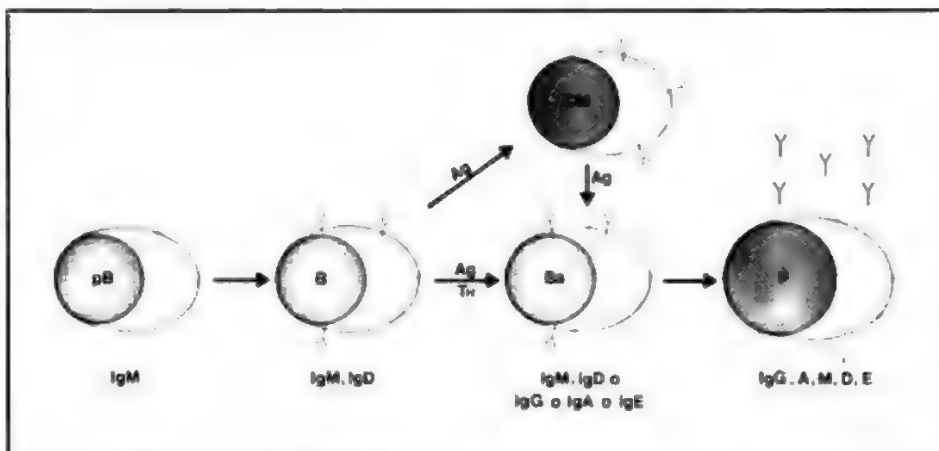
La distribuzione del tipo di catene leggere delle Sm-Ig è simile a quella delle Ig sieriche, con una predominanza cioè delle cellule con catene leggere di tipo κ rispetto a quelle di tipo λ (2:1). Le Sm-Ig di ogni singola cellula possiedono un solo tipo di catene leggere.

Le molecole di Sm-Ig sono delle *proteine integrali di membrana*, che, secondo il modello del mosaico fluido di Singer e Nicholson, sono in parte immerse nel fluido di membrana, in parte esposte all'esterno. Appare certo che il frammento F(ab')₂ è esposto sulla membrana, in modo da rendere possibile la combinazione specifica con l'antigene (Ag). Da numerosi dati sperimentali risulta evidente, infatti, che la principale funzione delle Sm-Ig è quella di recettore per l'Ag. Questa funzione riveste il carattere di estrema specificità, ossia in ogni singolo clone linfocitario, indipendentemente dallo stadio maturativo della cellula e dalla classe immunoglobulinica presentata, le Sm-Ig risultano specifiche per lo stesso Ag. Recentemente una particolare attenzione è stata rivolta allo studio della funzione biologica delle Sm-IgD, classe scarsamente rappresentata nel siero ma di particolare importanza a livello di membrana. Appare molto probabile che la funzione preminente delle Sm-IgD sia quella di modulare a vari livelli la risposta immune dei linfociti B (cfr. Möller, 1977).

I rapporti intercorrenti tra cellule linfoidi B e Ig (intracitoplasmatiche, di membrana e sieriche) sono particolarmente complessi e tuttora oggetto di numerosi studi. Nella fig. 12 è rappresentato un possibile schema interpretativo che, per la sua semplicità, riveste essenzialmente carattere didascalico (Cooper e Lawton, 1974).

Nel linfocita B immaturo (pre-B) che, come l'omologo pre-T, trae origine, a livello del fegato fetale e del midollo osseo, dalla cellula staminale (v. IMMUNITÀ; LINFOCITI), sono presenti Ig intracitoplasmatiche di tipo IgM. Queste cellule, migrate nella milza, si trasformano, in seguito a blastizzazione, in linfociti ■ che presentano Sm-Ig prevalentemente di tipo IgM e IgD. Le molecole immunoglobuliniche, venendo a contatto con l'Ag, formano dei complessi che alterano gli equilibri termodinamici di membrana, per cui migrano nel fluido lipidico verso un polo cellulare (fenomeno del capp-

Fig. 12. Rappresentazione schematica, semplificata, dei rapporti esistenti tra Ig (intracitoplasmatiche, di membrana e sieriche) e maturazione linfocitaria B: pB) linfocito pre-B; B) linfocito B; Ba) linfocito B attivato; CM) cellula della memoria; P) plasmacellula; Ag) antigene; T_H) linfociti T helper. (Per il commento, v. testo).



ing); successivamente, in seguito ad endocitosi, i complessi Sm-Ig-Ag vengono trasferiti a livello citoplasmatico.

In seguito all'incontro con l'Ag e sotto l'influenza dei linfociti T helper, i linfociti B con Sm-Ig si trasformano in cellule della memoria o in cellule destinate a sintetizzare e secernere Ig circolanti. A questo livello vi è la possibilità che l'Ig cambi l'isotipo, mantenendo tuttavia la parte variabile e il tipo di catene leggere (*switch*). Cellule con Sm-IgM, perdendo le Sm-IgD, si trasformano in cellule con Sm-IgG o Sm-IgA o Sm-IgE, direttamente o attraverso tappe intermedie (ad es. Sm-IgM → Sm-IgG → Sm-IgA). La sequenza maturativa M → G → A → E vista come indice di progressiva maturazione cellulare è tuttora oggetto di controversie, anche perché alcuni AA. ritengono possibile uno *switch* precoce verso la sintesi di IgG e IgA indipendente dal contatto con l'Ag.

Come ultima fase della maturazione della linea B, cellule che hanno sia Sm-Ig che Ig intracitoplasmatiche, essendo «impegnate» alla produzione di anticorpi di una determinata classe per uno specifico Ag, maturano in plasmacellule che, prive di Sm-Ig, sintetizzano e secernono Ig.

Metodologia per lo studio delle immunoglobuline di membrana

La metodica più in uso per lo studio delle Sm-Ig è rappresentata dal test di immunofluorescenza (IF; v. IMMUNOFLUORESCENZA).

Nel test di IF di membrana (Pernis, Forni e Amante, 1970; Weir, 1978) cellule mononucleate separate vengono incubate con antisieri specifici (frazione IgG) diretti verso le Ig umane *in toto* o verso specificità delle catene pesanti, delle catene leggere o di frazioni di esse. In genere viene utilizzata la metodica di IF diretta in cui le Ig anticorpali sono state in precedenza coniugate con un fluorocromo (fluoresceina o rodamina).

La membrana dei linfociti B con Sm-Ig osservata in microscopia a fluorescenza appare come un anello fluorescente



Fig. 13. Ig sulla membrana di due linfociti B di soggetto normale. Colorazione ottenuta a 4 °C con siero anti-Ig umane coniugato con isotiocianato di fluoresceina. Disposizione uniforme della fluorescenza sulla membrana cellulare.

(fig. 13). La valutazione percentuale delle cellule positive viene fatta osservando successivamente lo stesso campo visivo in fluorescenza e in contrasto di fase.

La metodica descritta è valida purché effettuata osservando particolari accorgimenti.

Essenziale è la specificità degli antisieri; le preparazioni commerciali attualmente disponibili difficilmente rispondono a tale requisito e sono pertanto necessarie ulteriori purificazioni, anche per eliminare eventuali aggregati immunoglobulinici. È utile che vengano impiegati i soli frammenti pepsinici F(ab'), degli antisieri che, mancando del frammento Fc, evitano false positività da parte di cellule che hanno recettori per il frammento Fc delle IgG.

False positività possono essere anche date da IgG citofile o da anticorpi antilinfocitari presenti sulla membrana linfocitaria; per tale motivo è necessario preincubare a 37 °C le cellule linfoidi, allo scopo di eluire le Ig non sintetizzate dalla cellula (Winchester e coll., 1975).

I monociti e le cellule morte, fonte di possibile errore, vanno identificati con le comuni metodiche (fagocitosi, tripanblu, etc.).

Il test di IF è bene che venga svolto interamente a 4 °C e in presenza di minime dosi di azide sodica, un inibitore delle fonti di energia cellulare, al fine di evitare la redistribuzione spontanea dei complessi Sm-Ig-anticorpo fluorescente che, per la modificazione degli equilibri termodinamici di membrana, tenderebbero a migrare verso un polo cellulare (fenomeno del *capping*, fig. 14). Va rilevato che, come ricordato in precedenza, la redistribuzione polare è un fenomeno di ordine più generale, che si verifica ogni qualvolta si stabilisce un legame tra proteine integrali di membrana e molecole extracellulari (Ag, anticorpi bivalenti, lectine, etc.) in modo da formare complessi di una certa grandezza.

Il trattamento con enzimi proteolitici, o la « chiarificazione » della membrana mediante *capping*, possono essere usati per formulare un giudizio conclusivo sulla reale natura delle Ig osservate sulla membrana. La presenza di una fluorescenza di membrana dopo tali procedimenti e dopo coltura cellulare è infatti prova dell'effettiva sintesi delle Ig da parte dei linfociti B.

Un'altra metodica in uso per l'identificazione delle Sm-Ig e di buona affidabilità è rappresentata dall'immunoperoxidasi (*Peroxidase Anti-Peroxidase*: PAP), il cui principio è analogo a quello dell'IF (v. IMMUNOENZIMATICI SAGGI; IMMUNOISTOCIMICA) ma che può essere usata in microscopia sia ottica che elettronica. I linfociti vengono messi a contatto con il coniugato enzima-antisiero. L'avvenuta reazione viene svelata mediante una reazione istochimica specifica per l'enzima. Con l'impiego di particolari substrati, la reazione si presta anche per studi in microscopia elettronica.

Altri metodi impiegati, di cui alcuni molto validi ma tecnicamente più complessi e altri meno affidabili, sono: l'autoradiografia, il test di consumo dell'antiglobulina



Fig. 14. Momenti successivi della redistribuzione polare delle Ig di membrana. Fenomeno ottenuto a 37 °C e in assenza di sostanze inibenti le fonti di energia.

il radioimmunoassay, la stimolazione linfocitaria con anti-Ig, etc. Per una rassegna delle varie metodiche impiegate per lo studio delle Sm-Ig, cfr. Warner 1974, e Weir, 1978.

Aspetti clinici

Nel normale, la valutazione percentuale delle cellule con Sm-Ig, eseguita correttamente in IF, offre uno spettro di valori che, nei laboratori più qualificati, varia attualmente tra il 5% e il 15% delle cellule mononucleate del sangue periferico (WHO-IUIS Workshop, 1974). Le classi delle Sm-Ig sono costituite, nell'85-95% dei casi, da IgM e/o IgD. Valori differenti del numero percentuale delle cellule con Sm-Ig e/o delle classi rappresentate sono stati riscontrati, specie in passato, senza l'uso degli accorgimenti metodologici ricordati.

Non conclusive, e talora contraddittorie, sono le osservazioni di variazioni dei valori assoluti e percentuali delle cellule periferiche con Sm-Ig collegate ad età, sesso e differenze etniche. Discutibili appaiono le alterazioni riscontrate in rapporto a varie situazioni fisiologiche o a particolari situazioni contingenti, quali l'assunzione di alcool, gli psicofarmaci, il fumo, etc. In attesa di conferma rimane il dato di un aumento significativo delle cellule con Sm-Ig nelle prime fasi della gravidanza.

La distribuzione delle cellule con Sm-Ig nei differenti tessuti e liquidi biologici riflette quella dei linfociti B, di cui le Sm-Ig rappresentano il principale marcatore (v. LINFOCITI).

Un analogo parallelismo tra valori di Sm-Ig e di linfociti B esiste, fatte alcune eccezioni, anche per gli stati patologici.

Per tale motivo, nella trattazione delle condizioni cliniche in cui lo studio delle Sm-Ig riveste un certo significato, verranno prese in considerazione le sole condizioni morbose in cui tale marcatore presenta delle caratteristiche peculiari, rinviando, per le alterazioni numeriche e funzionali dei linfociti B in patologia umana, alla voce LINFOCITI.

Malattie linfoproliferative

Nel gruppo delle malattie linfoproliferative sono comprese numerose affezioni caratterizzate da una proliferazione di cellule che, sulla base di criteri morfologici e/o funzionali, possono essere identificate con elementi delle linee maturative linfocitarie.

I recenti progressi dell'immunologia cellulare hanno permesso di proporre classificazioni immunologiche che consentono una migliore comprensione dei rapporti esistenti in questo complesso gruppo di affezioni. È stato così possibile, sulla base soprattutto dei marcatori di membrana e dello studio delle attività funzionali, classificare le malattie linfoproliferative in affezioni che interessano prevalentemente i sistemi B o T o sottogruppi di essi (v. IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI).

Lo studio delle Sm-Ig è stato utile in queste malattie non solo per la distinzione in proliferazioni B o T, ma anche per la comprensione, soprattutto nelle forme interessanti il sistema B, di molti aspetti patogenetici; esso offre inoltre notevoli possibilità applicative in campo diagnostico, prognostico e terapeutico. Il livello maturativo delle cellule B proliferanti, le caratteristiche delle Sm-Ig e l'identificazione dei distretti prevalentemente colpiti servono infatti a differenziare le singole forme nosografiche.

La caratteristica comune alla maggior parte di queste forme è comunque la monoclonalità della proliferazione cellulare; la proliferazione, cioè, interessa un singolo clone cellulare, di modo che tutte le cellule neoplastiche possiedono identico fenotipo, con Sm-Ig di natura omogenea.

Leucemia linfatica cronica. – La leucemia linfatica cronica (LLC) può essere considerata una proliferazione monoclonale di linfociti B, anche se sono state descritte forme di LLC di origine T, anch'esse monoclonali.

Lo studio in IF dei linfociti periferici in corso di LLC dimostra un aumento del numero delle cellule per campo visivo con prevalenza degli elementi con Sm-Ig che raggiungono valori percentuali variabili tra il 60 e il 90% (fig. 15). Nel 90% ca. dei casi le Ig rappresentate a livello di membrana sono IgM e/o IgD; la presenza di una sola delle due classi (in genere IgM) rappresenta l'evenienza più rara. Nel 10% ca. dei casi di LLC sono dimostrabili Sm-Ig di tipo IgG. Solo pochi casi di LLC con Sm-IgA sono stati descritti in letteratura. L'intensità e il pattern di IF possono non essere dissimili da quelli osservabili in linfociti normali, anche se abitualmente, per una minore concentrazione delle molecole di Sm-Ig, la fluorescenza di membrana risulta di minore intensità.

Il carattere di monoclonalità della proliferazione è dimostrato, oltre che dall'appartenenza di tutte le Sm-Ig alla stessa classe e, se IgG, alla stessa sottoclasse, anche dal fatto che in tutte le cellule le Sm-Ig presentano catene leggere dello stesso tipo (più spesso κ), mostrano identico allotipo Gm e sottogruppo V_H. L'apparente eccezione di cellule che presentano sia IgM che IgD è giustificabile

Fig. 15. Ig di membrana in un caso di leucemia linfatica cronica. Nel campo appaiono numerosi linfociti B fluorescenti. La minore concentrazione di Ig sulla membrana provoca un'intensità di fluorescenza minore che nel normale.



in quanto in questi casi, come già ricordato per le cellule normali, entrambe le Sm-Ig hanno lo stesso idiotipo (Fu e coll., 1974; Salsano e coll., 1974). In alcuni casi è stato anche possibile mettere in evidenza l'esistenza di una stessa specificità antigenica.

È interessante rilevare che il carattere di monoclonalità persiste anche nei casi in cui sia presente una trasformazione della LLC in sarcoma immunoblastico o nei rari casi in cui la LLC vada incontro ad acutizzazione. In entrambe le evenienze non si osservano, infatti, modificazioni dei caratteri delle Sm-Ig.

Non è stato tuttora dimostrato con sufficiente sicurezza che forme con Sm-Ig di classi differenti o con tipi differenti di catene leggere presentino caratteristiche cliniche diverse e, soprattutto, diverso significato prognostico. La presenza di una componente M sierica appare tuttavia con una certa frequenza nelle LLC con Sm-IgG, forme nelle quali sarebbero presenti anche minori alterazioni delle funzioni linfocitarie *in vitro*; è stato anche prospettato che le forme con sole Sm-IgM abbiano un decorso più favorevole.

Dopo terapia, è in genere possibile osservare una riduzione dei valori percentuali delle cellule con Sm-Ig, accompagnata da un aumento delle cellule nulle (Salsano e coll., 1976).

Macroglobulinemia di Waldenström. - La macroglobulinemia di Waldenström (m. di W.) è molto affine, come proliferazione monoclonale B, alla LLC e particolarmente alle forme di LLC con componente M sierica (v. MACROGLOBULINEMIE).

La presenza in circolo e nel midollo di un notevole numero di cellule con Sm-IgM, e talora Sm-IgD, con le stesse caratteristiche di omogeneità descritte per la LLC e la dimostrazione che le IgM sieriche mostrano lo stesso idiotipo delle Sm-Ig, tendono a confermare tale orientamento, suggerendo una possibile interpretazione patogenetica di questa affezione. Può essere infatti prospettato che nella m. di W. il clone proliferante sia rappresentato da cellule ad uno stadio maturativo più avanzato di quelle della LLC, in una fase intermedia tra il linfocito II e la plasmacellula. La m. di W. verrebbe così a rappresentare il *trait d'union* tra LLC e mieloma, affezione con cui mostra notevoli similitudini sul piano clinico.

Può essere anche rilevato come siano state descritte forme clinicamente simili alla m. di W. senza componente M ma con IgM di tipo monoclonale solo a livello intracitoplasmatico e di membrana e forme con componente M di tipo IgA o IgG in cui i linfociti presentavano, rispettivamente, Sm-IgA o Sm-IgG.

Il *pattern* di IF nella m. di W. è in genere più intenso di quello della LLC e simile a quello delle LLC con componente M.

Mieloma. - Il mieloma costituisce una proliferazione monoclonale di elementi plasmacellulari (v. PLASMOCITOMA).

La classe più frequente della componente M sierica è costituita dalle IgG con sottoclassi IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 in ordine di frequenza decrescente. Le catene leggere sono in genere di tipo k. Meno frequenti sono i mielomi con Sm-Ig di tipo IgA; rari quelli con Sm-IgM (1% ca.) e Sm-IgD; eccezionali i mielomi con Sm-IgE.

Linfociti con le stesse caratteristiche di omogeneità di classe, sottoclasse e idiotipo della globulina mielomatosa costituiscono la maggioranza dei linfociti II circolanti.

Linfomi non-Hodgkin. - Nella classificazione di Rappaport, i linfomi non-Hodgkin erano distinti in forme nodulari e forme diffuse (v. LINFOMI).

L'introduzione dell'analisi dei *markers* linfocitari, e in particolare delle Sm-Ig, ha consentito importanti acquisizioni nello studio patogenetico e clinico di tali affezioni. È stato infatti possibile dimostrare che tutte le forme nodulari sono costituite da cellule con Sm-Ig e devono pertanto essere considerati linfomi B, mentre le forme diffuse sono nel 50-70% dei casi di origine B, nel 20-25% dei casi di origine T, nel restante numero dei casi originati da cellule *null*.

Con riferimento alle classificazioni di ordine citologico, un'origine B è oggi ammessa per i sarcomi linfoblastici dell'adulto, per il 50-60% dei reticulosarcomi e degli istiocarcomi, nonché per il linfoma di Burkitt.

Prescindendo dal significato patogenetico di tali osservazioni, è interessante rilevare che i linfomi nodulari presentano una migliore prognosi di quelli diffusi e, tra questi, le forme di origine II presentano una maggiore sopravvivenza delle forme ad origine dalle cellule T o dalle cellule *null*. Di grande interesse sono anche gli studi attualmente in corso per valutare gli effetti di diversi regimi terapeutici su forme distinte in relazione ai *markers* linfocitari.

Anche nei linfomi II le Sm-Ig presentano spiccato carattere di omogeneità. Le IgM rappresentano la classe più frequentemente rappresentata a livello di membrana. La maggiore intensità della fluorescenza presentata da tali cellule potrebbe suggerire che i cloni interessati derivano da linfociti più maturi di quelli interessati dalla proliferazione nella LLC.

Leucemia linfoblastica acuta. - La presenza di cellule con Sm-Ig è dimostrabile nel 5% dei casi di leucemia linfoblastica acuta (LLA). Nel 20-25% dei casi le cellule mostrano invece i *markers* dei linfociti T. Negli altri casi si tratta di cellule *null*. È stato prospettato che le forme di LLA con linfociti B, che rappresentano tra le LLA la variante a prognosi peggiore, possano rappresentare dei linfomi B con un esordio di tipo leucemico ovvero, più raramente, acutizzazioni di una LLC (v. LEUCEMIE).

Per una più ampia trattazione del ruolo delle Sm-Ig in corso di malattie immunoproliferative si rinvia alle rassegne di Ferrarini, 1976; Cooper e Seligmann, 1977; Frøland, Salsano e Michaelsen, 1978, e alla voce IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI.

Immunodeficienze

Le immunodeficienze ([ID] v. IMMUNODEFICIENZE) vengono abitualmente classificate in forme con prevalente interessamento del sistema B, forme con prevalente interessamento del sistema T e forme in cui entrambi i sistemi risultano interessati. Lo studio delle Sm-Ig è largamente utilizzato per un'adeguata classificazione delle sindromi da ID e riveste grande interesse particolarmente nella caratterizzazione dei deficit immunologici primitivi del sistema B. La valutazione di tale marcatore linfocitario ha infatti consentito di documentare che, accanto a forme di deficit B, in cui le cellule con Sm-Ig risultano ridotte o assenti, esistono situazioni di ipogammaglobulinemia con Sm-Ig normali o anche aumentate. Sulla base di queste osservazioni è stato pertanto possibile interpretare le varie ID primitive del sistema B in relazione a differenti fasi di blocco maturativo, distinguendo i casi caratterizzati dall'assenza o dalla marcata riduzione delle cellule B da quelli in cui le cellule B sono normalmente presenti ma risulta alterata la loro capacità maturativa e quindi la loro capacità a secernere Ig.

Immunodeficienze con Sm-Ig ridotte o assenti. - L'assenza o la marcata riduzione di cellule con Sm-Ig si verifica nelle ID in cui il difetto è a livello delle cellule staminali o della loro differenziazione in linfociti B.

Tale evenienza si verifica, ad es., nelle forme di ID grave combinata (*Severe Combined Immunodeficiency: SCID*) quali la sindrome di De Vaal's, l'agammaglobulinemia di tipo svizzero, le forme associate a deficit di attività adenosindeaminasica, alcune forme di SCID legate al sesso, etc.

Tra le forme di deficit B isolato, un'assenza o un numero decisamente ridotto di Sm-Ig è stato riportato nella maggior parte dei casi di ipogammaglobulinemia congenita legata al sesso (malattia di Bruton).

Può essere rilevato che in alcuni casi la capacità maturativa della quota presente di cellule con Sm-Ig può non essere alterata, ■ sono stati pertanto descritti casi di SCID e di malattia di Bruton con livelli sierici di Ig pressoché normali. Deve anche essere segnalato che, a causa dell'elevata eterogeneità delle SCID e delle agammaglobulinemie congenite legate al sesso, alcuni casi riportati in letteratura presentavano un normale numero di Sm-Ig, tutte di tipo IgM e/o IgD. È possibile che questi casi, interpretabili come dovuti ad un arresto maturativo allo stadio di linfociti B-IgM, D (forse a causa di una mancata azione dei T helper), possano essere inquadrati in settori nosografici separati rispetto alle forme, più comuni, in cui le Sm-Ig risultano assenti.

Immunodeficienze con Sm-Ig normali ■ aumentate. - Le cellule con Sm-Ig risultano normali in valore assoluto nelle ID primitive del sistema T (atassia-teleangettasia, sindrome di Di George, sindrome di Nezelof, etc.) anche se l'assenza, o la marcata riduzione, dei linfociti T giustifica il loro aumento percentuale.

Tra i deficit del sistema B, valori normali di cellule con Sm-Ig sono stati in genere riscontrati in corso di agammaglobulinemia acquisita variabile o di disgamma-globulinemia. In accordo con l'orientamento che attribuisce tali forme esclusivamente ad un difetto di maturazione dei linfociti B con Sm-IgD e/o IgM, può essere in alcuni casi riscontrato addirittura un aumento delle cellule con Sm-Ig di tipo IgD e/o IgM talora associato a normali livelli di IgM sieriche e, spesso, a iperplasia linfatica diffusa: verrebbe infatti a mancare il meccanismo di *feedback* negativo operato normalmente dalle Ig sieriche sulla proliferazione linfocitaria B.

In 1/3 dei casi di agammaglobulinemia acquisita variabile è stata descritta un'assenza completa o una marcata riduzione dei linfociti B. Spesso tuttavia in tali circostanze il numero di cellule con Sm-Ig ritorna normale in corso di adeguate stimolazioni antigeniche (processi infettivi, vaccini, etc.).

Anche i deficit selettivi di IgM e di IgA sono in genere associati ad un normale numero di cellule con Sm-Ig con presenza sulla membrana anche delle classi assenti nel siero.

Nei deficit secondari del sistema B (associati a nefrosi, gastroenteropatie proteinodisperdenti, etc.), poiché il difetto interessa prevalentemente le Ig sieriche, il numero di cellule con Sm-Ig è normale o aumentato. Le forme associate a linfomi, leucemie e malattie autoimmuni presentano Sm-Ig con i caratteri propri delle malattie primitive.

Per un'estesa trattazione dell'argomento si rinvia ai lavori di Bonomo e coll., 1974; Bergsma, 1975; Cooper e Seligmann, 1977; Hayward, 1977; Horowitz e Hong, 1977, e alla voce IMMUNODEFICIENZE.

Malattie del collagene

I dati relativi al numero e alle caratteristiche delle cellule con Sm-Ig in corso di malattie del collagene (lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, etc.) risultano spesso discordanti (cfr. Fye, Maoutsopoulos e Talal, 1977). Mentre, infatti, alcuni AA. riportano, in tali affezioni, valori pressoché normali di cellule con Sm-Ig, altri hanno descritto, soprattutto in passato, un aumento del numero di cellule positive all'IF di membrana, spesso con presenza di positività per più di una classe immunoglobulinica.

È probabile che il disaccordo possa essere attribuito ad alcune situazioni, particolarmente frequenti in corso di collagenopatie, responsabili di false positività al test di IF: 1) la presenza di anticorpi linfocitotossici diretti prevalentemente verso i linfociti T che aderiscono *in vivo* alla membrana linfocitaria e la fanno apparire in IF come una cellula con Sm-Ig; 2) la presenza di complessi immuni adesi a cellule con recettori per il frammento Fc delle Ig; 3) la presenza di IgG sieriche adese a cellule produttrici di fattore reumatoide (con Sm-IgM ad attività anti-IgG).

In corso di collagenopatie, pertanto, l'attuazione degli accorgimenti metodologici già ricordati appare indispensabile per il conseguimento di risultati attendibili.

Bibliografia

- Bergsma D. ed., *Immunodeficiency in Man and Animals*, in *Birth Defects. Original Articles Ser.*, XI, 1975, Sinauer, Sunderland, Mass.
- Bonomo L., Dammaco F., Tursi A., *Le sindromi da immunodeficienza*, in *Atti 75° Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1974, Pozzi, Roma.
- Cooper M. D., Lawton A. R., *Sci. Am.*, 1974, 231, 58.
- Cooper M. D., Seligmann M., *B and T Lymphocytes in Immunodeficiency and Lymphoproliferative Diseases*, in Loo F., Roelants G. E. eds., *B and T Cells in Immune Recognition*, 1977, Wiley, London.
- Ferrarini M., *Il contributo dello studio delle malattie immunoproliferative alla comprensione della fisiologia dei B linfociti*, in *Argomenti di immunologia clinica*, 1976, Pensiero Scientifico, Roma.
- Froiland S. S., Salsano F., Michaelsen T. E., *Ric. Clin. Lab.*, 1978, 8, suppl. I, 3.
- Fu S. M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 1974, 71, 4487.
- Fye K. H., Maoutsopoulos H., Talal N., *B and T Lymphocytes in Autoimmunity*, in Loo F., Roelants G. E. eds., *B and T Cells in Immune Recognition*, 1977, Wiley, London.
- Hayward A. R., *Immunodeficiency, Current Topics in Immunology Ser.*, VI, 1977, Arnold, London, bibl.
- Horowitz S. D., Hong H., *The Pathogenesis and Treatment of Immunodeficiency, Monographs Allergy*, X, 1977, Karger, Basel, bibl.
- Möller G. ed., *Immunoglobulin D: Structure, Synthesis Membrane Representation and Function, Immunological Review*, XXXVII, 1977, Munksgaard Copenhagen.
- Pernis B., Forni L., Amante L., *J. exp. Med.*, 1970, 132, 1001.
- Salsano F., Froiland S. S. et al., *Scand. J. Immunol.*, 1976, 5, 1185.
- Salsano F., Froiland S. S. et al., *Scand. J. Immunol.*, 1974, 3, 841.
- Warner M., *Adv. Immunol.*, 1974, 19, 67.
- Weir D. M., *Handbook of Experimental Pathology*, 1978, 3 ed., Blackwell, London.
- WHO-IUIS Workshop, *Scand. J. Immunol.*, 1974, 3, 521.
- Winchester R. J. et al., *J. Immunol.*, 1975, 114, 1210.

FELICE SALSANO E SERGIO BONINI

IMMUNOGLOBULINE UMANE IN PROFILASSI E IN TERAPIA

SOMMARIO

Generalità (col. 1589). - Presupposti immunologici all'impiego delle immunoglobuline umane (col. 1589): Meccanismo d'azione delle immunoglobuline. - Dati sperimentali e clinici. - Prepa-

ratì di immunoglobuline umane e modalità di preparazione (col. 1593): *Materiale utilizzato*. - *Tecniche di preparazione*. - *Controllo dei preparati immunoglobulinici*. - *Modalità di somministrazione e dosi utilizzate* (col. 1595). - *Indicazioni terapeutiche* (col. 1599).

Generalità

L'impiego delle Ig umane nella profilassi e nella terapia di alcune malattie infettive è iniziato nel 1944, quando lo sviluppo della tecnica di frazionamento del plasma, proposta da Cohn e coll., rese possibile l'allestimento di preparazioni di Ig utilizzabili su vasta scala. In particolare, la prevenzione e l'attenuazione di due malattie da virus nell'uomo (il morbillo e l'epatite virale) furono segnalate per la prima volta nel 1944, per quanto riguarda il morbillo e nel 1945 per l'epatite virale (Stokes e coll., 1944; Stokes e Neefe, 1945). Da allora l'impiego delle Ig ha assunto una diffusione sempre maggiore e sono andate caratterizzandosi le seguenti indicazioni terapeutiche:

- 1) trattamento delle sindromi da carenza di anticorpi;
- 2) prevenzione della malattia emolitica dei neonati da incompatibilità Rh;
- 3) profilassi e terapia del tetano e di altre malattie dovute a tossine batteriche, a batteri o a virus.

Va però subito precisato che in seguito all'introduzione e all'estensione su scala mondiale di nuovi vaccini dotati di notevole potere immunizzante e alla possibilità di utilizzare una vasta gamma di preparati antibiotici, va riducendosi l'importanza dell'immunizzazione passiva mediante Ig, tanto che, attualmente, l'impiego di tali preparati è ritenuto indispensabile soltanto per il trattamento delle sindromi da carenza di anticorpi e per la prevenzione della malattia emolitica del neonato da incompatibilità Rh. Occorre peraltro tener presente che la disponibilità di Ig a elevata concentrazione in anticorpi specifici per un determinato agente etiologico facilita la soluzione di problemi terapeutici un tempo difficilmente risolvibili (trattamento di alcune forme infettive in corso di agammaglobulinemia, profilassi del tetano in soggetti già sensibilizzati verso sieri eterologhi).

Allo scopo di evitare possibili confusioni terminologiche e per adeguare la trattazione a quanto proposto da un comitato di esperti dell'OMS, appare utile definire le espressioni verbali che verranno usate nel testo.

Con l'espressione *Ig umane* s'intende riferirsi genericamente a preparati di γ -globuline umane non dotate di attività specifica particolarmente elevata nei confronti di un determinato antigene.

I preparati ottenuti da un *pool* di plasma sanguigno o di plasma placentare verranno definiti come *Ig umane normali*. Le preparazioni che contengono quantità note di anticorpi specifici saranno invece designate con il termine *Ig umane anti-...* seguito dal nome dell'antigene corrispondente (ad es.: *Ig umane antitetaniche*). Questa espressione verbale comprende le precedenti denominazioni, meno precise, di « γ -globuline iperimmuni» o di « γ -globuline di convalescenti». Come è noto, tali Ig possono essere ottenute dal plasma di donatori sottoposti a vaccinazione o di soggetti in convalescenza; la denominazione generica di questo gruppo di preparati può essere quella di *Ig umane specifiche*.

Presupposti immunologici all'impiego delle immunoglobuline umane

Al fine di comprendere il meccanismo d'azione delle Ig è utile ricordare alcune proprietà fisicochimiche e funzionali degli anticorpi, limitandoci alle nozioni più strettamente attinenti all'impiego terapeutico delle Ig umane.

Per quanto riguarda, invece, le proprietà generali

delle Ig, con particolare riguardo alla loro *struttura molecolare*, alla *eterogeneità degli anticorpi* e al loro *metabolismo*, v. sopra e v. anche: *IMMUNITÀ, anticorpi*.

Meccanismo d'azione delle immunoglobuline

L'azione profilattica e terapeutica dei preparati immunoglobulinici è dovuta alla presenza, nel plasma della popolazione normale, di un complesso di anticorpi rivolti verso i numerosi determinanti antigenici con i quali ogni soggetto è venuto a contatto nel corso della vita. Fra tutte le molecole dotate di attività anticorpale hanno importanza in questo contesto soltanto quelle rivolte verso i virus o verso i germi patogeni e/o le loro tossine e, per la profilassi della malattia emolitica del neonato (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO), quelli rivolti verso l'antigene D dei globuli rossi umani.

Dal punto di vista funzionale ricordiamo che gli anticorpi esplicano la loro azione protettiva mediante gli effetti neutralizzante e opsonizzante. Tali fenomeni entrano variamente in gioco a seconda che si tratti di *immunità antitossica*, *antibatterica* o *antivirale*.

Nei riguardi della *protezione antitossica* le Ig si comportano essenzialmente come anticorpi di tipo neutralizzante nel senso che le molecole anticorpali bloccano l'effetto lesivo delle tossine. L'inibizione di tale effetto avviene secondo due modalità fondamentali: a) reazione specifica degli anticorpi con i gruppi reattivi delle tossine e successivo blocco funzionale; b) modificazioni allosteriche che impediscono il legame tra tossine e substrato.

Una particolare caratteristica dell'immunità antitossica è costituita dal fatto che piccole quantità di anticorpi sono in grado di svolgere un sufficiente effetto protettivo purché presenti nell'organismo prima che le tossine si leghino alle strutture cellulari. Tale legame, infatti, una volta instauratosi è irreversibile e viene scarsamente influenzato dalla presenza di anticorpi specifici anche a titoli assai elevati.

L'*immunità antibatterica* è dovuta sia all'effetto neutralizzante che a quello opsonizzante delle Ig.

Il primo meccanismo di azione ha particolare importanza nei riguardi degli antigeni di membrana responsabili dell'attività patogena di alcuni microrganismi. La reazione fra anticorpo specifico e antigene è però possibile se i germi si trovano in circolo o sono liberi negli spazi interstiziali. Quando l'agente patogeno è situato all'interno di una cellula o in distretti inaccessibili (zone necrotizzate o incapsulate) gli anticorpi non sono in grado di svolgere il loro effetto neutralizzante.

Il meccanismo protettivo più importante nei riguardi delle infezioni batteriche è peraltro legato al potere opsonizzante. Mentre l'inglobamento di materiali inerti o di microrganismi non patogeni da parte dei macrofagi o dei polimorfonucleati può avvenire anche in assenza di anticorpi, la fagocitosi dei germi patogeni è possibile soltanto se la superficie del corpo batterico è rivestita di anticorpi specifici, i quali facilitano o inducono la fagocitosi (v.). Questo meccanismo di facilitazione viene definito *opsonizzazione*. La sola presenza degli anticorpi opsonizzanti è però inefficace ai fini immunitari se non intervengono i processi di fagocitosi, come è dimostrato dall'osservazione che titoli anticorpali specifici, anche assai elevati, non svolgono alcuna azione protettiva nei soggetti con agranulocitosi.

Gli anticorpi ad attività opsonizzante esplicherebbero la loro azione bloccando i cosiddetti fattori di virulenza della membrana batterica capaci di impedire la fagocitosi cellulare. La presenza di Ig facilita inoltre l'aderenza dei germi alla superficie dei macrofagi, perché queste

cellule sono dotate, come è noto, di recettori specifici per il frammento Fc delle Ig.

Gli anticorpi opsonizzanti, specialmente se appartenenti alle sottoclassi IgG1 e IgG3 e alla classe IgM, svolgono inoltre un effetto protettivo nei confronti delle aggressioni batteriche mediante l'attivazione del sistema complementare. Sono stati infatti dimostrati fenomeni di lisi batterica diretta *in vitro* su germi opsonizzati soltanto in presenza di complemento.

L'immunità antivirale è soprattutto legata all'azione degli anticorpi neutralizzanti. Altri meccanismi aspecifici, quale la produzione di interferone (v.), entrano sicuramente in gioco nella difesa contro i virus, ma è ormai accertato che sono soprattutto gli anticorpi specifici, anche se in piccole quantità, ad esplicare un'efficace azione profilattica nei confronti delle infezioni virali. Le molecole anticorpali, reagendo con i determinanti antigenici dei viruciti, alterano la potenzialità infettiva dell'agente etiologico formando con quest'ultimo un complesso irreversibile incapace di penetrare nelle cellule dell'organismo infettato o inibendo le capacità riproduttive dei virus e quindi la loro attività patogena.

Analogamente a quanto si verifica nell'immunità antibatterica, la reazione fra anticorpi e virus è possibile soltanto quando questi ultimi siano presenti nel torrente circolatorio o nei liquidi interstiziali. Quando la particella virale è penetrata nelle cellule dell'ospite gli anticorpi non esplicano più alcun effetto protettivo neppure se in elevata concentrazione.

Dati sperimentali e clinici

Numerose osservazioni sperimentali confermano l'importanza protettiva delle Ig nei riguardi di tossine batteriche e di agenti infettivi. Occorre però subito precisare che i preparati immunoglobulinici hanno dimostrato, dal punto di vista clinico, un buon effetto profilattico, mentre assai scarsa è risultata l'attività terapeutica nei confronti delle infezioni batteriche o virali dell'uomo.

Sulla base dei dati clinico-statistici e sperimentali desunti dalla letteratura è possibile trarre alcune conclusioni di carattere generale circa l'impiego profilattico e terapeutico delle Ig umane.

a) La terapia immunoglobulinica corrisponde ad una immunizzazione passiva quale si può ottenere mediante trattamento profilattico con antisieri eterologhi. La somministrazione di Ig umane non è peraltro seguita, per lo più, da fenomeni reattivi di ordine immunologico e non espone al rischio di manifestazioni da sensibilizzazione in occasione di successivi trattamenti. Occorre tuttavia sottolineare che i preparati di Ig normali contengono bassi titoli di anticorpi specifici, specialmente nei confronti di germi o di virus a scarsa diffusione ambientale (tab. X), per cui l'efficacia profilattica o terapeutica verso questi agenti etiologici può risultare assai modesta.

In questi casi è perciò utile l'impiego di Ig specifiche.

b) In considerazione del fatto che la maggior parte degli anticorpi contenuti nel siero appartengono alla classe IgG e tenendo presenti i dati relativi al loro metabolismo, si può ritenere che l'efficacia profilattica del trattamento con Ig umane non si prolunghi oltre i 30-40 giorni. La durata dell'effetto protettivo è d'altronde superiore a quella che si ottiene mediante immunizzazione passiva con sieri eterologhi i quali, come è noto, vengono metabolizzati assai più rapidamente.

c) Le dosi di Ig da utilizzare a scopo profilattico o terapeutico in corso di infezioni batteriche sono più elevate rispetto a quelle richieste per il trattamento di forme virali o da tossine.

TAB. X. ANTICORPI VERSO I PIÙ COMUNI AGENTI ETIOLOGICI PRESENTI NELLE PREPARAZIONI DI IMMUNOGLOBULINE NORMALI

(da Passaleva e Masala, 1972)

Agente etiologico	Tipo di anticorpi	Titolo medio
Streptococchi	antistreptolisine	2500 U./ml
Tossina eritrogenica della scarlattina	antitossina eritrogenica	40 U./ml
Stafilococchi	antistafilolisine	8 U./ml
Pneumococchi		
Tipo 1	agglutinine	1,8
" 2	"	1,64
" 6	"	1,64
" 8	"	1,16
<i>E. coli</i>		
Tipo 26 ■ 6	agglutinine	K 1/8 O 1/32
" 55 ■ 5	"	K 1/8 O 1/16
" 111 ■ 4	"	K neg. O neg.
" 86 B 7	"	K 1/4 O neg.
" 78 B 80	"	K 1/64 O 1/4
<i>S. typhi</i>		
Antigene « M »	agglutinine	1/64
" « C »	"	1/10
<i>Brucella abortus</i>	agglutinine	0
Tossina difterica	antitossine	2,6 U./ml
<i>Candida albicans</i>	agglutinine	1/160
Virus influenzale A	fissanti il complemento	1/280
Virus poliomielitico	neutralizzanti	10 ⁴ - 10 ⁴⁻⁵
Virus parotitico	neutralizzanti	10 ²⁻³
Virus della rosolia	neutralizzanti	1/90 - 1/630
Virus Echo	neutralizzanti	10 ² - 10 ⁴
Virus Coxsackie		
A9	neutralizzanti	10 ²
B3, B4, B5	"	10 ² - 10 ³
Febbre Q	neutralizzanti	0
Leptospire	neutralizzanti	0
Febbre gialla 17D	neutralizzanti	10

d) L'impiego terapeutico, specialmente nei riguardi delle malattie da virus ■ in quelle da esotossine, è tanto più efficace quanto più precoce è l'inizio del trattamento poiché, come già riferito, quando le particelle virali sono pervenute all'interno delle cellule o le tossine si sono legate ai propri substrati, gli anticorpi non sono più in grado di svolgere alcun effetto protettivo.

e) L'efficacia delle Ig umane a scopo profilattico è

ben documentata, mentre la loro utilità terapeutica è assai più incerta e discussa, tanto che l'impiego di tali preparati per il trattamento delle malattie infettive ■ da tossine è limitato ad alcune situazioni morbose, fra le quali ricordiamo, in primo luogo, le infezioni che insorgono in soggetti con agammaglobulinemia, le complicazioni della vaccinazione antivaiole, le manifestazioni erpetiche più gravi e le forme infettive ribelli al trattamento antibiotico.

f) La terapia con Ig non risolve il problema delle infezioni dell'apparato respiratorio ■ dell'apparato digerente nei soggetti con difetto delle IgA secretorie. In questi casi non è stata ancora individuata un'efficace modalità di trattamento sostitutivo; la somministrazione di Ig è addirittura sconsigliata, dato che in alcune circostanze può essere seguita da gravi reazioni di tipo anafilattico.

Preparati di immunoglobuline umane e modalità di preparazione

Materiale utilizzato

Dal punto di vista pratico il problema più importante, ai fini della preparazione su scala industriale, è rappresentato dalla difficoltà di ottenere quantità di plasma o un numero di placente sufficienti a soddisfare la richiesta di Ig. In linea generale i preparati utilizzati commercialmente sono ottenuti infatti da: a) sangue scaduto; b) sangue fresco prelevato da datori professionali; c) sangue di placente umane.

Per la preparazione delle Ig normali deve essere impiegato un *pool* di plasma proveniente da almeno 1000 donazioni di sangue; ciò allo scopo di assicurare un contenuto relativamente uniforme e costante di anticorpi.

Per la preparazione delle Ig specifiche il numero delle donazioni, il cui plasma va a far parte del *pool* di partenza, non è importante, poiché si utilizza plasma di individui convalescenti di una data malattia o specificamente immunizzati, determinando poi nel prodotto finito il contenuto dell'anticorpo desiderato, che non deve essere inferiore ai limiti stabiliti per ogni Ig specifica.

Attualmente sono commercialmente disponibili in Italia le seguenti Ig specifiche: antitetaniche, antipertossiche, antirabbiche, antivaiole, antiparotitiche, antimorbillo, antirosolia, anti-D (anti-Rh). Per la preparazione di quest'ultima si utilizza il plasma di donne D-negative, che risultino immunizzate da precedenti gravidanze, e quello di datori immunizzati con globuli rossi umani D-positivi.

Tecniche di preparazione

Per la preparazione delle Ig attualmente vengono seguite metodiche basate su procedimenti di precipitazione frazionata delle proteine plasmatiche.

Ricordiamo al riguardo: 1) il metodo di frazionamento con alcol a freddo di Cohn (1947), che consiste in una serie di precipitazioni frazionate a diverso pH e a diversa forza ionica in presenza di etanolo; 2) il metodo all'etere di Mackay (1955), basato sulla riduzione progressiva del pH e sull'utilizzazione finale di etanolo freddo; 3) la tecnica di Schultze e Matheka (1954) al solfato di ammonio, che prevede una serie di precipitazioni frazionate e l'impiego di idrossido di alluminio, nella fase terminale della preparazione, per l'adsorbimento di alcune impurità proteiche.

Queste tre metodiche permettono l'allestimento di preparazioni sufficientemente purificate.

Quando il materiale di partenza è costituito da placente umane, l'estrazione delle Ig è preceduta da particolari trattamenti che consentono di separare il plasma dal materiale placentare ■ dalla parte corpuscolata del sangue. I successivi passaggi sono analoghi a quelli utilizzati per il plasma.

Occorre peraltro rilevare che ognuno dei tre metodi di estrazione sopra riferiti presenta alcuni inconvenienti, per cui tuttora nessuna metodica è da considerare del tutto soddisfacente. In particolare ricordiamo che: 1) la tecnica con etanolo, pur essendo la più usata, è assai costosa e produce alterazioni a carico delle proteine plasmatiche; 2) il procedimento con etere è poco utilizzato a causa della difficoltà di manipolare grandi quantità di sostanze in un sistema chiuso e per il pericolo di esplosioni; 3) il metodo della precipitazione frazionata con solfato di ammonio comporta notevoli difficoltà in riferimento al controllo del potere pirogeno delle preparazioni.

Per i motivi suddetti sono in studio attualmente nuove tecniche. In proposito occorre tuttavia tener presente che eventuali nuovi metodi di frazionamento devono non solamente assicurare la conservazione della struttura chimica delle molecole anticorpali, ma anche dare la stessa garanzia dei metodi già sperimentati per quel che concerne l'assenza di contaminazione con l'antigene di superficie dell'epatite B (HB_sAg; V. EPATITE DA VIRUS). Se è vero, infatti, che la normativa di molti paesi, tra i quali l'Italia, richiede che la ricerca dell'HB_sAg debba esser fatta su ogni singola donazione di sangue con un metodo di adeguata sensibilità, è anche vero che l'esclusione di tutte le donazioni contaminate non dà assoluta garanzia di assenza di infettività del prodotto finito e che le Ig ottenute con il metodo di Cohn, che sono quelle di gran lunga più usate, hanno un'incidenza di inconvenienti di questo genere veramente eccezionale.

D'altra parte, il trattamento delle preparazioni di Ig con mezzi virulicidi non è utilizzabile in pratica poiché l'impiego del calore (10 h a 60 °C), che è il mezzo più sicuro, accresce la viscosità delle soluzioni immunoglobuliniche e causa la formazione di grossi aggregati che incidono fortemente sulla stabilità delle preparazioni, mentre l'utilizzazione di altre tecniche, quale l'esposizione a radiazioni U.V., non è ancora stata possibile data la difficoltà della messa a punto dei sistemi di produzione su scala industriale.

L'impiego del frazionamento mediante filtrazione su sephadex o DEAE cellulosa potrebbe risolvere anche altri problemi come quello dell'utilizzazione di particolari classi immunoglobuliniche, ad es. le IgM, per ottenere concentrazioni notevolmente elevate di anticorpi notoriamente efficaci contro le infezioni prodotte da alcuni germi, quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Ricordiamo che le comuni preparazioni di Ig umane contengono in pratica esclusivamente anticorpi della classe IgG; le frazioni a p.m. più elevato, riscontrate normalmente nelle suddette preparazioni, sono dovute infatti alla presenza di aggregati di IgG formati durante la lavorazione. Va inoltre ricordato che l'emivita biologica delle IgA e IgM è notevolmente più breve rispetto a quella delle IgG e quindi irrilevante la loro efficacia profilattica.

Sono state anche sperimentate tecniche per l'isolamento di anticorpi specifici da *pools* di plasma normali. Esse si basano, fondamentalmente, sull'assorbimento specifico delle molecole anticorpali da parte di singoli antigeni insolubilizzati e sulla successiva eluzione delle Ig dai complessi antigene-anticorpo così formati.

Altre tecniche di isolamento si basano sull'impiego di apteni specifici a basso p.m., sul quale esistono dati incoraggianti in campo sperimentale con sieri di coniglio, di cavallo e umani anti-destrano e anti-virus epatico; ma a livello industriale l'impiego di tali tecniche non è tuttavia ancora possibile a causa di alcuni problemi non risolti quali: a) la difficoltà di insolubilizzare le molecole antigeniche o di legarle a substrati inerti senza modificarne i determinanti antigenici e quindi le capacità di legame con gli anticorpi; b) la necessità di utilizzare sistemi di eluzione delle Ig che non alterino la struttura idiotipica responsabile della reazione specifica con l'antigene; c) l'impiego di tecniche su vasta scala che garantiscano una perfetta conservazione anche di altre caratteristiche biologiche degli anticorpi, con particolare riferimento al loro potere opsonizzante, alla capacità di fissare il complemento e al tasso di eliminazione dall'organismo.

Controllo dei preparati immunoglobulinici

Le preparazioni di Ig umane sono da considerare idonee all'impiego clinico quando corrispondano a determinati re-

quisiti che si riferiscono essenzialmente all'innocuità del prodotto e alla sua efficacia terapeutica.

Tali requisiti, fissati dalla Farmacopea Ufficiale (F.U.) italiana, in accordo con le disposizioni dell'OMS, riguardano la concentrazione proteica (10-17%), le caratteristiche chimico-fisiche, la purezza, la sterilità, l'assenza di potere pirogeno, la stabilità e l'attività. Senza entrare in particolari che esulano dagli scopi di quest'opera, basterà dire qualcosa sull'attività. Per le Ig specifiche la F.U. stabilisce un'attività minima, espressa in numero di U.I./ml; esistono standard o preparazioni internazionali di riferimento per quasi tutte le Ig specifiche attualmente disponibili, i quali consentono, appunto, la determinazione dell'attività in U.I. Per le Ig normali la F.U. richiede che ogni lotto possieda almeno due anticorpi, uno antibatterico (ad es. contro tossina tetanica o tossina difterica o O-streptolisina, etc.) e uno antivirale (ad es. contro poliomielite o morbillo), per i quali esistano standard internazionali o preparazioni di riferimento internazionali. A livello di produzione si richiede, come già detto, che ogni lotto di Ig normali provenga da un *pool* di plasma di almeno 1000 donazioni e che il prodotto finito, alla concentrazione del 16%, abbia un titolo anticorpale (antibatterico e antivirale) pari ad almeno 10 volte il titolo del *pool* di partenza.

Si è anche già accennato al problema della sicurezza delle Ig per quanto riguarda la trasmissione dell'epatite virale di tipo B. Attualmente l'autorità sanitaria italiana prescrive che ogni lotto finito di Ig sia sottoposto anche alla ricerca radio-immunologica dell' HB_sAg .

I requisiti della F.U. si riferiscono a preparazioni di Ig per esclusivo uso intramuscolare (v. sotto).

I requisiti delle Ig per uso endovenoso non sono in tutto sovrapponibili a quelli delle Ig per uso intramuscolare, e non sono ancora codificati nella F.U. né nella normativa OMS.

Modalità di somministrazione e dosi utilizzate

La via di somministrazione abitualmente utilizzata è quella intramuscolare che generalmente è indenne da inconvenienti di carattere locale o generale.

Va però ricordato che la somministrazione intramuscolare è dolorosa e mal tollerata, particolarmente nei bambini o quando le dosi devono essere ripetute con frequenza. È inoltre impossibile somministrare grosse quantità di Ig per via intramuscolare e quindi ottenere in breve tempo le elevate concentrazioni ematiche talvolta necessarie per fronteggiare situazioni urgenti. È inoltre dimostrato che i fenomeni proteolitici locali abbreviano

il tempo di dimezzamento e quindi l'efficacia terapeutica delle Ig somministrate per via intramuscolare (Hitzig e Müntener, 1975).

Per questi motivi è stato tentato già da molti anni il trattamento per via endovenosa che, peraltro, presenta difficoltà non ancora completamente superate. Tale modalità di somministrazione di preparazioni di Ig destinate ad uso intramuscolare si accompagna infatti a manifestazioni collaterali anche molto gravi quali reazioni a tipo di shock, broncospasmo con tosse e dispnea, orticaria gigante. È stato dimostrato che queste manifestazioni dipendono dalla presenza di aggregati immunoglobulinici che, come è noto, hanno la proprietà di fissare il complemento, la cui attivazione dipende dall'integrità strutturale dei frammenti Fc delle Ig aggregate.

Teoricamente è possibile eliminare gli aggregati mediante ultracentrifugazione o con frazionamento per elettroforesi zonale o con cromatografia per affinità, ma questi metodi possono essere impiegati soltanto su piccoli quantitativi di Ig e non su scala industriale. Altri metodi basati sulla degradazione enzimatica dei frammenti Fc, sulla scissione degli aggregati a pH acido, o su altre tecniche applicabili per grossi quantitativi di Ig, sono stati ampiamente sperimentati e utilizzati (tab. XI).

Il trattamento con pepsina diluita 1:100 determina, come è noto, il frazionamento del frammento Fc mentre rimane intatto il frammento $F(ab')_2$. Vengono quindi conservate le capacità di reazione con gli antigeni ma sono perse tutte le proprietà biologiche delle molecole immunoglobuliniche comprese, in particolare, il potere opsonizzante e la capacità di attivare il complemento dopo la reazione con antigeni; è inoltre notevolmente ridotta la loro emivita biologica. Per questi motivi è stato proposto di utilizzare concentrazioni di pepsina molto ridotte (1:10.000) in ambiente acido (pH 4) per 24 h a 37 °C. Con tale trattamento il p.m. delle Ig rimane pressoché immutato ma l'attività anticomplementare delle preparazioni è quasi totalmente abolita (Wells e Penny, 1969). In alcuni pazienti agammaglobulinemici sono state tuttavia segnalate gravi reazioni collaterali.

La digestione con plasmina sembra più efficace nell'abolire l'attività anticomplementare e anche se una parte delle molecole immunoglobuliniche viene fortemente degradata e rapidamente allontanata dalla circolazione, il 45-90% del restante materiale rimane in circolo per un tempo simile a quello delle Ig non modificate. Anche con questo tipo di preparati

TAB. XI. MODALITÀ DI PREPARAZIONE DI IMMUNOGLOBULINE PER USO ENDOVENOSO

(da Hitzig e Müntener, 1975, modificata)

Modalità di preparazione	Peso molecolare delle Ig	Frammento Fc	Emivita	Escrezione urinaria	Effetti collaterali	Efficacia
Digestione pepsinica 1:100	ridotto	distrutto	molto ridotta	++	nessuno	scarsa
Digestione con plasmina	ridotto o invariato	?	ridotta	—	modesti	modesta
pH 4 a 37 °C per 30 min	invariato	invariato (?)	ridotta	—	scarsi e tardivi	modesta
Digestione pepsinica 1:10.000 e pH 4 a 37 °C per 24 h	invariato	?	ridotta	—	modesti	modesta
Assorbimento su fosfato tricalcico	invariato	?	?	?	nessuno	?
Trattamento con propiolattone	invariato	« protetto »	ridotta	—	modesti	modesta
Precipitazione di polimeri	invariato	invariato	normale	—	modesti	buona
Riduzione e alchilazione	invariato	invariato	?	—	modesti	?

TAB. XII. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE E DOSI UTILIZZATE. SCHEMA RIASSUNTIVO DELLE INDICAZIONI PER LE QUALI ESISTONO STUDI STRETTAMENTE CONTROLLATI (da Passaleva e Masala, 1972)

Indicazioni	Attività	Posologia	Durata media dell'immunità	Autori
Sindrome da carenza di anticorpi	profilattica terapeutica	0,6-0,7 ml/kg ogni 4 settimane (30-35 ml/50 kg) 1,2-1,8 ml/kg (60-90 ml/50 kg)	ca. 30-40 giorni	Buckley, 1977
Malattia emolitica del neonato	profilassi della madre	Ig specifiche: 200 µg	?	Freda e coll., 1965
Tetano	profilattica terapeutica	Ig specifiche: 5 U.I./kg (250 U.I./50 kg) 3000-6000 U.I./kg 150.000-300.000 U.I./50 kg	sufficiente a proteggere per la durata del rischio di malattia	Ellis, 1963
Morbillo	profilattica terapeutica	0,2 ml/kg (10 ml/50 kg) 0,25 ml/kg (12,5 ml/50 kg)	ca. 40 giorni	Crua e Perfetto, 1967
Epatite virale	profilattica	0,02-0,04 ml/kg (1-2 ml/50 kg) 0,06-0,12 ml/kg (3-6 ml/50 kg)	ca. 60 giorni	Pollock e Reid, 1968

sono però segnalati casi di shock (Janeway e coll., 1968; Rosenberg e coll., 1971).

Un metodo che ha dato buoni risultati pratici consiste nel sottoporre i preparati ad una temperatura di 37 °C a pH 4 per 30 min. In tal modo sono state ottenute sospensioni ben tollerate per via endovenosa, prive di attività anticomplementare ma con emivita biologica alquanto ridotta. È stato però dimostrato che a distanza di tempo dalla preparazione si formano aggregati di Ig che possono provocare reazioni indesiderate.

L'eliminazione degli aggregati è stata tentata con successo anche mediante assorbimento su fosfato tricalcico e successiva filtrazione su filtri Millipore[®] (Steinbuch, 1972) o mediante precipitazione selettiva di polimeri di Ig (Hainski e coll., 1971).

Il trattamento delle preparazioni di Ig con β-propiolattone impedisce la formazione di aggregati, mantenendo inoltre inalterata la funzione biologica delle molecole anticorpali. L'emivita delle Ig risulta in parte ridotta ma la tolleranza è buona, anche se è segnalato qualche effetto collaterale (Hitzig e Müntener, 1975). Questi ultimi preparati non sono però ancora disponibili su vasta scala.

Più recentemente sono stati ottenuti buoni risultati anche mediante il trattamento delle Ig con sostanze riducenti, capaci di scindere i ponti disolfuro, seguito da alchilazione con iodoacetamide. Le caratteristiche biologiche e il p.m. delle Ig così trattate sono ben conservati mentre sembrano inibite la formazione di aggregati e l'attività anticomplementare. La sperimentazione clinica di queste preparazioni si è appena iniziata e non è ancora possibile trarre conclusioni definitive.

In sintesi, al momento attuale, la via elettiva di introduzione delle Ig è quella intramuscolare. La somministrazione per via endovenosa di preparazioni ad uso intramuscolare, da riservare ai casi particolarmente gravi, non è sempre esente da effetti collaterali dato che non è ancora possibile escludere che durante il periodo di conservazione delle preparazioni anche più accurate si formino aggregati con attività anticomplementare.

Attualmente esistono in commercio pochissime preparazioni di Ig per uso endovenoso, di importazione estera. Tuttavia l'emivita delle Ig nei preparati iniettabili per via endovenosa è quasi costantemente ridotta e quindi molto più limitata nel tempo l'efficacia profilattica e terapeutica.

Per questi motivi è stato recentemente proposto di utilizzare infusioni di plasma fresco per il trattamento delle forme infettive nei pazienti agammaglobulinemici (Stiehm, 1975; Buckley, 1975). Le infusioni di plasma fresco consentono di ottenere buoni livelli ematici di tutte le classi immunoglobuliniche in breve intervallo di tempo e discreti tassi anticorpali verso i più diffusi antigeni batterici, tossinici e virali. I risultati clinici sono soddisfacenti e gli effetti collaterali pressoché assenti. Va però ricordata la difficoltà di reperire agevolmente quantità sufficienti di plasma fresco, specialmente per la terapia domiciliare.

Le dosi di Ig abitualmente consigliate a scopo profilattico o terapeutico oscillano fra 0,02 e 0,5 ml/kg di peso corporeo (1-25 ml per un soggetto di 50 kg).

Per il trattamento di alcune forme morbose (malattie infettive intercorrenti nei pazienti agammaglobulinemici, alcune infezioni batteriche particolarmente resistenti alla terapia antibiotica, profilassi e trattamento della rosolia in gravidanza e della scarlattina) le dosi devono essere più elevate e oscillano tra 0,6 e 2 ml/kg di peso corporeo (30-100 ml/50 kg). Quando si renda necessaria la somministrazione di tali quantità per via intramuscolare è consigliabile eseguire più introduzioni di dosi relativamente modeste (8-10 ml per volta), distanziate di 1-2 h l'una dall'altra, fino a raggiungere il dosaggio voluto nel giro di 12-24 h.

Occorre peraltro precisare che non sussiste un accordo completo circa le quantità da utilizzare a scopo profilattico o terapeutico nelle singole forme morbose. Il divario di giudizio è almeno in parte dovuto alle variabili condizioni sperimentali esaminate dai singoli AA. (età dei pazienti, virulenza dell'agente etiologico responsabile di ciascun evento epidemico, etc.).

Nella scelta e nell'indicazione delle dosi è necessario tener conto anche del fatto che è spesso utile consentire la risposta immunologica da parte dell'organismo, per cui può essere consigliata la somministrazione di quantità ridotte di Ig, allo scopo di evitare una totale inibizione dell'immunizzazione attiva.

Nella tab. XII sono riportate le dosi abitualmente utilizzate dalla maggior parte degli AA. o quelle che, sulla

base di sperimentazioni ben controllate, hanno dimostrato la miglior efficacia profilattica o terapeutica.

Indicazioni terapeutiche

I problemi relativi all'impiego di Ig umane nella profilassi e nella terapia di numerose malattie sono ampiamente discussi nei paragrafi dedicati alle singole forme morbose; qui ci limitiamo a fornire alcune indicazioni schematiche e di carattere generale.

Occorre innanzitutto distinguere tra l'impiego terapeutico in senso stretto e quello profilattico. Mentre il primo trova scarse indicazioni e può ritenersi efficace soltanto in associazione al trattamento chemioantibiotico, il secondo è molto più diffuso, anche se attualmente va registrata la tendenza a ridurre il numero delle indicazioni.

Si ritiene oggi che la *terapia* immunoglobulinica trovi

come indicazione unica o preminente il trattamento delle forme infettive in corso di agammma- o ipogammaglobulinemie o delle rare forme con dimostrata incapacità di risposta anticorpale verso particolari agenti etiologici (v. IMMUNODEFICIENZE). Dal punto di vista *profilattico* l'indicazione assoluta all'impiego delle Ig è limitata alla prevenzione: 1) dei ricorrenti episodi infettivi degli agammaglobulinemici; 2) della sensibilizzazione materno-fetale verso l'antigene D delle emazie del feto e 3) del tetano. Inoltre, le Ig specifiche anti-rosolia devono essere somministrate alle donne gravide che contraggano la rosolia nei primi mesi di gravidanza, qualora non sia indicato l'aborto terapeutico. Se queste sono le indicazioni assolute alla somministrazione di preparati di Ig umane normali o specifiche, va tuttavia sottolineato che l'uso delle Ig, specialmente a scopo profilattico, trova tuttora un largo e giustificato impiego specialmente nella pro-

TAB. XIII. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE E DOSAGGI UTILIZZATI. SCHEMA RIASSUNTIVO DELLE INDICAZIONI CHE NECESSITANO DI ULTERIORI DOCUMENTAZIONI
(da Passaleva e Masala, 1972)

Indicazioni	Attività	Posologia	Durata media dell'immunità
Rosolia	profilattica	0,2-0,3 ml/kg (10-15 ml/50 kg)	ca. 40 giorni
	profilattica in gravidanza e terapeutica	0,5-20 ml/kg (25-100 ml/50 kg)	
Vaccinazione antivaiole (complicazioni)	profilattica	0,2-0,5 ml/kg (10-25 ml/50 kg) (Ig specifiche)	sufficiente a proteggere per la durata del rischio di complicazioni da vaccino
	terapeutica	0,6-0,8 ml/kg (30-40 ml/50 kg) (Ig specifiche)	
Varicella	profilattica	0,3-0,5 ml/kg (15-25 ml/50 kg)	ca. 40 giorni
Epatite virale di tipo B	profilattica	10 ml dopo 7-10 giorni dalla trasfusione; altri 10 ml a distanza di 30 giorni dalla prima dose.	permanente in rapporto all'eventuale contagio
Parotite epidemica	profilattica	0,5 ml/kg (25 ml/50 kg) (Ig specifiche)	ca. 40 giorni
Infezioni batteriche	terapeutica	0,5-2 ml/kg (25-100 ml/50 kg)	?
Poliomielite	profilattica	0,3-0,5 ml/kg (15-25 ml/50 kg)	ca. 40 giorni
Pertosse	profilattica	0,2 ml/kg (10 ml/50 kg)	ca. 40 giorni
	terapeutica	0,2-0,4 ml/kg (10-20 ml/50 kg) (Ig specifiche)	
Scarlattina	terapeutica (coadiuvante della terapia antibiotica)	0,5-1 ml/kg (25-50 ml/50 kg)	?
Herpes zoster	terapeutica (analgesica)	0,1-0,3 ml/kg (5-15 ml/50 kg)	?
Herpes simplex	terapeutica	0,1-0,3 ml/kg (5-15 ml/50 kg)	?
Cheratiti erpetiche	terapeutica	0,1-0,3 ml/kg (5-15 ml/50 kg) e 0,01-0,3 ml per via sottocongiuntivale	?
Rabbia	profilattica	40 U.I. (Ig specifiche)	?
Asma bronchiale dei bambini	terapeutica (?)	0,1-0,5 ml per via sottocutanea ogni 7 giorni	?

filassi o nell'attenuazione di numerose malattie infettive in soggetti particolarmente defedati anche in assenza di ben definiti difetti immunologici.

La terapia dei gravi episodi infettivi degli agammaglobulinemici va eseguita con dosi elevate (1,2-1,8 ml/kg di peso corporeo), preferibilmente per via endovenosa, da ripetere anche con frequenza giornaliera fino al controllo della fase acuta. Attualmente, come già riferito, vengono consigliate trasfusioni di plasma fresco da ripetere giornalmente fino alla regressione della malattia infettiva.

Preparati immunoglobulinici sono stati utilizzati anche per la terapia del morbillo, del tetano e di alcune complicanze della varicella e della vaccinazione antivaiolosa, ma i risultati sono modesti e non costanti.

Il trattamento profilattico nei pazienti con agammaglobulinemie primitive o secondarie costituisce un'indicazione assoluta all'impiego delle Ig umane normali. Dopo una prima dose di attacco di 1,2-1,4 ml per kg di peso corporeo, viene consigliata la somministrazione mensile di 0,6-0,7 ml/kg. Con questo schema terapeutico è possibile mantenere concentrazioni ematiche di Ig sufficienti a prevenire la maggior parte delle ricorrenti forme flogistiche tipiche degli agammaglobulinemici.

Per quanto riguarda la profilassi della malattia emolitica dei neonati, ci limitiamo a ricordare che nei casi in cui esiste l'indicazione al trattamento (madri Rh-negative non sensibilizzate verso l'antigene D e test di Kleihauer positivo, con figlio Rh-positivo compatibile per il sistema ABO) è sufficiente la somministrazione di 100-300 µg di anticorpi anti-D entro 24-72 h dal parto per impedire la sensibilizzazione materna (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO).

Per la profilassi del tetano (v.) le dosi consigliate di Ig umane antitetaniche sono di 250 U.I., se il trattamento è precoce. Le dosi vanno aumentate se la somministrazione avviene con un ritardo superiore alle 24 h rispetto alla presunta infezione o quando il peso del paziente supera gli 80 kg. A scopo terapeutico nell'infezione tetanica vengono utilizzate dosi uguali o superiori a 3000-6000 U.I.

Altre indicazioni all'uso delle Ig, per le quali esistono studi controllati, eseguiti su vasta scala con parametri rigorosi, sono rappresentate dalla profilassi o attenuazione del morbillo e dell'epatite virale.

Il trattamento con Ig umane è stato utilizzato in molte altre malattie, ma non esistono ancora studi multicentrici sufficientemente estesi e controllati, tali da poter desumere indicazioni definitive (tab. XIII).

Bibliografia

- Barandun S., *Die Gammaglobulin-Therapie*, 1964, Karger, Basel.
- Buckley R. H., in Bergsma D., Good R. A., Finstad J., Paul N. W. eds., *Immunodeficiency in Man and Animals*, 1975, Sunderland, Mass., p. 347.
- Buckley R. H., in Thomson R. A., *Recent Advances in Clinical Immunology*, 1977, Churchill, London, p. 219.
- Cohn E. J., *Ann. Intern. Med.*, 1947, 26, 341.
- Cohn E. J., Oncley S. L., Strong L. E. et al., *J. Clin. Invest.*, 1944, 23, 417.
- Crua G., Perletto V., *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1967, 19, 422.
- Ellis M., *Br. Med. J.*, 1963, 1, 1123.
- Freda V. J., Gorman J. G., Pollack W., *Lancet*, 1965, 1, 690.
- Giovanardi A., Albano A., Salvaggio L., *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1966, 18, 83.
- Hainski M., Payne J. H. et al., *Vox Sang.*, 1971, 20, 469.
- Herzog F., Gaiffe M., Badillet M., *Presse Med.*, 1969, 77, 207.
- Hilman B. C., *J. A. M. A.*, 1969, 207, 902.
- Hitzig W. H., Muntener U., in Bergsma D., Good R. A., Finstad J., Paul N. W. eds., *Immunodeficiency in Man and Animals*, 1975, Sunderland, Mass., p. 339.
- Hutchinson D. N., *Br. Med. J.*, 1967, 3, 638.
- Janeway C. A., Merler E. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1968, 278, 919.

- Kabat E. A., *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 247.
- Krugman S., *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 195.
- Mackay M., *Biochem. J.*, 1955, 60, 475.
- Miller C. H., Dowd J. M. et al., *J. A. M. A.*, 1967, 201, 560.
- Mirick G. S., Ward R., McCollum R. W., *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 59.
- Nanning W., *Bull. WHO*, 1962, 27, 317.
- OMS Sér. Rapp. techn., 1966, n. 327, Genève.
- OMS Sér. Rapp. techn., 1967, n. 361, Genève.
- Passaleva A., Masala C., in Serafini U., *Nuovi orientamenti di medicina interna*, 1972, UTET, Torino, p. 517.
- Pollock J. M., Reid D., *Br. Med. J.*, 1968, 3, 451.
- Pratesi C., De Luca A., Florio A., *Riv. Clin. Pediatr.*, 1964, 73, 3.
- Rosenberg D., Triau R. et al., *Pédiatrie*, 1971, 26, 723.
- Ross L. S., Kaye D., *J. A. M. A.*, 1964, 189, 699.
- Scalabrino R., *Folia Allergol.*, 1967, 14, 216.
- Schneider J., *IX Int. Congr. of Microbiol. Stand.*, Milano, 1968, 16-20 sett.
- Schultze M. E., Matheka H. D., *Methoden und Ergebnisse der Plasma Protein-Fraktionierung*, Beringwerk-Mitteilungen, 28-9-1954.
- Steinbuch M., *Vox Sang.*, 1972, 23, 56.
- Stiehm E. R., in Bergsma D., Good R. A., Finstad J., Paul N. W. eds., *Immunodeficiency in Man and Animals*, 1975, Sunderland, Mass., p. 343.
- Stokes J., Maris E. P., Gellis S. S., *J. Clin. Invest.*, 1944, 23, 531.
- Stokes J., Neefe J. R., *J. A. M. A.*, 1945, 127, 144.
- Wells J. W., Penny S., *J. Aust. Ann. Med.*, 1969, 18, 271.
- Zanussi C., *G. Mal. Infett. Parassit.*, 1965, 17, 933.

ANGELO PASSALEVA

IMMUNOISTOCHIMICA

F. immunohistochimie. - I. immunohistochemistry. - T. Immunhistochemie. - S. immunohistoquímica.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1602). - Immunofluorescenza (col. 1602). - Immunoperossidasi (col. 1605). - Immunoferritina (col. 1606). - Autoradiografia (col. 1606). - Altre metodiche (col. 1606).

Definizione e generalità

L'immunoistochimica consiste nella localizzazione e nello studio di antigeni tissutali mediante l'impiego di appropriati sistemi antigene-anticorpo. Le principali metodiche immunoistochimiche sono basate sull'utilizzazione di antigeni e di anticorpi marcati (con fluorocromi: immunofluorescenza; con enzimi: immunoperossidasi; con proteine: immunoferritina; con radioisotopi: autoradiografia). Possono tuttavia essere utilizzate anche altre metodiche fondate su fenomeni secondari che risultano dall'interazione antigene-anticorpo.

Immunofluorescenza

Si tratta di una tecnica istologica, talora anche citologica, introdotta dal Coons e da suoi collaboratori nel 1941, fondata sul seguente principio. Proteine con valore immunologico di anticorpo, previa coniugazione con una sostanza capace di fluorescenza secondaria (fluorocromo), sono impiegate come colorante elettivo di formazioni tissutali e cellulari dotate della funzione del relativo antigene. I luoghi dove è presente l'antigene risultano brillantemente marcati dall'anticorpo fluorescente rivelato dalla luce ultravioletta del microscopio a fluorescenza. Più di rado si utilizza invece un antigene, coniugato con fluorocromo, per svelare luoghi di una sezione istologica nei quali si trova il relativo anticorpo.

Questo metodo di colorazione mediante fluorocromi coniugati a proteine con funzione di reagenti immunitari possiede l'elevato grado di specificità proprio delle rea-

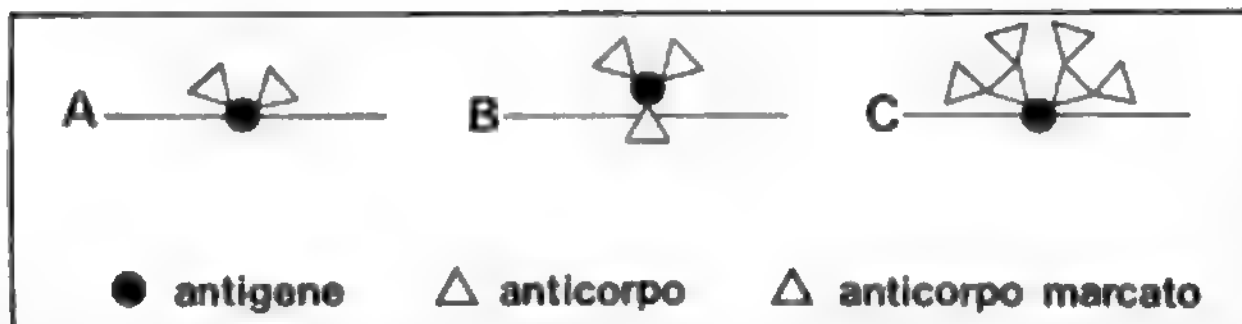


Fig. 1. Rappresentazione schematica di varie tecniche di colorazione mediante anticorpo fluorescente. A) Tecnica diretta con strato unico; B) tecnica del sandwich; C) tecnica indiretta con strato doppio di immunoglobuline, il primo con valore di anticorpo rispetto all'antigene del preparato, il secondo con valore di antiglobulina.

zioni tra antigene e anticorpo, tantoché si può dire che l'istologia ne ha conseguito la possibilità di perfezionamenti istochimici paragonabili a quelli che già la biochimica aveva sperimentato con l'impiego delle reazioni immunitarie per la classificazione di determinati gruppi di sostanze, ad es. polisaccaridi con valore di antigene.

Il fluorocromo da usare per marcare le proteine in questione deve essere in grado di emettere per fluorescenza secondaria una luce intensa e con buon contrasto di colore rispetto al fondo, che sovente possiede una leggera autofluorescenza. Il legame stesso non deve conferire proprietà chimiche che diano reazioni secondarie e, in particolare, deve modificare il meno possibile le caratteristiche originarie di anticorpo o di antigene della proteina. I fluorocromi maggiormente impiegati sono l'isotiocianato di fluoresceina, che emette luce di color verde-mela, e vari derivati della rodamina, che emettono luce rosso-arancia.

Come oggetto d'indagine sono utilizzabili le più varie preparazioni microscopiche: anzitutto sezioni di tessuto, ottenute preferibilmente mediante congelazione a bassa temperatura e affettatura in criostato; inoltre strisci, impronte o sedimenti di essudati o di sospensioni di cellule o di microrganismi; colture di tessuto in monostrato. Quando non vi è pericolo che venga compromessa l'integrità chimica di antigeni delicati, si può impiegare materiale preparato attraverso le usuali fissazioni e l'inclusione in paraffina, con risultati ottimi dal punto di vista istologico e col vantaggio di potere utilizzare anche blocchetti conservati.

La specificità della colorazione con anticorpo coniugato si può verificare con la *prova del blocco (blocking test)*: preparati nei quali si intende svelare la supposta presenza di un determinato antigene vengono trattati in parallelo secondo due procedimenti diversi, rispettivamente con antisiero specifico e con siero immunologicamente inattivo. Dopo lavatura, il primo persiste fissato sui luoghi di reazione, il secondo risulta allontanato, cosicché una successiva colorazione dell'antigene con anticorpo fluorescente riesce solo nei preparati precedentemente trattati con siero inattivo.

I procedimenti di immunofluorescenza fin qui considerati sono schematicamente rappresentabili come una reazione tra l'oggetto da svelare nel preparato e la sua controparte coniugata con un fluorocromo, che sul primo viene applicata. Questa *tecnica diretta* o con *strato unico* (fig. 1, A) è usata specialmente per svelare antigene mediante la corrispondente immunoglobulina marcata. Per ricercare in un preparato luoghi con presenza di anticorpo trova frequente impiego l'applicazione di due strati successivi, dei quali il primo contiene il corrispondente antigene non marcato, il secondo contiene l'immunoglobulina specifica marcata. L'antigene rimane ancorato sull'anticorpo dell'oggetto anche dopo lavatura; ma poi, essendo munito di diversi siti reattivi per l'anticorpo, si lega pure con quello marcato contenuto nell'ultimo strato. Lo strato contenente l'antigene rimane compreso tra l'oggetto e lo strato ultimo applicato (*tecnica del sandwich*; fig. 1, B). Per svelare luoghi del preparato contenenti un antigene è molto impiegata un'altra *tecnica indiretta* o con *strato doppio*: la

globulina anticorpale specifica non marcata, applicata sull'oggetto come primo strato e rimasta fissata sui luoghi contenenti l'antigene, è svelata mediante l'applicazione di un ulteriore strato, costituito da siero antiglobulina, marcato con fluorocromo (fig. 1, C). Verosimilmente l'anticorpo dello strato applicato per primo, messo nelle condizioni di funzionare da antigene in cospetto dello strato ulteriore, offre alla reazione un numero moltiplice di siti reattivi e perciò la sensibilità della reazione risulta esaltata.

V. anche: IMMUNOFLUORESCENZA.

Le varie tecniche per l'esame di un oggetto microscopico mediante immunofluorescenza, in sostanza, si usano per identificare un antigene ignoto, o anche la distribuzione di un antigene noto, mediante la reazione con il corrispondente anticorpo coniugato; ovvero, inversamente, possono essere utilizzate per identificare l'anticorpo o per saggiarne la quantità, facendolo reagire con il rispettivo antigene coniugato.

Applicando l'antisiero in diluizioni progressive fino alla mancanza di colorazione istologica, si ottengono metodi per una sommaria titolazione.

Mediante l'allestimento di reagenti fluorescenti adatti può, inoltre, essere posta in evidenza l'eventuale presenza di complemento fissato ai recettori immunoglobulinici.

L'immunofluorescenza può essere utilizzata per lo studio di vari sistemi antigenici nell'ambito di discipline diverse.

Nella *diagnostica microbiologica*, pur dovendosi tener presente che la tecnica dell'immunofluorescenza vale a svelare l'antigene e non il microrganismo in sé, si sono elaborate tecniche per la rapida identificazione orientativa sulla presenza, fra gli altri, di streptococchi del gruppo A, di clostridi, di corinebatteri, di meningococchi, di brucelle. Utili risultati si possono ottenere anche su materiale contenente microrganismi morti. Inversamente, disponendo di campioni istologici contenenti antigene, si può addivenire alla diagnosi identificandone gli anticorpi in un siero. Questo espediente è particolarmente apprezzabile quando non si può ricorrere a reazioni sierologiche di precipitazione.

Per dimostrare l'esistenza di un'infezione luetica, si può ricercare nel siero l'eventuale presenza di anticorpi antitreponema impiegando strisci di treponemi sui quali si applica il siero in esame. L'avvenuto legame degli anticorpi coi treponemi si mette successivamente in evidenza con metodo indiretto, utilizzando anticorpi fluorescenti antigammaglobuline (*Fluorescent Treponemal Antibody [FTA] test*).

Le sequenze dei mutevoli rapporti tra elementi virali e cellule infette sono state studiate su colture di cellule in strato unico su vetro, soprattutto identificando il luogo di fissazione dell'antigene ora sul virione, ora invece sulla superficie o nell'interno della cellula ospite. Essendo queste tecniche compatibili con un alto grado di finezza nella colorazione citologica di contrasto, esse si prestano all'osservazione contemporanea delle vicende delle alterazioni nucleari e citoplasmatiche. Risultati di ordine diagnostico e studi di ordine patogenetico si sono conseguiti con molti virus, da quello della parotite epi-

demica a quelli dell'influenza, del morbillo, della rabbia, del vaiolo, della rosolia, dell'herpes, del linfogranuloma venereo, del tracoma. Analoghe applicazioni riguardano le *rickettsiosi*.

Costituenti tissutali proteici, isolati e impiegati per l'allestimento dei relativi anticorpi, possono essere poi localizzati con grande esattezza nella precisa sede istologica della loro formazione o del loro deposito. Ciò ha dato risultati molteplici e importanti nell'identificazione di ormoni e di enzimi, inoltre in svariate indagini imperniate sulla funzione antigenica specifica di certi componenti cellulari o più genericamente tissutali, immunologicamente presenti in singoli organi o tessuti.

Mediante l'isolamento dei microsomi di linfociti del timo sono stati allestiti reagenti atti a distinguere mediante immunofluorescenza, diverse popolazioni di cellule linfoidi, peculiari del timo stesso, del midollo osseo e di altri organi linfatici. Particolare interesse riveste l'impiego dell'immunofluorescenza per l'identificazione delle cellule con Ig di membrana (v. IMMUNOGLOBULINE; LINFOCITI).

Lo studio di anticorpi contro eritrociti è stato applicato per la discriminazione dei gruppi sanguigni.

Nel campo delle numerosissime indagini su affezioni che si ritengono dovute a meccanismi di autoimmunità, in primo luogo nefropatie, si è proceduto alla localizzazione di formazioni tissutali che dimostrano attività di antigene, oppure di sedi istologiche nelle quali si depositano complessi antigene-anticorpo con effetti lesivi, etc.

L'immunofluorescenza è servita a indagare la natura della sostanza fibrinoide e in particolare la presenza della componente fibrinosa in focolai di reazioni anafilattiche, in varie lesioni cosiddette collagenopatiche, nelle placche fibro-ialine e nelle lesioni ateromasiche dell'aterosclerosi. Ancora, si è potuto procedere alla marcatura, con gammaglobulina umana coniugata, dei componenti del fattore reumatoide e di altre macroglobuline patologiche.

Affascinanti prospettive si schiudono sulla scorta di numerosi dati d'immunofluorescenza che denunciano la scomparsa delle capacità antigeniche specifiche d'organo, quando il relativo tessuto subisce la trasformazione neoplastica. Un'attenuazione della marcatura immunitaria organospecifica in lesioni iperplastiche o moderatamente anaplastiche giustificherebbe di considerarle come precancerose. D'altra parte in certi tumori e in cellule leucemiche è stata dimostrata la presenza di nuovi antigeni, non dimostrabili nel tessuto o nelle cellule di origine.

V. anche: IMMUNOCHIMICA; IMMUNOFLUORESCENZA.

Immunoperossidasi

L'impiego di enzimi per la localizzazione di antigeni tissutali è stato proposto da Avrameas e Uriel nel 1966. Analogamente a quanto avviene per l'immunofluorescenza, tale metodo è basato sulla coniugazione di un marcatore — in questo caso un enzima — ad un anticorpo diretto verso un antigene cellulare o tissutale.

Tra i vari enzimi utilizzati come marcatori dell'anticorpo (perossidasi, glicosidasi, tirosinasi, fosfatasi acida e alcalina), il più soddisfacente e il più ampiamente utilizzato è rappresentato dalla perossidasi di rafano (*horseradish peroxidase*), un'emoproteina a p. m. di ca. 40.000 dotata di elevata e duratura attività catalitica.

I tessuti vengono messi a contatto con il coniugato enzima-anticorpo (metodica diretta) o dapprima con il siero immune non marcato e quindi con il coniugato enzima-antimmunoglobulina specifica (metodica indiretta). L'avvenuta reazione viene svelata mediante una reazione istochimica specifica per l'enzima. Per la perossi-

dasi i substrati più idonei sono rappresentati dal perossido di idrogeno e dalla 3,3'-diaminobenzidina; quest'ultima dà luogo a prodotti elettrondensi che si prestano quindi anche per studi in microscopia elettronica.

Il test dell'immunoperossidasi presenta indicazioni pressoché simili a quelle dell'immunofluorescenza (Masala e Scolari, 1974; Scolari e coll., 1974). È stato utilizzato per l'identificazione di cellule produttrici di immunoglobuline, di immunoglobuline di membrana, di complessi antigene-anticorpo, di autoanticorpi circolanti, di antigeni e anticorpi batterici e virali, etc.

Una limitazione al suo impiego è rappresentata dalla presenza in alcuni tessuti di elevate quantità di perossidasi endogene che rendono difficile l'interpretazione dell'immunoreazione specifica.

A tale inconveniente può tuttavia ovviarsi mediante una previa inibizione delle perossidasi endogene (Scolari e coll., 1974).

Il test dell'immunoperossidasi rappresenta, pertanto, una valida alternativa a quello di immunofluorescenza, rispetto al quale presenta anche alcuni sensibili vantaggi (Scolari e coll., 1974): a) i coniugati con perossidasi sono stabili e possono quindi essere conservati per lungo tempo senza perdita di attività; b) la lettura dei preparati può essere effettuata con un semplice microscopio ottico; c) mediante adeguate procedure è possibile allestire preparati idonei per studi in microscopia elettronica o per « doppie colorazioni » istochimiche e immunoenzimatiche.

V. anche: IMMUNOENZIMATICI SAGGI; MICROSCOPIA ELETTRONICA, immunoelettronmicroscopia.

Immunoferritina

La coniugazione di un anticorpo specifico con la ferritina, proteina contenente ferro, fortemente elettrondensa, consente l'esecuzione di metodiche sia dirette che indirette per la localizzazione di antigeni tissutali mediante microscopia elettronica. Analoghi risultati possono essere ottenuti coniugando l'anticorpo con oro o uranio.

V. MICROSCOPIA ELETTRONICA, immunoelettronmicroscopia.

Autoradiografia

Isotopi radioattivi, come ad es. lo ^{125}I , possono essere facilmente coniugati alle molecole immunoglobuliniche consentendo l'esecuzione di metodiche altamente sensibili per la localizzazione di antigeni tissutali.

L'autoradiografia (v. AUTORADIOGRAFIA E AUTOISTORADIOGRAFIA) viene anche applicata per l'identificazione di proteine o immunoglobuline sintetizzate da cellule in coltura.

Altre metodiche

Numerose altre metodiche sono state descritte per la localizzazione di antigeni tissutali, anche se la loro applicazione nella pratica clinica ha trovato meno seguito di quelle sopra descritte.

Tra tali metodiche, basate per lo più sugli effetti secondari alla reazione antigene-anticorpo, vanno ricordate: la fissazione del complemento, il test di consumo dell'antiglobulina, l'immunoaderenza, l'emoagglutinazione, l'immunoprecipitazione, etc.

Bibliografia

- Coons A. H., Creech H. J., Jones M. N., *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, 47, 200.
Fudenberg H. H. et al., *Immunohistochemical Techniques*, in *Basic and Clinical Immunology*, 1976, Lange, Los Altos, p. 303.

Masala C., Scolari L., *Metodi in allergia e immunologia clinica*, in Cavallo G., Beretta Anguissola A., *Le basi biologiche della medicina moderna*, 1, 1974, Ed. Medico-Scientifiche, Torino, p. 715.
Nairn R. C., *Fluorescent Protein Tracing*, 1969, Livingstone, Edinburgh, London, bibl.
Scolari L., Masala C., Maggi E., *Folia Allerg. Immunol. Clin.*, 1974, 21, 9.

GIACOMO MOTTURA

IMMUNOLOGIA CLINICA

F. *immunologie clinique*. - 1. *clinical immunology*. - T. *klinische Immunbiologie*; *klinische Immunitätsforschung*. - S. *immunologia clinica*.

L'immunologia ha assunto nel tempo un enorme sviluppo ed è maturata in questi ultimi anni come scienza indipendente, estendendosi da una disciplina che sostanzialmente si limitava all'immunità primaria delle malattie infettive ad una scienza che interessa tutte le caratteristiche e gli effetti della risposta immune sia in condizioni di salute che di malattia.

Come fa rilevare Coombs (1968), l'immunologia peraltro non si presenta più come una sottosezione di un'altra scienza, quale ad es. la patologia (intesa nell'accezione anglosassone di anatomia patologica), ma come un'intersezione delle due scienze.

Le indagini di ordine immunologico hanno altresì consentito di pervenire ad alcune importanti acquisizioni, quali quelle concernenti la struttura delle immunoglobuline, l'immunogenetica, le diverse popolazioni linfocitarie (linfociti B e T e loro sottopopolazioni), la produzione di anticorpi solubili, l'immunità cellulomediata, l'autoimmunità.

In *campo clinico*, tali conoscenze hanno consentito di aprire nuovi capitoli della medicina interna — come quello delle malattie da deficienza immunologica — e di apportare contributi sostanziali all'etiopatogenesi di numerose malattie o quanto meno di alcune loro manifestazioni. Sia sufficiente in proposito ricordare i progressi compiuti, con riferimento alla patogenesi immunologica, nelle tireopatie, nelle malattie reattive diffuse dei connettivi, in alcune nefropatie ed epatopatie, nei reumatismi primari acuti e cronici, nelle emopatie.

L'immunologia ha trovato, inoltre, fondamentali applicazioni nel campo della terapia immunodepressiva e in quello dei trapianti d'organo, aprendo persino nuovi interessanti orizzonti nel settore delle malattie neoplastiche.

Uno dei più rilevanti progressi, specie da un punto di vista pratico-applicativo, è rappresentato peraltro dalla migliore conoscenza e dalla precisazione dei meccanismi immunologici, che intervengono nel determinare le lesioni tissutali (v. IMMUNOREAZIONI PATOGENE).

Le conoscenze ormai acquisite sulle immunoreazioni di vario tipo (primarie e combinate) hanno consentito di pervenire ad un inquadramento patogenetico di molte condizioni morbose, per il passato ad etiopatogenesi oscura, facilitando così anche la scelta di più precise direttive terapeutiche.

Ci sembra ora opportuno, ai fini di una precisazione della terminologia che si è soliti impiegare, prospettare alcune considerazioni di ordine generale.

Innanzitutto va precisato che un chiarimento del complesso argomento potrebbe derivare dalla distinzione tra i campi di studio strettamente biologici e campi di studio essenzialmente clinici.

L'immunologia, come è ben noto, contrae *stretti rapporti* con i più diversi settori delle *discipline biologiche*, quali: 1) l'anatomia patologica, 2) la biologia, 3) la chimica,

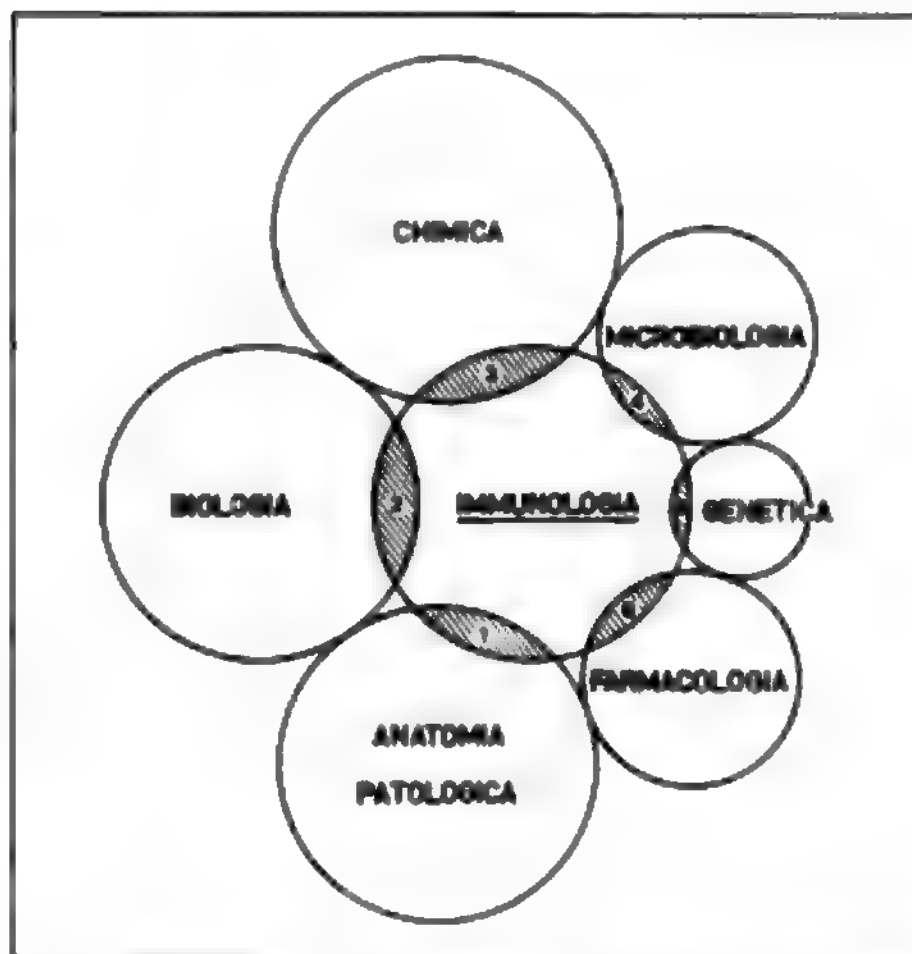


Fig. 1. Connessioni tra immunologia e discipline biologiche. (Da Serafini, 1977).

4) la microbiologia, 5) la genetica, 6) la farmacologia (fig. 1; Serafini, 1977).

In prosieguo di tempo le acquisizioni circa l'immunologia sono state rapidamente estese ai problemi della *biologia* e della *patologia dell'uomo*, con la conseguenza che si è delineato «un campo di conoscenze immunologiche direttamente applicabili alle malattie umane». Si è venuto così a costituire il vasto campo di studio denominato come «immunologia clinica» (fig. 2; Serafini, 1977; 1978).

L'immunologia, pertanto, interviene in maggiore o minore misura in molteplici settori della medicina clinica e sta dando persino origine a nuove discipline quali: l'immunoematologia, l'immunoreumatologia, etc. (fig. 3; Serafini, 1977; 1978).

Ci sembra opportuno, al riguardo, ricordare che una Commissione di esperti dell'Organizzazione Mondiale

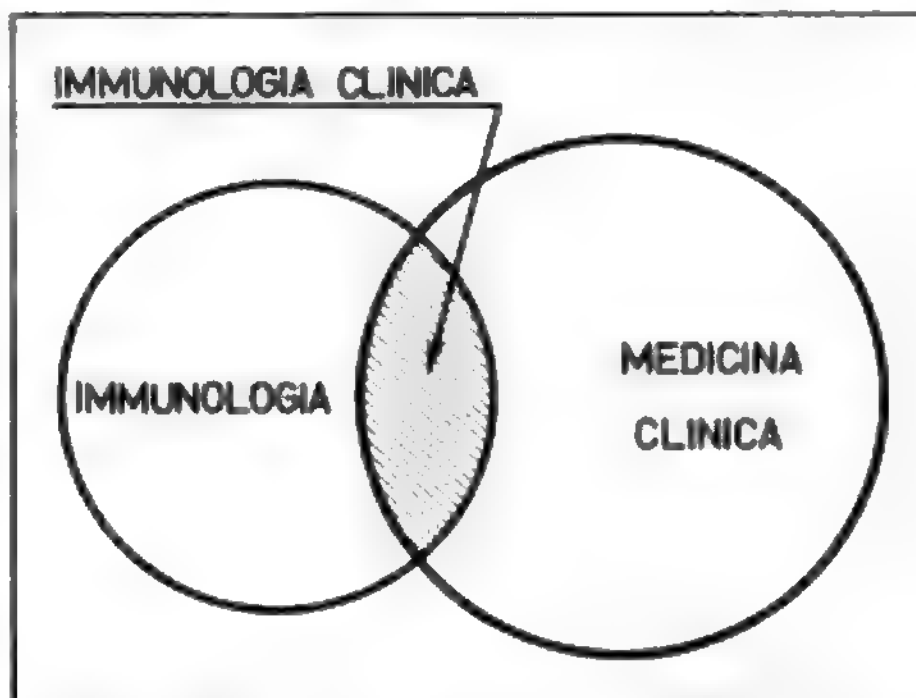


Fig. 2. Immunologia clinica: connessione tra immunologia e medicina clinica. (Da Serafini, 1977).

della Sanità (WHO, 1972) ha precisato, ai fini peraltro dell' «organizzazione di un dipartimento di immunologia clinica» nell'ambito delle istituzioni accademiche, gli scopi e i campi di studio dell'i. c. nel modo che segue.

- 1) La risposta immunitaria: eterogeneità delle cellule immunocompetenti; deficienza immunologica; immunoglobuline nelle malattie; il ruolo dei fattori non specifici (complemento, fagocitosi).
- 2) Infezioni: malattie infettive e immunizzazione; antigene associato all'epatite (ipersensibilità verso virus, batteri, miceti, parassiti).
- 3) Ipersensibilità ad antigeni estrinseci: allergia atopica; complessi immuni e fenomeno Arthus-simile; danno cellulare diretto da anticorpi circolanti (anemie emolitiche da medicinali); ipersensibilità ritardata; allergia da medicinali.
- 4) Immunoematologia.
- 5) Malattie e autoimmunità.
- 6) Trapianti.
- 7) Soppressione degli effetti immunopatologici.
- 8) Immunità e tumori.

Può essere anche ricordato che, secondo un comitato dell'American Association of Immunologists (1975), settori di studio dell'i. c. sono quelli sottoelencati:

- 1) Normali parametri della funzione immunologica, includenti: le risposte e altre caratteristiche delle cellule fagocitarie e dei linfociti derivati dal timo e dal midollo osseo.
- 2) Meccanismi di amplificazione dell'infiammazione: complemento, amine vasoattive, kinine, fattore della coagulazione, linfocine, prostaglandine, diverse cellule interessate nell'infiammazione, proteine influenzanti l'azione dei mediatori dell'infiammazione.
- 3) Disordini dei linfociti e plasmacellule e loro prodotti.
- 4) Malattie da immunodeficienza.
- 5) Immunoematologia.
- 6) Immunologia dei tumori e immunoterapia delle neoplasie.
- 7) Fenomeni autoimmuni e malattie autoimmuni.
- 8) Trapianto e tipizzazioni tissutali.
- 9) Immunologia e sierologia delle malattie infettive.
- 10) Immunologia in relazione all'età.
- 11) Reazioni di ipersensibilità di tipo immediato.
- 12) Reazioni da medicinali.
- 13) Trattamento terapeutico della risposta immune o dei meccanismi dell'infiammazione.
- 14) Metodi immunologici, comprendenti:
 - a) applicazione dei metodi dell'immunofluorescenza;
 - b) immunoassay e radioimmunoassay;
 - c) identificazione delle componenti M;

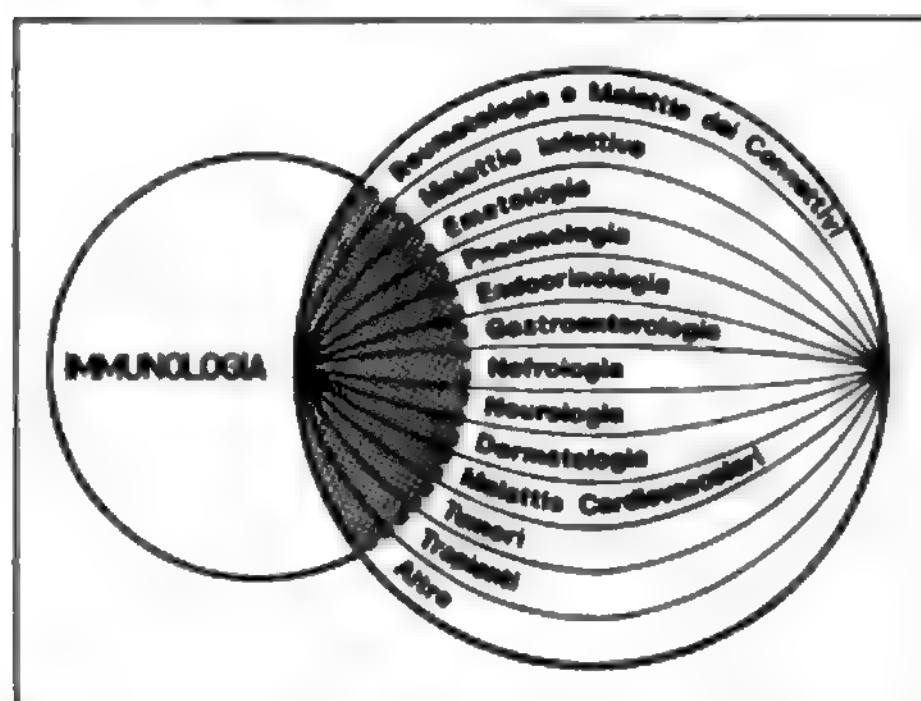


Fig. 3. Connessioni tra immunologia e discipline della medicina clinica. (Da Serafini, 1977).

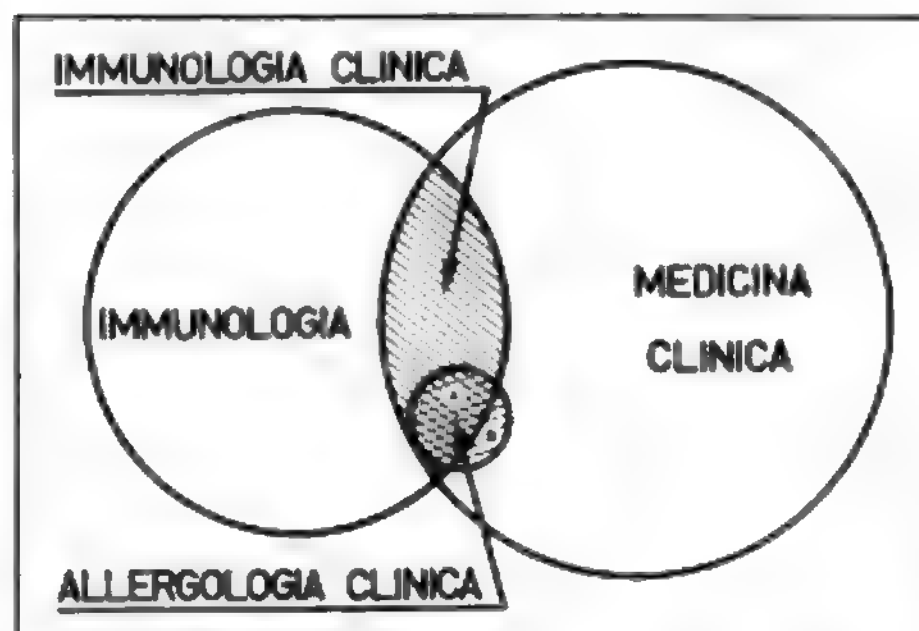


Fig. 4. Rapporti tra allergologia clinica, i. c. e medicina clinica; A) patologia della reattività specifica; B) patologia della reattività aspecifica. (Da Serafini, 1977).

- d) identificazione delle sottopopolazioni linfocitarie;
- e) altri.

Più recentemente, il Comitato per l'i. c. dell'International Union of Immunological Societies (I.U.I.S., 1976) ha definito nel modo che segue il fondamento e gli scopi dell'i. c.

- a) Lo stato immunitario umorale e cellulare del paziente.
- b) Malattie da immunodeficienza.
- c) Malattie autoimmuni e malattie da complessi immuni.
- d) Malattie immunoproliferative e anomalie immunoglobuliniche.
- e) Malattie allergiche, comprendenti l'immunologia delle reazioni da medicinali.
- f) Immunoematologia, comprendente l'isoimmunizzazione in corso di trasfusione e di gravidanza.
- g) Immunologia dei trapianti.
- h) Immunologia e malattie infettive.
- i) Immunologia e tumori.
- j) Immunoterapia.
- m) L'applicazione dell'immunologia in altre malattie e aspetti sanitari, come malnutrizione e riproduzione.
- n) Immunoprofilassi.

In una speciale Sezione di immunologia clinica possono essere assunti, secondo il rapporto del suddetto comitato, anche alcuni servizi di laboratorio, che comprendono quanto qui di seguito riportato.

- a) Prove sierologiche per autoanticorpi (immunofluorescenza, agglutinazione, fissazione del complemento).
- b) Test immunochimici (immuno-elettroforesi, livelli immunoglobulinici, titolazioni del complemento, dosaggi immunologici per antigeni e complessi circolanti).
- c) Test per accertare il numero e la capacità funzionale dei linfociti e delle cellule fagocitarie.
- d) Immunoistologia.
- e) Tipizzazione per istocompatibilità (non soltanto per trapianti, ma anche per associazione con diverse malattie).
- f) Immunoematologia, compresa l'isoimmunizzazione.
- g) Test *in vivo* delle risposte immuni.

Da quanto è stato qui brevemente esposto, ci sembra appaia chiaro — sia pure con talune varianti in relazione alla diversità più o meno estesa che si riscontra nelle impostazioni dei vari comitati internazionali più qualificati — quello che attualmente può essere fatto ricadere nel vasto campo dell'i. c.

Anche il campo assegnato all'allergologia in senso

tradizionale, secondo questi recenti orientamenti, appare definito con alquanto precisione (fig. 4; Serafini, 1977).

Più esattamente, come sottolineato di recente anche da Pepys, la denominazione più appropriata da attribuire, nell'ambito dell'i. c., all'allergologia dovrebbe essere quella di *allergia clinica* o meglio di *allergologia clinica*, in quanto con il termine «allergia» si deve intendere piuttosto il meccanismo patogenetico di alcuni fenomeni che non le loro manifestazioni cliniche (Serafini, 1977, 1978).

Nell'ambito dell'allergologia clinica devono essere distinti due settori: quello correlato a meccanismi immunologici (*patologia della reattività specifica*) e quello dovuto a meccanismi non immunologici (*patologia della reattività aspecifica*).

Va tuttavia qui rilevato che questo orientamento di pensiero, condiviso dalla maggior parte degli AA., può essere pienamente accettato e apparire persuasivo soltanto qualora al termine «allergia» sia attribuito esclusivamente il significato di reazioni di ipersensibilità «di tipo immediato».

Nell'evenienza, invece, in cui con tale termine s'intendano designare — sulla base della primitiva concezione di von Pirquet — tutte le forme di variata reattività immunologica, il capitolo dell'allergologia ne risulterebbe molto più esteso e la terminologia, di cui si è detto, andrebbe rettificata (v. IPERSENSIBILITÀ).

Il fatto, del resto, che l'allergia sia stata a volte considerata — sia pur sempre con prevalente riferimento al meccanismo di reazione antigene-anticorpo — con significato più estensivo di quello in avanti indicato, prevalente e da noi condiviso, ci permette di comprendere come alcuni AA., quali Gell, Coombs e Lachman (1975), siano stati indotti a impiegare, in luogo dell'espressione di *risposta immunologica*, l'altra di *risposta allergica*, e in luogo di quella di *immunoreazioni di tipo I, II, III e IV* anche quella di *reazioni allergiche di tipo I, II, III e IV*.

L'orientamento di pensiero, cui in precedenza si è accennato, e in particolare lo sviluppo assunto in questi ultimi tempi dall'i. c., hanno condotto alla decisione, adottata dalla grande maggioranza delle società nazionali di allergologia, di modificare la loro denominazione con l'aggiunta dell'espressione «immunologia clinica».

L'Accademia europea di allergologia, che comprende tutte le società europee della specialità, è divenuta «Accademia europea di allergologia e immunologia clinica». Il «Journal of Allergy», organo ufficiale dell'American Academy of Allergy, ha assunto la denominazione di «Journal of Allergy and Clinical Immunology». Per gli stessi motivi anche in molti centri del Nord America, della Gran Bretagna e di altri paesi si è proceduto ad attribuire ai particolari dipartimenti denominazioni diverse, quali quelle di «immunologia clinica» ovvero di «allergia e immunologia clinica» o anche «immunologia clinica e allergia».

Bibliografia

- American Association of Immunologists, *J. Immunol.*, 1975, 115, 609.
Coombs R. R. A., *Br. Med. J.*, 1968, 1, 597.
Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. S. eds., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 3 ed., Blackwell, Oxford.
I.U.I.S., *Lancet*, 1976, 1, 796.
Serafini U., *Premesse*, in Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autoimmunità organospecifica*, Relaz. 78° Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Firenze, 19-22 ott. 1977, 1977, Pozzi, Roma, p. 1.
Serafini U., *Concetto e limiti dell'immunologia clinica e dell'allergologia*, in Serafini U., *Immunologia clinica e allergologia*, 1978, USIS, Firenze, p. 3.
WHO Tech. Rep. Ser. n. 496, 1972.

UMBERTO SERAFINI

IMMUNOPATOLOGIA: v. IMMUNOREAZIONI PATOGENE; MALATTIE AUTOIMMUNI, e relativo quadro sistematico.

IMMUNOPRECIPITAZIONE: v. PRECIPITAZIONE.

IMMUNOPROLIFERATIVE SINDROMI

F. syndromes immunoprolifératifs. - 1. immunoproliferative diseases. - T. immunoproliferative Syndrome. - S. syndromes immunoproliferativas.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1612). - **Cenni sullo sviluppo e sull'organizzazione del sistema linfocitario** (col. 1613): *Maturatione dei linfociti B e T. - Concetti di immunoglobulina monoclonale e di proliferazione linfocitaria monoclonale. - Proliferazioni ad origine dalle cellule B e sindromi affini* (col. 1617): *Mieloma multiplo. - Leucemia linfoide cronica B. - Macroglobulinemia e affezioni simili. - Proliferazioni biclonali. - Malattie delle catene pesanti. - Crioglobulinemie. - Linfomi non-Hodgkin. - Immunoglobuline monoclonali sieriche non in presenza di malattie immunoproliferative. - Proliferazioni ad origine dalle cellule T* (col. 1632): *Sindrome di Sézary. - Leucemia linfoide cronica T. - Sarcomi linfoblastici del bambino. - Sindromi proliferative di incerta classificazione* (col. 1633): *Leucemie linfoblastiche acute. - Sarcomi a grandi cellule. - Leucemie a trivoleucociti. - Linfadenopatia angioimmunoblastica. - Morbo di Hodgkin.*

Definizione e generalità

Le sindromi immunoproliferative costituiscono un complesso nosologico dai limiti ancora abbastanza vaghi che comprende affezioni estremamente differenti (Preud'homme, 1976). Vengono in effetti riunite in questo gruppo le malattie da patologia proliferativa di elementi cellulari traenti origine, o comunque simili per caratteri morfologici e funzionali, alle cellule implicate nelle reazioni immunitarie (con l'esclusione della linea monocitica), cioè alle cellule delle linee linfocitarie.

Naturalmente il significato di una tale definizione dipende dai criteri usati per identificare queste cellule e dalla loro validità. Nel corso degli ultimi decenni, lo studio immunochimico del siero, che ha permesso di dimostrare la secrezione di immunoglobuline monoclonali, si è rivelato un prezioso strumento di indagine nei confronti di alcune affezioni, come nel caso del mieloma multiplo. Più recentemente, le tecniche di studio dei marcatori di superficie dei linfociti hanno permesso di affrontare in modo nuovo, a livello cellulare, il problema delle s. i., ed hanno permesso una migliore comprensione della fisiopatogenesi di alcune forme morbose da proliferazione linfoide. È stato così possibile elaborare una nuova classificazione, basata sulla natura linfocitaria (B o T) degli elementi cellulari e sul loro grado di differenziazione. Questi studi hanno condotto a riallacciare alla patologia immunoproliferativa alcune affezioni che erano state considerate, in passato, di tutt'altra origine, ad es. reticolare o mieloide. Tuttavia la metodologia impiegata per mettere in evidenza i marcatori di membrana delle cellule linfoidi umane non è sempre agevole, ed errori anche grossolani possono essere commessi dall'osservatore che non conosca certe insidie tecniche (v. IMMUNOGLOBULINE, *immunoglobuline di membrana*; LINFOCITI).

L'interpretazione del fenotipo di membrana delle cellule studiate è inoltre meno facile oggi di quanto fosse solo pochi anni or sono, dal momento che certi marcatori considerati un tempo come specifici del linfocita II sono stati recentemente dimostrati, su certe sottopopolazioni,

di linfociti T. Così, ad es., i timociti possiedono un recettore per il complemento e certi linfociti T periferici mostrano un recettore per il frammento Fc delle IgG. Lo studio delle proprietà di membrana delle cellule normali o leucemiche deve dunque includere il maggior numero possibile dei marcatori dei linfociti T e B. Inoltre, il significato dei marcatori linfocitari è stato stabilito con l'aiuto di cellule normali e potrebbe non essere totalmente valido per delle cellule maligne. Queste ultime potrebbero infatti perdere alcuni dei marcatori delle cellule normali, subire delle modificazioni di membrana che non ne permettano più il riconoscimento o anche esprimere antigeni di superficie normalmente repressi. L'interpretazione dei risultati di questo genere di studi deve pertanto essere estremamente prudente (Seligmann e coll., 1977), e non deve sorprendere che l'esatta classificazione di alcune sindromi non risulti ancora possibile.

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE SINDROMI IMMUNOPROLIFERATIVE

1. Proliferazioni ad origine dalle cellule B e sindromi affini

Mieloma multiplo o plasmocitoma
Leucemia linfoide cronica B
Macroglobulinemia ed affezioni simili (macroglobulinemia di Waldenström; proliferazioni linfoidi polimorfe non macroglobulinemiche; malattia delle agglutinine fredde)
Proliferazioni biclonali
Malattie delle catene pesanti (malattia delle catene γ ; malattia delle catene α ; malattia delle catene μ)
Criglobulinemie
Linfomi non-Hodgkin (sarcoma linfocitario differenziato; sarcomi nodulari; linfoma di Burkitt; sarcomi linfocitari poco differenziati)

II. Proliferazioni ad origine dalle cellule T

Sindrome di Sézary e micosi fungoide
Leucemia linfoide cronica T
Sarcomi linfoblastici del bambino

III. Sindromi proliferative di incerta classificazione

Leucemie acute linfoblastiche (a cellule B, a cellule T, a cellule « non-B non-T »)
Sarcomi a grandi cellule
Leucemie a tricoleucociti
Linfoadenopatia angioimmunoblastica
Morbo di Hodgkin

È sulla base dei dati sopra riferiti che tenteremo di esporre la classificazione delle s. i. oggi maggiormente accettata (tab. I), riferendo, per ciascuna malattia, i meccanismi fisiopatologici delle principali manifestazioni. Questa classificazione presenta certamente delle imperfezioni, e subirà probabilmente considerevoli modifiche già nel prossimo futuro. In via preliminare, risulta opportuno rammentare molto brevemente alcuni dati schematici relativi allo sviluppo ed alla organizzazione del sistema linfocitario soffermando l'attenzione su due concetti utili alla comprensione dei meccanismi patogenetici di queste affezioni: quello di immunoglobulina (Ig) monoclonale e quello di proliferazione linfocitaria monoclonale.

Cenni sullo sviluppo e sull'organizzazione del sistema linfocitario

Maturazione dei linfociti B e T

Ritornando alle voci IMMUNITÀ e LINFOCITI per una trattazione sistematica dell'argomento, in questa sede ci limiteremo ad esporre brevemente, in tema di maturazione linfocitaria, quei

dati che risultano indispensabili per comprendere le caratteristiche delle popolazioni cellulari implicate nella genesi delle s. i.

Il primo elemento della linea maturativa linfocitaria è la cellula staminale ematopoietica pluripotente (da cui prendono origine gli stipiti mieloidi, eritroblastico e megacariocitico). Da essa deriva una cellula staminale linfoido che genera, probabilmente, cellule staminali distinte per gli stipiti linfocitari B e T. Il sito predominante di produzione di questi elementi cellulari sembra essere rappresentato, nel corso della vita intrauterina, dal fegato fetale e, nell'adulto, dal midollo osseo.

Le cellule staminali T subiscono una certa maturazione in questi organi, per poi passare nel timo, dove hanno luogo le tappe fondamentali della differenziazione dei linfociti T. I precursori acquisiscono alcuni antigeni differenziali caratteristici dei linfociti T (HTLA), ed inoltre assumono la capacità di formare rosette spontanee con i globuli rossi di montone (rosette E). La reattività alla concanavalina A e la capacità di risposta in coltura mista linfocitaria compaiono in un secondo momento, a livello di sottopopolazioni già distinte, le quali saranno ulteriormente caratterizzate, rispettivamente, dalla reattività alla fitoemmaglutinina e dalla capacità di sostenere una reazione di *graft-versus-host*. Sembra che anche le diverse sottopopolazioni in cui possono essere divisi i linfociti T in base alle loro proprietà funzionali (*helper*, *killer*, *suppressor*, etc.) si differenzino in uno stadio precoce. Ricordiamo che queste popolazioni sono riconoscibili, nel topo, in base ai loro costituenti antigenici di superficie (Beverly, 1977). Nell'uomo, sembra che i linfociti T *helper* siano rappresentati dai linfociti T che posseggono un recettore per il frammento Fc delle IgM, mentre i T soppressori avrebbero un recettore per il frammento Fc delle IgG (Moretta e coll., 1977); inoltre alcuni antigeni di superficie permettono ugualmente di identificare alcune sottopopolazioni di linfociti T (Brouet e Toben, 1976). Durante il processo di maturazione in linfociti T periferici, i timociti perdono un enzima particolare, la desossinucleotidil-transferasi terminale.

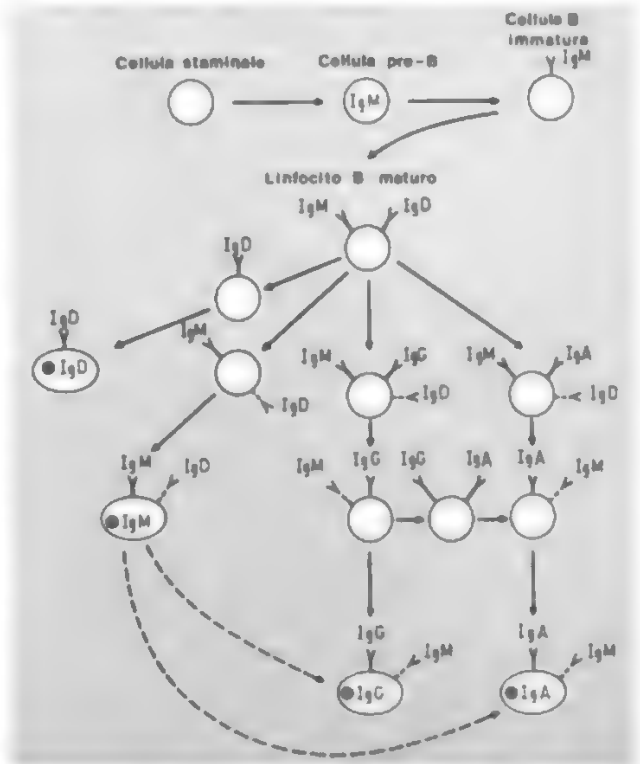


Fig. 1. Rappresentazione schematica (in parte ipotetica e largamente semplificata) della differenziazione della linea cellulare B.

Le differenti tappe della maturazione dei linfociti B sono schematicamente rappresentate nella fig. 1. La prima cellula identificabile (cellula pre-B) contiene una IgM intracitoplasmatica, mentre è sprovvista di immunoglobuline di membrana (mlg). È probabilmente in questo stadio che cominciano ad essere espressi gli antigeni di tipo Ia (antigeni di superficie controllati dai geni Ir). La cellula B immatura che presenta IgM di superficie è agevolmente « paralizzabile ». In una fase evolutiva prossima a quella in cui compaiono le IgM di superficie si rendono anche dimostrabili i recettori per le frazioni del complemento e per il frammento Fc delle IgG. Successivamente si produce una differenziazione il cui esito finale è costituito dai plasmociti che secernono le immunoglobuline delle diverse classi e dei diversi tipi (e che perdono, in parte, le loro mlg ed i recettori per il frammento Fc delle IgG). Questo sviluppo differenziale si verifica a causa della commutazione (*switch*) che la sintesi immunoglobulinica subisce in ciascun clone linfocitario, dalla classe IgM iniziale ad una delle altre classi di immunoglobuline (Cooper e coll., 1976). Durante questo fenomeno di *switch*, i linfociti B sono frequentemente portatori di mlg appartenenti a 2 o 3 diverse classi (fig. 1). Così la maggioranza dei linfociti B periferici risultano, in particolare, contemporaneamente provvisti di IgM e di IgD di superficie. Va peraltro rilevato che queste diverse Ig presenti alla superficie di uno stesso linfocito, pur differendo per la parte costante della loro catena pesante, hanno uguali le catene leggere e le parti variabili delle catene pesanti (e dunque i determinanti idiotipici e l'attività anticorpale) e non esprimono che i determinanti allotipici corrispondenti ad un solo cromosoma (esclusione allelica). Questa specializzazione dei linfociti in ciò che concerne le parti variabili, la catena leggera e l'allelismo sembra comparire in uno stadio molto precoce della differenziazione (cellula pre-B). V. anche: IMMUNOGLOBULINE, immunoglobuline di membrana.

Concetti di immunoglobulina monoclonale e di proliferazione linfocitaria monoclonale

1. *Nozione di immunoglobulina monoclonale.* - All'estrema eterogeneità delle normali Ig si contrappone l'omogeneità delle Ig monoclonali. Questa omogeneità è dovuta al fatto che tutte le molecole costituenti le Ig monoclonali sono provviste della stessa catena pesante e della stessa catena leggera, cosicché la classe e la sottoclasse di catena pesante ed il tipo di catena leggera possono essere determinati mediante metodiche immunologiche. Tutte le molecole hanno gli stessi marcatori allotipici che corrispondono ai determinanti codificati da un solo cromosoma. Più generalmente, tutte le molecole di una Ig monoclonale presentano la stessa sequenza aminoacidica. L'identità della regione variabile delle catene pesanti e di quella delle catene leggere conferisce a ciascuna Ig monoclonale una specificità antigenica individuale (v. sotto; v. anche: IMMUNOGLOBULINE).

Questa omogeneità strutturale si traduce in una identità di carica elettrica delle molecole di una Ig monoclonale, responsabile della comparsa, nel tracciato elettroforetico del siero, di una banda stretta (picco). Questo picco elettroforetico delle Ig monoclonali è ben diverso dal carattere diffuso ed eterogeneo delle γ -globuline normali. A parte il suo valore diagnostico, il picco elettroforetico può essere sottoposto ad analisi quantitativa, permettendo di valutare la quantità della Ig monoclonale circolante. Questa determinazione ha una notevole importanza pratica dal momento che il dosaggio delle Ig monoclonali con il metodo di immunodiffusione radiale fornisce risultati poco attendibili. Il picco elettroforetico può mancare sia nel caso che l'Ig monoclonale sia presente in quantità minima, sia nel caso che essa si leghi ad altre proteine sieriche. In ogni caso, è indispensabile l'analisi immunoelettroforetica, la quale, grazie all'uso di antisieri specifici per le diverse catene pesanti e leggere, permette di tipizzare l'Ig monoclonale e di provare la sua omogeneità. A volte può risultare necessario isolare l'Ig monoclonale per procedere alla sua caratterizzazione. Questa evenienza si verifica frequentemente per le IgM che, a causa del loro elevato peso molecolare, migrano, nel gel di agaroso, meno delle IgG, né sono generalmente accessibili in immunoelettroforesi agli anticorpi anticatene leggere, arrestati dalla linea di precipitazione delle

IgG, più esterna. Va inoltre notato che certe IgM precipitano nel pozzetto di partenza e che occorre depolimerizzarle con cisteina o mercaptoetanolo per poterle studiare con i metodi di immunodiffusione in gel.

Le Ig monoclonali sono state per lungo tempo considerate come anormali (dove la loro antica denominazione di paraproteine, che deve oggi essere abbandonata) in base al riscontro di alcune differenze di ordine chimico nei confronti delle Ig normali (differenze in realtà dovute al fatto che una popolazione proteica omogenea veniva raffrontata ad una eterogenea) e soprattutto all'esistenza di una specifica antigenicità per ciascuna Ig monoclonale. In effetti, un antisiero ottenuto per immunizzazione con una Ig monoclonale, e convenientemente adsorbito con Ig normali, non precipita più con Ig normali né con altre Ig monoclonali, ma soltanto con l'Ig monoclonale usata per l'immunizzazione. Questa specificità antigenica individuale, prossima all'idiotipicità, è dovuta a determinanti espressi sulla parte variabile dell'Ig monoclonale. Essa non è però rigorosamente unica, dal momento che la reazione di precipitazione di un'Ig monoclonale da parte del suo specifico antisiero può essere inibita dall'aggiunta di un eccesso di Ig normali (o anche dei loro frammenti Fab). Queste osservazioni dimostrano che almeno alcuni dei determinanti antigenici propri delle regioni variabili di ciascuna Ig monoclonale sono presenti su un piccolo numero di molecole immunoglobuliniche esistenti in un siero normale.

Un altro argomento in favore della natura normale delle Ig monoclonali è costituito dalle loro analogie con anticorpi di ristretta specificità. Infatti dal *pool* molto eterogeneo di anticorpi presenti nel siero di animali immunizzati con alcuni antigeni possono essere isolate, con diversi metodi (cromatografia d'affinità, *electric focusing*), popolazioni molecolari omogenee aventi la stessa affinità per l'antigene. Queste popolazioni omogenee possono risultare, sulla base dei criteri sopra esposti, del tutto analoghe alle Ig monoclonali. Inoltre, anticorpi monoclonali, capaci di fornire in elettroforesi i caratteristici picchi, si sono potuti ottenere in alcune specie animali, mediante immunizzazione con alcuni antigeni particolari, quali i polisaccaridi del pneumococco e dello streptococco. È sicuramente di rilievo il ruolo esplicato dai fattori genetici nel determinare la predisposizione individuale ad una risposta anticorpale di tipo monoclonale, e questi anticorpi scomparirebbero alla sospensione della immunizzazione.

È importante sottolineare che, anche nell'uomo, si possono riscontrare Ig monoclonali, talvolta a carattere transitorio, in assenza di qualsiasi affezione maligna, sia in alcune circostanze patologiche, sia in soggetti apparentemente normali (v. sotto). Infine, altro argomento in favore del carattere normale delle Ig monoclonali, le diverse funzioni biologiche delle Ig normali, ivi compresa l'attività anticorpale, si ritrovano nelle immunoglobuline monoclonali (Seligmann e Brouet, 1973). Si devono dunque considerare le Ig monoclonali non già come proteine anormali o come espressione caratteristica di malignità, ma piuttosto come proteine sintetizzate da un solo clone plasmacellulare, a prescindere dal carattere benigno o maligno della sua proliferazione. Questo concetto della sintesi da parte di un solo clone cellulare spiega agevolmente l'omogeneità delle Ig monoclonali.

2. *Nozione di proliferazione linfocitaria monoclonale.* - Nella maggior parte dei casi di proliferazione linfocitaria B a carattere maligno, le cellule implicate sono portatrici di mlg. Il concetto della monoclonalità di queste proliferazioni deriva dall'osservazione che le mlg sintetizzate da ciascuna delle cellule proliferanti dello stesso malato hanno tutte una sola identica catena pesante ed una sola ed identica catena leggera (Preud'homme e Seligmann, 1972). Sono stati altresì dimostrati il fenomeno dell'esclusione allelica ed una certa omogeneità della sottoclasse di appartenenza delle catene pesanti. Argomento ancora più forte in favore del carattere monoclonale delle mlg nelle proliferazioni linfocitarie è costituito dall'osservazione che, nel caso in cui sia dimostrabile un'attività anticorpale delle mlg, questa attività si riscontra nelle mlg di tutte le cellule linfocitarie in proliferazione di un dato malato. Le attività anticorpali conosciute delle mlg monoclonali sono ancora in numero ridotto: attività anti-eritrocitaria, anti-antigene di Forssman ed anti-IgG, quest'ultima non infre-

quente. La natura monoclonale delle proliferazioni linfocitarie ■ può, a volte, essere dimostrata in base a criteri diversi da quello relativo all'omogeneità delle mlg; per es. in base alla proprietà di sintetizzare una sola delle forme isomeriche di un enzima.

La presenza, alla superficie dei linfociti di uno stesso soggetto, di due (soprattutto IgD ed IgM) (Fu e coll., 1974 a; Preud'homme e coll., 1974) o, talvolta, di tre classi di mlg (Preud'homme e coll., 1974) non costituisce in alcun modo un argomento contro la natura monoclonale delle proliferazioni linfocitarie B, e non fa che riflettere le modalità, sopra menzionate, con cui si verifica la maturazione delle cellule ■ normali. In effetti, le mlg di differenti classi condividono la stessa catena leggera, gli stessi determinanti idiotipici e la stessa attività anticorpale, proprietà che riflettono la identità delle loro regioni variabili (Fu e coll., 1974 b; Salsano e coll., 1974; Pernis ■ coll., 1974). Alle mlg monoclonali, marcatori cellulari della proliferazione di un clone linfocitario, possono dunque essere applicati schemi interpretativi analoghi a quelli impiegati per le Ig monoclonali sieriche. Le Ig monoclonali sieriche, fornendo agli immunologi abbondanti quantitativi di popolazioni molecolari omogenee, si sono rivelate di capitale importanza nel permettere un grande numero di studi relativi alle proprietà strutturali e funzionali delle Ig. Si può sperare che le popolazioni cellulari omogenee rappresentate dalle proliferazioni linfocitarie monoclonali rivestano per l'avvenire un interesse altrettanto grande nello studio della fisiologia delle cellule immunocompetenti. Queste concezioni si applicano probabilmente anche alle proliferazioni linfocitarie T. Infatti la reattività dei linfociti della leucemia linfatica cronica (LLC) di tipo T nei confronti di particolari sieri anti-T ed i risultati di alcuni studi cromosomici suggeriscono che anche le proliferazioni cellulari T sono spesso a carattere monoclonale (Seligmann e coll., 1977). La dimostrazione che le cellule T della sindrome di Sézary posseggono una attività *helper* (Broder e coll., 1976) costituisce un esempio di quale interesse possa rivestire lo studio delle popolazioni omogenee per la comprensione della fisiologia dei linfociti.

Proliferazioni ad origine dalle cellule ■ e sindromi affini

Le forme proliferative dei linfociti B e T si possono classificare in funzione delle proprietà (soprattutto di membrana) degli elementi cellulari, del loro grado di differenziazione e dell'esistenza o meno di una persistente maturazione di queste cellule. Lo studio del fenotipo di membrana, infatti, permette di constatare che, nella maggior parte delle emopatie linfoidi umane, le cellule in attività proliferativa, incapaci di perseguire una maturazione normale, sono come congelate in un determinato stadio, variabile da una malattia all'altra, della loro differenziazione; d'altro canto, in certe affezioni, è riscontrabile un grado di maturazione citologica paragonabile a quello del più evoluto degli elementi della linea cellulare interessata (Salmon ■ Seligmann, 1974; Preud'homme e Seligmann, 1974). Va peraltro sottolineato che le cellule che sono in attività proliferativa e che si rendono pertanto accessibili allo studio, non coincidono necessariamente con il citotipo su cui ha esplicato i suoi effetti l'agente oncogeno, poiché tali effetti possono essere stati invece esercitati su un precursore degli elementi maligni caratteristici della malattia. Questo concetto si applica probabilmente anche nel caso del mieloma, il quale si può pertanto definire come una proliferazione plasmocitaria monoclonale.

Mieloma multiplo

Dovuto alla proliferazione della più matura delle cellule della linea linfocitaria B, il mieloma multiplo o plasmocitoma (v.), costituisce il prototipo delle s. i., per cui i meccanismi fisiopatologici responsabili delle principali manifestazioni della malattia verranno esaminati in modo relativamente dettagliato. Ricordiamo anzitutto che la

plasmacellula non è probabilmente l'elemento a cui è inizialmente dovuta la proliferazione. Infatti, accanto ai plasmociti, si possono riscontrare, in un'elevata percentuale di casi, linfociti ■ circolanti che mostrano di appartenere allo stesso clone cellulare, dal momento che le loro mlg presentano gli stessi determinanti isotipici e idiotipici della proteina mielomatosa. Inoltre, tra i linfociti circolanti che sintetizzano recettori di membrana aventi gli stessi determinanti idiotipici e la stessa specificità anticorpale della proteina mielomatosa secreta dalle plasmacellule, è stato dimostrato che alcuni sono linfociti T. È dunque possibile che la cellula maligna primitiva sia una cellula staminale.

Benché un'incidenza particolarmente elevata sia stata osservata in alcune regioni geografiche ed in alcune famiglie, tuttavia il ruolo dei *fattori genetici* nella genesi della malattia umana non può dirsi a tutt'oggi stabilito. Al contrario, fattori genetici sono sicuramente in gioco nel mieloma degli animali. Nel topo, la malattia si verifica spontaneamente in alcuni ceppi, come il C3H, mentre in altri, come il *Balb/C*, può essere facilmente provocata mediante inoculazione intraperitoneale di olio minerale o di dischi di plastica. Peraltro, l'induzione di un plasmocitoma non è praticamente possibile nei topi del ceppo *Balb/C* axenici (*germ free*), fatto questo che suggerisce come un certo grado di proliferazione e di espansione clonale, dovute a stimolazione antigenica, sia forse necessario affinché, in un ospite geneticamente suscettibile, siano presenti, in numero sufficientemente consistente, elementi cellulari capaci di costituire il bersaglio di un adeguato agente oncogeno e di subire così la trasformazione mielomatosa (Salmon ■ Seligmann, 1974). La natura e la localizzazione ossea della proliferazione cellulare caratteristica della malattia ci rendono facilmente ragione delle sue manifestazioni cliniche e biologiche.

1. *Secrezione d'immunoglobulina monoclonale.* - Una conseguenza diretta della proliferazione plasmocitaria monoclonale del mieloma è evidentemente costituita dalla *secrezione di Ig monoclonali*. Lo studio immunochimico del siero e delle urine permette di distinguere diverse possibilità (Osserman, 1965; Hobbs, 1969).

a) *Forme con immunoglobulina monoclonale intera.* - Queste forme sono caratterizzate da un picco di Ig monoclonale sierica, senza catene leggere libere svelabili. Esprimono in linea generale una sintesi equilibrata di catene pesanti ■ leggere da parte delle plasmacellule proliferanti.

b) *Forme con immunoglobulina monoclonale intera e proteinuria di Bence Jones.* - In queste forme, più frequenti, il reperto sierico, oltre che dal picco di Ig monoclonale intera, è talvolta costituito anche da catene leggere monoclonali libere. Le urine contengono catene leggere libere di un solo tipo (proteina di Bence Jones), identiche a quelle dell'Ig monoclonale intera. Le catene leggere della proteina di Bence Jones sono generalmente in forma di monomero e/o di dimero e sono responsabili del classico fenomeno di termosolubilità, il quale si verifica peraltro incoantemente. Questi reperti indicano la presenza di un'alterazione nell'equilibrio che regola la sintesi di catene pesanti e leggere da parte delle plasmacellule mielomatose. Le catene leggere sintetizzate in eccesso vengono escrete dalle plasmacellule in forma libera.

c) *Forme con proteina di Bence Jones isolata.* - In ca. il 20% dei casi non possono essere messe in evidenza Ig monoclonali, e lo studio del siero mostra essenzialmente un'ipogammaglobulinemia. In questi casi l'unica forma di Ig monoclonale dimostrabile è la proteina di

Bence Jones. Queste forme sono quelle in cui si è verificato uno squilibrio ancora più profondo nella regolazione della sintesi delle catene proteiche costituenti le Ig: in pratica le plasmacellule maligne non secernono più che catene leggere. In certi casi, peraltro, le plasmacellule contengono una catena pesante, che apparentemente non viene escreta.

d) *Mielomi cosiddetti non secernenti.* — In ca. l'1% dei casi, i più accurati studi immunochimici non sono in grado di dimostrare alcuna Ig monoclonale nel siero né nelle urine. La sintesi di un'Ig monoclonale può, invece, essere messa facilmente in evidenza a livello cellulare, per es. studiando in immunofluorescenza le plasmacellule del midollo. Il meccanismo responsabile di queste forme « non secernenti » di mieloma non è ben conosciuto. Sembra che si tratti abitualmente della sintesi di Ig monoclonali — e, pertanto, rapidamente degradate, — piuttosto che di una qualche anomalia del processo d'escrezione cellulare.

Per quanto riguarda la *distribuzione immunochimica delle proteine mielomatose*, la frequenza con cui compaiono, fra le Ig monoclonali dei malati affetti da mieloma, le diverse classi e sottoclassi di catene pesanti ed i diversi tipi di catene leggere riflette, nell'insieme, la concentrazione delle diverse Ig del siero normale. Così i *mielomi IgG* e quelli a catene leggere di tipo k sono i più frequenti (e, per quanto concerne le sottoclassi di catene γ , l'ordine di frequenza decrescente è γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4); i *mielomi IgA*, meno frequenti, sono più spesso della sottoclasse α_1 ; i *mielomi IgD* (Jancelewicz e coll., 1975) sono rari, ed i *mielomi IgE* eccezionali. Un'eccezione è costituita dai *mielomi IgM*, la cui frequenza (pari a ca. l'1% dei casi) è molto minore di quella che comporterebbe il tasso sierico normale di questa Ig. Deve essere notato che, sebbene ai mielomi IgM ed IgD venga generalmente riconosciuta una particolare gravità (frequentemente si verifica una notevole proteinuria, molto spesso, per il mieloma IgD, di tipo λ), e sebbene l'incidenza apparentemente molto elevata di forme leucemiche nei rari casi di mieloma IgE conosciuti, non esiste alcuna correlazione formalmente accertata fra il tipo immunochimico delle proteine mielomatose e le caratteristiche cliniche ed evolutive della malattia (Cooperative Study, 1975; Alexanian e coll., 1975; Pruzanski, 1976).

Con riferimento alle *conseguenze della presenza dell'Ig monoclonale sierica*, va ricordato che la stessa presenza nel siero di una Ig monoclonale ad una concentrazione elevata può di per sé determinare alcuni quadri patologici. Ricordiamo che alcune manifestazioni non specifiche (come l'aumento notevole della VES, la disposizione a « rouleaux » delle emazie, l'iperprotidemia) suggeriscono la possibile esistenza di una Ig monoclonale sierica, e possono rivelare la presenza della malattia.

La *sindrome d'iperviscosità* si osserva molto più raramente che nella macroglobulinemia, ed è dovuta a diversi fattori: concentrazione elevata dell'Ig monoclonale, forma molecolare e stato di aggregazione della stessa (le IgG3, che si aggregano con molta facilità, possono provocare un aumento della viscosità del sangue già a tassi relativamente modesti).

Quando l'Ig monoclonale è una *crioglobulina*, per effetto della sua alta concentrazione e della sua temperatura di precipitazione si possono avere delle conseguenze drammatiche. Il carattere piroglobulinico dell'Ig (precipitazione irreversibile a 56 °C) è raro e privo di rilievo clinico.

Sebbene con meccanismi patogenetici diversi (presenza di lesioni capillari, di eventuale trombocitopenia) le

complicazioni emorragiche della malattia sono spesso in rapporto diretto con l'Ig monoclonale, sia in quanto vi sono anomalie della funzionalità piastrinica dovute, verosimilmente, all'assorbimento sulla superficie delle piastrine dell'Ig monoclonale, sia perché l'Ig monoclonale ha un'attività inibitrice sulla polimerizzazione dei monomeri di fibrina o agisce come un anticoagulante circolante contro il fattore VIII. L'interazione di un'Ig monoclonale presente in elevata concentrazione sierica con i polimorfonucleati può essere responsabile di una diminuzione del loro potere fagocitario e delle loro capacità di migrazione e di adesione.

Queste anomalie legate alla presenza dell'Ig monoclonale non sono certamente esclusive del mieloma, ma alcune di esse si verificano in questa condizione morbosa con particolare frequenza. Queste conoscenze sono importanti dal momento che la rapida sottrazione di rilevanti quantità di Ig monoclonale, quale si può effettuare con la plasmaferesi, è spesso di notevole efficacia nei confronti di una sintomatologia clinica che può presentare caratteri di estrema gravità.

I dati riferiti rendono ragione del *significato prognostico* rivestito dal tasso sierico della proteina mielomatosa (Alexanian e coll., 1975) e soprattutto, insieme con i dati desumibili dallo studio dei fenomeni biosintetici, permettono di valutare la cinetica tumorale, il cui significato prognostico e terapeutico è indubbio (Salmon, 1973; Durie e Salmon, 1975).

2. *Sindrome ossea e tumorale.* — Poiché la sede principale della proliferazione plasmacellulare è rappresentata dal midollo osseo, non sorprende che la malattia comporti, nella maggioranza dei casi, segni di interessamento osseo. Oltre all'Ig monoclonale, le plasmacellule mielomatose secernono diverse sostanze, tra cui l'interferone (il cui ruolo nella malattia è peraltro incerto) ed un polipeptide capace di attivare gli osteoclasti e di indurre la mobilitazione del calcio osseo. Questo spiega l'aspetto delle lesioni, che sono prevalentemente distribuite in corrispondenza delle ossa piatte, delle vertebre e della diafisi delle ossa lunghe.

La frequenza delle lesioni vertebrali spiega come le più abituali complicazioni neurologiche siano rappresentate dalla compressione midollare, la quale può pure essere provocata da tumori plasmocitari paramidollari. La proliferazione cellulare può anche, soprattutto nelle fasi avanzate della malattia, interessare altri organi, provocando, ad es., epatomegalia, splenomegalia e, occasionalmente, danni viscerali diversi. È possibile, d'altra parte, che la malattia si presenti in forma localizzata, sia a livello osseo (plasmocitoma osseo solitario che evolve spontaneamente verso la forma comune), sia in vari distretti viscerali (plasmocitoma extra-osseo, la cui storia naturale sembra essere diversa da quella del mieloma comune; Wiltshaw, 1976).

3. *Sindrome ematologica.* — L'esame ematologico permette di mettere in evidenza la proliferazione plasmacellulare midollare. In conseguenza di questa invasione midollare, si verifica un'insufficienza del midollo, di grado variabile, che si manifesta generalmente con un'anemia più o meno severa. La neutropenia e la trombocitopenia sono di regola meno severe, tranne quando il quadro di insufficienza midollare sia reso più grave dai trattamenti chemioterapici. La malattia, per quanto molto raramente, può presentarsi in forma leucemica, con plasmocitosi ematica talvolta molto elevata e lesioni pluriviscerali. Questo quadro può verificarsi in fase terminale o anche essere presente dall'inizio (leucemia acuta plasmocitaria).

4. *Deficit immunologico secondario.* — Nel mieloma si

verifica con regolarità un difetto dell'immunità umorale di tipo secondario. Esso consiste in una diminuzione del tasso delle immunoglobuline normali (nel 90% dei casi) e del livello basale di anticorpi circolanti ed in una depressione della risposta, soprattutto primaria, a diverse stimolazioni antigeniche. In contrasto con queste profonde alterazioni della immunità umorale, l'immunità cellulare si presenta, in assenza di un trattamento citotossico, normale o solo lievemente alterata.

Questo deficit umorale è principalmente dovuto ad una diminuzione della sintesi di Ig normali, alla quale si aggiunge, nei mielomi IgG, un aumentato catabolismo delle IgG normali. I linfociti B normali sono generalmente in numero nettamente diminuito e le plasmacellule normali sono rarissime. Alcune recenti ricerche apportano validi argomenti in favore dell'ipotesi che le plasmacellule mielomatose secernano un fattore umorale capace di deprimere la sintesi delle Ig normali, probabilmente inibendo la proliferazione da stimolazione antigenica dei linfociti B normali (Zolla e coll., 1974). Inoltre è stato recentemente messo in evidenza il possibile ruolo svolto da cellule *suppressor* (Broder e coll., 1975). Il rilevante deficit immunologico, eventualmente reso più grave dalla terapia, insieme con la neutropenia e con le anomalie funzionali dei polimorfonucleati, rende ragione della frequenza e della gravità delle complicazioni infettive della malattia, che ne costituiscono la principale causa di mortalità.

5. *Altre manifestazioni.* - La secrezione di catene leggere libere in eccesso è implicata nella patogenesi delle altre manifestazioni essenziali della malattia.

a) *Amiloidosi.* - L'amiloidosi si osserva nel 10-25% dei casi. La sua distribuzione topografica, che interessa prevalentemente le pareti vascolari, la lingua, il cuore, i muscoli, l'apparato digerente e i polmoni, è identica a quella dell'amiloidosi primitiva che alcuni considerano come dovuta ad una discrasia plasmacellulare latente. Il ruolo svolto dalle catene leggere libere nella patogenesi dei depositi di sostanza amiloide, nei malati affetti da s. i., sembra essere confermato da alcune recenti acquisizioni. Lo studio della struttura primaria di campioni di sostanza amiloide ottenuti da questi malati ha mostrato che la sequenza dei costituenti principali è identica a quella di una parte variabile delle catene leggere delle Ig. Inoltre, il trattamento enzimatico di certe proteine di Bence Jones (soprattutto di tipo λ) ha permesso di ottenere *in vitro* sostanza amiloide. Sembra dunque che l'amiloidosi di queste affezioni debba ritenersi dovuta alla deposizione di frammenti di catene leggere comprendenti la regione variabile e, probabilmente, una porzione molto limitata della regione costante (Glenner e Page, 1976; Waldenström, 1976).

b) *Alterazioni renali.* - In più della metà dei casi di mieloma si osserva un quadro di insufficienza renale cronica progressiva, mentre è di riscontro molto più raro l'insufficienza renale acuta anurica. La stretta correlazione esistente tra insufficienza renale e proteinuria di Bence Jones, il tipo delle alterazioni anatomiche del rene da mieloma ed alcuni dati di ordine sperimentale inducono a ritenere che le proteine di Bence Jones siano direttamente responsabili del danno renale. Il meccanismo implicato non è ancora sicuramente conosciuto; il fenomeno primitivo potrebbe essere costituito sia dall'atrofia epiteliale dovuta ad un'azione nefrotossica della proteina di Bence Jones (la quale oltre ad essere filtrata dal glomerulo sembra essere anche escreta dal tubulo), sia dalla formazione di cilindri favorita dalle condizioni di pH e di concentrazione che nei tubuli renali sono ottimali per

la precipitazione delle proteine di Bence Jones. Anche altri fattori, peraltro, concorrono alla comparsa di un'insufficienza renale nel mieloma: l'amiloidosi, il sovraccarico calcico, le lesioni dovute ad un'eventuale crioglobulinemia, le nefriti interstiziali legate alle infezioni urinarie, l'infiltrazione plasmacellulare del rene e, infine, anche fattori di natura funzionale come l'iperviscosità ematica, la riduzione del flusso sanguigno renale, l'anemia. Il sommarsi di tutti questi fattori spiega agevolmente la frequenza e la gravità delle affezioni renali.

V. anche: PLASMOCITOMA.

Leucemia linfoide cronica B

Come il mieloma corrisponde alla proliferazione degli elementi cellulari più maturi della linea B, con secrezione d'Ig monoclonale sierica, così la maggior parte dei casi di leucemia linfoide cronica (LLC) costituisce il migliore esempio di proliferazione monoclonale dei linfociti B. In questo caso è a livello degli elementi cellulari che è possibile dimostrare l'Ig monoclonale abitualmente assente dal siero. Per un meccanismo poco conosciuto, questa proliferazione linfocitaria ha una profonda ripercussione sullo stato immunitario dei malati, che presentano deficit immunologici e frequenti manifestazioni autoimmuni.

La malattia colpisce soggetti al di sopra dei 50 anni, con una netta prevalenza per il sesso maschile. Si può riscontrare in ogni regione del mondo, fatta eccezione per i Giapponesi ed i Cinesi, presso i quali è rarissima. Questo fatto, unito al verificarsi non eccezionale di forme familiari della malattia, suggerisce l'intervento di fattori genetici nel suo determinismo. Rinviamo all'esponente LEUCEMIE per una più sistematica trattazione, verranno qui esaminati alcuni aspetti di ordine immunologico.

1. *Caratteri della proliferazione linfocitaria.* - La LLC è sicuramente la malattia linfoproliferativa più largamente studiata per quanto concerne i marcatori di membrana dei linfociti e sono quindi possibili delle conclusioni definitive in materia. Nell'immensa maggioranza dei casi la proliferazione colpisce i linfociti B. Ed infatti i linfociti leucemici sintetizzano mIg, sono provvisti di recettori di superficie per il C3 e per il frammento Fc delle IgG, presentano antigeni specifici dei linfociti B e legano gli aggregati di IgG. I marcatori di superficie dei linfociti T sono invece assenti. Le cellule T, benché in numero assoluto siano normali o aumentate, sono molto ridotte in valore percentuale, e questa loro diluizione spiega probabilmente la risposta debole e/o ritardata alla fitoemagglutina. Una origine T della proliferazione linfocitaria è stata invece prospettata nei rari casi in cui non risulta dimostrabile alcuna mIg. In realtà, nella maggior parte di questi casi sono però presenti gli altri marcatori della linea linfocitaria B, mentre non si riscontrano marcatori dei linfociti T. Tuttavia, l'origine T della proliferazione cellulare è stata dimostrata in alcuni casi.

La proliferazione linfocitaria B della LLC presenta carattere monoclonale, e tutti i linfociti di un dato malato sintetizzano mIg omogenee. Questo resta vero anche quando è possibile dimostrare sui linfociti la simultanea presenza di catene μ , δ , γ , k e λ . In realtà la mIg sintetizzata in questi casi è monoclonale, mentre il suo aspetto falsamente policlonale può essere dovuto sia all'attività anti-IgG della mIg monoclonale (che lega così le IgG sieriche), sia alla fissazione, alla superficie dei linfociti, di complessi immuni circolanti, sia, infine, alla contemporanea presenza di una mIg e di anticorpi diretti contro alcuni determinanti antigenici superficiali delle cellule. La possibilità di una proliferazione biclonale, con presenza, cioè, di due popolazioni linfocitarie B con diverse mIg, sarà discussa successivamente.

Come avviene per i linfociti normali, l'IgM è la classe predominante delle catene pesanti delle mlg dei linfociti leucemici e le catene pesanti delle mlg dei linfociti leucemici e le catene leggere sono più frequentemente di tipo k. In numerosi casi alla IgM di superficie si associa una IgD che presenta le stesse catene leggere. Per quanto la loro effettiva incidenza, se non viene effettuato lo studio *in vitro* della sintesi cellulare di mlg, tenda ad essere sopravvalutata, non sono rari i casi in cui la mlg appartiene realmente alle IgG. Al contrario, sono sicuramente eccezionali i casi di LLC in cui la mlg sia una IgA.

Nella maggior parte dei casi la mlg monoclonale dei linfociti proliferanti è assente dal siero, né possono essere rinvenute plasmacellule dello stesso tipo. La mlg è presente, in ciascuno dei linfociti di uno stesso malato, in quantità pressoché costante (e generalmente molto inferiore a quella delle cellule normali), con un aspetto molto omogeneo all'immunofluorescenza. Si ritiene perciò che i linfociti della LLC siano arrestati nella loro differenziazione ed incapaci di seguire il normale *iter* maturativo verso la plasmacellula. La maggior parte dei casi di LLC con Ig monoclonali sieriche, invece, corrisponde alla persistenza di un certo grado di maturazione. Questo non si verifica peraltro costantemente ed in alcuni casi l'Ig monoclonale sierica non è direttamente in rapporto con l'attività proliferativa. Nel complesso un caratteristico picco immunoglobulinico sierico si ritrova in ca. il 10% dei casi: si tratta generalmente di IgM o di IgG, molto raramente di IgA. In realtà una IgM monoclonale è presente molto più frequentemente, ma, per lo più, in quantità così piccole da non comparire nel tracciato elettroforetico.

Alcune delle proprietà di membrana dei linfociti B della LLC differiscono da quelle dei linfociti B normali e potrebbero dipendere dalla natura leucemica di queste cellule. Così, ad es., i linfociti leucemici possiedono un recettore per il costituente C3d del complemento ma non per il costituente C3b. Inoltre questi linfociti leucemici hanno un recettore per l'emoagglutinina di *Helix pomatia*, mentre, nel soggetto normale, questa sostanza si lega ai linfociti T. La maggior parte dei linfociti di origine B della LLC, inoltre, sono capaci di formare rosette con emazie di bue ricoperte di IgM, mentre, nel soggetto normale, un recettore per il frammento Fc delle IgM è dimostrabile soprattutto in una sottopopolazione di linfociti T (in condizioni tecniche, peraltro, in parte differenti).

2. Deficit immunologico secondario. - Nei malati affetti da LLC si osserva frequentemente un *difetto dell'immunità umorale*. Questo rilievo è basato più sullo studio della produzione di anticorpi che non sulla constatazione di un'ipogammaglobulinemia. Quest'ultima è infatti incostante, specialmente all'inizio della malattia, e può anzi essere sostituita da un'iperimmunoglobulinemia a banda larga. Talora, invece, un'ipogammaglobulinemia si instaura o si aggrava nel corso dell'evoluzione della malattia. Il deficit immunoglobulinico può essere globale o riguardare prevalentemente l'una o l'altra classe. La produzione anticorpale è spesso depressa, con bassi tassi di isoemagglutinine e diminuzione della risposta alle vaccinazioni. Va notato, a questo proposito, che la capacità di reagire ad antigeni ai quali il malato è stato esposto in precedenza è spesso ben conservata, mentre i pazienti sono incapaci di esprimere un'adeguata risposta immunitaria quando vengano esposti a nuovi antigeni.

Questo contrasto è presente, con caratteri ancora più netti, anche nel campo dell'*immunità cellulare*, la quale si presenta normale per gli antigeni «vecchi», mentre

risulta estremamente depressa la risposta primaria nei confronti di antigeni non sperimentati in precedenza, come, ad es., il dinitroclorobenzene.

L'esistenza di questo deficit immunitario spiega il verificarsi di frequenti infezioni, non soltanto batteriche, ma anche virali e fungine, nei soggetti con LLC. Inoltre esso gioca probabilmente un ruolo nella comparsa, nei pazienti leucemici, di neoplasie epiteliali maligne (con una frequenza — dal 6 al 10% dei casi — molto superiore a quella generale osservabile nello stesso gruppo di età; Rain, 1976).

3. Manifestazioni autoimmuni. - Il profondo disturbo del sistema immunitario si traduce anche in frequenti anomalie autoimmuni, che comportano manifestazioni talora cliniche, talora esclusivamente biologiche. L'anemia emolitica autoimmune rappresenta una delle complicanze maggiori della LLC e si osserva, durante il suo decorso, in ca. il 20% dei casi. Anche altre manifestazioni autoimmuni sono peraltro possibili: dal reperto di autoanticorpi di vario tipo ad una porpora trombocitopenica su base immunologica, all'associazione di una sindrome di Sjögren, di una poliartrite reumatoide o di un lupus eritematoso disseminato. La frequenza con cui si riscontrano queste anomalie rende giustificata, sul piano pratico clinico, la sistematica ricerca di una proliferazione linfoide latente nei malati portatori di simili alterazioni autoimmunitarie (Rain, 1976).

4. Modificazione della natura cellulare della malattia. - Il decorso della LLC si presenta spesso torpido per parecchi anni ed ogni imprevisto peggioramento deve indurre a sospettare, a parte le complicazioni sopra menzionate, la comparsa di una emopatia maligna di maggiore gravità. Infatti avviene con relativa frequenza che la proliferazione linfocitaria sia sostituita o accompagnata da quella di cellule di aspetto reticolare, simili agli elementi di un reticulosarcoma o di un morbo di Hodgkin. Si tratta in questi casi di una trasformazione della proliferazione linfocitaria, ed infatti le cellule di questi sarcomi, che vengono oggi frequentemente indicati col termine di sarcomi a grandi cellule o sarcomi immunoblastici (v. LINFOMI), presentano lo stesso fenotipo di membrana dei linfociti da cui derivano. Lo stesso si può affermare nei casi, peraltro molto rari, in cui la malattia subisce una trasformazione in leucemia acuta. Infatti, nei casi di acutizzazione della LLC che è stato possibile sottoporre a studi immunologici, si è trovato che i linfociti della fase cronica e le cellule blastiche della fase acuta appartenevano allo stesso clone, dal momento che si trattava, in entrambi i casi, di linfociti B e che erano presenti le stesse mlg. Questa interpretazione è stata anche confermata dall'osservazione di un caso in cui le mlg dei linfociti e dei blasti avevano la stessa attività anticorpale.

Macroglobulinemia e affezioni simili

1. Macroglobulinemia di Waldenström. - La macroglobulinemia di Waldenström (MW) è caratterizzata dall'associazione di una proliferazione linfoide, generalmente a carattere polimorfo, e dalla presenza di un picco sierico di IgM monoclonale. Questa malattia rappresenta l'esempio più tipico di proliferazione linfocitaria B monoclonale senza arresto maturativo, concetto già prospettato a proposito della LLC con immunoglobulina monoclonale sierica (Preud'homme e Seligmann, 1972). Le due affezioni sono infatti molto vicine e non esiste un netto margine per delimitare l'una dall'altra. La distinzione tra una LLC con IgM monoclonali sieriche ed una macroglobulinemia iperlinfocitaria può in realtà essere considerata come puramente semantica: si tende a parlare di LLC

quando la proliferazione linfocitaria è abbastanza monomorfa, la linfocitosi spiccata ed il picco sierico di IgM inferiore ai 10 g/l, si parla invece di MW quando il tasso delle IgM monoclonali è elevato e la linfocitosi moderata o assente. Non deve dunque sorprendere che numerosi caratteri siano condivisi dalle due malattie, mentre la presenza di una IgM monoclonale in quantità non trascurabili, con le conseguenze specifiche che ciò comporta, aggiunge alla MW alcuni ulteriori connotati.

Come la LLC così la MW colpisce più spesso gli uomini che le donne, più frequentemente tra i 50 e i 70 anni. Lo studio delle famiglie dei soggetti colpiti da MW ha mostrato che esiste una predisposizione genetica a contrarre la malattia. Nei familiari si riscontra infatti un'elevata incidenza di IgM monoclonali sieriche, di alterazioni del tasso di IgM sieriche pur in assenza del caratteristico picco, e si rileva frequentemente la presenza del fattore reumatoide (Brouet, 1976).

Con riferimento alle caratteristiche della *proliferazione linfocitaria della macroglobulinemia di Waldenström*, va rilevato che la distribuzione midollare, linfoghiandolare e splenica della proliferazione si presenta molto simile a quella della LLC. Si tratta generalmente di una proliferazione a carattere polimorfo in cui sono implicati linfociti di varia morfologia, con tutti gli intermediari tra il piccolo linfocita e la plasmacellula e con diverse varietà di cellule linfoplasmocitarie, ed a cui partecipano anche una modesta percentuale di plasmacellule. Gli studi immunologici hanno permesso di dimostrare che tutte queste varietà cellulari appartengono alla linea B e fanno parte dello stesso clone, dal momento che ognuna di esse, dal piccolo linfocita alla plasmacellula, sintetizza una IgM monoclonale di superficie che monta le stesse catene leggere e presenta la stessa eventuale attività anticorpale dell'IgM monoclonale sierica. La maggior parte delle cellule sintetizzano inoltre una IgD di superficie identica all'IgM per quanto riguarda le sue catene leggere e la sua attività anticorpale e, dunque, probabilmente, per la struttura delle sue regioni variabili. Tuttavia questa IgD è assente dalla superficie della maggior parte delle plasmacellule, in accordo con i risultati dello studio dei linfociti normali i quali dimostrano come venga perduta l'IgD di membrana nel corso delle fasi terminali della maturazione dei linfociti B con IgM di superficie. Soltanto le plasmacellule ed una percentuale variabile, ma generalmente modesta, di linfociti contengono nel loro citoplasma quantità di IgM sufficienti per essere evidenziate con i metodi attualmente in uso, ed è probabile che soltanto queste siano le cellule responsabili della secrezione dell'IgM. Va notato che non esiste una evidente correlazione tra il livello sierico dell'IgM monoclonale e l'estensione della proliferazione (Brouet, 1976).

Nel sangue periferico la linfocitosi è incostante e, generalmente, molto modesta. Peraltro, anche quando il numero dei linfociti è normale, risulta evidente, sulla base dello studio dei marcatori linfocitari, che la maggioranza dei linfociti circolanti appartengono allo stesso clone B delle cellule midollari, il che spiega l'esistenza di anomalie della risposta ai mitogeni analoghe a quelle riscontrabili nella LLC. La MW può dunque essere considerata come una malattia da proliferazione monoclonale dei linfociti B con conservazione di una capacità di maturazione fino alla plasmacellula produttrice di IgM e come una forma aleucemica di leucosi linfatica cronica (Brouet, 1976).

Come si verifica anche nella LLC, la proliferazione può subire una modificazione del tipo cellulare interessato con la comparsa di un sarcoma a grandi cellule i cui marcatori di superficie sono però gli stessi del clone linfocita-

tario originario. Le conseguenze della proliferazione linfatica sullo stato immunitario dei malati (sia nel senso di un deficit immunitario con conseguenti complicazioni infettive ed elevata incidenza di malattie neoplastiche, sia nel senso di possibili manifestazioni autoimmuni) e su una eventuale insufficienza midollare sono analoghe a quelle descritte a proposito della LLC.

In corso di MW sono state descritte numerose *anomalie delle proteine sieriche* (Brouet, 1976; Hobbs e coll., 1975).

Un aumento della VES e l'iperprotidemia si verificano costantemente. L'analisi elettroforetica rivela un picco anormale in posizione β_2 o γ , che all'immuno-elettroforesi risulta di natura IgM. Dal momento che l'IgM è un'euglobulina, essa tende a precipitare nel pozzetto di partenza, per cui si rende necessaria, per lo studio immunochimico, una fase preliminare di depolimerizzazione. Il carattere euglobulinico può essere responsabile dell'incostante e non specifico test di Sia (formazione di un precipitato a fiocco biancastro quando si lascia cadere una goccia di siero nell'acqua distillata). L'ultracentrifugazione analitica può eventualmente fornire dei dati quantitativi sulla percentuale delle frazioni pesanti. Eccezionalmente, l'IgM monoclonale sierica è sotto forma monomerica 7S. Al contrario, non è raro che una piccola quantità di monomeri siano associati all'IgM pentamerica.

La presenza di una proteinuria di Bence Jones di cospicua entità è molto rara, mentre sembra relativamente frequente il riscontro nelle urine di minime quantità di catene leggere libere.

Le conseguenze cliniche della presenza dell'IgM monoclonale sierica possono essere gravi e rendere necessarie ripetute plasmaferesi.

La *sindrome di iperviscosità*, ben descritta da MacKenzie e Babcock (1976), può comportare manifestazioni sensoriali (disturbi della funzione visiva fino all'amaurosi, ipoacusia), alterazioni neurologiche (rallentamento psicomotorio, torpore fino al coma) ed eventualmente insufficienza cardiaca. L'esame del fondo oculare rivela lesioni caratteristiche. Questa sindrome è legata all'intrinseca viscosità delle IgM, a volte molto elevata, ed alla loro concentrazione sierica.

Quando il tasso sierico delle IgM è elevato si verifica frequentemente un'emodiluizione che può essere messa in evidenza con determinazioni radioisotopiche della volemia. Si può così produrre una falsa anemia che deve essere distinta da un'anemia vera, non rara, dovuta ad insufficiente produzione midollare o ad emolisi autoimmune.

Le emorragie, pure frequenti, soprattutto mucose, sono anch'esse direttamente dipendenti dalla macroglobulina sierica.

L'IgM è una crioglobulina e le conseguenze cliniche di questa sua proprietà possono talora essere severe. Nella macroglobulinemia sono presenti due tipi di crioglobuline: monoclonali, costituite esclusivamente di IgM, e miste, in cui l'IgM monoclonale si associa a IgG policlonali; in quest'ultimo caso a subire la crioprecipitazione sono complessi immuni nei quali l'IgM è un anticorpo anti-IgG.

V. anche: MACROGLOBULINEMIE.

2. *Proliferazioni linfoidi polimorfe non macroglobulinemiche*. - Le sindromi di proliferazione linfocitaria B monoclonale con conservata capacità di maturazione non si limitano alla MW, ma comprendono forme a linfociti con IgG o IgA di superficie. In certi casi di proliferazione linfocitaria con caratteri identici a quelli di una MW (Tursz e coll., 1977), l'Ig monoclonale sierica appartiene alla classe G o A, ed a livello cellulare si verificano fenomeni analoghi a quelli caratteristici della MW,

tranne in ciò che concerne la classe delle catene pesanti dell'Ig presente alla superficie dei linfociti e nel citoplasma delle plasmacellule.

Eccezionalmente, in presenza di alcune forme proliferative, non si riscontra alcun tipo di immunoglobuline monoclonali sieriche o urinarie, ma l'IgM monoclonale è presente a livello cellulare ed i parametri immunologici della proliferazione sono identici a quelli della MW. In questa evenienza siamo di fronte ad un problema analogo a quello posto dai mielomi « non scernenti » (Hurez e coll., 1972).

3. *Malattia delle agglutinine fredde.* — Questa malattia risulta caratterizzata dalla particolare attività anticorpale posseduta dall'Ig monoclonale sierica. Si tratta di un anticorpo antieritrocitario (generalmente con specificità anti-i) attivo a 4 °C. L'Ig monoclonale è più frequentemente una IgM con catene leggere di tipo k. La proliferazione linfatica a livello midollare è spesso molto poco pronunciata, forse a causa di questa attività anticorpale che, per l'anemia emolitica che provoca, conduce ad un riconoscimento precoce della malattia. Ciò nonostante, una notevole percentuale dei linfociti circolanti sono portatori di mlg (in forma di IgM ed IgD monoclonali) con attività anticorpale antieritrocitaria (Preud'homme e Seligmann, 1972).

Proliferazioni biclonali

Lo studio dei marcatori di membrana permette di documentare in alcuni malati la contemporanea presenza di due distinte proliferazioni clonali di cellule linfoidi caratterizzate da immunoglobuline di superficie appartenenti a differenti classi (Preud'homme e Seligmann, 1972; Rudders e Ross, 1975). La ricerca delle Ig monoclonali intracitoplasmatiche e sieriche mostra, talvolta, che nessuno dei due cloni linfocitari leucemici è capace di differenziarsi in plasmacellule scernenti, talvolta, al contrario, che la capacità maturativa è conservata in uno dei cloni neoplastici, o perfino in entrambi. Quest'ultima eventualità comporta la presenza di due « paraproteine » sieriche. La caratterizzazione delle Ig sintetizzate da ciascuno dei due cloni linfoidi, ed in particolare dei loro determinanti idiotipici, permette talvolta di dimostrare che le due popolazioni cellulari derivano da uno stesso clone originario. Ad una conclusione analoga si può probabilmente pervenire nel caso in cui coesistano una LLC a IgM di superficie ed un mieloma IgA (Preud'homme e Seligmann 1972). Ciò non è peraltro vero in tutti i casi di questa associazione, dal momento che si può anche trattare di due cloni indipendenti per quanto concerne le caratteristiche sia isotipiche sia idiotipiche delle loro Ig (Hoffman e Rudders, 1977). Deve essere notato che, nel caso in cui siano presenti due Ig monoclonali sieriche di cui una appartenente alla classe delle IgM, la proliferazione linfocitaria assume abitualmente il carattere polimorfo della MW.

Malattie delle catene pesanti

Sono caratterizzate dalla presenza nel siero di un'immunoglobulina patologica priva delle catene leggere e costituita da una parte soltanto delle catene pesanti, che possono appartenere a ciascuna delle tre classi principali: γ , α e μ (Frangione e Franklin, 1973; Buxbaum, 1976). La porzione mancante delle catene pesanti corrisponde sempre ad un tratto del segmento Fc ed è di lunghezza variabile da un malato all'altro.

Le proteine delle varie forme di malattia delle catene pesanti sono probabilmente monoclonali, come sembra indicare la loro appartenenza ad una sola sottoclasse,

o il fatto che, nel caso della malattia delle catene α , la sottoclasse rappresentata sia sempre la α_1 . Nondimeno esse non sono omogenee dal punto di vista elettroforetico e producono, sul tracciato, una larga banda o un piccolo poco ristretto. Questa banda può essere situata nella regione delle α - o delle β -globuline e risultare di difficile o impossibile identificazione, a meno che la proteina patologica non sia presente in quantità molto abbondante. Lo stesso vale per l'immuno-elettroforesi standard eseguita con un antisiero polivalente, diretto cioè contro il siero umano *in toto*. Queste proteine sono spesso molto ricche di carboidrati. Si rinvencono in quantità rilevanti nelle urine in certi casi di malattia delle catene γ . Nei casi di malattia delle catene α o μ esse circolano nel siero sotto forma di polimeri di diverse dimensioni.

Gli studi di biosintesi hanno dimostrato che le catene pesanti anomale sono sintetizzate dalle cellule in una forma molto simile, se non identica, a quella dell'Ig sierica. Nella maggioranza dei casi di malattia delle catene γ e α non viene sintetizzata alcuna catena leggera. In questa evenienza, il fenomeno genetico contemporaneamente responsabile di una delezione a livello dei geni codificanti per le catene pesanti e dell'assenza di sintesi delle catene leggere risulta di difficile interpretazione. Tuttavia, in uno studio condotto in 25 soggetti, noi abbiamo recentemente evidenziato una sintesi di catene leggere monotipiche in un caso di malattia delle catene α ed in un caso di malattia delle catene γ . Analogamente, in circa la metà dei casi di malattia delle catene μ , si verifica la sintesi di catene leggere di un solo tipo. Queste catene leggere non vengono montate sulle catene pesanti e sono secrete indipendentemente sotto forma di proteine di Bence Jones. I dati ora riferiti, insieme con i risultati desunti dallo studio di un clone mutante di plasmocitoma del topo capace di sintetizzare una catena pesante incompleta ma non le catene leggere, suggeriscono l'ipotesi che l'RNA messaggero relativo alle catene leggere delle Ig, nella maggior parte di queste malattie, sia presente ma non venga tradotto.

I quadri anatomoclinici delle malattie delle catene pesanti differiscono da quello del mieloma e sono abbastanza caratteristici per ciascuna di esse.

Il quadro classico della *malattia delle catene γ* (Franklin, 1975a) consiste in un linfoma con proliferazione linfoplasma cellulare relativamente polimorfa a localizzazione linfoghiandolare, epatica, splenica e midollare, talvolta a segni caratteristici ma incostanti, come l'eritema palatino e l'edema dell'ugola. L'aspetto clinico di questa malattia è nel complesso notevolmente eterogeneo, potendo variare da quello di un plasmocitoma osseo solitario a quello di una LLC o di un mieloma, mentre in alcuni malati non possono essere messe in evidenza proliferazioni linfoidi di alcun genere.

La *malattia delle catene α* interessa il sistema delle IgA secretorie (Seligmann, 1975). La forma localizzata all'apparato digerente è la più frequente e comporta una proliferazione linfocitaria che infila l'intestino tenue nella sua totalità ed i linfonodi mesenterici, con atrofia dei villi intestinali e grave sindrome di malassorbimento. È possibile che la fase iniziale della malattia sia di carattere benigno, dal momento che, in alcuni casi, un semplice trattamento antibiotico si è mostrato capace di indurre remissioni apparentemente complete e durature. L'evoluzione naturale della malattia si compie nel senso di una trasformazione in un sarcoma a grandi cellule, che, come nella LLC, deriva dal clone linfoplasma cellulare inizialmente interessato (Brouet e coll., 1977; Ramot e coll., 1977). La forma localizzata all'apparato digerente colpisce

soggetti giovani e predilige le popolazioni di alcune regioni geografiche (Africa del Nord, Medio Oriente, Estremo Oriente, Europa meridionale ed America del Sud). Questa distribuzione geografica ha indotto a considerare l'ipotesi che nella patogenesi della malattia possa svolgere un certo ruolo la stimolazione antigenica esercitata da microrganismi intestinali. Sono state più raramente riconosciute forme a localizzazione respiratoria, quasi esclusivamente nei Caucasicci.

La *malattia delle catene* μ presenta generalmente, anche se non sempre, una sintomatologia analoga a quella della LLC ed è spesso possibile trovare nel midollo plasmacellule vacuolate di aspetto particolare (Franklin, 1975 b).

L'individualità dei quadri anatomoclinici descritti non deve considerarsi come un dato assoluto: basti ricordare, a questo proposito, il caso di un malato da noi osservato in cui l'età, l'origine geografica e le caratteristiche anatomocliniche dell'affezione suggerivano la presenza di una malattia delle catene α , mentre si trattava in realtà di una malattia delle catene pesanti γ .

V. anche: CATENE PESANTI, MALATTIA DA (III, 1186).

Crioglobulinemie

Le crioglobuline sono proteine sieriche che presentano la proprietà di precipitare ad una temperatura inferiore ai 37 °C. La loro temperatura di precipitazione è molto variabile, è talvolta vicina alla temperatura dell'organismo, cosa che rende necessario effettuare il prelievo e la separazione del siero in un ambiente a 37 °C. Anche la loro quantità è molto varia e per mettere in evidenza certe crioglobuline presenti in tracce è necessaria una prolungata conservazione del campione alla temperatura di 37 °C. La loro inclusione fra le s. i. è giustificata dalla grande frequenza con cui si associano a queste forme morbose.

1. *Caratteri immunochimici.* - Lo studio immunochimico delle crioglobuline permette di riconoscerne 3 diverse varietà (Brouet e coll., 1974).

Nel *gruppo I* la crioglobulina è costituita esclusivamente da un'Ig monoclonale IgM, IgG o, più raramente, IgA o di tipo Bence Jones. Il meccanismo della crioprecipitazione, inerente alla struttura molecolare dell'Ig monoclonale, è scarsamente conosciuto.

Nel *gruppo II* la crioglobulina è di carattere misto e comprende due costituenti immunoglobulinici, di cui uno con carattere monoclonale. Si tratta essenzialmente di complessi IgM-IgG, in cui l'IgM monoclonale è provvista di attività anticorpale anti-IgG e le IgG sono policlonali. L'IgM da sola non ha la proprietà di precipitare con il freddo, mentre il fenomeno si verifica qualora vengano aggiunte delle IgG normali. Più raramente l'anticorpo anti-IgG è costituito da Ig monoclonali della classe A o G.

Nel *gruppo III* la crioglobulina è mista e policlonale, ed è costituita più spesso da IgM e IgG, talvolta da IgM, IgG ed IgA. In certi casi si tratta di complessi immuni formati da IgM policlonali e da IgG, le prime con attività anticorpale nei confronti delle seconde. A volte, invece, gli antigeni presenti nei complessi, diversi dalle Ig, sono polisaccaridi o acidi nucleici. In questi casi si può trattare di anticorpi di diverse classi che reagiscono con uno stesso antigene, o anche di un'interazione tra fattori reumatoidi policlonali ed immunoglobuline G a loro volta combinate con l'antigene.

2. *Segni clinici.* - Data questa eterogeneità dei caratteri immunochimici delle crioglobuline, non può sorprendere che la sintomatologia clinica ad esse associata (Brouet

e coll., 1974; Brouet e Seligmann, 1976) sia piuttosto complessa e comprenda alcune manifestazioni legate all'esposizione al freddo ed altre, simili a quelle di affezioni con immunocomplessi circolanti, in cui il ruolo svolto dalle basse temperature risulta molto incostante. I sintomi più frequenti sono cutanei (porpora spesso vascolare, necrosi e gangrene parcellari delle parti scoperte) e vasomotori (sindrome di Raynaud, eritrocianosi). Meno comune è l'interessamento articolare. Le manifestazioni più gravi sono quelle renali (generalmente in forma di insufficienza renale cronica, a volte in forma di nefropatia glomerulare acuta) e quelle neurologiche.

I disturbi con evidente relazione con l'esposizione al freddo, come la grande sindrome di Raynaud, la porpora necrotica, la gangrena, si osservano soprattutto nei casi in cui sia presente una crioglobulina monoclonale, la cui concentrazione sierica è in genere elevata. Il quadro di una crioglobulinemia mista, invece, è essenzialmente costituito da una porpora vascolare cronica e da modesti disturbi vasomotori. Non è eccezionale che la presenza di una crioglobulina venga scoperta nel corso di esami di routine, o praticati per individuare le cause di alcune anomalie biologiche quali la variazione della VES con la temperatura, l'autoagglutinazione delle emazie sul vetrino, l'inaspettata variazione della protidemia o del livello sierico delle γ -globuline.

3. *Malattie associate.* - La caratterizzazione immunochimica delle crioglobuline è sicuramente utile al fine di determinare la loro etiologia, dal momento che le forme morbose associate differiscono a seconda del tipo di crioglobulina presente. Non sorprende che le crioglobuline monoclonali o con un costituente monoclonale si osservino soprattutto in corso di malattie immunoproliferative come il mieloma, la MW, la LLC, i sarcomi. Al contrario, le crioglobuline policlonali sono più frequentemente associate ad affezioni autoimmuni (sindrome di Sjögren, poliartrite reumatoide, lupus eritematoso disseminato, etc.), ad affezioni che spesso comportano alcune anomalie di tipo autoimmunologico (il che spiega perché in corso, ad es., di LLC si riscontrino le diverse varietà di crioglobuline) ed infine ad alcune malattie batteriche, virali e parassitarie.

In alcuni casi sembra che la presenza di una crioglobulinemia debba considerarsi come un fenomeno di natura idiopatica. Questa eventualità non può peraltro essere presa in considerazione che dopo aver eseguito indagini molto accurate e avere atteso per un periodo di diversi anni, dal momento che le manifestazioni cliniche legate alla presenza della crioglobulina possono condurre ad una sua precoce identificazione, in una fase in cui l'affezione fondamentale è ancora latente.

V. anche: CRIOGLOBULINEMIE (IV, 1492).

Linfomi non-Hodgkin

Lo studio dei marcatori linfocitari permette di includere certi ematosarcomi tra le malattie da proliferazione monoclonale dei linfociti B.

1. *Sarcoma linfocitario differenziato.* - Non sorprende che il sarcoma linfocitico sia interpretabile come una proliferazione d'origine B dal momento che questa affezione è molto affine alla LLC, di cui anzi è da alcuni considerata come una forma linfoghiandolare localizzata.

2. *Sarcomi nodulari.* - I risultati della caratterizzazione immunologica dei sarcomi nodulari hanno confermato l'ipotesi di Lennert e Lukes che queste forme fossero da interpretare come sarcomi a sviluppo dalle cellule dei centri germinativi dei follicoli. Praticamente tutti i casi studiati fino a questo momento nei diversi laboratori

sono risultati costituiti, quali che fossero il loro aspetto citologico ed il loro grado di nodularità, da una proliferazione di origine II con elevata densità di mlg e di recettori per il C3 (Jaffe e coll., 1974).

3. *Linfoma di Burkitt.* - Non c'è dubbio che le cellule di Burkitt siano di origine linfocitaria B, sia che ci si riferisca alla malattia africana (Fialkow e coll., 1973), di cui sono note le relazioni con il virus di Epstein e Barr, sia nel caso dell'analoga sarcomatosi osservata in America ed in Europa (Mann e coll., 1975), in cui il virus di Epstein e Barr sembra essere spesso assente dal genoma cellulare. Va rilevato che in ca. il 2% dei casi di leucemia acuta linfoblastica gli elementi proliferanti sono identici alle cellule di Burkitt e possono essere classificati immunologicamente come d'origine B (Flandrin e coll., 1975).

V. anche: BURKITT, LINFOMA DI, III, 450; EPSTEIN E BARR, VIRUS DI (V, 1460).

4. *Sarcomi linfocitari poco differenziati.* - La maggior parte dei sarcomi linfoblastici dell'adulto sono costituiti da proliferazioni monoclonali di cellule B. Come si verifica negli altri tipi di linfoma B e anche nel caso delle leucemie acute di tipo B, le cellule sono portatrici di forti quantità di mlg. Si tratta più spesso di IgM, ma contrariamente a quanto avviene nella LLC, dove l'IgM si associa frequentemente ad una IgD, l'IgD in questo caso spesso manca o è presente in trascurabili quantità (Preud'homme e coll., 1977). In ca. il 10% dei casi, il sarcoma linfoblastico dell'adulto è costituito da cellule T, ciò che avviene molto spesso nelle analoghe forme del bambino (v. sotto).

V. anche: LINFOMI.

Immunoglobuline monoclonali sieriche non in presenza di malattie immunoproliferative

Benché per definizione escluse dall'argomento oggetto di questa trattazione, verranno ricordate a causa della loro importanza. Infatti, picchi elettroforetici corrispondenti ad Ig monoclonali sieriche si possono osservare, con una frequenza non trascurabile, anche al di fuori delle affezioni precedentemente descritte, sia nel corso di alcune malattie (deficit immunologici primitivi, morbo di Gaucher, mucinosi papulosa, collagenosi, cirrosi, infezioni batteriche e virali), sia in adulti apparentemente sani con un'incidenza fino al 3% dei soggetti al di sopra dei 70 anni (Danon e coll., 1967; Zawadzki e Edwards, 1972).

Tre elementi sono di un certo valore nel riconoscimento di queste « gammopatie monoclonali benigne »: la quantità modesta dell'Ig monoclonale, inferiore ai 10 g/l, l'assenza o la presenza in quantità minime della proteinuria di Bence Jones (una proteinuria di Bence Jones superiore ad 1 g/l, invece, si osserva eccezionalmente al di fuori delle s. i.), la normale concentrazione delle Ig normali. Nessuno di questi elementi, peraltro, può considerarsi di assoluto valore diagnostico, e nemmeno la loro associazione consente di formulare una diagnosi di certezza. D'altro canto, qualora siano contemporaneamente presenti un'Ig monoclonale in elevata concentrazione, una rilevante proteinuria di Bence Jones ed una diminuzione delle Ig normali, la diagnosi di malattia immunoproliferativa è molto probabilmente corretta. Un'incertezza diagnostica può però spesso perdurare anche dopo l'effettuazione di approfondite indagini ematologiche. È allora necessario ripetere gli accertamenti e, soprattutto, seguire il decorso della malattia. Se, ad es., la concentrazione dell'Ig monoclonale subisce entro l'anno un netto incremento, è verosimile che sia presente una s. i. Al contrario, la stabilità del tasso sierico dell'Ig monoclonale costituisce, a lungo andare, un elemento prognostico favorevole. La riduzione o la spontanea scomparsa del

picco elettroforetico, poi, depongono contro la presenza di una proliferazione maligna.

Proliferazioni ad origine dalle cellule T

Sono molto più rare delle forme di proliferazione linfocitaria B. Il loro carattere monoclonale, per quanto verosimile, non può essere con certezza affermato a causa dell'assenza di specifici marcatori clonali dei linfociti T.

Sindrome di Sézary

Questa ematodermia è clinicamente caratterizzata da vistose manifestazioni eritrodermiche con fenomeni di edema e di pigmentazione, dall'infiltrazione cutanea e dalla presenza nel sangue di un elemento cellulare molto particolare e ben caratterizzato da un punto di vista morfologico e citogenetico. Queste cellule possono a volte infiltrare le linfoghiandole, il midollo osseo e diversi altri tessuti con tropismo elettivo per quelli epiteliali. Sono stimolabili con fitoemagglutina, formano rosette spontanee con i globuli rossi di montone e reagiscono con antisieri specificamente rivolti contro i linfociti T. Per contro, esse non possiedono alcuno dei marcatori di membrana dello stipite linfocitario B (Brouet e coll., 1973).

Nella *micosi fungoide* (v.), forma di ematodermia molto simile alla sindrome di Sézary, tanto da poterne essere forse considerata una semplice variante clinica, gli aspetti della proliferazione immunitaria sono analoghi.

Leucemia linfoide cronica T

Le LLC di origine T sono meno eccezionali di quanto si ritenesse fino a qualche anno fa (Brouet e coll., 1975). È interessante notare che in Giappone, paese in cui la LLC è una malattia rara, circa la metà dei casi sono costituiti da forme di natura linfocitaria T. Lo studio dei 25 soggetti della nostra casistica ha reso possibile la definizione di alcuni caratteri clinici e morfologici che permetterebbero di prospettare la natura T di una forma leucemica, e che inducono a considerare la LLC di origine T come un'entità nosografica, almeno in una certa misura, a sé stante. Due dei nostri malati erano affetti da una forma leucemica a prolinfociti con una linfocitosi periferica molto spiccata. Questa varietà di LLC potrebbe riconoscere un'origine linfocitaria T più frequentemente di quanto non avvenga per la forma comune della malattia, anche se sono possibili forme dovute ad una proliferazione monoclonale di linfociti B. Per quanto riguarda gli altri 23 malati, in circa la metà dei casi era presente una rilevante splenomegalia e/o un'ematodermia di tipo nodulare o in forma di placche infiltrate, senza peraltro nessuno degli specifici caratteri citologici o istologici della sindrome di Sézary o della micosi fungoide, reperto questo che suggerisce l'esistenza di un particolare tropismo cutaneo dei T linfociti neoplastici. Nella maggior parte dei pazienti la linfocitosi periferica e l'infiltrazione linfocitica midollare erano relativamente modeste. Nei linfociti alcuni enzimi lisosomali come la β -glucuronidasi e le fosfatasi acide erano presenti in rilevante quantità. In 13 casi si poteva notare la presenza di particolari granulazioni azzurrofile nel citoplasma delle cellule leucemiche. I dati a disposizione sono peraltro insufficienti a permetterci una corretta valutazione della storia naturale della LLC, della sua prognosi, della sua sensibilità ai trattamenti medici. Come è stato precedentemente accennato, gli studi effettuati per mezzo di antisieri rivolti contro i T-linfociti e dotati di diverse specificità, hanno condotto a risultati che costituiscono un importante argomento in favore della natura omogenea e probabile-

mente monoclonale di queste popolazioni leucemiche di linfociti T.

Va rilevato che in alcuni casi le cellule leucemiche sembrano contemporaneamente fornite di marcatori caratteristici dei B- e dei T-linfociti. Così, in numerosi malati, i linfociti leucemici sono capaci di formare rosette E e contemporaneamente possiedono recettori per il complemento α per il frammento Fc delle IgG. Dal momento che le stesse proprietà sono presenti in alcuni linfociti T normali, è probabile che questi casi di malattia rappresentino l'espansione maligna di una sottopopolazione minore di cellule T. Al contrario, le cellule leucemiche presenti in due nostri malati ed in un altro caso segnalato in letteratura, essendo produttrici di mlg monoclonali, avendo recettori di membrana per le IgG o il complemento, essendo capaci di formare rosette E e di reagire con antisieri anti-T, sembrano effettivamente appartenere a forme a doppia espressività, II e T.

Ricordiamo che in altri casi, in cui le cellule leucemiche formavano rosette con i globuli rossi di montone e sembravano avere immunoglobuline monoclonali di superficie, si trattava in realtà di artefatti, i quali erano dovuti sia a cellule II le cui mlg avevano un'attività anticorpale anti-Forssman e legavano gli eritrociti di montone, sia a linfociti T sui quali erano legate immunoglobuline di provenienza esogena.

V. anche: LEUCEMIE.

Sarcomi linfoblastici del bambino

Recenti studi di carattere immunologico hanno permesso di individuare, nel bambino, un particolare sottogruppo di sarcomi, già precedentemente inclusi in questa categoria, che vengono oggi comunemente indicati con il termine di sarcomi linfoblastici dell'infanzia (Nathwani e coll., 1976; Jaffe e coll., 1976). Le cellule sarcomatose, in queste forme, presentano spesso, anche se non sempre, un aspetto « convoluto », ed è frequente il riscontro di una massa mediastinica (Lukes e Collins, 1975). A differenza di quanto si verifica nella maggior parte dei sarcomi linfocitari poco differenziati dell'adulto, che sono di origine B, in questa varietà di sarcoma dell'infanzia le cellule maligne hanno generalmente i marcatori di membrana dei linfociti T e sono spesso provviste di recettori per la frazione C3 del complemento. Questi sarcomi sono molto simili, per le caratteristiche delle cellule che li costituiscono e per la frequente evoluzione leucemica a cui vanno incontro, alla leucemia acuta linfoblastica di tipo T (v. sotto).

Sindromi proliferative di incerta classificazione

Alcune affezioni, come le leucemie linfoblastiche acute (LLA) ed i sarcomi a grandi cellule, fino a poco tempo fa ritenute entità anatomocliniche autonome, presentano in realtà una forte eterogeneità immunologica, di cui si stanno attualmente cercando le eventuali correlazioni con vari aspetti delle malattie, e soprattutto con la prognosi. In altri casi, sia perché gli studi compiuti sono ancora insufficienti, sia a causa dei caratteri molto particolari delle cellule proliferanti, la classificazione della forma morbosa rimane incerta.

Leucemie linfoblastiche acute

L'analisi delle proprietà di membrana delle cellule blastiche ha dimostrato che la leucemia linfoblastica acuta (LLA) è in realtà costituita da un gruppo di affezioni eterogenee, e ne ha reso possibile una classificazione fondata su criteri più obiettivi di quelli propri delle classificazioni citologiche. Si possono così distinguere tre principali varietà di LLA (Brouet e coll., 1976).

Le forme in cui sono presenti i marcatori di membrana delle cellule B rappresentano un sottogruppo minore delle LLA, che comprende entità particolari come la trasformazione linfoblastica acuta della LLC e la leucemia acuta a cellule tipo Burkitt, ma che non costituisce più del 3% delle forme « comuni » di LLA. Le cellule blastiche di questi malati sintetizzano mlg monoclonali, più frequentemente di classe IgM che IgG.

Nel 25-30% dei casi le cellule blastiche presentano le proprietà di membrana delle cellule T. I linfoblasti delle LLA di origine T posseggono proprietà che li rendono molto più simili al timocita che al linfocita T circolante: la formazione di rosette E si verifica a 37 °C così bene come a 4 °C; le cellule blastiche reagiscono con alcuni antisieri rivolti contro i timociti e previamente assorbiti con linfociti T circolanti, e posseggono determinanti antigenici presenti all'interno o sulla superficie dei timociti ed assenti dalle cellule T circolanti (Chechik e coll., 1976; Schlossman e coll., 1976). I linfoblasti contengono inoltre la desossinucleotidiltransferasi terminale, enzima che tende a scomparire nelle cellule T ben differenziate.

La terza varietà immunologica di LLA, che comprende quasi il 70% dei casi, viene definita dall'assenza, sulle cellule blastiche, dei marcatori e degli antigeni di membrana propri delle cellule T o delle cellule B. Oltre che sulla base di questo carattere negativo, i linfoblasti di questi malati si distinguono dai linfoblasti di tipo T per l'abituale presenza di alcuni particolari antigeni di membrana. Tra questi sono da ricordare gli antigeni di tipo Ia, un antigene che è possibile mettere in evidenza mediante certi antisieri rivolti contro linfociti di LLC e che è presente sui timociti (Brouet e coll., 1976), e un antigene evidenziabile con sieri anti-cellule leucemiche. Sembra attualmente probabile che questo antigene non sia specifico delle cellule leucemiche ma rappresenti un antigene di differenziazione presente sulle cellule staminali della linea linfoide. La natura precisa dei linfoblasti di queste forme leucemiche acute « non T, non B » non è ancora stata stabilita. Si tratta probabilmente di cellule linfoide molto poco differenziate, assai prossime alla cellula staminale. Ciononostante la presenza nei linfoblasti della desossinucleotidiltransferasi terminale e, soprattutto, di alcuni antigeni propri delle cellule timiche induce a ritenere che essi possano forse rappresentare precursori midollari dei timociti. Se questa ipotesi si dimostrasse esatta, le cellule blastiche delle due principali varietà di LLA avrebbero un'origine molto vicina malgrado le rilevanti differenze tra loro esistenti a livello dei marcatori di membrana. Va tuttavia rilevato che, secondo Cooper, i blasti « non B, non T » di un certo numero di malati affetti da LLA sono in realtà cellule pre-B.

La ricerca di correlazioni tra le diverse varietà di LLA, definite da un lato dallo studio immunologico dei marcatori di membrana e dall'altro sulla base degli aspetti citologici e citochimici delle cellule blastiche, è stata oggetto di alcune speranze e causa di molte delusioni. L'aspetto delle cellule di Burkitt corrisponde quasi sempre a quello delle cellule di LLA di origine B. Al di fuori di questo particolare sottogruppo, le cellule blastiche dei rari casi di LLA del comune tipo II hanno talvolta alcuni caratteri morfologici analoghi a quelli delle cellule sarcomatose. Le forme di LLA d'origine B potrebbero dunque corrispondere a sarcomatosi che già dall'inizio si presentano in forma leucemica. Un'importante prova citochimica, la reazione per le fosfatasi acide, rende molto spesso possibile la distinzione fra le forme T e le forme « non T, non B » di LLA. Nell'85% dei nostri casi di LLA di origine T abbiamo potuto infatti riscontrare una forte positività di questa reazione con presenza di numerosi granuli nella zona di Golgi. Una tale positività non si verificava, per contro, che

in meno del 10% dei casi di LLA di tipo « non T, non B » da noi osservati. Invece, sia per quanto concerne la nostra diretta esperienza che per quanto da altri osservato, l'aspetto delle cellule blastiche quali appaiono dopo le comuni colorazioni non consente di effettuare questa discriminazione: infatti né la grandezza dei linfoblasti, né i caratteri morfologici della cromatina o dei nucleoli, né la presenza di granulazioni citoplasmatiche costituiscono validi criteri differenziali. Ciononostante Mathé ritiene che la sua classificazione citologica coincida in modo soddisfacente con la classificazione immunologica, dal momento che le LLA di origine T corrisponderebbero ai tipi prolinfocitico o macrolinfoblastico, mentre le LLA di tipo « non T, non B » corrisponderebbero alle forme prolinfoblastiche o microlinfoblastiche (Belpomme e coll., 1977).

Si ritiene giustamente importante riuscire a stabilire se le diverse forme di LLA individuate sulla base di studi immunologici corrispondano effettivamente a differenze cliniche e/o a vari gradi di gravità della malattia. Questo tipo di problema si pone soprattutto per le due varietà principali di LLA (a cellule T e a cellule « nulle »), dal momento che le rare forme di LLA di tipo ■ sembrano spesso corrispondere ad entità anatomocliniche di tipo particolare.

Diversamente da altri AA., che hanno osservato una predominanza delle LLA di origine T nei ragazzi di età superiore ai 5 anni (Sen ■ Borella, 1975; Tsukimoto e coll., 1976), noi non abbiamo potuto riscontrare significative differenze tra le due varietà della malattia per ciò che riguarda la distribuzione secondo l'età ed il sesso (Brouet e coll., 1976), neanche restringendo lo studio al solo gruppo dei bambini più piccoli. Siamo invece d'accordo con altri ricercatori nel ritenere che l'aspetto tumorale, la presenza di una massa timica, la leucocitosi intensa (non però lo stato di grave anemia) costituiscano reperti di più frequente riscontro nelle forme T della leucemia acuta linfoblastica. Molte caratteristiche quindi risultano simili nella LLA di origine T e nel sarcoma linfoblastico del bambino, ed è possibile che le due affezioni rappresentino in realtà una stessa entità nosologica.

I caratteri che, come sopra indicato, si riscontrano con particolare frequenza nelle forme T della LLA, corrispondono agli elementi classicamente considerati come parametri di gravità delle malattie leucemiche. Non desta dunque meraviglia che la maggior parte degli AA. abbiano constatato una gravità particolare delle LLA di origine T (Sen e Borella, 1975; Belpomme e coll., 1977; Coccia e coll., 1977). Il problema che ci poniamo, ■ che attualmente non è possibile risolvere, consiste nello stabilire se il fenotipo di membrana delle cellule leucemiche rappresenti di per sé un fattore prognostico importante, indipendentemente dagli elementi classici su cui si basa il giudizio di gravità. La ricerca di una correlazione tra la classificazione immunologica delle LLA e la loro prognosi deve essere effettuata su un grande numero di malati di tutte le età, in modo da raccogliere una quantità di informazioni sufficiente a stabilire se lo specifico fenotipo di membrana dei linfoblasti di una leucemia acuta debba o non debba essere preso in considerazione al momento di stabilire la condotta terapeutica.

V. anche: LEUCEMIE.

Sarcomi a grandi cellule

I sarcomi diffusi a grandi cellule o sarcomi immunoblastici (già definiti « sarcomi istiocitici » e « reticulosarcomi ») rappresentano, per quanto riguarda le caratteristiche immunologiche, un gruppo eterogeneo di affezioni. In casi eccezionali sono costituiti dalla proliferazione di cellule di origine monocitica o istiocitica. In un'occa-

sione la coltivazione *in vitro* delle cellule sarcomatose ha permesso di dimostrare che esse erano capaci di sintetizzare il lisozima. Il 50-60% dei sarcomi a grandi cellule sono di origine linfocitaria B. Nelle nostre osservazioni, 5 dei 9 casi di origine B si sono manifestati in malati già colpiti da LLC, MW, malattia delle catene α o da sarcoma follicolare.

I sarcomi ■ grandi cellule di origine T, per contro, sono rari, rappresentando meno del 10% dei casi sia nelle nostre osservazioni sia nei dati della letteratura.

In più del 30% dei malati, invece, non si rinvenivano sulle cellule sarcomatose i marcatori caratteristici delle cellule ■ né quelli delle cellule T, il che si verifica, secondo la nostra esperienza, anche qualora si utilizzino diversi antisieri specifici anti-B o anti-T. Ci sembra importante sottolineare che nei sarcomi caratterizzati da una proliferazione sia di piccole che di grandi cellule (sarcomi misti linfocitari ed istiocitari della classificazione di Rappaport), si trovano sempre sui due tipi cellulari gli stessi marcatori di membrana o la stessa assenza di marcatori di membrana.

Analoghi elementi inducono a ritenere che la prognosi dei sarcomi a grandi cellule possa essere migliore nelle forme di tipo ■ che nelle altre varianti immunologiche della malattia (Bloomfield e coll., 1976). Prima di poter affermare il valore prognostico della caratterizzazione immunologica, peraltro, occorre effettuare uno studio più esteso dei malati affetti dalle diverse varietà morfologiche di sarcoma e sottoposti agli stessi trattamenti terapeutici. Studi prospettivi di questo tipo risulterebbero di particolare interesse nel campo dei sarcomi a grandi cellule, in cui è stato possibile ottenere, mediante la polichemioterapia, remissioni complete di lunga durata in ca. il 25-30% dei malati. Sarebbe di essenziale importanza riuscire a stabilire se questi malati corrispondono ad una precisa varietà immunologica dell'affezione.

Leucemie ■ tricoleucociti

Queste emopatie maligne sono caratterizzate dalla proliferazione di cellule di morfologia molto particolare (tricoleucociti o cellule « capellute » o *hairy cells*), dalla presenza di una considerevole splenomegalia, di una sclerosi midollare e di una spiccata neutropenia (Flandrin, 1976 a; Katayama e Harvey, 1974). I tricoleucociti presentano proprietà molto caratteristiche, a volte di tipo monocitario (attività di fagocitosi, presenza di recettori di superficie simili a quelli dei monociti), a volte di tipo linfocitario ■ (con sintesi di mlg monoclonali e, talvolta, di una immunoglobulina monoclonale sierica). Almeno in un caso, inoltre, i tricoleucociti di un malato hanno mostrato di possedere, accanto a queste proprietà, le specificità di membrana dei linfociti T. Trarre conclusioni sulla natura di questi elementi cellulari è dunque molto difficile. È possibile peraltro che essi corrispondano ad una particolare popolazione presente normalmente nella milza.

Linfoadenopatia angioimmunoblastica

Non è possibile, in questa sede, prendere in esame i molteplici problemi relativi a questa affezione, la cui sistemazione nosologica appare ancora molto incerta. Dalle numerose osservazioni (cfr. Nathwani e coll., 1978) pubblicate dopo la descrizione iniziale (Flandrin ■ coll., 1972), emerge il quadro di una malattia sistemica febbrile, con grave compromissione delle condizioni generali e con interessamento renale, la quale presenta un decorso ad ondate, con una fase di relativa quiescenza, spontaneamente seguita da una fase acuta rapidamente mortale (Flandrin, 1976 b). Sono presenti un'adenopatia generalizzata con epatosplenomegalia, un'anemia emolitica

autoimmune, una rilevante ipergammaglobulinemia policlonale e diversi autoanticorpi, soprattutto rivolti contro il muscolo liscio. L'aspetto istologico dei linfonodi colpiti è polimorfo, con segni di proliferazione delle plasmacellule, degli immunoblasti e dei piccoli vasi (Frizzera e coll., 1975; Lukes e Tindle, 1975). Gli stessi elementi cellulari si possono rinvenire anche nel midollo osseo e nel sangue periferico. Questo quadro anatomoclinico è molto simile a quello di molte affezioni della patologia umana e di quella sperimentale, come la reazione da «trapianto contro l'ospite» o come certe malattie virali o certe reazioni da medicinali ed altre ancora. Inoltre, non può dirsi assolutamente certo che gli aspetti istologici della malattia siano rigorosamente specifici, né che essa costituisca sicuramente un'entità morbosa autonoma. È attualmente molto dibattuto se l'affezione debba o meno considerarsi come maligna in origine, e mentre alcuni AA. attribuiscono alla proliferazione plasmocitaria un carattere di malignità, altri invece la ritengono di natura benigna. Certo è che la plasmocitosi che si verifica in questa malattia è di tipo policlonale, il che esclude la possibilità di una correlazione con le forme proliferative monoclonali precedentemente trattate, come è anche certo che un sarcoma immunoblastico, sicuramente maligno, può associarsi alla proliferazione delle plasmacellule o comparire in un secondo tempo.

Morbo di Hodgkin

La natura delle cellule di Stenberg è tuttora molto incerta, e, di conseguenza, incerta è anche l'inclusione di questa malattia nel presente capitolo. I diversi studi eseguiti su questi elementi cellulari, infatti, hanno fornito indicazioni contraddittorie, a volte deponenti per una loro origine linfocitaria B, a volte per una origine T, a volte infine per una loro natura istiocitaria o per la completa assenza di marcatori caratteristici (v. LINFOMI; GRANULOMA MALIGNO).

Bibliografia

- Alexanian H., Balcerzak S. et al., *Cancer*, 1975, 36, 1192.
 Ameis A., Ko H. S., Pruzanski W., *Can. Med. Assoc. J.*, 1976, 114, 889.
 Arch. Intern. Med., 1975, 135, 46.
 Belpomme D., Mathé G., Davies A. J. S., *Lancet*, 1977, I, 555.
 Beverley P. C. L., *Lymphocyte Heterogeneity*, in Loors F., Roelants G. E. eds., *B and T Cells in Immune Recognition*, 1977, Wiley-Interscience, London, p. 35.
 Bloomfield C. D., Kersey J. H. et al., *Lancet*, 1976, II, 1330.
 Br. J. Cancer, 1975, 31, suppl. II.
 Broder S., Edelson R. L. et al., *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, 1297.
 Broder S., Humphrey R. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 887.
 Brouet J. C., *Macroglobulinémie de Waldenström*, in Bernard J., Lévy J. P., Varet B. eds., *Hématologie*, 1976, Flammarion, Paris, chap. 156, p. 2445.
 Brouet J. C., Clauvel J. P. et al., *Am. J. Med.*, 1974, 57, 775.
 Brouet J. C., Flandrin G. et al., *Lancet*, 1975, II, 890.
 Brouet J. C., Flandrin G., Seligmann M., *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 341.
 Brouet J. C., Mason D. Y. et al., *Lancet*, 1977, I, 861.
 Brouet J. C., Seligmann M., *Les cryoglobulinémies*, in Bernard J., Lévy J. P., Varet B. eds., *Hématologie*, 1976, Flammarion, Paris, chap. 159, p. 2555.
 Brouet J. C., Toben H., *J. Immunol.*, 1976, 116, 1041.
 Brouet J. C., Valensi F. et al., *Br. J. Haematol.*, 1976, 33, 319.
 Brown G., Capellaro D., Greaves M., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, 55, 1281.
 Buxbaum J. N., *Ricerca*, 1976, 6, 301.
 Chechik B. E., Pyke K. W., Gelfand E. W., *Int. J. Cancer*, 1976, 18, 551.
 Coccia P. F., Kersey J. H. et al., *Am. J. Haematol.*, 1977, 1, 405.
 Cooper M. D., Kearney J. F. et al., *Ann. Immunol. (Paris)*, 1976, 127 C, 573.
 Creyssel R., Gibaud A. et al., *Biomédecine*, 1975, 22, 41.
 Danon F., Clauvel J. P., Seligmann M., *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1967, 12, 681.
 Fialkow P. J., Klein E. et al., *J. Exp. Med.*, 1973, 89, 138.
 Flandrin G., *Leucémie à tricholeucocytes*, in Bernard J., Lévy J. P., Varet B. eds., *Hématologie*, 1976a, Flammarion, Paris, chap. 152, p. 2349.
 Flandrin G., *Nouv. Presse Méd.*, 1976 b, 5, 1521.
 Flandrin G., Brouet J. C. et al., *Blood*, 1975, 45, 183.
 Flandrin G., Daniel M. T. et al., *Actual. Hématol. (Paris)*, 1972, 6, 25.
 Frangione B., Franklin E. C., *Sémin. Hématol.*, 1973, 10, 63.
 Franklin E. C., *J. Clin. Pathol.*, 1975 a, 28, suppl. 65.
 Franklin E. C., *Arch. Intern. Med.*, 1975 b, 135, 71.
 Frizzera G., Moran E. M., Rappaport H., *Am. J. Med.*, 1975, 59, 803.
 Fu S. M., Winchester R. J., Kunkel H. G., *J. Exp. Med.*, 1974 a, 139, 451.
 Fu S. M., Winchester R. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974 b, 71, 4487.
 Glenner G. G., Page D. L., *Int. Rev. Exp. Pathol.*, 1976, 15, 2.
 Hobbs J. R., *Br. J. Haematol.*, 1969, 16, 599.
 Hobbs J. R., Carter P. M. et al., *J. Clin. Pathol.*, 1975, 28, 54.
 Hoffman K. D., Rudders R. A., *Arch. Intern. Med.*, 1977, 137, 232.
 Hurez D., Flandrin G. et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 1972, 10, 223.
 Jaffe E. S., Braylan R. C., et al., *Blood*, 1976, 48, 213.
 Jaffe E. S., Shevach E. M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 813.
 Jancelewicz C., Takatsuki K. et al., *Arch. Intern. Med.*, 1975, 135, 87.
 Katayama I., Harvey E. F., *Am. J. Med.*, 1974, 57, 115.
 Lukes R. J., Collins R. D., *Br. J. Cancer*, 1975, 31, suppl. II, 1.
 Lukes R. J., Tindle B. H., *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 1.
 MacKenzie M. R., Babcock J., *J. Lab. Clin. Med.*, 1975, 85, 227.
 Mann R. B., Jaffe E. S. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1976, 295, 685.
 Moretta L., Webb S. R. et al., *J. Exp. Med.*, 1977, 146, 184.
 Nathwani B. N., Hun Kim, Rappaport H., *Cancer*, 1976, 38, 964.
 Nathwani B. N., Rappaport H. et al., (in corso di stampa).
 Osseman E. F., *Multiple Myeloma*, in Samter M. ed., *Immunological Diseases*, 1965, Little, Brown, Boston, p. 353.
 Pernis B., Brouet J. C., Seligmann M., *Eur. J. Immunol.*, 1974, 4, 776.
 Preud'homme J. L., *Syndromes immunoprolifératifs*, in Bach J. F. ed., *Immunologie*, 1976, Flammarion, Paris, p. 710.
 Preud'homme J. L., Brouet J. C. et al., *Scand. J. Immunol.*, 1974, 3, 853.
 Preud'homme J. L., Brouet J. C., Seligmann M., *Immunol. Rev.*, 1977, 37, 127.
 Preud'homme J. L., Seligmann M., *Blood*, 1972, 40, 777.
 Preud'homme J. L., Seligmann M., *Surface Immunoglobulins on Human Lymphoid Cells*, in Schwartz R. S. ed., *Progress in Clinical Immunology*, II, 1974, Grune & Stratton, New York, p. 121.
 Pruzanski W., *Can. Med. Assoc. J.*, 1976, 114, 896.
 Rain J. D., *Leucémie lymphoïde chronique*, in Bernard J., Lévy J. P., Varet B. eds., *Hématologie*, 1976, Flammarion, Paris, chap. 155, p. 2379.
 Ramot B., Levanon M. et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, 27, 440.
 Rudders R. A., Ross R., *J. Exp. Med.*, 1975, 142, 549.
 Salmon S. E., *Sémin. Hématol.*, 1973, 10, 135.
 Salmon S. E., Seligmann M., *Lancet*, 1974, II, 1230.
 Salsano F., Fröland S. S. et al., *Scand. J. Immunol.*, 1974, 3, 841.
 Schlossman S. F., Chess L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, 1288.
 Seligmann M., *Arch. Intern. Med.*, 1975, 135, 78.
 Seligmann M., Brouet J. C., *Sémin. Hématol.*, 1973, 10, 163.
 Seligmann M., Brouet J. C., Preud'homme J. L., *The Immunological Diagnosis of Human Leukemias and Lymphomas: an Overview*, in Thierfelder S., Rodt H., Thiel E. eds., *Haematology and Blood Transfusion: Immunological Diagnosis of Leukemias and Lymphomas*, XX, 1977, Springer, Berlin, p. 1.
 Sen L., Borella L., *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 828.
 Thierfelder S., Rodt H., Thiel E. eds., *Immunological Diagnosis of Leukemias and Lymphomas. Haematology and Blood Transfusion*, XX, 1977, Springer, Berlin.
 Tursz T., Brouet J. C. et al., *Am. J. Med.*, 1977, 63, 499.
 Wiltshaw E., *Medicine*, 1976, 55, 217.
 Zawadzki Z. A., Edwards G. A., *Prog. Clin. Immunol.*, 1972, 1, 105.
 Zolla S., Naor D., Tanapatchaiyapong P., *J. Immunol.*, 1974, 112, 2068.

JEAN-LOUIS PREUD'HOMME

IMMUNOREAZIONI PATOGENE

F. immunoréactions pathogéniques. - 1. pathogenic immune reactions. - T. pathogenische Immunreaktionen. - S. immunorreacciones patógenas.

Uno dei più rilevanti progressi verificatisi in questi ultimi anni, tale da assumere il valore di base fondamentale dell'immunologia clinica (v.), è rappresentato, specie da un punto di vista pratico-applicativo, dalla migliore conoscenza e dalla precisazione dei meccanismi immunologici che intervengono nel determinare lesioni tessutali (*immunoreazioni patologiche*). La denominazione « immunoreazioni patologiche » è stata proposta in quanto molto spesso esse sono responsabili di lesioni anatomocliniche. Va notato però che spesso le immunoreazioni sono implicate in meccanismi di difesa, ad es., in corso di malattie infettive e di neoplasie, nonché nel rigetto dei trapianti.

Le conoscenze ormai acquisite in tale settore hanno consentito di pervenire ad un inquadramento patogenetico di molte condizioni morbose, per il passato ad etiopatogenesi oscura, facilitando così anche la scelta di più precise direttive terapeutiche.

Come è noto, sulla base di elementi di ordine istologico, patogenetico e clinico, sono state distinte nel passato, nell'ambito delle reazioni denominate « allergiche », *reazioni di tipo immediato e reazioni di tipo ritardato* (v. ALLERGIA; ANAFILASSI; IPERSENSIBILITÀ). Si è pervenuti a precisare chiaramente che le prime sono prodotte da anticorpi solubili, mentre le seconde sono correlate ad una risposta iniziata da parte di linfociti specificamente attivati, capaci di reagire direttamente con l'antigene.

Nel campo delle reazioni allergiche prodotte da anticorpi solubili, sono stati però da tempo individuati, in base a studi immunologici sperimentali e alle osservazioni cliniche, meccanismi tra loro differenziati, per le caratteristiche immunologiche e per le modalità attraverso le quali si dimostrano capaci di indurre le lesioni tessutali. Ne consegue che la suddetta classificazione non appare, allo stato attuale delle conoscenze, più adeguata.

Un'esauriente classificazione, che tenga conto dei vari meccanismi delle i. p., ci sembra quella da noi prospettata (1963, 1969). Secondo questa classificazione le i. p. possono essere distinte non solo in « immediate » e « ritardate » ma anche in « intermedie » o di « tipo combinato » (tab. I).

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE IMMUNOREAZIONI PATOGENE SECONDO SERAFINI (1963, 1969)

Immediata	Ritardata	Intermedia
Anticorpi sierici	« anticorpi cellulari »	anticorpi sierici e « cellulari »
Reagine		
reazione ponfoide (pollinosi, orticaria, shock allergico)	reazione papulo-nodulare di tipo tubercolinico	reazione da trapianto
Anticorpi precipitanti e fissanti il complemento		
reazione citotossica (anemie emolitiche, piastrinopenie, etc.)	reazione vescicolare-eczematiforme	reazione autoimmune (malattie sistemiche, malattie organo-specifiche)
reazione da complessi (malattia da siero, reazione di Arthus, etc.)		

Le reazioni di tipo immediato, di cui è tipica esemplificazione la reazione ponfoide, sono caratterizzate da una rapida risposta all'antigene e dalla presenza di anticorpi sierici; le reazioni di tipo ritardato — quale ad es. quella papulo-nodulare di tipo tubercolinico — sono caratterizzate da una lenta risposta all'antigene, cui corrispondono reazioni cellulomediata; le reazioni di tipo intermedio o combinato — quali, ad es., le reazioni autoimmunologiche — sono correlate alla presenza sia di anticorpi sierici, sia di reazioni cellulari. Le reazioni di tipo intermedio o combinato, considerate per la prima volta nella suddetta classificazione, ci consentono di renderci conto, come si chiarirà successivamente, di molti aspetti dell'immunopatologia che non potevano essere spiegati alla luce della precedente distinzione classica delle i. p.

Coombs e Gell (1963; 1975), considerando le modalità attraverso le quali si verifica l'incontro antigene-anticorpo e, di conseguenza, la lesione tessutale, hanno distinto le reazioni allergiche in quattro tipi fondamentali. Gli AA. sono pervenuti a questa distinzione sulla base sia dei risultati ottenuti mediante gli studi condotti su animali, in cui si è reso possibile riprodurre sperimentalmente in maniera selettiva siffatti quattro tipi di i. p., sia dell'individuazione in concreto dei singoli tipi in molteplici condizioni morbose umane a patogenesi immunologica. È da notare che la classificazione di Coombs e Gell non tiene conto delle caratteristiche degli antigeni e degli allergeni, e quindi dei fattori etiologici, dato che i meccanismi sin qui conosciuti delle i. p. si presentano sempre gli stessi indipendentemente dalla natura o dall'origine delle sostanze antigeniche.

Del tutto recentemente (Serafini e Ricci, 1978), è stata da noi proposta una classificazione delle i. p. primarie nella quale ai primi quattro tipi descritti da Coombs e Gell sono stati aggiunti tre altri possibili meccanismi immunologici di lesione tessutale, desunti da osservazioni sperimentali di recente apparse in letteratura (tab. II).

Immunoreazioni di tipo I (o anafilattiche o reaginiche)

Un sostanziale progresso conoscitivo in questo settore è derivato dalla scoperta di una classe immunoglobulinica, denominata IgE, e dalla dimostrazione che l'attività reaginica rimane quasi completamente confinata nell'ambito di tale classe (Ishizaka e Ishizaka, 1968).

Si è potuto stabilire che l'interazione allergene-reagine induce a livello cellulare l'attivazione, in presenza di ioni Ca^{2+} , di un sistema enzimatico da cui si origina la secrezione di sostanze farmacologiche attive, responsabili delle alterazioni fisiopatologiche fondamentali (dilatazione e aumento di permeabilità dei piccoli vasi, contrazione della muscolatura liscia).

Si distinguono attualmente *mediatori primari* (istamina, sostanze a reazione lenta, fattore chemiotattico per gli eosinofili) e *mediatori secondari* (kinine, prostaglandine, fattore attivante piastrinico, fattore chemiotattico per i neutrofili, tosil-arginin-metilesterasi e più recentemente le prostaciline).

Alcuni di questi mediatori chimici (istamina, fattore chemiotattico per gli eosinofili e per i neutrofili, tosil-arginin-metilesterasi) si trovano preformati nei mastociti e vengono liberati dalla reazione antigene-anticorpo; gli altri non sono preformati e la loro formazione o liberazione si presenta come il risultato di un'attivazione immunologica.

Tra le condizioni morbose umane sostenute da i. p. di tipo I ricordiamo lo shock allergico, la pollinosi, l'asma bronchiale allergico, la rinopatia vasomotoria allergica, l'orticaria acuta e l'edema di Quincke.

Immunoreazioni di tipo II (da anticorpi citotossici o citolitici)

È stato dimostrato che l'effetto citotossico è dovuto ad anticorpi appartenenti alle classi IgM e IgG, ed è

mediato dall'attivazione del complemento. Tale effetto può essere di tipo diretto e indiretto. La lesione diretta si verifica in maniera più o meno rapida per interazione degli anticorpi con antigeni presenti sulla superficie cellulare, con conseguente fissazione del complemento e attivazione di tutte le sue componenti. La lesione indiretta si attua attraverso meccanismi di opsonizzazione-fagocitosi o di immuno-aderenza.

Le alterazioni prodotte da anticorpi citotossici possono essere a carico di cellule, quali ad es. le cellule ematiche, o di strutture tessutali, quali ad es. le membrane basali dei capillari glomerulari, degli alveoli polmonari o degli epitelii ghiandolari.

Nella *patologia umana* il II tipo di i. p. interviene nella patogenesi di varie condizioni morbose, tra cui le reazioni trasfusionali da emazie incompatibili, la malattia emolitica del neonato, le anemie emolitiche, le leucopenie e le piastrinopenie su base immunologica. Sono, inoltre, sostenute da immunoreazioni di tipo II alcune reazioni da medicinali e da alimenti in cui gli anticorpi circolanti reagiscono con gli allergeni strettamente legati alle superfici cellulari, oltre alle nefriti da anticorpi nefrotossici diretti verso costituenti delle membrane basali.

Immunoreazioni di tipo III (da complessi antigene-anticorpo)

Un notevole progresso è stato conseguito nei riguardi dei loro meccanismi patogenetici e della loro importanza nella *patologia umana*. Di prezioso sussidio sono stati gli studi sui modelli sperimentali rappresentati dal fenomeno di Arthus (v. ARTHUS, REAZIONE DI) e dalla malattia da siero (v. SIERO, MALATTIA DA).

È stato precisato che gli anticorpi responsabili della formazione degli immunocomplessi patogeni appartengono alla classe IgG (in particolare alle sottoclassi IgG1 e IgG3), più raramente alla classe IgM. Nei fenomeni di tipo Arthus i complessi immuni responsabili delle lesioni sembrano essere in lieve eccesso di anticorpi. Nella malattia da siero e in tutte le sindromi correlate, invece, sono biologicamente attivi i complessi in moderato eccesso di antigene.

I mediatori delle lesioni tessutali da complessi antigene-anticorpo sono rappresentati dalle componenti attivate del complemento e dalle numerose sostanze enzimatiche liberate dai leucociti neutrofili.

Nella *patologia umana* il meccanismo delle immunoreazioni del III tipo si dimostra operante in numerose forme morbose, quali la malattia da siero, alcune sindromi reattive da medicinali, le vasculiti allergiche, alcune glomerulonefriti e alcune malattie autoimmuni.

V. anche: IMMUNOCOMPLESSI, MALATTIE DA.

Immunoreazioni di tipo IV (reazioni di tipo ritardato o cellulo-mediate)

Un sensibile progresso si è verificato in questi ultimi anni nelle conoscenze sui loro meccanismi e sulla importanza di tale tipo di reazioni nella patogenesi di numerose condizioni morbose umane.

Nuove acquisizioni sui meccanismi patogenetici, come abbiamo accennato in precedenza, sono derivate specialmente dagli studi condotti sui test *in vitro*, che hanno permesso d'individuare i vari fattori solubili designati come *linfocine*, liberati dai linfociti T, responsabili delle lesioni tessutali.

Tra i principali *mediatori*, prodotti dai linfociti, si conoscono: a) mediatori ad attività sulle cellule del sistema monocitario-macrofagico (fattore d'inibizione della migrazione macrofagica; fattore aggregante i macrofagi; fattore attivante

i macrofagi; fattore chemiotattico per i monociti; fattore specifico attivante i macrofagi); b) mediatori ad attività sui linfociti (fattori mitogeni o blastogenici; fattore capace di sostituire l'azione dei linfociti T; fattori di soppressione; *transfer factor*); c) mediatori ad attività sui leucociti neutrofili (fattore d'inibizione della migrazione leucocitaria; fattore chemiotattico per i neutrofili); d) mediatori ad attività sui leucociti eosinofili (fattore chemiotattico per gli eosinofili; fattore favorente la migrazione degli eosinofili); e) mediatori ad attività citostatica (linfotossina; fattore inibente la proliferazione cellulare; fattore inibente la crescita delle colonie cellulari); f) altri mediatori (fattore di permeabilità cutanea; fattore attivante gli osteoblasti; fattore stimolante la formazione delle colonie cellulari; interferone).

L'organismo, mediante il susseguirsi di reazioni che portano alla liberazione di tali fattori solubili, è in grado di potenziare notevolmente le proprie capacità di risposta, che vanno da una prima fase immunologicamente specifica, costituita dal riconoscimento dell'antigene da parte di pochi linfociti T, a fasi successive determinate dall'intervento delle linfocine, capaci di agire direttamente sui tessuti o di influenzare il comportamento di numerose cellule non sensibilizzate.

Le *condizioni morbose umane* in cui operano le reazioni di tipo IV sono rappresentate dalle dermatiti da contatto e dalle reazioni cutanee a vari antigeni batterici, micofitici o virali.

L'ipersensibilità ritardata sembra, inoltre, svolgere un ruolo di primaria importanza nelle malattie autoimmuni e nel rigetto dei trapianti nonché nella difesa dell'organismo nei confronti delle neoplasie.

Immunoreazioni di tipo V

Sono state descritte da Roitt (1971, 1974) sotto la denominazione di *stimulatory hypersensitivity*. Gli anticorpi corrispondenti possono stimolare, piuttosto che distruggere, le cellule bersaglio. Un esempio è rappresentato dal LATS (*Long Acting Thyroid Stimulator*), che viene attualmente considerato come un autoanticorpo diretto verso antigeni tiroidei e in grado di determinare, come il TSH, un'iperattività funzionale dei tireociti. Coombs (1974) preferisce inquadrare queste immunoreazioni sotto il secondo tipo, muovendo dalla considerazione che sono mediate da anticorpi sierici rivolti verso antigeni cellulari, mentre tali anticorpi possono svolgere differenti attività biologiche a seconda della loro concentrazione sierica e della fase di azione. A noi sembra, in accordo con Roitt (1971, 1974) e con Irvine (1974), che vi siano attualmente elementi sufficienti per assumere la *stimulatory hypersensitivity* sotto un quinto tipo di i. p. Infatti, gli anticorpi capaci di indurre l'attivazione cellulare, a differenza di quelli che provocano le reazioni da catalogare nel secondo tipo, non sono capaci di fissare il complemento e possono presentarsi attivi anche come frammento F(ab')₂; inoltre, il meccanismo attraverso il quale tali anticorpi agiscono sulle cellule bersaglio sembra diverso dai meccanismi coinvolti nel secondo tipo.

Immunoreazioni di tipo VI

Va rilevato che in questi ultimi anni, nell'immunopatologia sperimentale e in quella umana, è stato posto in evidenza un altro tipo di i. p. Esse sono mediate da anticorpi e da cellule designate cellule K (*killer*) («*Nature New Biology*», 1973). Il meccanismo delle lesioni ha assunto la denominazione di «citotossicità mediata da anticorpi e da cellule K» o di «citotossicità mediata da anticorpi». Coombs (1974) e Roitt (1974) inseriscono tali immunoreazioni nell'ambito del II tipo, tenendo

TAB. II. ORIENTAMENTI ATTUALI IN ORDINE ALLA CLASSIFICAZIONE DELLE IMMUNOREAZIONI PATOGENE IN PRIMARIE (7 TIPI) E COMBinate

(da Serafini e Ricci, 1978)

Tipo di immunoreazioni	Meccanismi	Quadri anatomoclinici
<i>Immunoreazioni primarie</i>		
Tipo I (Reazioni anafilattiche o reaginiche)	iniziate da allergeni o antigeni che reagiscono con anticorpi (« reagine » o « anticorpi cutisensibilizzanti ») fissati ai mastociti e ai leucociti basofili; le reazioni sono mediate dalla liberazione di sostanze attive	anafilassi generale nell'uomo e negli animali; manifestazioni locali dell'anafilassi (<i>cute</i> : orticaria, edema di Quincke; <i>tratto respiratorio</i> : pollinosi, rinopatia vasomotoria allergica, asma; <i>apparato digerente</i> : allergia alimentare)
Tipo II (Reazioni citolitiche o citotossiche)	iniziate da anticorpi sierici che reagiscono con costituenti delle cellule tessutali o con antigeni o apteni coniugati con le cellule stesse; le reazioni sono mediate dal complemento	reazione da trasfusione; malattia emolitica del neonato; anemie emolitiche; piastrinopenie; leucopenie; sindromi reattive da medicinali; nefriti da anticorpi anti-membrana basale; etc.
Tipo III (Reazioni da complessi antigene-anticorpo)	iniziate da anticorpi precipitanti che reagiscono con l'antigene negli spazi tessutali, nel contesto delle pareti vasali o in circolo. Si formano complessi antigene-anticorpo. Tali complessi inducono le lesioni tramite attivazione del complemento e/o di altri mediatori.	reazione di Arthus; malattia da siero; sindromi reattive da medicinali; vasculiti allergiche; glomerulonefriti; malattie autoimmuni non-organo-specifiche; etc.
Tipo IV (Reazioni di tipo ritardato o tubercolinico o cellulo-mediate)	iniziate da cellule mononucleate (linfociti capaci di reagire direttamente con l'antigene). Le lesioni sono indotte da linfociti T effettori e/o dalla liberazione di mediatori linfocitari (linfocine)	reazioni cutanee alla tubercolina e a vari antigeni batterici, micotici e virali; dermatiti da contatto; reazioni da trapianto; malattie autoimmuni; reazioni di difesa verso gli agenti infettivi e le neoplasie
Tipo V (Reazioni di stimolazione delle funzioni cellulari da parte di anticorpi, <i>stimulatory hypersensitivity</i>)	iniziate da anticorpi IgG con specificità rivolta verso antigeni delle membrane cellulari, non fissanti il complemento e capaci di indurre un'attivazione della funzione delle cellule	tireotossicosi
Tipo VI (Reazioni citotossiche mediate da anticorpi e cellule K)	iniziate da anticorpi IgG specifici per costituenti di membrana di cellule « bersaglio »; l'azione citotossica è svolta dalle cellule K che si fissano agli anticorpi mediante i recettori per il frammento Fc	autoimmunità organo-specifica; reazioni verso i trapianti e verso le neoplasie
Tipo VII (Reazioni indotte da anticorpi capaci di provocare gravi deficit di un'attività funzionale)	iniziate da anticorpi ad azione antagonista verso recettori specifici di neurotrasmettitori (ad es. dell'acetilcolina o di ormoni, ad es. dell'insulina)	miastenia grave; insulinoresistenza nei diabetici da autoanticorpi verso i recettori dell'insulina
<i>Immunoreazioni combinate</i>		
(Reazioni di tipo combinato, dovute all'associazione di due o più singoli tipi tra loro)		
Associazione tra immunoreazioni di I e III tipo		sindromi asmatico-bronchiali da micofiti; infiltrati polmonari eosinofili (ad es. aspergilloso broncopolmonare allergica)
Associazione tra immunoreazioni di II e III tipo		alcune reazioni da medicinali, specie con alterazioni ematologiche; LES e altre malattie autoimmuni non-organo-specifiche
Associazione tra immunoreazioni di III e IV tipo		alveoliti allergiche estrinseche; artrite reumatoide
Associazione tra immunoreazioni molteplici (II, III, IV e VI tipo)		autoimmunità organo-specifica, in particolare le tiroiditi croniche linfocitarie; reazioni da trapianto e verso le neoplasie; etc.

conto del fatto che sono riconducibili ad anticorpi solubili rivolti verso antigeni cellulari; e ciò anche se poi tali anticorpi inducono la lesione mediante l'attivazione delle cellule K piuttosto che del complemento. Aderendo alla tesi di Irvine (1974), preferiamo inquadrare in un VI tipo queste immunoreazioni perché caratterizzate da un meccanismo di lesione diverso dagli altri, sostenuto da cellule attivate da anticorpi e anche, a volte, da complessi antigene-anticorpo.

Nella *patologia umana* i. p. di tipo VI intervengono nell'autoimmunità organo-specifica e nelle reazioni verso i trapianti e le neoplasie.

Immunoreazioni di tipo VII

In proposito, un recente aspetto da sottolineare è rappresentato dalle nuove acquisizioni sull'esplicazione, da parte degli autoanticorpi, non soltanto di un effetto lesivo, diretto o indiretto a carico delle cellule o delle strutture bersaglio (ovvero di un effetto stimolatorio), ma anche della induzione di gravi *deficit dell'attività funzionale*. Si è così venuto delineando un nuovo capitolo della patologia, quello cioè delle malattie correlate ad un « blocco immunofarmacologico », da presenza di anticorpi ad azione antagonista, con ormoni e neurotrasmettitori per i recettori specifici (Carnegie e MacKay, 1975; Lennon, 1977). Esempi tipici di tale possibilità sono rappresentati dal blocco neuromuscolare dei soggetti con miastenia grave ad opera di autoanticorpi rivolti verso i recettori dell'acetilcolina (Mittag e coll., 1976; Lindstrom, 1977; Lefvert e Matell, 1977; etc.) e dall'insulinoreistenza nei diabetici (Flier e coll., 1976; Kahn e coll., 1977) ad opera di autoanticorpi rivolti verso i recettori dell'insulina.

Sulla base delle acquisizioni che abbiamo brevemente ricordato, si potrebbe sin d'ora prospettare pertanto l'esistenza di meccanismi differenti da quelli, ormai classici, riconosciuti; e cioè di i. p. di tipo VII (deficit di un'attività funzionale). L'individualità « meno di tale meccanismo potrà essere peraltro stabilita con certezza soltanto quando sarà possibile precisare l'esatto punto di attacco dei cosiddetti anticorpi antirecettori e il loro meccanismo d'azione.

Immunoreazioni combinate

Come abbiamo riferito in precedenza, è stata rilevata la possibilità di reazioni combinate. È stato, infatti, confermato da molti contributi, di ordine sperimentale e sieroimmunologico, il possibile intervento, nel determinismo delle lesioni tissutali di numerose condizioni morbose, di due o più dei tipi conosciuti di i. p. È stato provato in proposito che le lesioni non sono attribuibili alla semplice somministrazione di meccanismi ben distinti correlati con i singoli tipi, ma anche ai rapporti di reciproca interferenza e dipendenza che si possono instaurare tra i meccanismi relativi a ciascun tipo. Tali acquisizioni appaiono di grande importanza perché permettono di comprendere alterazioni immunopatologiche altrimenti non spiegabili sotto il consueto angolo visuale dei meccanismi considerati singolarmente.

Nella *patologia umana* sono state osservate con sempre maggior frequenza condizioni morbose dovute alle associazioni tra immunoreazioni di tipo I e tipo III, tra immunoreazioni di tipo II e tipo III; tra immunoreazioni di tipo III e IV; e infine tra immunoreazioni molteplici (tipo II - III - IV e VI; tab. II).

È opportuno sottolineare che nella gran parte dei tipi di i. p. sono rilevabili tre fasi distinte, che si svolgono costantemente secondo la medesima successione cronologica: una *prima fase* strettamente specifica, dovuta

all'incontro con l'antigene di molecole anticorpali « simili; una *seconda fase*, costituita dall'attivazione e liberazione di mediatori chimici; una *terza fase* aspecifica caratterizzata dagli effetti fisiopatologici esplicati sui tessuti dai mediatori. Questi ultimi sono rappresentati da molteplici sostanze, alcune delle quali presenti nel siero sotto forma di proenzimi (quali ad es. i componenti del complemento), altre preformate a livello cellulare (come l'istamina e altre sostanze vasoattive, le proteasi e gli enzimi lisosomiali), altre ancora (tra cui i fattori solubili responsabili delle lesioni caratteristiche dell'ipersensibilità ritardata), prodotte dalle cellule dopo l'incontro con l'antigene.

Nella tab. II (Serafini e Ricci, 1978) sono riportati, in sintesi, gli orientamenti attuali sulla classificazione delle i. p. primarie « combinate » sui relativi meccanismi patogenetici e quadri anatomoclinici.

La classificazione prospettata non può considerarsi definitiva, essendo suscettibile di modifiche e di miglioramenti con il progresso delle conoscenze. Rappresenta tuttavia, a nostro avviso, una specie di guida orientativa per la comprensione e l'inquadramento patogenetico della grande maggioranza delle condizioni morbose che sono, allo stato attuale, inserite nell'ambito dell'immunologia clinica.

Bibliografia

- Carnegie P. R., MacKay I. R., *Lancet*, 1975, II, 684.
Coombs R. R. A., *Proc. R. Soc. Med.*, 1974, 67, 525.
Coombs R. R. A., Gell P. G. H., *Clinical Aspects of Immunology*, 1963, Blackwell, Oxford.
Flier J. S., Kahn R. C. et al., *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, 1442.
Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. S. eds., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 3 ed., Blackwell, Oxford.
Irvine W. J., *Proc. R. Soc. Med.*, 1974, 67, 499.
Ishizaka K., Ishizaka T., *J. Immunol.*, 1968, 100, 554.
Kahn R. C., Megyesi K. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1977, 86, 205.
Lefvert A. K., Matell G., *Acta Med. Scand.*, 1977, 201, 181.
Lennon V. A., *Myasthenia gravis: a Prototype Immunopharmacological Disease*, Int. Sympos. Organ Specific Autoimmunity, Cremona, 6-8 Giugno 1977.
Lindstrom J., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1977, 7, 36.
Mittag T., Kornfeld P. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1976, 249, 691.
Nature, 1973, 293, 225.
Roitt I. M., *Essential Immunology*, 1971, 1 ed., Blackwell, Oxford.
Roitt I. M., *Essential Immunology*, 1974, 2 ed., Blackwell, Oxford.
Serafini U., *Acta Allergol.*, 1963, 18, 455.
Serafini U., *Rif. Med.*, 1969, 3, 3.
Serafini U., Ricci M., *Classificazione e meccanismi delle immunoreazioni patologiche*, in Serafini U., *Elementi di immunologia clinica e allergologia*, 1978, USES, Firenze, p. 21.

UMBERTO SERAFINI

IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI

F. agents immunosuppressifs. - 1. immunosuppressive agents. - T. Immununterdrückermittel. - s. agentes inmunosupresivos.

SOMMARIO

Definizione (col. 1647). - Immunosoppressivi aspecifici (col. 1647): Ad azione non selettiva sul sistema immunologico. - Ad azione selettiva sul sistema immunologico. - Immunosoppressivi specifici (col. 1651). - Applicazioni degli agenti immunosoppressivi in patologia umana (col. 1651). - Problemi di selettività e di monitoraggio (col. 1652): Selettività dipendente dagli schemi di trattamento. - Selettività dovuta agli effetti sulle cellule helper e suppressor. - Selettività dovuta ad interazioni cellulari. - Modificazioni della selettività dell'agente immunosoppressivo in rapporto alla malattia. - Studi sulle cellule ematiche periferiche. - Studi sul trasferimento di cellule linfoidi. - Studi sperimentali in vitro. - Problemi di monitoraggio degli effetti tossici e terapeutici.

Definizione

Il termine "immunosoppressivi" (o immunosoppressori) si applica ad un vasto ed eterogeneo gruppo di agenti che sono in grado di ostacolare la comparsa di una risposta immune o di ridurre l'entità di una reazione già iniziata.

L'attività immunosoppressiva si può esplicare in maniera *aspecifica* (con meccanismi più o meno selettivi sul sistema immunologico) ovvero in maniera *specific*a (Romagnani, 1971; tab. I).

Immunosoppressivi aspecifici

Ad azione non selettiva sul sistema immunologico

1. *Radiazioni ionizzanti.* - La risposta anticorpale (o umorale) in animali da laboratorio panirradiati con dosi subletali di raggi X viene fortemente depressa quando l'antigene venga somministrato *dopo* il trattamento fisico. Le radiazioni infatti danneggiano gravemente il *periodo di latenza*, e in particolare la prima e seconda fase dello stesso. La terza fase nonché il secondo e terzo periodo della risposta immune sono invece relativamente radio-resistenti. Per es., conigli irradiati con 700 r e immunizzati due giorni dopo con globuli rossi di montone danno un titolo anticorpale di 100 U. emolitiche 50%, mentre quello dei controlli normali supera le 800 U. Inoltre,

il titolo di 100 U. viene raggiunto lentamente e dopo un prolungato periodo di latenza.

Se l'antigene viene somministrato *prima* dell'irradiazione, la sintesi degli anticorpi viene depressa solo debolmente, ma lo svolgimento della risposta immune risulta rallentato in tutte le sue componenti. Vale la pena di ricordare che, in particolari condizioni sperimentali, la risposta immunitaria può essere addirittura aumentata dalle radiazioni ionizzanti. Ad es., l'iniezione di emazie di montone in coniglio da 2 giorni a 2 h prima di una panirradiazione corporea con dosi relativamente deboli di raggi X (25-200 r) è seguita da una sintesi di emolisine nettamente maggiore di quella dei controlli normali.

Infatti, in questo caso, le fasi di induzione, ed eventualmente quella di proliferazione cellulare, si svolgono regolarmente, mentre quella di sintesi proteica viene stimolata dalle deboli dosi di raggi X impiegate. Le radiazioni, applicate prima o dopo la reiniezione dell'antigene, inducono, sulla risposta secondaria, effetti praticamente sovrapponibili a quelli ora descritti per la risposta primaria, ma assai meno pronunciati, ossia la risposta secondaria è molto meno radiosensibile della primaria.

Ricordiamo, ad es., che se si irradiano con dosi variabili da 100 a 950 r dei topi già immunizzati contro le emazie di montone, eseguendo un'iniezione di richiamo 1 h dopo il trattamento fisico, occorrono ca. 800 r di raggi X per provocare il 50% di depressione della risposta

TAB. I. PRINCIPALI AGENTI IMMUNOSOPPRESSIVI

(da Romagnani, 1972; modificata)

Immunosoppressivi aspecifici	ad azione non selettiva sul sistema immunologico	radiazioni ionizzanti	
		alchilanti	{ azoipriti: mecloretamina, ciclofosfamide
		antimetaboliti	{ etilenimine: TEM, tio-tepa epossidi metansulfonilossialcani: busulfano antifolici: ametopterina (metotrexate) antipirimidinici: 5-fluoro-uracile antipurinici: 6-mercaptopurina, aza-tioprina
		antibiotici	{ actinomicine C e D mitomicina C cloramfenicolo puromicina etc.
		alcaloidi	{ colchicina vinblastina vincristina
		corticosteroidi	
Immunosoppressivi specifici	ad azione selettiva sul sistema immunologico	antimmunoglobulinica	plasmaferesi
		antimacrofagica	sieri antimacrofagici
		antilinfocitaria	{ splenectomia timectomia drenaggio del dotto toracico sieri antilinfocitari
Immunosoppressivi specifici	somministrazione di antigeni		{ tolleranza immunologica paralisi immunologica
	somministrazione passiva di anticorpi		sieri anti-Rh

anticorpale; mentre lo stesso risultato viene conseguito con soli 625 r nel caso della risposta primaria. Dati simili valgono anche per gli antigeni solubili, ad es. il tossoide tetanico.

Per quanto riguarda gli studi sui rapporti fra radiazioni ionizzanti e ipersensibilità di tipo ritardato, le ricerche sino ad ora condotte sono meno sistematiche e i risultati talvolta contraddittori. Si può tuttavia affermare, in linea di massima, che quanto riferito per l'immunità di tipo umorale vale anche per quella di tipo cellulare. In altri termini, e prendendo in considerazione la sola immunologia dei trapianti, che è quella che maggiormente è stata studiata, risulta che la reazione da allotrapianto primaria viene depressa in misura assai minore di quella secondaria quando il trattamento fisico venga eseguito prima dell'innesto. L'irradiazione successiva all'innesto prolunga invece di poco la sopravvivenza primaria e quasi di nulla la secondaria rispetto a quella di allotrapianti di controllo, applicati su animali normali. L'influenza, tuttavia, del trattamento radiante sull'immunità cellulare risulterebbe meno marcata di quella esercitata sull'immunità umorale.

2. *Farmaci citostatici.* - Comprendono: a) sostanze alchilanti e b) antimetaboliti.

a) Le *sostanze alchilanti* (v. ALCHILANTI AGENTI [I, 1031]; ANTIBLASTICI FARMACI [II, 206]), agiscono in modo analogo a quello dei raggi X. Esse alterano l'ordinata struttura delle basi del DNA per formazione di ponti fra n entro gli elici o per distruzione di intere sequenze nucleotidiche, interferendo così sui meccanismi della sintesi proteica.

L'agente alchilante più usato è la ciclofosfamide, che inibisce il processo di divisione cellulare delle cellule linfoidi stimulate dall'antigene e quindi la formazione di anticorpi. Come è evidente, qualsiasi altra cellula in fase mitotica diviene bersaglio degli agenti alchilanti che, per tale motivo, trovano impiego anche nella terapia oncologica.

b) Gli *antimetaboliti* ([v.] etilenimine, epossidi, metansulfonilossialcani, antifolici, antipirimidinici, antipurinici) sono farmaci con struttura analoga a quella delle basi degli acidi nucleici. Vengono inseriti nella molecola di questi acidi in sostituzione delle basi naturali, portando alla formazione di un DNA o di un RNA anormale, cosicché la replicazione cellulare e la sintesi proteica risultano completamente disorganizzate. Fra questi composti, quelli più frequentemente usati sono la 6-mercaptopurina e l'azatioprina (v.; Imuran[®]). La loro efficacia è massima se vengono somministrati dopo il contatto con l'antigene. Si tratta di un notevole vantaggio sui raggi X e sulle sostanze alchilanti, dato che nella pratica clinica gli interventi immunosoppressivi si attuano quasi sempre, e per ovvie ragioni, a scopo curativo piuttosto che profilattico, ossia quando il paziente è già entrato in contatto con l'antigene responsabile della malattia. Rientra in questo gruppo anche l'ametopterina (metotrexate) la quale, *in vivo*, agisce sulla sintesi dell'RNA e delle proteine e soprattutto blocca certe attività enzimatiche, come le deidrogenasi e la fosfatasi alcalina.

Si pensa che l'effetto immunosoppressivo dell'ametopterina sia dovuto alla sua attività chelante, capace di legare gli zinco-ioni necessari per l'attività di molti enzimi, fra i quali appunto le deidrogenasi. *In vitro* il farmaco si comporta come antifolico, legando l'enzima folico-reduttasi e prevenendo la conversione dell'ac. diidrofolinico ad ac. tetraidrofolinico, che agisce come coenzima nella trasformazione dell'uracildesossiriboside a timidina, necessaria per la sintesi del DNA.

3. *Antibiotici.* - Alcuni antibiotici, dotati di potente azione antimittotica, vengono usati nella pratica clinica e sperimentale sia da soli sia per potenziare l'effetto di altri agenti immunosoppressori più convenzionali. I più importanti composti di questo gruppo sono le actinomicine C e D, la mitomicina C e il cloramfenicolo.

L'actinomicina C è un potente antibiotico ad azione antimittotica. Esso viene prodotto da colture di *Streptomyces antibioticus* unitamente ad altri composti (actinomicine A, B, C, D, etc.). Essa agisce bloccando la sintesi dell'RNA messaggero e formando un complesso con il DNA. Un'azione simile è svolta dall'actinomicina D e dalla mitomicina C prodotta da *Str. caespitosus*.

Il cloramfenicolo, originariamente ottenuto da colture di *Str. venezuelae*, viene ora sintetizzato chimicamente. Oltre ad essere impiegato, come è ben noto, come batteriostatico, viene usato anche come immunosoppressore poiché blocca la sintesi proteica delle cellule dei mammiferi a livello dei ribosomi. Il suo effetto è maggiore sulla risposta primaria che su quella secondaria; infatti esso previene la sintesi di anticorpi qualora la cellula linfoide sia nel periodo di latenza, mentre è meno efficace sulla cellula che sia già stata a contatto con l'antigene. Altri antibiotici che possono avere azione immunodepressiva sono la mitramicina, la puromicina, l'azaserina, la streptonigrina, la daunorubicina, etc.

4. *Farmaci antimittotici.* - Si tratta essenzialmente di alcaloidi vegetali, come la colchicina, da lungo tempo usata in medicina per il trattamento della gotta e sperimentalmente come inibitore delle mitosi in metafase, e come la vinblastina e la vincristina. Il meccanismo attraverso il quale la colchicina esplica la sua azione immunodepressiva è tuttora oscuro. Esso viene attribuito alla capacità di inibire alcune fasi della fagocitosi o all'effetto citotossico che è molto potente per le cellule linfoidi, o ad entrambi questi fenomeni (v. COLCHICO e COLCHICINA).

I derivati di *Vinca rosea*, ossia la vincristina e la vinblastina, sono veri antimittotici e, come la colchicina, arrestano la cariocinesi in metafase. Non si tratta di immunosoppressori molto potenti e il loro meccanismo di azione, difficile da definire, è simile a quello dell'actinomicina C (v. VINBLASTINA e VINCRISTINA).

5. *L-asparaginasi* (v.). - È un agente antiproliferativo, usato principalmente per combattere certi tumori la cui crescita è condizionata dalla presenza e disponibilità di L-asparagina. L'enzima idrolizza questo aminoacido in ac. aspartico e ammoniaca, cosicché le cellule neoplastiche non possono più utilizzare il loro substrato nutrizionale preferito. Il tumore asparagina-dipendente umano trattato con maggiore successo è la leucemia acuta linfoblastica. Come immunosoppressore, la L-asparaginasi ha impiego quasi esclusivamente sperimentale.

Ad azione selettiva sul sistema immunologico

Gli a.i. non specifici ad azione selettiva sul sistema immunologico sono rappresentati da mezzi meccanici (PLASMAFERESI [v.], drenaggio del dotto linfatico, timestomia, splenectomia, etc.) e da mezzi biologici (siero antilinfocitario, sieri antimacrofagici, etc.).

Il *siero antilinfocitario* è forse il rappresentante più importante di tale gruppo. Esso viene di solito ottenuto da cavalli iniettati con linfociti umani di origine linfonodale, splenica o timica. Il siero immune viene frazionato, poiché l'attività immunodepressiva è limitata alle immunoglobuline G. Esso agisce preferenzialmente contro le cellule che mediano le reazioni di immunità ritardata, sebbene sia in grado, in certi casi, di interferire anche con la sintesi di anticorpi umorali. Il siero antilinfocita-

tario viene utilizzato soprattutto per prevenire il rigetto di reni trapiantati, iniziandone la somministrazione prima dell'esecuzione dell'innesto e continuandola in seguito, di solito in associazione con corticosteroidi e azatioprina. È probabile che il siero antilinfocitario agisca distruggendo o inibendo i T-linfociti ricircolanti a lunga vita.

V. anche: ANTILINFOCITARIO SIERO (II, 305).

Immunosoppressivi specifici

L'immunosoppressione specifica consiste nell'esercitare un'azione soppressiva su di un determinato clone cellulare o sulla risposta verso uno specifico antigene.

Gli unici a. i. specifici sono rappresentati dagli antigeni e dagli anticorpi.

Mentre tuttavia la somministrazione di antigeni, sebbene di elevato interesse sperimentale (v. IMMUNOTOLLERANZA), non trova attualmente pratiche applicazioni, la somministrazione di anticorpi costituisce un'importante forma di immunoprofilassi nella malattia emolitica del neonato.

Applicazioni degli agenti immunosoppressivi in patologia umana

Gli a. i. devono essere impiegati sempre con molta cautela perché sono dotati di attività collaterali temibili. Essi sono spesso tossici, e fortemente protidocatabolici sui tessuti in rilevante attività proliferativa (midollo osseo emopoietico, mucosa dell'apparato digerente, gonadi) e, inoltre, essendo l'immunodepressione provocata aspecifica, ne consegue che il paziente non reagirà più, oppure reagirà debolmente, non solo contro gli antigeni responsabili dello stato morboso del quale soffre, ma anche contro qualsiasi altro antigene, con possibilità di insorgenza di malattie infettive anche a grave decorso. In certe condizioni, inoltre, lo stato di immunodepressione può favorire l'emergenza di cellule neoplastiche « latenti », che sfuggono alla sorveglianza immunologica e si sviluppano in tumore conclamato (v. sotto: *problemi di monitoraggio degli effetti tossici e terapeutici*).

I campi di impiego degli a. i. sono rappresentati dalle malattie autoimmunitarie, sia non-organo-specifiche (lupus eritematoso sistemico, poliartrite cronica primaria, sindrome di Sjögren, periarterite nodosa, sclerodermia, dermatomiosite) sia organo-specifiche (tiroidite di Hashimoto e sindromi affini, malattia di Addison idiopatica, ipoparatiroidismo idiopatico, gastrite atrofica con anemia perniciosa) nonché in altre affezioni a probabile origine autoaggressiva (colite ulcerosa, miastenia grave, epatite cronica attiva, sclerosi multipla, sterilità maschile, oftalmia simpatica, endoftalmite facioanafilattica, nefropatie di tipo autoimmune e sindrome di Goodpasture, penfigo, encefalomielite postvaccinale, enterite segmentaria cronica, celiachia).

Come già ripetutamente accennato in precedenza, gli a. i. vengono impiegati anche per il controllo del rigetto degli organi trapiantati, specie il rene. Infine, a causa della loro ambivalenza, essi si dimostrano validi agenti antiblastici, trovando impiego nel trattamento delle malattie neoplastiche e delle sindromi immunoproliferative.

V. anche: IMMUNOTERAPIA; LEUCEMIE; MALATTIE AUTOIMMUNI; TUMORI.

Bibliografia

- Bonadonna G., Monfardini S., *Chemioterapia dei tumori maligni*, in Bucalossi P., Veronesi U., *Trattato di oncologia clinica*, 1973, Ambrosiana, Milano, p. 298.
Clerici E., Villa M. L., *Immunologia dei trapianti*, in Clerici E., Villa M. L., *Immunologia generale*, 1978, 4 ed., UTET, Torino, p. 697.

Gabrielson A. E., Good R. A., *Adv. Immunol.*, 1967, 6, 92.
Romagnani S., *La terapia immunodepressiva*, in Seralini U., *Nuovi orientamenti in medicina interna*, 1972, UTET, Torino, p. 371.

Turk J. L., *Immunology in Clinical Medicine*, 1969, Heinemann, London, p. 91.

ENRICO CLERICI

Problemi di selettività e di monitoraggio

L'argomento di maggiore importanza nello studio degli a. i. deriva dai problemi relativi alla loro utilizzazione nella pratica clinica. Un primo dato di un certo interesse è rappresentato dal fatto che tali agenti sono abitualmente tossici per una varietà di importanti tessuti, specialmente midollo osseo ed epitelio intestinale, mentre mancano di specificità per le cellule impegnate nelle risposte immuni.

La loro utilità è pertanto limitata, e gli effetti collaterali possono talora costituire un pericolo più grave della stessa malattia.

Inoltre, le nostre conoscenze sul meccanismo d'azione di tali farmaci, e in particolare sulla loro selettività nei confronti delle varie popolazioni cellulari interessate nei processi immunologici, nonché sul ruolo svolto da tali popolazioni nella patogenesi della malattia (difesa contro le infezioni, rigetto di organi trapiantati, etc.), sono molto limitate. Ciò rende abitualmente impossibile fondare l'impiego degli a. i. su di una base razionale o valutare i loro effetti mediante appropriate indagini di laboratorio.

Questi problemi possono essere risolti solo mediante ricerche a lungo termine capaci di migliorare la conoscenza di tali farmaci e delle condizioni morbose in cui il loro impiego è richiesto. Per il momento, il massimo impegno deve essere rivolto allo studio della loro selettività e alla ricerca di metodi idonei per *monitorizzare* i loro effetti. Le difficoltà insite nel conseguimento di questi obiettivi formano oggetto della presente rassegna.

Selettività dipendente dagli schemi di trattamento

La selettività di un farmaco nei confronti di differenti tipi cellulari viene spesso considerata come una proprietà costante, dipendente solo dal tipo di farmaco e dal tipo di linea cellulare interessata. Tale assunto è errato.

Consideriamo due distinte popolazioni cellulari (A e B) che si moltiplicano in maniera esponenziale in un individuo sottoposto a trattamento con un particolare a. i. (fig. 1).

La popolazione A si sviluppa più rapidamente ed è più sensibile al farmaco; la B si sviluppa meno rapidamente ed è relativamente insensibile al trattamento. Supponiamo che la popolazione A impieghi 1 giorno per duplicarsi, e che la popolazione B ne impieghi 4. Supponiamo anche che A venga ridotta al 15% del suo valore iniziale da 1/mg.kg del farmaco e al 7,5% da 2/mg.kg, mentre B venga ridotta all'85% della quota iniziale da 1/mg.kg e al 30% da 2/mg.kg.

Consideriamo ora gli effetti di uno schema di trattamento con dosi di 1 mg/kg ripetute ogni due giorni. La popolazione A ad ogni dose si riduce al 15% della quota iniziale mentre aumenta di 4 volte durante i due giorni di intervallo tra le dosi, dal momento che il suo tempo di raddoppiamento è 1 giorno. Pertanto, alla fine di ciascun intervallo tra le dosi, questa popolazione risulta il 60% di quella iniziale. Continuando il trattamento sarà quindi progressivamente eliminata. Per contro, la popolazione B si riduce, ad ogni somministrazione del farmaco, all'85% del valore iniziale, mentre aumenta di $2^{1/4}$ (1,414) durante gli intervalli tra una dose e l'altra. Perciò, alla fine di ciascun intervallo tra le dosi, la popolazione B è l'85% \times 1,414, ossia il 120%, della quota precedente. B non solo non viene eliminata da tale schema di trattamento, ma continua a crescere. Sulla base di tali dati potrebbe essere affermato che il farmaco è selettivo per A ma non per B.

Prendiamo adesso in considerazione gli effetti che si otten-

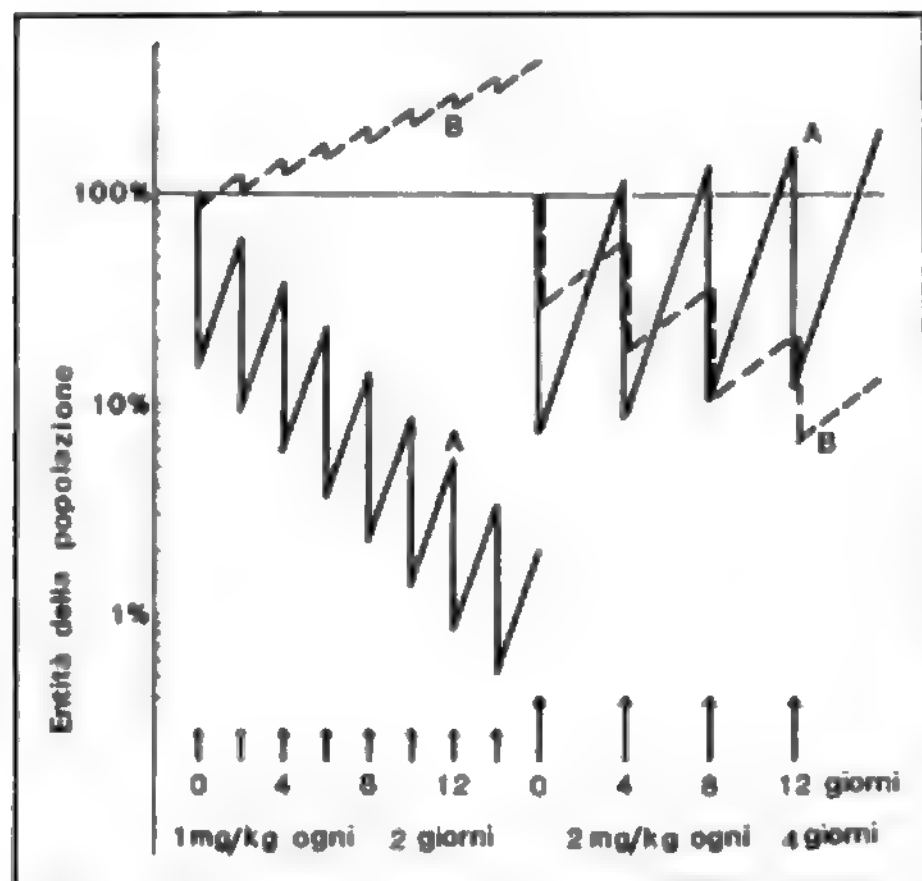


Fig. 1. Effetto di differenti schemi di trattamento sulla selettività di un farmaco immunosoppressivo. (Per la spiegazione v. testo).

gono raddoppiando la dose e l'intervallo tra una dose e la successiva. Va rilevato che in tal modo la quantità complessiva del farmaco somministrato rimane invariata. Con una dose di 2 mg/kg ogni 4 giorni la popolazione A si riduce al 7,5% del valore iniziale ad ogni somministrazione, mentre aumenta di 16 volte nell'intervallo tra due dosi. Perciò, alla fine di ogni intervallo, la sua entità è del $7,5\% \times 16$, ossia del 120% della quota precedente. La popolazione A continua quindi a crescere durante il trattamento. D'altra parte, la popolazione B viene ridotta da ciascuna dose al 30% del valore iniziale, mentre aumenta raddoppiandosi durante i 4 giorni di intervallo. Perciò alla fine di ciascun intervallo è il 60% ($30\% \times 2$) della quota precedente. La popolazione C viene gradualmente eliminata con tale schema di trattamento.

In conclusione, lo stesso farmaco, somministrato a dosaggi complessivamente eguali, può mostrare selettività completamente differenti e opposte in relazione allo schema di trattamento.

Questo esempio, sebbene con un'eccessiva schematizzazione, dimostra chiaramente come, nel giudicare della selettività di un farmaco per un tipo di risposta immunologica o per una popolazione cellulare, occorra tener presente che questa possa essere esclusivamente dovuta allo schema di trattamento e che pertanto possa essere modificata ricorrendo a schemi diversi.

Per le applicazioni di tale principio a vari tipi di relazioni dose-risposta e a differenti linee cellulari sottoposte a controllo omeostatico, si rinvia alle rassegne di Berenbaum (1969; 1971).

Selettività dovuta agli effetti sulle cellule helper e suppressor

Probabilmente tutte le risposte immuni prevedono l'intervento e una reciproca complessa interazione tra differenti sottopopolazioni linfocitarie e tra queste e cellule non linfoidi quali macrofagi, cellule killer, mastcellule, etc. Tali popolazioni cellulari svolgono attività helper o suppressor con meccanismi che solo ora iniziamo a capire (Playfair, 1974; Asherson e Zembala, 1975; v. IMMUNITÀ; LINFOCITI).

È stato osservato che un danno più o meno selettivo per le cellule helper può inibire le risposte immuni che,

per attuarsi, richiedono l'intervento di tali cellule. Ad es. il siero antilinfocitario deprime la risposta anticorpale a globuli rossi estranei sebbene svolga solo scarso effetto sulle cellule produttrici di anticorpi; è pertanto presumibile che la sua azione si espliciti sulle cellule che facilitano la risposta anticorpale.

D'altra parte, alcune risposte immunologiche possono risultare paradossalmente esaltate dalla somministrazione di a. i. e ciò può essere attribuito ad un danno relativamente selettivo sulle sottopopolazioni ad attività soppressoria.

Al riguardo possono essere ricordati due tipi di evenienze. Il primo si riferisce all'impiego di a. i. subito prima o in corrispondenza dell'immunizzazione ovvero durante le prime fasi della risposta immune: ad es., l'ipersensibilità da contatto nel topo e nella cavia risulta esaltata dalla somministrazione di ciclofosfamide prima della sensibilizzazione (Turk e coll., 1972; Zembala e Asherson, 1976); analogamente, la risposta anticorpale nel coniglio, dopo 6-mercaptopurina, risulta potenziata se l'a. i. viene somministrato immediatamente prima dell'antigene (Chanmougan e Schwartz, 1966).

La seconda evenienza è rappresentata invece dalla possibilità che l'a. i. abolisca uno stato di tolleranza o di anergia all'antigene da lungo tempo esistente. È questo il caso di pazienti con sarcoidosi e con Mantoux negativa nei quali l'intradermoreazione diviene positiva dopo trattamento cortisonico (Pyke e Scadding, 1952), o di pazienti cancerosi che dopo fluorouracile mostrano reazioni cutanee positive per antigeni a cui non erano in grado di rispondere prima della somministrazione del farmaco (Blomgren e coll., 1965).

Tuttavia molti di questi fenomeni non sono stati finora sufficientemente studiati e potrebbero dipendere da meccanismi diversi da quello prospettato, ossia da un'inibizione delle cellule ad attività soppressoria. In particolare l'esaltata produzione anticorpale potrebbe essere dovuta ad un'alterazione nella distribuzione dell'antigene, mentre l'abolizione dello stato di anergia potrebbe dipendere sia da un effetto diretto del farmaco sulla malattia, sia da una riduzione dei livelli sierici di sostanze ad attività immunodepressiva, quali α -globuline, α -fetoproteine, prodotti di degradazione del fibrinogeno, etc.

Selettività dovuta ad interazioni cellulari

Poiché le risposte immuni rappresentano il risultato di interazioni tra differenti popolazioni cellulari, ne deriva un tipo di selettività dipendente da tali interazioni e sovrapposta alla selettività dovuta al tipo di cellule interessate.

Consideriamo l'effetto di un a. i. su una risposta immune mediata da cellule effettrici sensibili al farmaco e che richiedano nessuna o scarsa cooperazione da parte di cellule helper. In questo caso la riduzione della risposta sarà semplicemente proporzionale al numero di cellule effettrici distrutte dall'a. i., così che, ad es., una dose che distrugga metà delle cellule ridurrà la risposta del 50%.

Paragoniamo la situazione ora descritta con un tipo di risposta immune che richieda invece l'intervento di cellule helper: supponiamo che ciascuna cellula effettrice necessiti dell'assistenza di una cellula helper e che cellule helper ed effettrici siano egualmente sensibili all'a. i. Una dose del farmaco che distrugga la metà delle cellule effettrici distruggerà anche la metà delle cellule helper; la quota pertanto di coppie helper-effettrici intatte sarà data dal prodotto $50\% \times 50\%$, ossia il 25% del totale. Ne consegue che, sebbene in entrambi gli esempi la sensibilità all'a. i. sia la stessa, un'eguale dose del farmaco produce nel primo caso (risposta non cooperativa) un'inibizione del 50%, nel secondo (risposta cooperativa) un'inibizione del 75%.

È stato dimostrato che i differenti tipi di reazione immunologica possono richiedere un effetto-helper più o

meno marcato (Kerbel e Eidinger, 1971); le reazioni che necessitano di maggiore cooperazione saranno pertanto sopresse più facilmente di quelle che ne richiedono meno, anche da a.i. che siano relativamente poco selettivi nei confronti delle popolazioni cellulari impegnate nella risposta immune. È stato dimostrato che questo tipo di selettività, che dipende dall'esistenza di interazioni cellulari piuttosto che da differenze nella sensibilità delle cellule all'a.i., si verifica realmente in corso di trattamento radiante (Addison, 1974a; 1974b).

Modificazioni della selettività dell'agente immunosoppressivo in rapporto alla malattia

1. *Effetti della malattia sulla disponibilità dell'agente immunosoppressivo.* - Il metabolismo e la disponibilità di un a.i., e pertanto la sua attività, possono risultare sensibilmente modificati dalla stessa malattia per la quale il trattamento è stato intrapreso.

Ad es., la ciclofosfamide e i suoi analoghi sono inerti finché non vengono trasformati, da parte di enzimi microsomiali epatici, in metaboliti attivi con proprietà alchilanti. L'attività degli enzimi microsomiali epatici risulta ridotta nei ratti affetti da artrite da adiuvanti e pertanto tali animali attivano la ciclofosfamide più lentamente dei ratti normali (Beck e Whitehouse, 1973).

Quando il metabolismo della ciclofosfamide è rallentato in seguito alla somministrazione di antagonisti degli enzimi microsomiali, la sua tossicità è marcatamente ridotta, ma il suo effetto immunosoppressivo è anche decisamente minore o addirittura nullo (Berenbaum e coll., 1973). Analogamente, Whitehouse e coll. (1973) hanno osservato che l'induzione di un'artrite da adiuvanti nei ratti rende questi animali meno sensibili agli effetti tossici della ciclofosfamide, ma non ha alcun effetto sulla capacità del farmaco di sopprimere una reazione di *graft-versus-host*.

Gli esempi riferiti dimostrano che, modificando la velocità del metabolismo del farmaco, è possibile modificare la sua selettività nei confronti dei vari tessuti, e pertanto non è corretto ritenere che la selettività di un a.i. in soggetti malati sia la stessa che in individui sani.

La malattia, inoltre, potrebbe modificare la disponibilità di un a.i. quando siano presenti alterazioni renali (che causano un aumento dei livelli ematici del farmaco e un ritardo della clearance di quegli a.i. che vengono eliminati prevalentemente per via renale), o in presenza di un'insufficienza epatica con ipoalbuminemia (che riduce la quota plasmatica di farmaco legata alle proteine e aumenta pertanto la concentrazione e gli effetti della quota libera). Non esistono tuttavia sufficienti dati sperimentali per affermare con certezza che in tali situazioni la selettività d'azione dell'a.i. sia modificata.

2. *Effetti della malattia sulla suscettibilità cellulare agli agenti immunosoppressivi.* - Tutte, o quasi tutte, le condizioni morbose nelle quali gli a.i. vengono impiegati, sono caratterizzate da un'intensa proliferazione cellulare, principalmente a carico di linfociti, macrofagi, granulociti e fibroblasti, ed è noto che le cellule in proliferazione risultano più sensibili agli agenti citotossici che non quelle non proliferanti. Nella maggior parte di queste situazioni, più di una popolazione cellulare è, inoltre, interessata nei meccanismi patogenetici, e probabilmente le varie popolazioni cellulari vanno incontro alla maggiore proliferazione in tempi differenti. La selettività di a.i. che danneggiano prevalentemente cellule in attiva proliferazione può pertanto variare nei differenti stadi della malattia.

Un esempio di tale evenienza è rappresentato dall'aumento della tossicità midollare degli a.i. in corso di tra-

pianto renale subito dopo episodi di rigetto, quando cioè è massima l'incidenza di gravi infezioni. L'aumentata proliferazione della popolazione granulocitaria midollare in risposta all'infezione rende infatti queste cellule più sensibili all'azione dell'a.i.

Studi sulle cellule ematiche periferiche

Nell'uomo, la maggior parte delle indagini sulla selettività degli a.i. per differenti sottopopolazioni linfoidi viene condotta su cellule ematiche periferiche. Troppo spesso si ritiene che le modificazioni causate dal farmaco nel numero, nei rapporti e nella reattività dei linfociti T e B e delle altre cellule circolanti siano parallele a quelle che si verificano nei distretti extravascolari dove i linfociti svolgono attività ben più importanti, ossia nel tessuto linfoide, negli organi trapiantati, nel luogo stesso sede di una reazione allergica o di un'infezione. Tuttavia, con i livelli abitualmente utilizzati nel trattamento dei processi immuno-infiammatori e per il mantenimento dei trapianti d'organo, tale parallelismo non sempre si verifica.

Ad es., le dosi terapeutiche di corticosteroidi nell'uomo causano una rapida deplezione dei linfociti e dei monociti circolanti; tuttavia le cellule che scompaiono dal circolo non sono state distrutte ma sono state sequestrate in distretti extravascolari (Fauci e Dale, 1975). In questo caso, pertanto, le modificazioni nel sangue periferico non corrispondono certamente a quelle dei distretti extravascolari, ma risultano, anzi, esattamente l'opposto.

D'altra parte, trattamenti prolungati con azatioprina nella colite ulcerativa non alterano il numero di cellule B nel sangue periferico, mentre riducono marcatamente le cellule B nella sede delle lesioni (Campbell e coll., 1974). Analogamente, nella cavia, il cortisolo causa una rapida caduta delle cellule B e T nei linfonodi mentre i livelli ematici di tali cellule non vengono modificati (Winkelstein, 1977).

Una simile mancanza di parallelismo si osserva anche nello studio delle funzioni linfocitarie. Ad es., nei pazienti trattati con ciclofosfamide, le reazioni d'ipersensibilità ritardata alla streptochinasi-streptodornasi non vengono modificate, mentre la risposta a tale antigene da parte delle cellule del sangue periferico risulta decisamente inibita (Fauci e coll., 1974).

Studi sul trasferimento di cellule linfoidi

Molti studi sulla selettività degli a.i. sono basati su esperimenti in cui cellule linfoidi di vario tipo vengono prelevate da animali trattati con un a.i. e trasferite in riceventi "immunologicamente incompetenti", abitualmente topi trattati con alte dosi di radiazioni. Tuttavia non sembra corretto ritenere che cellule linfoidi prelevate da donatori trattati con il farmaco si comportino nei riceventi come se si trovassero ancora *in situ* nel donatore.

L'atto del trasferimento, infatti, comporta necessariamente per le cellule la necessità di migrare e integrarsi nel tessuto linfoide dell'ospite, un requisito che poteva non essere richiesto nel donatore. È rilevante, al riguardo, che alcuni degli a.i. più usati, quali i corticosteroidi, le radiazioni e il siero antilinfocitario, interferiscano sensibilmente sul traffico linfocitario (Anderson e coll., 1974; Hay e coll., 1974; Schlesinger e Israël, 1975; Crouse e coll., 1976).

Inoltre, l'assunto sul quale sono basati tutti gli esperimenti di trasferimento cellulare è che la risposta del ricevente sia effettivamente dovuta alle cellule trasferite; e ciò non sempre è vero. Parish e Hayward (1974) hanno introdotto in ratti fortemente irradiati un antigene e linfociti del dotto toracico di ratti precedentemente immu-

nizzati con lo stesso antigene; sorprendentemente l'origine della maggior parte degli anticorpi ottenuti risultava essere quella del ricevente. Le cellule responsabili, nel ricevente, della formazione di anticorpi avevano resistito fino a 1200 rad, una dose ben superiore al limite di letalità.

Studi sperimentali in vitro

In relazione all'enorme complessità della risposta immune *in vivo*, un notevole impegno è stato rivolto al fine di ottenere idonei sistemi sperimentali per il suo studio *in vitro*. Va tuttavia rilevato che i risultati ottenuti *in vitro* non possono essere estrapolati, senza opportune cautele, a situazioni *in vivo*, soprattutto per quanto riguarda gli effetti della soppressione farmacologica della risposta immune.

In vivo, infatti, i farmaci sono soggetti ad una complessa compartimentalizzazione dipendente dal loro p. m., dal grado di ionizzazione, dal coefficiente di ripartizione lipidi-acqua, etc. Ad es., sostanze ad elevato p. m., come la globulina antilinfocitaria e l'asparaginasi, restano prevalentemente confinate al settore intravascolare, mentre la loro concentrazione nel settore extravascolare e in molti tessuti è bassa; quando, invece, si lavora *in vitro*, le cellule linfoidi vengono direttamente esposte a tali agenti, alla concentrazione scelta dallo sperimentatore.

Inoltre, i farmaci immunosoppressori, somministrati *in vivo*, vengono escreti dal rene e/o catabolizzati, soprattutto dal fegato, così che la loro emivita plasmatica varia, nell'uomo, da pochi minuti a 1-2 h (Berenbaum, 1975). Ne consegue che l'esposizione delle cellule linfoidi a concentrazioni efficaci del farmaco, *in vivo*, è generalmente breve, a meno che questo non venga somministrato per infusione continua. Al contrario, poiché *in vitro* non esistono sistemi analoghi, la concentrazione efficace dell'a. i. persiste per tutta la durata dell'esperimento.

La prima conseguenza di tali differenze è che alcuni a. i. si dimostrano molto più efficaci *in vitro* di quanto ci si possa aspettare dalla loro efficacia *in vivo*. Inoltre, la selettività d'azione di un a. i. per differenti linee cellulari *in vitro* può risultare radicalmente differente da quella *in vivo*, in quanto, come è già stato ricordato, la selettività viene profondamente modificata da variazioni dello schema di trattamento (e la differente velocità di allontanamento del farmaco *in vivo* e *in vitro* può essere considerata come un diverso schema di trattamento).

Un'altra ragione per la scarsa validità degli esperimenti *in vitro* quali indicatori dei meccanismi d'azione degli a. i. operanti *in vivo* è rappresentata dal fatto che tali esperimenti non tengono in considerazione un'importante proprietà delle cellule linfoidi, ossia la capacità di migrazione e di *homing*. Queste sono componenti essenziali della risposta immune *in vivo* e risultano profondamente alterate da almeno tre classi di a. i. — radiazioni, corticosteroidi e siero antilinfocitario — e, forse, anche da altre.

Problemi di monitoraggio degli effetti tossici e terapeutici

La maggiore difficoltà nell'impiego clinico degli a. i. è probabilmente rappresentata dalle scarse conoscenze sui meccanismi che sono alla base delle condizioni morbose che ne richiedono l'impiego, così che non appare ben definito quali componenti della risposta immune dovrebbero essere sopresse e quali invece conservate o rinforzate.

L'esempio più dimostrativo di tale situazione è rappresentato dalla malattia che viene trattata con maggior successo mediante l'uso di a. i., ossia la « sindrome ne-

frotica minima ». Infatti, malgrado brevi cicli di corticosteroidi o di ciclofosfamide producano evidenti e spesso duraturi miglioramenti nei pazienti affetti da tale malattia, la sua patogenesi rimane oscura e pertanto anche il modo con cui è possibile ottenere un effetto clinico così marcato rimane un mistero.

Molti degli a. i. usati nelle malattie immuno-infiammatorie dell'uomo agiscono, senza dubbio, sopprimendo l'immunità specifica, inibendo, ad es., la produzione di anticorpi e/o l'induzione di uno stato di ipersensibilità ritardata (Berenbaum, 1975). Tuttavia, non esistono sufficienti dati sperimentali per ritenere che un tale tipo di attività si renda in tutti i casi operante; valga ad es. il trattamento delle malattie autoimmuni.

Swanson e Schwartz (1967), studiando la risposta anticorpale primaria e secondaria in 20 pazienti affetti da varie condizioni morbose (principalmente lupus eritematoso sistemico, colite ulcerativa, sindrome nefrotica e anemia emolitica autoimmune) e trattati con a. i., non hanno riscontrato, infatti, alcuna correlazione tra l'effetto dei farmaci sull'immunità specifica e quello sul quadro clinico della malattia.

Inoltre Fauci (1976), studiando la risposta dei linfociti periferici di pazienti sottoposti a differenti trattamenti steroidei, ha osservato che mentre il desametasone è in grado di inibire sia la risposta alla fitoemagglutina che la citotossicità indotta da fitoemagglutina, il cortisolo ed il prednisone provocano soltanto un'inibizione della prima reazione ma non della seconda. Ciononostante è ben noto che tutti e tre gli steroidi, se somministrati in dosi equivalenti, producono effetti clinici simili in pazienti affetti da artrite reumatoide.

È pertanto evidente che non è possibile spiegare gli effetti clinici degli a. i. soltanto in ragione di una soppressione dell'immunità specifica o della reattività dei linfociti periferici. Ciò ha fatto prospettare che gli effetti terapeutici di tali agenti nelle malattie immuno-infiammatorie dell'uomo siano in gran parte dovuti alla loro capacità di inibire i meccanismi non specifici dell'infiammazione. Va rilevato, al riguardo, che la 6-mercaptopurina, l'azatioprina, il metotrexate e i corticosteroidi sono in grado di inibire, nell'uomo, l'infiltrazione monocitaria delle aree di infiammazione (Boggs e coll., 1966; Dodson e Bennett, 1969; Hersh e coll., 1966; Page e coll., 1964). La conferma di tale ipotesi potrebbe tuttavia soltanto venire dalla dimostrazione che le variazioni nell'attività della malattia attribuibili al trattamento farmacologico procedono parallelamente alle modificazioni della risposta infiammatoria non specifica; non esistono tuttora indagini al riguardo.

A queste difficoltà nel monitoraggio degli effetti terapeutici degli a. i. vanno aggiunte quelle relative al monitoraggio degli effetti tossici di tali agenti, e in particolare della loro tendenza a favorire gravi, e talora fatali, infezioni.

Le infezioni rappresentano tuttora la più frequente causa di morte in soggetti sottoposti a trapianto renale (Advisory Committee, 1975) e in pazienti cancerosi trattati con farmaci citotossici (Bodey, 1975). Tuttavia, malgrado l'elevato interesse clinico di tale problema, il meccanismo mediante il quale gli a. i. predispongono all'infezione nell'uomo non è ancora noto.

Nella leucemia acuta l'incidenza delle infezioni viene messa in rapporto coi livelli di granulociti nel sangue periferico (Bodey e coll., 1966). La suscettibilità alle infezioni non può tuttavia essere dovuta soltanto a questo fattore, dal momento che solo un quarto dei fenomeni infettivi in corso di leucemia è solo il 4% di quelli in corso di trapianto renale si verificano in seguito ad una condizione di leucopenia (Bodey e coll., 1966; Anderson e coll., 1973), mentre ben due terzi delle infezioni

IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI

ad esito fatale nei riceventi un trapianto renale si verifica in soggetti che non presentano leucopenia (Anderson e coll., 1973).

Queste difficoltà possono in gran parte derivare dalla diffusa tendenza a focalizzare l'attenzione su singoli componenti dell'immunità, mentre fenomeni immunologici come il rigetto di trapianti, l'insorgenza di malattie immuno-infiammatorie, la difesa contro microrganismi infettanti, rappresentano il risultato di un'estesa cooperazione tra differenti tipi di cellule.

Come già ricordato, la maggiore suscettibilità nei confronti di agenti capaci di danneggiare più linee cellulari rappresenta una prerogativa dei sistemi caratterizzati da un alto grado di cooperazione cellulare. Il grado in cui una risposta immune risulta inibita da un agente relativamente poco selettivo appare pertanto strettamente correlato al grado di cooperazione necessario per quel tipo di risposta (Addison, 1974 a; 1974 b). La rilevazione di uno solo o di pochi parametri in pazienti trattati con a.i. immunosoppressivi, senza considerare la natura e l'entità delle complesse interazioni cellulari *in vivo*, può quindi condurre ad un'errata valutazione degli effetti dell'agente impiegato.

Si può pertanto concludere che l'approccio analitico, anziché quello sintetico, comporta delle precise limitazioni allo studio degli a. i.

Bibliografia

- Addison I. E., *Br. J. Exp. Pathol.*, 1974 a, **55**, 177.
 Addison I. E., *Br. J. Exp. Pathol.*, 1974 b, **55**, 487.
 Advisory Committee to the Renal Transplant Registry, *J.A.M.A.*, 1975, **233**, 487.
 Anderson R. E., Sprent J., Miller J.F.A.P., *Eur. J. Immunol.*, 1974, **4**, 199.
 Anderson R. J., Schafer L. D. et al., *Am. J. Med.*, 1973, **54**, 453.
 Asherson G. L., Zembala M., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1975, **72**, 55.
 Beck F. J., Whitehouse M. W., *Biochem. Pharmacol.*, 1973, **22**, 2453.
 Berenbaum M. C., *Br. J. Cancer*, 1969, **23**, 434.
 Berenbaum M. C., in Elkerbout F., Thomas P., Zwaveling A. eds., *Cancer Chemotherapy*, 1971, Leiden Univ. Press, Leiden, p. 330.
 Berenbaum M. C., in Gell P. G.H., Coombs R.R.A., Lachmann P. J. eds., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, Blackwell, Oxford, p. 689.
 Berenbaum M. C., Cope W. A., Double J. A., *Clin. Exp. Immunol.*, 1973, **14**, 257.
 Blomgren S. E., Wolberg W. H., Kiskin W. A., *Cancer Res.*, 1965, **25**, 977.
 Bodey G. P., *Cancer Treat. Rev.*, 1975, **2**, 89.
 Boggs D. R., Athens J. W. et al., *Am. J. Pathol.*, 1964, **44**, 763.
 Campbell A. C., Skinner T. N. et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 1974, **16**, 521.
 Chanmougan D., Schwartz R. S., *J. Exp. Med.*, 1966, **124**, 263.
 Crouse D. A., Feldbush T. L., Evans T. C., *Cell. Immunol.*, 1976, **27**, 131.
 Dodson W. H., Bennett J. C., *J. Clin. Pharmacol.*, 1969, **9**, 251.
 Fauci A. S., *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, **24**, 54.
 Fauci A. S., Dale D. C., Wolff S. M., *Arthritis Rheum.*, 1974, **17**, 355.
 Hay J. B., Yamashita A., Morris B., *Lab. Invest.*, 1974, **31**, 276.
 Hersh E. M., Wong V. G., Freireich E. J., *Blood*, 1966, **27**, 38.
 Kerbel R. S., Eidinger D. J., *Immunology*, 1971, **106**, 917.
 Page A. R., Condie R. M., Good R. A., *Am. J. Med.*, 1964, **36**, 200.
 Parish C. H., Hayward J. A., *Proc. R. Soc. B.*, 1974, **187**, 379.
 Pyke D. A., Scadding J. G., *Br. Med. J.*, 1952, **2**, 1126.
 Schlesinger M., Israël F., *Cell. Immunol.*, 1975, **18**, 144.
 Swanson M. A., Schwartz R. S., *N. Engl. Med. J.*, 1967, **277**, 163.
 Turk J. L., Parker D., Poulter L. W., *Immunology*, 1972, **23**, 493.
 Whitehouse M. W., Levy L., Beck F. J., *Agents Actions*, 1973, **3**, 53.
 Winkelstein A., *Blood*, 1977, **50**, 81.
 Zembala M., Asherson G. L., *Clin. Exp. Immunol.*, 1976, **23**, 554.

MORRIS C. BERENBAUM

IMMUNOTERAPIA

Fr. Immunothérapie. - I. immunotherapy. - T. Immunotherapie. - S. immunoterapia.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Aiuvanti	IMMUNITÀ; VACCINI
Alcaloidi	ALCALOIDI (I, 1020); VINBLASTINA E VINCISTINA
Alchilanti	ALCHILANTI AGENTI (I, 1031); ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206)
Allergenici estratti	ALLERGIA (I, 1290); DESENSIBILIZZAZIONE (IV, 2265)
Allergiche malattie, immunoterapia delle	DESENSIBILIZZAZIONE (IV, 2265)
Antagonisti dell'ac. folico	ANTIFOLICI (II, 302); ANTIMETABOLITI (II, 339)
Antipirimidinici	ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ANTIMETABOLITI (II, 339)
Antipurinici	ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ANTIMETABOLITI (II, 339); MERCAPTOPURINE
Azatioprina	ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); AZATIOPRINA (II, 1767); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI
BCG	BCG (II, 2163); TUMORI
Ciclofosfamide	ALCHILANTI AGENTI (I, 1031); ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); CLOROETILAMINE (IV, 206)
Citosina arabinoside (citarabina)	ARABINOSILCITOSINA (II, 614)
Cloramfenicolo	CLORAMFENICOLO (IV, 185)
Cortisonici	CORTISONE E CORTISONICI (IV, 1145)
<i>Corynebacterium parvum</i>	CORYNEBACTERIUM GENERE (IV, 1168); TUMORI
Desensibilizzazione	DESENSIBILIZZAZIONE (IV, 2265); IMMUNOTERAPIA
5-fluorouracile	ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ANTIMETABOLITI (II, 339); 5-FLUOROURACILE E 5-FLUORODEOSSIRIDINA (VI, 1782)
Gammaglobuline	IMMUNOGLOBULINE; SIERI IMMUNI
Immunodeficienze, immunoterapia delle	IMMUNODEFICIENZE
Immunofarmacologia	IMMUNOFARMACOLOGIA
Immunoglobuline	IMMUNOGLOBULINE
Immunosoppressivi	ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); ANTILINFOCITARIO SIERO (II, 305); AZATIOPRINA (II, 1767); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI
Immunotolleranza	IMMUNOTOLLERANZA; v. anche: IMMUNITÀ, tolleranza immunitaria
Infezioni, immunoterapia delle	IMMUNOGLOBULINE; INFEZIONE; SIERI IMMUNI; VACCINI
Leucemie, immunoterapia delle	IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI; IMMUNOTERAPIA; LEUCEMIE
Levamisolo	LEVAMISOLO
Linfomi, immunoterapia dei	IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI; IMMUNOTERAPIA; LINFOMI
Malattie autoimmuni, immunoterapia delle	MALATTIE AUTOIMMUNI

ARGOMENTI	RIMANDI
Metotrexate	ANTIFOLICI (II, 302); ANTIMETABOLICI (II, 339); IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI; LEUCEMIE; TUMORI
Plasmaferesi	PLASMAFERESI
Procarbazina	PROCARBAZINA
Radiazioni ionizzanti	IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI; RADIOBIOLOGIA
Sieri	IMMUNOGLOBULINE; SIERI IMMUNI
Siero antilinfocitario	ANTILINFOCITARIO SIERO (II, 305)
Sieri anti-Rh	EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (IV, 1453)
Sieri immuni	IMMUNOGLOBULINE; SIERI IMMUNI
Timosina	TIMO; TIMOSINA
Transfer factor	TRANSFER FACTOR
Trapianti di midollo osseo	MIDOLLO OSSEO; TRAPIANTI
Trapianti di timo	TIMO; TRAPIANTI
Trapianti, immunoterapia nei	IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI; IMMUNOTERAPIA; TRAPIANTI
Tumori, immunoterapia dei	IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI; IMMUNOTERAPIA; TUMORI
Vaccini	VACCINI
Vinblastina	ALCALOIDI (I, 1020); ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); VINBLASTINA E VINCRISTINA
Vincristina	ALCALOIDI (I, 1020); ANTIBLASTICI FARMACI (II, 206); VINBLASTINA E VINCRISTINA

SOMMARIO

Definizione e generalità. (col. 1661). - **Evoluzione storica del concetto di immunoterapia** (col. 1662). - **Classificazione** (col. 1662): *Immunoterapia specifica e aspecifica*. - *Immunoterapia attiva, passiva e adottiva*. - *Immunoterapia generale e locale*. - *Immunoterapia potenziante e soppressiva*. - **Aspetti speculativi e pratici per una corretta immunoterapia** (col. 1665). - **Principali settori di applicazione dell'immunoterapia** (col. 1669): *Malattie infettive*. - *Immunodeficienze*. - *Malattie allergiche*. - *Malattie autoimmuni*. - *Incompatibilità maternofetale*. - *Neoplasie*. - *Trapianti*.

Definizione e generalità

La possibilità di interferire sul quadro clinico e sul decorso di una malattia con provvedimenti di ordine immunologico costituisce un'evenienza da tempo nota e sempre più diffusa.

Le modalità con cui tale intervento può essere attuato sono molteplici, in relazione sia ai differenti settori della patologia sia al polimorfismo e alla complessità del sistema immunitario.

Qualora, pertanto, s'intenda utilizzare il termine immunoterapia in maniera estensiva — come sembra etimologicamente corretto — è necessario ricorrere ad una definizione talmente ampia da apparire semplicistica e generica: i. può essere definita qualsiasi pratica terapeutica il cui fine ed effetto primario sia quello di modificare la condizione immunologica di un organismo.

Quando, invece, ci si voglia riferire ad applicazioni immunoterapiche più specifiche, è indispensabile corredare il termine i. con opportuni attributi (v. sotto: *classificazione*), specificando altresì il particolare settore di utilizzazione.

Evoluzione storica del concetto di immunoterapia

Originariamente introdotto nell'uso corrente come sinonimo di vaccinoterapia e sieroterapia, il termine i. è stato per lungo tempo da molti utilizzato con tale significato.

Già nel 1912, tuttavia, Coca, denominando i. il trattamento di pazienti allergopatici con estratti allergenici in dosi crescenti (v. *DESENSIBILIZZAZIONE*), contribuiva ad indicare nell'ambito dei trattamenti immunoterapici nuove prospettive di ordine speculativo e applicativo. L'i. non risultava infatti più confinata al solo settore delle malattie infettive e al conferimento di uno stato di immunità nei confronti dell'aggressione batterica o virale, ma appariva anche capace di contrastare le conseguenze negative derivate all'organismo da immunoreazioni patologiche (v.).

Un notevole progresso delle conoscenze è derivato inoltre dal rapido sviluppo degli studi e delle ricerche sulle neoplasie, sulle malattie immunoproliferative e sulle malattie autoimmuni.

I risultati conseguiti indicavano infatti chiaramente come, anche in queste affezioni, la modificazione delle condizioni immunitarie o la soppressione dei cloni proliferanti o autoreattivi poteva costituire un nuovo e stimolante orientamento terapeutico.

Le recenti acquisizioni sul ruolo determinante svolto dal sistema immunitario nella patogenesi di numerose malattie rendono di particolare importanza e attualità il concetto di i. Va peraltro rilevato che, in relazione alle perplessità tuttora esistenti su molti dei meccanismi immunopatologici interessati, i mezzi immunoterapici risultano, in molti settori, tuttora inadeguati e primitivi.

L'impegno, largamente diffuso, nello studio della complessa struttura del sistema immunitario e delle sue funzioni costituisce tuttavia una sicura premessa di una nuova i., altamente specifica e selettiva.

Classificazione

La molteplicità e l'eterogeneità degli agenti immunoterapici rendono particolarmente complessa una classificazione unitaria delle varie forme di i.

Tra le classificazioni proposte particolare diffusione hanno quelle che distinguono tra i. specifica e aspecifica; attiva, passiva e adottiva; locale e generale; immunosoppressiva e immunopotenziante.

Immunoterapia specifica e aspecifica

L'i. viene distinta in specifica e aspecifica in relazione all'impiego rispettivamente di mezzi immunoterapici antigenicamente correlati alla *noxa* patogena (vaccini batterici e virali, estratti iposensibilizzanti, sieri immuni, etc.), ovvero di agenti capaci di esplicare un effetto terapeutico mediante un'azione aspecifica sul sistema immunitario (adiuvanti, radiazioni ionizzanti, farmaci citotossici, etc.).

Immunoterapia attiva, passiva e adottiva

Per i. attiva s'intende l'intervento diretto sul sistema immunocompetente di un organismo (vaccini, farmaci immunoterapici, etc.) al fine di modificarne la risposta immunologica. Qualora invece vengano trasferiti in un soggetto anticorpi ottenuti da un altro soggetto con opportuna stimolazione (come nel caso dei sieri immuni), si parla di i. passiva. L'i. adottiva consiste nel trasferire in un organismo organi, cellule o fattori immunocompetenti capaci di modificare la sua condizione o la sua reattività immunologica (ad es. trapianti di timo o di midollo osseo, timosina, *transfer factor*, etc.).

Immunoterapia generale e locale

Tale distinzione è basata sulla possibilità di intervenire sull'intera condizione immunitaria di un organismo, (i. generale), ovvero, prevalentemente, su particolari di-

stretti del sistema immune, più direttamente coinvolti nel processo morboso (i. locale).

Immunoterapia potenziante e soppressiva

L'obiettivo dell'i. può essere sia quello di stimolare una risposta immunitaria torpida o di potenziare le difese deficitarie di un organismo (i. *stimolante* o *potenziante*), sia quello di sopprimere o, più spesso, deprimere reazioni immunologiche capaci di esplicare effetti dannosi (i. *soppressiva* o *depressiva*).

In pratica, tuttavia, l'immunostimolazione o l'immunosoppressione non si esplicano sull'intera struttura immunitaria nelle sue molteplici proiezioni, ma risultano prevalentemente dirette verso singole funzioni, per cui, nel definire un agente immunoterapico, appare più giusto, in accordo con Bach (1976), confinare la sua attività potenziante o soppressoria ad «almeno un tipo di risposta immune». Può essere inoltre rilevato come i vari agenti immunoterapici possano spesso esplicare effetto soppressivo su alcune funzioni e stimolante su altre, ovvero, in talune circostanze, essere in grado sia di deprimere che di stimolare la stessa funzione immunologica.

Può essere, ad es., ricordata la terapia iposensibilizzante specifica, la quale mentre *deprime* la reattività cellulare nei confronti dell'allergene specifico, *stimola* la produzione di anticorpi ad attività bloccante. Nel corso di un trattamento iposensibilizzante, inoltre, in un primo tempo si assiste ad un *transitorio aumento* degli anticorpi reaginici, successivamente ad una loro *diminuita produzione*. È del resto opinione diffusa che quest'ultima *attività soppressoria* sull'attività reaginica sarebbe il frutto di una *stimolazione* di sottopopolazioni linfocitarie T ad effetto soppressorio sulla sintesi di IgE.

Appare pertanto evidente come risulti particolarmente complesso distinguere tra immunosoppressione e immunostimolazione, in relazione soprattutto alla complessa architettura funzionale del sistema immune, caratterizzata da molteplici livelli d'interazione e di controllo.

Da tali considerazioni scaturisce il presupposto teorico al concetto, oggi particolarmente in auge, di *i. modulatrice*, capace cioè di esaltare elettivamente funzioni immunologiche depresse e di deprimere condizioni immunologiche abnormemente esaltate.

Va rilevato tuttavia che tale orientamento, seppure teoricamente suggestivo e ricco di stimolanti prospettive d'indagine, non risulta tuttora sostenuto da sufficienti applicazioni pratiche. Appare quindi in questa sede più opportuno riportare la classica distinzione tra agenti immunosoppressivi e agenti immunostimolanti.

1. *Agenti immunosoppressivi*. - In tale gruppo vengono abitualmente compresi numerosi agenti immunoterapici con caratteristiche biologiche e meccanismi d'azione i più diversi.

Da un punto di vista generale, e rinviando per una più dettagliata trattazione e classificazione alla voce IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI, gli agenti immunosoppressivi possono essere distinti in agenti fisici, agenti chimici o farmacologici e agenti biologici.

a) *Agenti fisici*. - Sono rappresentati essenzialmente dalle radiazioni ionizzanti. Nell'animale da esperimento dosi subletali (300-700 r) appaiono infatti in grado di produrre una marcata depressione della risposta immune primaria purché somministrate nella «fase preinduttiva» ossia prima dell'inoculazione dell'antigene. L'effetto delle radiazioni risulta invece decisamente minore se la loro somministrazione avviene dopo l'inoculazione dell'antigene o nel corso di una risposta secondaria. L'attività immunosoppressiva, inoltre, è prevalente sul-

l'immunità umorale, con ridotta formazione anticorpale, mentre la risposta cellulare non risulta significativamente modificata.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione delle radiazioni ionizzanti, questo si esplicherebbe attraverso una marcata azione linfocitolitica, principalmente dovuta alla loro azione lesiva sul DNA nucleare.

L'elevata tossicità (prevalentemente esercitata a livello delle strutture del midollo osseo e sui tessuti in rapida moltiplicazione) e l'attività limitata alla fase preinduttiva della risposta primaria rendono tuttavia tale pratica immunosoppressiva di ampia utilizzazione sperimentale ma di scarso interesse clinico-terapeutico.

b) *Agenti chimici o farmacologici*. - In tale gruppo sono abitualmente inclusi: gli alchilanti (ciclofosfamide, etc.); gli antimetaboliti (ametofterina [metotrexate], 5-fluorouracile, azatioprina, 6-mercaptopurina, busulfan, etc.); alcuni alcaloidi (vincristina, vinblastina, etc.); i cortisonici; alcuni antibiotici (cloramfenicolo, mitomicina C, puromicina, etc.), alcuni enzimi (L-asparaginasi); alcuni farmaci d'incerta classificazione (procabazina, etc.).

Rinviando alla voce IMMUNOSOPPRESSIVI AGENTI per una dettagliata esposizione delle varie sostanze, da un punto di vista generale può essere rilevato come la caratteristica comune dei farmaci suddetti, dotati di proprietà farmacologiche e di meccanismi d'azione i più vari, potrebbe forse consistere proprio nell'inadeguatezza ai cinque requisiti indicati da Turk (1967) come indispensabili per un farmaco immunosoppressore ideale: a) possedere un margine di sicurezza sufficientemente ampio tra dosi terapeutiche e dosi tossiche; b) avere un'attività selettiva per le cellule linfoidi senza alcun effetto tossico sulle altre cellule; c) deprimere, tra le cellule linfoidi, solo quelle sensibilizzate verso l'antigene specifico; d) esercitare un'attività immunosoppressiva limitata al solo periodo in cui l'antigene estraneo non sia più riconosciuto come tale, con la possibilità di interrompere, successivamente, o almeno ridurre, il trattamento; e) essere efficace anche in corso di risposte immunitarie già avviate.

Tutti i farmaci ricordati, infatti, esplicano la loro attività immunosoppressiva in maniera altamente aspecifica, in quanto l'effetto depressivo sul sistema immunitario rientra, abitualmente, in un meccanismo più generale di inibizione di molteplici linee e attività cellulari. Per tali forme di i., pertanto, esiste spesso una marcata sovrapposizione tra azione immunosoppressiva e effetti collaterali o indesiderati, con indice terapeutico, quindi, estremamente basso.

Un secondo aspetto di un certo rilievo, opportunamente segnalato da Bach, è inoltre rappresentato dal fatto che la maggior parte di tali farmaci immunosoppressivi è in grado di esplicare un'intensa attività antinfiammatoria, per cui risulta spesso difficile distinguere tra l'effetto specificatamente rivolto alla depressione della risposta immune e quello aspecifico sui meccanismi effettori ad essa secondari.

Va rilevato che, qualora tale distinzione non venga tenuta nella dovuta considerazione, tra i farmaci immunosoppressivi potrebbero essere incluse anche alcune sostanze — quali il disodiocromoglicato e gli antinfiammatori non steroidei — non dotate di attività immunosoppressiva ma esclusivamente attive sulle fasi effettive della risposta immunitaria.

c) *Agenti biologici*. - L'intervento diretto sul sistema linfatico (timectomia, drenaggio del dotto linfatico, etc.), di elevato interesse speculativo, non trova attualmente

applicazioni pratiche in patologia umana. Maggior interesse rivestono al riguardo i sieri immuni nei confronti di cellule attivamente coinvolte nella risposta immunitaria. Il siero antilinfocitario (v. ANTILINFOCITARIO SIERO), i sieri antimacrofagici e i più recenti sieri anti-idiotipo, rappresentano infatti immunosoppressori con possibili interessanti prospettive applicative.

L'impiego di antigeni allo scopo di indurre uno stato di tolleranza appare oggi limitato al solo settore sperimentale (v. IMMUNOTOLLERANZA).

Al momento attuale, pertanto, gli unici agenti immunosoppressivi con ampia possibilità di utilizzazione terapeutica sono quelli che agiscono a livello dei prodotti della risposta immunitaria. È ben noto, al riguardo, l'interesse sempre crescente in numerose condizioni morbose, principalmente autoimmunologiche, per le pratiche di plasmaferesi (v.). In tale gruppo di agenti potrebbero anche essere compresi i sieri anti-Rh, capaci di esercitare un'attività profilattica sulla risposta umorale in corso di malattia emolitica del neonato (v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO).

2. *Agenti immunopotenzianti.* — Come già ricordato, il potenziamento della condizione immunitaria di un organismo può essere attuato sia stimolando, specificamente o aspecificamente, la sua reattività immunologica, sia aumentando le sue difese mediante il trasferimento di organi, cellule o fattori immunocompetenti.

Con riferimento alla prima modalità d'intervento, i vaccini (v.) rappresentano una pratica da tempo conosciuta e ampiamente diffusa. L'argomento appare tuttavia tuttora in piena evoluzione in relazione soprattutto all'introduzione di specificità antigeniche più purificate — e pertanto più fortemente e specificamente immunogene — nonché alla possibile estensione della vaccinoterapia a nuovi e importanti settori d'applicazione, quale ad es. l'epatite virale.

Accanto a tali forme di stimolazione specifica, grande interesse riveste anche l'impiego di immunostimolanti aspecifici di tipo farmacologico (levamisolo [v.]) o ad attività adiuvante (idrossido di alluminio, BCG, *Corynebacterium parvum*, etc.).

Per quanto riguarda la seconda modalità d'intervento, ossia il trasferimento di organi, cellule o fattori immunocompetenti, accanto alla ben nota sieroterapia, va ricordata l'utilizzazione di preparati immunoglobulinici nonché le nuove prospettive di recente aperte dall'attuazione di trapianti di timo e di midollo osseo e dall'impiego di sostanze quali la timosina, il *transfer factor*, etc.

Sebbene le suddette classificazioni rappresentino un utile criterio di ordine speculativo e applicativo, nel quadro polimorfo degli agenti immunoterapici, può essere rilevato come queste siano spesso insoddisfacenti. Alcune forme di i. risultano infatti di difficile inquadramento sulla base delle distinzioni proposte, ovvero possono essere inserite in più di un settore nosografico. Nel quadro sistematico vengono pertanto elencati alcuni dei più importanti agenti immunoterapici senza impegno di ordine classificativo, rinviando ai singoli esponenti per una più diffusa trattazione.

Aspetti speculativi e pratici per una corretta immunoterapia

Ogni trattamento immunoterapico presenta alcune caratteristiche peculiari che suggeriscono specifiche indicazioni e controindicazioni al suo impiego.

Esistono tuttavia alcune considerazioni di ordine generale che dovrebbero essere tenute in adeguato conto per una corretta applicazione di qualsiasi forma di i.

Tra queste verranno presi in esame alcuni aspetti relativi: a) al meccanismo d'azione dell'agente immunoterapico utilizzato, con particolare riferimento alla sede del sistema immunitario su cui tale agente esplica la sua azione; b) al quadro immunopatologico della malattia da trattare; c) alla necessità, infine, di un'adeguata valutazione laboratoristico-immunologica degli effetti derivanti dalla terapia intrapresa.

a) Se l'esatta conoscenza del meccanismo d'azione di un agente terapeutico costituisce un dato di grande utilità nell'intraprendere qualsiasi forma di trattamento, tale presupposto appare ancor più utile nel caso dell'i. È stato ricordato, infatti, come molti degli agenti immunoterapici attualmente impiegati — e in particolare quelli farmacologici — esplicano la loro attività sul sistema immunitario in maniera del tutto aspecifica, intervenendo anche a livello di molteplici altre strutture e funzioni dell'organismo. Pertanto, solo tenendo presente il meccanismo d'azione generale del tipo di i. da intraprendere, sarà possibile una scelta terapeutica basata sull'indispensabile bilancio tra gli effetti favorevoli di ordine immunologico e quelli spesso dannosi su altri organi e apparati. In realtà i dati disponibili al riguardo sono spesso insoddisfacenti ovvero derivano da studi *in vitro* o su animali da esperimento, con la conseguente difficoltà ad essere semplicemente estrapolati alla patologia umana.

Va inoltre rilevata l'importanza della sede del sistema immunitario sulla quale l'agente immunoterapico esplica la sua azione.

È noto che la risposta immune dell'organismo ad un antigene estraneo si articola in una serie di eventi successivi che prevedono l'intervento di molteplici linee e funzioni cellulari. Una volta entrato nell'organismo l'antigene può andare incontro a tre differenti destini: 1) rimanere in sede extracellulare e andare incontro a decadimento metabolico e successiva escrezione; 2) essere ingerito dalle cellule fagocitarie ed essere quindi degradato dagli enzimi lisosomiali; 3) essere intrappolato dal tessuto linfoide o per intervento delle cellule reticolari o per ingestione da parte dei macrofagi (cfr. Frenkel e Stone, 1977).

È quest'ultima eventualità che riveste il maggior interesse nell'ulteriore sviluppo della risposta immunitaria. Sembra infatti che il macrofago svolga un ruolo determinante nella fase di « processazione » dell'antigene e nella sua successiva « presentazione » alle cellule linfoide.

Queste, sulla base dell'ormai classica visione dicotomica di Good del sistema immunitario, possono essere distinte in due principali sottopopolazioni di derivazione staminale: i linfociti T, che hanno raggiunto la competenza immunologica sotto il controllo timico, e i linfociti B, controllati nell'uomo da strutture equivalenti alla borsa di Fabrizio degli uccelli.

Queste due sottopopolazioni, sotto lo stimolo dell'antigene, vanno incontro ad un'ulteriore differenziazione: i linfociti T si trasformano in cellule responsabili di fenomeni dell'immunità cellulare, dell'ipersensibilità ritardata, della memoria immunologica, etc.; i linfociti B si trasformano in plasmacellule con conseguente produzione di anticorpi umorali.

La risposta umorale, tranne che per rare circostanze, non appare tuttavia indipendente, ma è sottoposta ad un duplice controllo — favorente o inibente — di sottopopolazioni T ad attività, rispettivamente, *helper* o *suppressor*. (Per ulteriori dettagli v. IMMUNITÀ; LINFATICO TESSUTO; LINFOCITI).

Sulla base di quanto riferito appare evidente che l'intervento immunoterapico potrà realizzarsi in differenti sedi di tale catena di eventi: antigene, macrofago, cellule staminali, cellule linfoide centrali e periferiche non antigene-specifiche, linfociti T e B antigene-specifici, cellule e fattori di controllo, meccanismi e prodotti terminali della risposta immunitaria (cfr. Frenkel e Stone, 1972).

Rinviando agli esponenti relativi e alla completa ras-

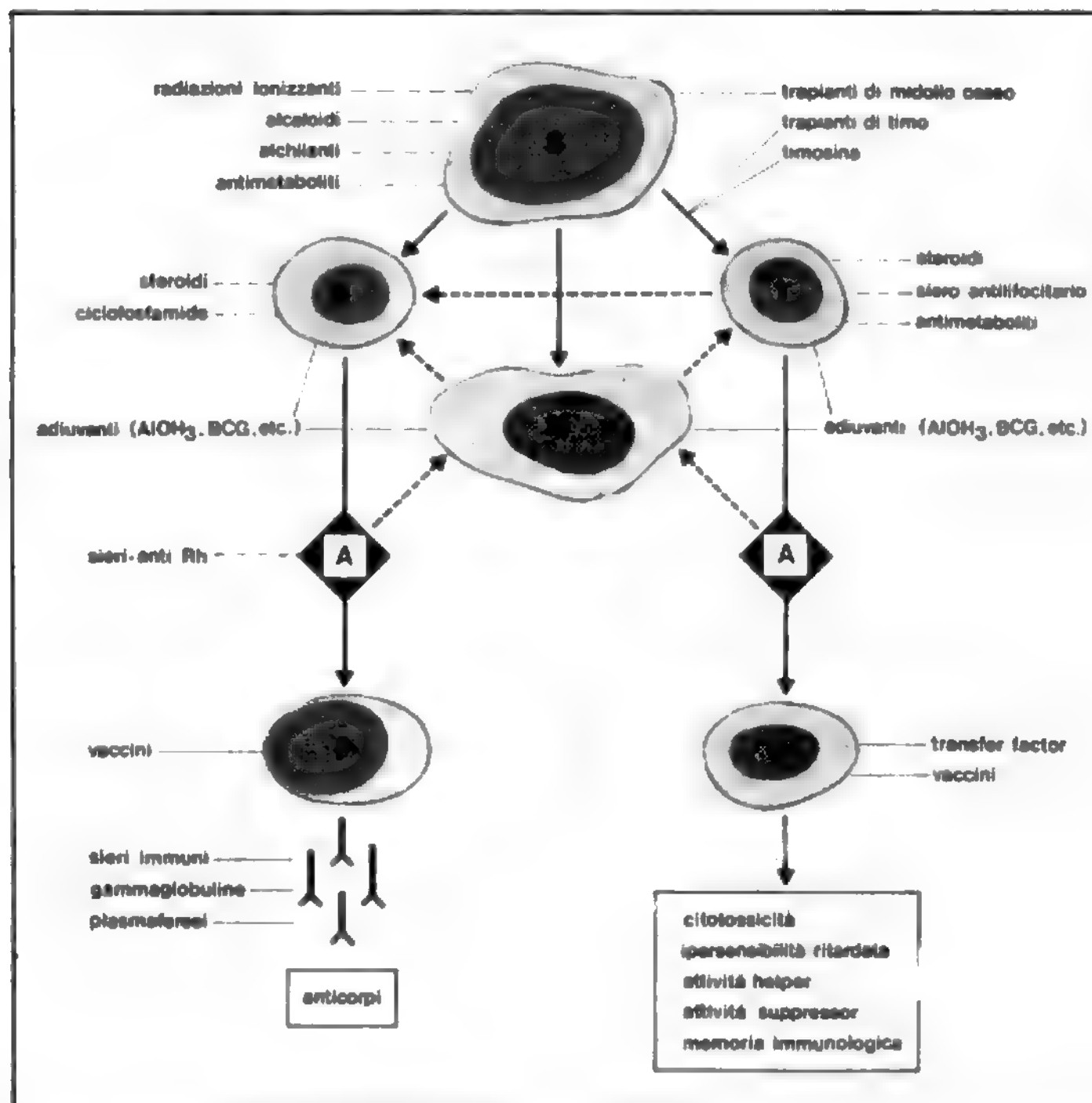


Fig. 1. Sede prevalente d'azione di alcune forme di i. S) Cellule staminali; B) linfociti B; T) linfociti T; M) macrofagi; P) plasmacellule; Ta) linfociti T attivati; A) antigene. Per ogni forma di i. la linea intera indica un effetto stimolante o potenziante, la linea tratteggiata un effetto soppressivo o depressivo.

segna di Bach (1976), per i differenti meccanismi d'azione dei singoli agenti immunoterapici, peraltro in parte schematizzati nella fig. 1, in questa sede sarà sufficiente ricordare un solo aspetto di rilevante interesse pratico derivante da tali presupposti speculativi.

Qualsiasi intervento immunoterapico attuato su elementi cellulari o su fasi che intervengono precocemente nella sequenza degli eventi immunitari presenta caratteri di aspecificità.

Esso pertanto non influenza solamente la singola funzione che ci si propone di potenziare o di deprimere, ma anche tutte le altre funzioni immunologiche situate a valle, e quindi dipendenti dagli elementi sui quali si interviene. Ad es., può essere ricordato come i farmaci immunosoppressivi abitualmente impiegati, intervenendo nelle prime fasi della risposta immune, causino anche un decadimento di molteplici utili funzioni immunologiche (con conseguente facilità per lo sviluppo di infezioni, neoplasie, etc.) e come, più in generale, qualsiasi intervento immunoterapico non specifico possa dar luogo a gravi e non sempre prevedibili conseguenze.

L'i. ideale dovrebbe pertanto essere il più possibile specifica e selettiva. I soli mezzi attualmente disponibili per rispondere a tale requisito sono rappresentati dall'uso di antigeni o di anticorpi specifici e si riducono quindi ad un ristretto numero di agenti immunoterapici. Solo il progresso delle conoscenze, derivante dagli studi condotti in questa prospettiva, potrà forse portare ad una nuova e più sicura i.

b) Qualsiasi forma di i. non può ovviamente prescin-

TAB. I. PRINCIPALI INDAGINI IMMUNOLOGICHE UTILIZZABILI PER UN'ADEGUATA VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DELL'IMMUNOTERAPIA

Determinazione del numero assoluto di cellule linfocitarie.

Determinazione del numero e dell'attività funzionale delle cellule B-dipendenti:

rosette EAC;
Ig di membrana;
dosaggio quantitativo delle Ig;
ricerca di immunocomplessi circolanti;
ricerca di anticorpi naturali, batterici e virali;
ricerca di autoanticorpi organo- e non organo-specifici;
prove di stimolazione antigenica.

Determinazione del numero e dell'attività funzionale delle cellule T-dipendenti:

test cutanei (PPD, DNCB, candidina, etc.);
rosette E, EA, E attive;
test di blastogenesi (PHA, PPD, etc.);
citotossicità (PHA, CML, etc.);
inibizione della migrazione leucocitaria.

Determinazione del numero e della funzionalità dei granulociti neutrofili.

Determinazione quantitativa e funzionale delle frazioni complementari.

dere dalle alterazioni immunologiche proprie della malattia da trattare.

I dati disponibili al riguardo appaiono tuttavia pressoché costantemente limitati al solo profilo immunologico presentato dai pazienti, mentre i meccanismi etiopatogenetici e immunopatologici dell'affezione risultano molto spesso sconosciuti o solo in parte chiariti.

In nessuna delle condizioni morbose sottoposte a trattamento immunoterapico (v. sotto) le conoscenze attualmente disponibili appaiono pertanto in grado di consentire un'i. altamente efficace e priva di effetti indesiderati.

c) Ogni trattamento specificamente rivolto a migliorare la funzionalità di un particolare organo e apparato viene abitualmente seguito mediante ripetute rilevazioni di tutti quei dati laboratoristici e funzionali capaci di consentire un'adeguata valutazione degli effetti conseguiti.

In corso di trattamenti immunoterapici, peraltro, l'osservazione è frequentemente limitata alle sole variazioni del quadro clinico della malattia di base, tralasciando proprio quei dati che giustificano il tipo di terapia intrapresa e che ne dovrebbero documentare l'efficacia.

Il progresso delle conoscenze nel settore delle indagini rivolte ad una valutazione numerica e funzionale degli elementi implicati nella risposta immunitaria (v. COMPLEMENTO; IMMUNODEFICIENZE; IMMUNOGLOBULINE; LINFOCITI) suggeriscono pertanto l'opportunità di integrare le notizie derivanti dallo studio clinico e dalle comuni indagini ematochimiche e strumentali con approfondite ricerche di ordine immunologico, alcune delle quali sono riportate nella tab. I (cfr. Bach, 1974).

Principali settori di applicazione dell'immunoterapia

Malattie infettive

Le malattie infettive, sia batteriche che virali, costituiscono il più antico e il più conosciuto settore di applicazione dell'i. Gli agenti immunoterapici impiegati in tali affezioni (vaccini, sieri, immunoglobuline) sono ampiamente trattati sotto i relativi esponenti.

Immunodeficienze

L'i. potenziante, sia passiva che adottiva, trova nelle sindromi da deficienza immunologica la sua indicazione elettiva. L'impiego di immunoglobuline e, più recentemente, di *transfer factor*, timosina, trapianti di timo o di midollo osseo ha infatti significativamente diminuito la patologia infettiva e aumentato la sopravvivenza dei pazienti affetti da tali condizioni morbose.

L'attuazione nelle immunodeficienze di un'i. attiva risulta invece spesso controindicata per l'anergia del paziente, che non solo ne condiziona l'efficacia ma può essere anche causa, in caso di vaccini con germi attenuati, di infezioni generalizzate particolarmente temibili.

L'utilità dell'impiego di sostanze farmacologiche, quali il levamisolo, attende tuttora una conferma definitiva.

Per una più diffusa trattazione dell'argomento v. IMMUNODEFICIENZE.

Malattie allergiche

Notevoli miglioramenti della sintomatologia possono essere ottenuti nelle condizioni morbose mediate da meccanismi immunologici di I tipo mediante un'i. specifica attiva con dosi crescenti di allergene.

Al miglioramento clinico si accompagna, sul piano immunologico, una ridotta produzione di IgE specifiche, un aumento di anticorpi IgG ad attività bloccante, una diminuita responsività cellulare all'allergene (v. DESENSIBILIZZAZIONE).

L'impiego di allergeni purificati, e soprattutto di allergeni denaturati con urea 8 M o polietilenglicole, apre a tale forma di terapia nuove e interessanti prospettive.

Malattie autoimmuni

La soppressione selettiva dei cloni autoreattivi rappresenta un obiettivo terapeutico non ancora praticamente attuabile nelle malattie autoimmuni organo- e non organo-specifiche. V. MALATTIE AUTOIMMUNI.

L'utilizzazione largamente diffusa di citostatici e cortisonici trova pertanto la sua indicazione soprattutto in relazione all'attività antiflogistica e immunosoppressiva propria di tali farmaci. Apprezzabili risultati sono stati recentemente ottenuti con la plasmaferesi (v.) nella patologia autoimmune da immunocomplessi. Sieri anti-idiotipo e sieri rivolti verso sottopopolazioni linfocitarie ad effetto *helper* sulla sintesi anticorpale rappresentano prospettive future di terapia di elevato interesse.

Incompatibilità maternofetale

Per l'impiego di sieri anti-Rh per l'immunoprofilassi dell'incompatibilità maternofetale v. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO.

Neoplasie

Durante questi ultimi anni l'i. ha assunto un ruolo di una certa importanza nel trattamento delle neoplasie, affiancandosi ai convenzionali schemi di trattamento chirurgico, farmacologico e radiante.

Il presupposto teorico all'impiego dell'i. in tali condizioni morbose deriva prevalentemente da indagini di ordine sperimentale (cfr. Mitchison, 1975; v. anche: TUMORI) i cui risultati possono essere schematizzati come segue.

1) Nella maggior parte dei tumori possono essere dimostrati antigeni cellulari, in parte specifici, in parte « associati » al tumore, che l'organismo può riconoscere come estranei e verso i quali, pertanto, può iniziare una risposta immunologica.

2) Numerosi sistemi sperimentali di ordine immunologico appaiono in grado, *in vitro*, di provocare la lisi della massa tumorale. Tra questi figurano sia meccanismi di immunità cellulare (linfociti T citotossici, linfocine ad attività oncolitica, macrofagi, cellule NK o *Natural Killer*) sia meccanismi umorali (anticorpi capaci di attività citotossica mediante l'attivazione del sistema complementare, dei macrofagi, di cellule K [*Killer*] ad elevata affinità per il loro frammento Fc).

3) Il tumore può sfuggire al sistema di controllo e perpetuare il suo sviluppo utilizzando a sua volta meccanismi di ordine immunologico (liberazione di antigene in eccesso, inibizione non specifica della risposta immune, induzione di uno stato di tolleranza immunologica, mascheramento degli antigeni di superficie, intrappolamento in sede linfonodale dei linfociti citotossici, formazione di anticorpi o di immunocomplessi ad attività bloccante).

Sulla base di tali osservazioni è stata prospettata l'ipotesi che la crescita neoplastica possa essere correlata ad una perdita della « sorveglianza immunologica » dell'organismo nei confronti delle cellule aberranti maligne, favorita dallo stato di deficit immunologico spesso preesistente allo sviluppo del tumore e costantemente aggravantesi con il progredire dell'affezione e in seguito all'azione immunosoppressiva delle terapie farmacologiche o radianti intraprese.

L'obiettivo di un trattamento immunoterapico dovrebbe pertanto essere quello di potenziare le difese immunologiche dell'organismo nei confronti della neoplasia restituendogli la capacità di controllo sul *non-self* neopla-

stico. Tale obiettivo è stato finora perseguito con differenti modalità che verranno in questa sede solo ricordate e per le quali si rinvia all'esauriente rassegna di Hersh e coll. (1977), alla voce TUMORI e ai singoli esponenti riportati nel quadro sistematico.

1. *Immunoterapia attiva non specifica.* — Consiste nell'impiego di agenti immunoterapici — quali il BCG, *Corynebacterium parvum*, il levamisolo, etc. — capaci di potenziare in via aspecifica la competenza immunologica dell'organismo. Tale forma di i. è stata nell'uomo effettuata con un certo successo in corso di leucemie, melanoma, cancro del polmone e del colon.

2. *Immunoterapia adottiva.* — È basata sull'impiego di elementi o prodotti del sistema immunitario capaci di conferire un'immunità specifica nei confronti del tumore o di migliorare la reattività immunologica generale dell'individuo portatore della neoplasia. L'i. adottiva risulta nell'uomo limitata dall'impossibilità di utilizzare linfociti sensibilizzati con antigeni tumorali per motivi di istocompatibilità tessutale e per l'ovvia mancanza di donatori immunizzabili con cellule cancerose. Risultati di un certo rilievo sono stati tuttavia ottenuti con l'impiego di linfociti provenienti da soggetti affetti dallo stesso istotipo tumorale e giunti in remissione in seguito a trattamenti chemioterapici o radianti. Ancora maggior interesse riveste l'impiego di *transfer factor*, RNA immune, timosina e, del tutto recentemente, di interferone e induttori di interferone.

3. *Immunoterapia specifica attiva.* — Si riferisce all'immunizzazione specifica con cellule tumorali, con antigeni tumorali purificati o con prodotti batterici o virali cross-reagenti con antigeni tumorali. L'i. specifica attiva, proprio per il suo carattere di specificità, rappresenta senza dubbio la forma più corretta di i. e quella più ricca di promettenti applicazioni future. Al momento attuale tuttavia — in relazione alle perplessità tuttora esistenti sul ruolo svolto dagli antigeni tumorali disponibili, sul significato dei vari meccanismi interessati nella difesa contro il tumore e sugli stessi effetti immunologici provocati da tali trattamenti vaccinici — le sporadiche positive segnalazioni di i. specifica attiva in corso di leucemie, tumori ginecologici, sarcoma osteogenico, cancro del polmone e melanoma, suggeriscono una cauta valutazione dell'utilità di tale forma di trattamento e ne impongono una ben più ampia verifica sperimentale.

4. *Immunoterapia specifica passiva.* — Consiste nella somministrazione di siero o di anticorpi dotati di attività citotossica ovvero capaci di indurre reazioni di citotossicità mediata da anticorpi, ovvero, infine, capaci di neutralizzare l'effetto bloccante di un eccesso di antigene tumorale circolante e/o di complessi antigene-anticorpo a livello della cellula tumorale. Tale forma di terapia non riveste attualmente interesse clinico.

5. *Immunoterapia locale.* — Consiste nell'applicazione di un agente immunoterapico direttamente o in stretta vicinanza della sede del tumore o delle sue metastasi. Molto utile in numerosi modelli sperimentali, l'i. locale è stata attuata con successo nell'uomo soprattutto utilizzando BCG in corso di melanomi e cancri del polmone.

6. *Immunoterapia combinata.* — La combinazione di due o più forme di i. sopra elencate rappresenta la pratica che nelle indagini sperimentali e cliniche finora condotte si è rivelata di maggiore efficacia.

È infatti facilmente comprensibile come un potenziamento della reattività immunologica generale, quale quello ottenibile con un'i. aspecifica attiva o con un'i. adottiva, possa risultare di grande utilità perché una successiva i. specifica attiva risulti efficace; analogamente la

riduzione, mediante i. attiva non specifica o i. passiva, di fattori sierici ad attività bloccante può aumentare i vantaggi ottenibili con un'i. adottiva o un'i. specifica attiva; etc.

Indipendentemente, tuttavia, dal tipo di i. utilizzata, deve essere ricordato che i risultati finora conseguiti con tale pratica risultano spesso insoddisfacenti e contraddittori e costituiscono solo i primi passi di «un trattamento che è tuttora nella sua infanzia» (Hersh e coll., 1977).

L'i. pertanto, al momento attuale, non costituisce un'alternativa alle altre forme convenzionali di terapia dei tumori ma, qualora venga utilizzata, deve essere affiancata, con opportune sequenze temporali, ai comuni trattamenti farmacologici, chirurgici o radianti.

Trapianti

I trapianti d'organo rappresentano una condizione elettiva per l'impegno di un'i. soppressiva. Nel caso dei trapianti, infatti, è possibile intraprendere la terapia prima che le reazioni immunologiche indesiderate si verifichino, sfruttando così pienamente il potere immunodepressivo degli agenti attualmente disponibili che, come ricordato, è maggiore nella fase induttiva della risposta primaria, minore nelle fasi successive.

L'impiego di azatioprina, prednisone e, più recentemente, di sieri antilinfocitari ha pertanto trovato un'ampia e spesso vantaggiosa utilizzazione nella fase di preparazione o in quella immediatamente successiva ai trapianti d'organo, in particolare a quelli renali, intorno ai quali esiste finora la maggiore esperienza.

Risultati meno soddisfacenti si ottengono invece effettuando lo stesso trattamento, anche se a dosaggi decisamente più elevati, in corso di reazioni immunologiche già avviate, quali quelle alla base dei fenomeni di rigetto e di *graft-versus-host*.

L'i. dei trapianti è diffusamente trattata sotto l'esponente TRAPIANTI (v.).

Bibliografia

- Allison A. C., *Monogr. Allergy*, 1975, 9, 259.
 Bach J. F., in *Proc. 5° Int. Congr. Nephrol.*, 1974, Karger, Basel, p. 110.
 Bach J. F., *Drugs*, 1976, 2, 1.
 Delespesse G., Kennes B., Duchateau J., *Acta Clin. Belg.*, 1974, 29, 5; 413.
 Dig. Dis., 1974, 19, 11.
 Elion G. B., *Transplant. Proc.*, 1977, 9, 975.
 Frenkel E. P., Stone M. J., *Adv. Intern. Med.*, 1972, 17, 21.
 Hersh E. M., Guttermann J. U., Mavlight G. A., *Adv. Intern. Med.*, 1977, 22, 145.
 Mitchison N. A., in Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J. eds., *Clinical Aspects of Immunology*, 1975, 3 ed., Blackwell, Oxford.
 McKhann C. F., Gunnarson A., *Cancer*, 1974, Suppl. 34, 1321.
 Romagnani S., *La terapia immunodepressiva*, in Serafini U. ed., *Nuovi orientamenti in medicina interna*, 1972, UTET, Torino, p. 371.
 Rosenberg S. A., *Cancer*, 1975, 36, 821.
 Schumacher K., *Minerva Med.*, 1974, 65.
 Serafini U., Masala C., Ricci M., *Aspetti clinici dell'autolimmunità organospecifica*, 1978, Pozzi, Roma.
 Sinkovics J., *Postgrad. Med.*, 1976, 59, 110.
 Turk J. L., in *Delayed Hypersensitivity*, 1976, North-Holland, Amsterdam.

SERGIO BONINI

IMMUNOTOLLERANZA

F. immunotolérance. — *I. immunologic tolerance.* — *T. Immunotoleranz.* — *S. immunotolerancia.*

I rapidi progressi fatti dalla chirurgia rendono oggi tecnicamente possibile il trapianto di qualsiasi organo o tessuto, ad eccezione del cervello. Il più importante limite

pratico a questa possibilità è di natura immunologica; infatti, il trapianto sarà distrutto da una reazione immunologica messa in atto dal ricevente contro gli antigeni dell'istocompatibilità del tessuto estraneo, a meno che il tessuto trapiantato non provenga da un donatore geneticamente simile. L'aspirazione a realizzare pienamente tutti i vantaggi potenziali derivanti dal trapianto di rene, cornea, fegato, etc., ha stimolato fortemente l'interesse e gli studi nel campo della soppressione della risposta immunitaria e in particolare in quello della tolleranza immunologica, in mancanza della quale tutti gli sforzi sono votati al fallimento. La tolleranza immunologica o immunotolleranza può essere operativamente definita come uno stato di non reattività immunologica (totale o parziale) specifica nei confronti di uno stimolo immunogeno che in un individuo normale sarebbe seguito da una risposta immunitaria ben definita e misurabile.

La storia dell'i. comincia probabilmente nel 1945, anno nel quale il genetista Ray Owen scoprì che i vitelli gemelli possedevano spesso due popolazioni di eritrociti antigenicamente diverse. Si trovò che ciò era dovuto allo scambio, in un'epoca precoce della vita fetale, di cellule precursori della serie ematopoietica, in conseguenza di anastomosi vascolari di frequente riscontro tra i sistemi circolatori di embrioni di gemelli non identici. Per via di questa anomalia verificatasi *in utero*, i vitelli divenivano « chimere » in quanto, come il mostro mitologico, possedevano tessuti di origine geneticamente diversa. La cosa più importante era che il tessuto ematopoietico estraneo, derivato da un gemello non identico, godeva di un'esistenza privilegiata anche dopo che l'animale era maturato e altri tessuti, come la pelle, qualora trapiantati tra questi gemelli, godevano della medesima situazione di privilegio.

Queste osservazioni indussero Burnet e Fenner a postulare l'esistenza di uno stato di incapacità ad una risposta immunologica come conseguenza del contatto con antigeni durante la vita prenatale. Questi AA. predissero che gli antigeni venuti a contatto con il feto immunologicamente immaturo sarebbero stati in futuro riconosciuti come propri (*self* degli AA. anglosassoni) e tollerati senza evocare una risposta immunitaria, mentre gli antigeni con i quali si fosse venuti a contatto dopo la nascita sarebbero stati riconosciuti come non propri e avrebbero indotto adeguate risposte immunitarie. In altre parole, se si potesse introdurre un antigene estraneo in un embrione prima che l'apparato immunologico fosse completamente sviluppato, l'animale potrebbe in certo qual modo essere indotto a riconoscere quell'antigene come « proprio », e in futuro, una volta maturo, non svilupperebbe nessuna reazione immunitaria quando venisse a contatto con lo stesso antigene in forma immunogena. Doveva toccare al lavoro pionieristico di Medawar, Billingham e Brent di fornire la verifica sperimentale di questa previsione: essi dimostrarono infatti che cellule linfoidi di un ceppo di topi inoculate in topi neonati di un altro ceppo inducevano nel ricevente uno stato di non reattività immunologica specifica; cioè i riceventi, una volta divenuti adulti, accettavano trapianti di pelle dai topi donatori senza mettere in atto reazioni immunitarie, mentre rigettavano nel modo abituale trapianti di pelle di un terzo ceppo. A questo fenomeno era stato attribuito il nome di « tolleranza ».

Erano già note o furono scoperte successivamente, e indicate con nomi diversi, numerose altre condizioni nelle quali la somministrazione di antigeni determinava una depressione specifica della risposta immunitaria. Ad es., si era già visto che topi inoculati con dosi basse (1-10 µg) di polisaccaride capsulare specifico di diversi ceppi di pneumococco diventavano immuni all'infezione da parte di quel dato ceppo particolare; se, però, si usano dosi elevate (100 µg) non soltanto i topi non divengono immuni, ma non si riesce più a immunizzarli con nessuna dose o forma dell'antigene. A questa condizione si era dato il nome di « paralisi immunologica ». E ancora; l'applicazione di una sostanza chimica quale il picrilcloruro sulla pelle della cavia determina uno stato d'immunità noto come

sensibilità da contatto, che è una forma di reazione ritardata. Tuttavia, se agli animali si somministra il picrilcloruro per via orale, facendo attenzione a non farlo venire a contatto con la pelle o con le membrane mucose della bocca, gli animali divengono « incapaci di rispondere » e non possono essere più sensibilizzati da altre applicazioni di picrilcloruro. Infine, conigli inoculati ripetutamente con dosi molto elevate di antigene proteico (1 g), dopo un periodo transitorio di produzione di anticorpi, raggiungono alla fine uno stato di incapacità di risposta immunitaria detto « sovraccarico proteico ».

Benché il modo di provocare uno stato di incapacità di risposta immunitaria sia diverso in ognuno degli esempi su riportati, da tempo essi sono stati considerati tutti espressione di uno stesso fenomeno, l'i.

L'induzione dell'i. specifica dipende direttamente dall'antigene; l'incapacità di risposta si ha solamente nei riguardi di un antigene particolare. Conviene quindi considerare dapprima alcune proprietà dell'antigene che possono portare all'induzione dell'i.

In generale è stato constatato che è più facile indurre l'i. con antigeni provenienti da una specie filogeneticamente imparentata da vicino con la specie considerata. Ad es., è stato dimostrato che nel topo si induce l'i. più facilmente con gammaglobulina umana che non con gammaglobulina di tacchino, mentre nei polli accade esattamente il contrario. Ciò potrebbe essere una funzione della complessità antigenica della molecola implicata, in quanto una certa proteina di una specie strettamente imparentata probabilmente ha meno caratteristiche strutturali diverse da quelle di una proteina analoga già presente nell'animale. L'aumento della distanza filogenetica si traduce in un accumulo maggiore di mutazioni, ognuna delle quali può essere responsabile di un determinante antigenico nuovo. È estremamente difficile indurre l'i. verso antigeni così lontani quali le tossine batteriche, dato che esse posseggono tante caratteristiche strutturali diverse. In altre parole, si può dire che si induce più facilmente l'i. con sostanze che siano debolmente immunogene e la probabilità di riuscirci è maggiore se ci si sforza di eliminare o ridurre qualsiasi caratteristica dell'antigene che contribuisca al suo potenziale immunogeno.

Come già dimostrato da molti anni, la forma fisica dell'antigene svolge anch'essa una parte importante nella sua capacità ad indurre i. Studiando nei topi l'induzione della tolleranza verso la gammaglobulina bovina (BGG), Dresser aveva dimostrato che sottoponendo quest'antigene all'ultracentrifugazione si ottenevano due forme diverse: il sedimento, consistente di BGG aggregata ad elevato p.m., inoculato nei topi era immunogeno e induceva una buona formazione di anticorpi; il supernatante, contenente principalmente BGG monomerica, era, invece, tollerogeno, vale a dire che dopo la sua inoculazione in topi non solo non si poteva evidenziare una risposta immunitaria ma i topi divenivano tolleranti e non rispondevano neppure ad una successiva inoculazione di una forma di BGG fortemente immunogena.

Questi dati fecero ipotizzare che tutti gli antigeni avessero due funzioni, una immunogena e l'altra tollerogena. L'esito dell'inoculazione di un dato antigene rappresentava una specie di equilibrio tra queste due funzioni che in un caso (ad es. BGG) favoriva fortemente l'induzione della tolleranza, mentre in un altro (ad es. anatossina difterica) stimolava la produzione di anticorpi. Così, lo stato immunologico di un animale dopo l'inoculazione di un antigene poteva essere considerato in termini statistici; vi era una certa probabilità che l'antigene stimolasse alcune cellule a produrre anticorpi e un'altra probabilità che alcune cellule fossero rese tolleranti. Se

aumentava il numero totale delle cellule antigenoreattive, l'animale diveniva immune, mentre una netta diminuzione di tali cellule era alla base della i.

Poiché il processo di immunizzazione determina una proliferazione delle cellule che formano anticorpi, questa può spesso mascherare una concomitante induzione di tolleranza. Fu dunque ipotizzato ancora che la tolleranza sarebbe stata l'esito abituale se un antigene fosse stato somministrato in condizioni nelle quali non si potesse avere immunizzazione. In origine si pensò che tali condizioni si ottenevano più facilmente in animali in età neonatale o fetale, nei quali la capacità a mettere in atto una risposta immunitaria non era ancora completamente matura.

Un motivo possibile di tale immaturità è che nella vita neonatale il sistema reticoloendoteliale è scarsamente sviluppato e non è ancora presente la capacità a captare e trattenere l'antigene in maniera immunologicamente efficiente. Di conseguenza, l'antigene tende a distribuirsi diffusamente e non vi è una ritenzione localizzata. Per questo motivo si era pensato che vi fosse un periodo critico di suscettibilità in qualche epoca della vita fetale. Gli studi più recenti fanno apparire ciò meno verosimile.

Ora si sa invece che anche gli animali adulti possono essere resi completamente tolleranti se si ha l'avvertenza di somministrare loro l'antigene in una forma non immunogena, quale si realizza mediante l'uso di materiale non aggregato senza adiuvanti o in dosi ripetute troppo basse per immunizzare.

Un altro aspetto interessante del ruolo della forma dell'antigene nell'induzione dell'i. riguarda l'influenza del p. m. Ad es., i flagelli di diversi ceppi di *Salmonella* sono sostanze molto immunogene che contengono un polimero di più filamenti di una proteina detta flagellina. È difficile ottenere *in vivo* i. con dosi elevate di flagellina polimerizzata, le quali inducono piuttosto delle ottime risposte immunitarie anche in assenza di adiuvanti. Se però si dissociano i flagelli mediante acidificazione, si ottengono le unità monomeriche di flagellina, di p. m. 40.000, le quali hanno una capacità intermedia sia ad immunizzare che ad indurre tolleranza. Infine, la scissione della flagellina con bromuro di cianogeno dà luogo ad un frammento A con p. m. 18.000, che ha un'immunogenicità ancora inferiore, ma maggiore capacità ad indurre i. Così in questo sistema si può vedere proprio graficamente che una diminuzione nella grandezza molecolare porta a una diminuzione dell'immunogenicità, con aumento concomitante della capacità ad indurre i. quando si inoculano *in vivo* dosi elevate. Poiché tutte le forme di flagellina, dal frammento A ai flagelli polimerici, possiedono lo stesso complemento di determinanti antigenici, gli effetti indotti devono essere una conseguenza del numero di unità antigeniche ripetentisi in una molecola; si ribadisce così che i requisiti per la tolleranza o l'immunità *in vivo* sono tra loro in rapporto inverso. L'immunità è favorita da molte unità ripetentisi in un polimero e la tolleranza da determinanti singoli. Come vedremo in seguito, *in vitro* si ha un effetto completamente diverso.

Riguardo all'influenza della dose dell'antigene sull'induzione della i., in molti studi era apparsa necessaria la somministrazione di dosi elevate di antigene per un periodo di giorni o settimane; in altri, invece, si era dimostrata sufficiente una dose unica di quantità più piccole. In uno studio completo sull'influenza della dose, Mitchison dimostrò per primo che per l'induzione dell'i. alla sieralbumina bovina nei topi adulti si doveva inoculare l'antigene ripetutamente per un periodo di setti-

mane; ciò perché quest'antigene particolare era metabolizzato rapidamente ed aveva una vita media molto breve; le inoculazioni ripetute servivano dunque a mantenere dei livelli efficaci di antigene per il periodo necessario all'induzione della tolleranza.

Con antigeni quali le immunoglobuline sieriche è sufficiente un'unica inoculazione, evidentemente perché la loro vita media è lunga abbastanza (ca. 6 giorni) da fornire livelli efficaci di antigene per periodi di tempo sufficienti. Anche nel caso dei polisaccaridi di pneumococco sono sufficienti singole inoculazioni, perché non essendo tale antigene attaccabile dagli enzimi dei mammiferi ne è assicurata la persistenza per periodi molto lunghi. Ma il risultato più importante degli studi di Mitchison fu l'osservazione che dosi elevate (superiori a 100 mg) ripetute di sieralbumina bovina inducevano i., dosi intermedie (1-100 mg) inducevano immunità e, cosa più sorprendente, dosi basse (10-40 µg) inducevano anch'esse tolleranza. Questa risposta bifasica all'antigene, nella quale dosi sia elevate che basse inducevano i. mentre dosi intermedie erano immunogene, fu in seguito confermata per altri antigeni e fece avanzare l'ipotesi che potrebbero essere in gioco due differenti meccanismi o siti di induzione dell'i., dei quali l'uno funzionante alle dosi elevate, l'altro alle dosi basse di antigene.

Poiché l'esito di qualsiasi introduzione di antigene rappresenta, come già detto, un equilibrio statistico tra l'immunizzazione e l'induzione dell'i., i trattamenti che tendono a deprimere la risposta immunitaria, se applicati contemporaneamente agli antigeni, rivelano la capacità tollerogena di questi ultimi. Fattori quali l'irradiazione totale del corpo con raggi X, il drenaggio dei linfociti o la somministrazione di siero antilinfocitario (v. ANTILINFOCITARIO SIERO), i quali, se applicati prima dell'inoculazione di un antigene, determinano una depressione generalizzata non specifica della capacità di risposta immunitaria, sono spesso seguiti, dopo che l'animale si è ripreso dagli effetti immunosoppressivi generali del trattamento, da una tolleranza più specifica verso l'antigene. Si pensa che ciò sia dovuto all'eliminazione delle cellule capaci di rispondere alla proprietà immunogena dell'antigene, lasciando che la sua capacità tollerogena agisca liberamente su altre cellule. L'equilibrio non è alterato, ma il risultato netto è più evidente per via dell'eliminazione delle cellule antigenoreattive.

Un metodo ancora più efficace di potenziare l'induzione dell'i. mediante soppressione di una concomitante risposta immunitaria è quello del trattamento con una serie di antimetaboliti. Si ritiene che sostanze, quale ad es. la 6-mercaptapurina, somministrate contemporaneamente all'antigene agiscano come un « cavallo di Troia » sulle cellule stimulate dall'antigene a proliferare: durante la moltiplicazione cellulare esse sono incorporate nel DNA e nell'RNA neoformati, portando così alla distruzione o soppressione delle cellule nelle quali sono penetrate. L'i. indotta da queste sostanze è molto più specifica perché dipende in larga misura dall'attivazione di cellule immunocompetenti da parte dell'antigene. Le cellule non stimulate dall'antigene alla moltiplicazione sono relativamente non colpite e possono in seguito essere indotte ad una risposta normale mediante la somministrazione di un antigene adatto in assenza dell'antimetabolita.

Mentre era noto da qualche tempo che la tolleranza era una proprietà delle cellule piuttosto che una condizione del mezzo interno dell'animale, una comprensione della sua base cellulare doveva venire solo dalle recenti scoperte concernenti l'interazione, nella produzione di

anticorpi, tra linfociti timodipendenti (cellule T) e linfociti derivati dal midollo osseo (equivalenti borsali, cellule B). In termini generali è ora provato che dopo un qualche tipo di modificazione dell'antigene da parte di un macrofago, è necessaria un'interazione cooperativa tra le cellule T e B prima che la cellula B si differenzi e produca attivamente anticorpi come plasmacellula. Il macrofago fu eliminato rapidamente come sede di induzione dell'i. dopo la dimostrazione che i macrofagi prelevati da un animale tollerante funzionavano perfettamente bene nella produzione di anticorpi. Rimase controverso per un certo tempo se fosse la cellula B o la cellula T ad essere responsabile dell'induzione della tolleranza; alcuni ricercatori erano in favore dell'una, altri dell'altra e altri ancora di entrambe. La risoluzione definitiva di questo punto portò ulteriore luce sui problemi relativi alla cinetica dell'induzione della tolleranza. Nei primi studi sulla base cellulare dell'induzione dell'i. si era utilizzato il trasferimento passivo di cellule spleniche da un animale trattato con l'antigene in vari modi in un ricevente letalmente irradiato. Questi esperimenti indicavano che le cellule dovevano venire in contatto con l'antigene nell'animale donatore per ca. 5 giorni perché si instaurasse la tolleranza completa nel ricevente. Secondo altri studi, invece, era necessario un periodo molto più breve, inferiore ad 1 giorno.

In uno studio ora classico sulla cinetica di induzione della tolleranza, Weigle e coll. usarono una tecnica nella quale animali letalmente irradiati erano restaurati nella loro competenza immunologica mediante infusione di cellule prelevate dal timo e dal midollo osseo. Entrambi i tipi di cellule erano necessari per restaurare completamente la capacità del topo irradiato a produrre anticorpi. Tuttavia, se le cellule o di timo o di midollo osseo erano prelevate da un donatore reso tollerante mediante una precedente inoculazione di antigene, anche il ricevente era analogamente tollerante. Se ne concluse che con antigeni che necessitano la cooperazione di linfociti T e di linfociti B per la produzione di anticorpi, l'induzione della tolleranza in uno o nell'altro tipo cellulare porta alla perdita della capacità di risposta immunitaria.

Successivamente gli stessi AA., prelevando cellule di timo o di midollo osseo a intervalli dopo il trattamento con antigene, dimostrarono una notevole differenza nella cinetica dell'induzione della tolleranza in questi due tipi di cellule: le cellule timiche divenivano tolleranti entro 1 giorno dopo il contatto con l'antigene e rimanevano tolleranti per più di 4 mesi, mentre le cellule di midollo osseo richiedevano più di 7 giorni per divenire non rispondenti e ritornavano alla reattività normale dopo 7 settimane. Si ritiene che ciò rifletta il più rapido ricambio delle cellule B a paragone delle cellule T.

Tra questi due tipi di cellule fu osservata un'altra differenza relativa alla dose di antigene necessaria per indurre la tolleranza: per le cellule T bastavano dosi basse, mentre per le cellule B ne serviva molto di più.

Tenuto conto di tutto ciò, diveniva chiaro il motivo dei dati così contrastanti ottenuti dai diversi ricercatori. Se si usano dosi basse di antigene e si esaminano le cellule entro una settimana, è probabile che siano tolleranti solo le cellule T, mentre con dosi maggiori di antigene e intervalli di tempo più lunghi si dovrebbe indurre la tolleranza in entrambe le popolazioni. Con intervalli ancora più lunghi si avrà perdita della tolleranza nella popolazione delle cellule B. Quindi, variazioni nella dose di antigene aggiunte a differenze nei tempi di prelievo delle cellule sono in grado di provocare la varietà di fenomeni precedentemente osservati.

Questo modello di differenze cinetiche nell'induzione dell'i. serve anche a spiegare numerose osservazioni in precedenza poco chiare riguardo all'abrogazione dell'i. In generale, la durata e l'intensità della tolleranza aumentano con la dose di antigene e ciò è dovuto verosimilmente sia all'induzione della tolleranza in entrambe le popolazioni di cellule T e di cellule B che alla persistenza dell'antigene che risulta sufficiente a rendere tolleranti cellule neoformate. Tuttavia, quando si usano, per indurre la tolleranza, dosi basse di antigene o quando si lasciano passare lunghi intervalli di tempo dopo la somministrazione dell'antigene, lo stato di tolleranza può spesso essere interrotto da operazioni quali l'inoculazione di antigeni a reattività crociata o di antigeni modificati mediante coniugazione con apteni. Si pensa attualmente che ciò sia dovuto all'esistenza di una popolazione di cellule T tolleranti ma di cellule B completamente rispondenti. In assenza di una popolazione di cellule T capaci di reagire all'antigene immunizzante, non è possibile nessuna cooperazione con le cellule B per la produzione di anticorpi; ma introducendo nuovi determinanti antigenici con i quali può reagire una differente popolazione di cellule T, si rende possibile la cooperazione con le cellule B specifiche per l'antigene. Questi nuovi determinanti sono forniti appunto da un antigene a reattività crociata o chimicamente modificato. È stato anche proposto che analogamente la tolleranza ad alcuni autoantigeni quale la tireoglobulina sia dovuta all'esistenza di cellule T rese tolleranti dal contatto con una concentrazione bassa e continua di antigene in circolo. Tale tolleranza può essere abrogata da una tireoglobulina modificata o a reattività crociata, che impegna una nuova popolazione di cellule T a stimolare cellule B non tolleranti, con esito in una risposta autoimmune causa di patologia tiroidea (v. anche: AUTOALLERGIA; AUTOANTICORPI; MALATTIE AUTOIMMUNI).

Un'altra maniera di superare lo stato tollerante dovuto a mancanza di una popolazione di cellule T rispondenti è quella di somministrare, insieme all'antigene, endotossina batterica. Questa sostanza ha la capacità di stimolare direttamente le cellule B, fornendo così, insieme all'antigene, uno stimolo sufficiente per sopprimere al deficit di cellule T e portare alla produzione di anticorpi.

Dopo la sicura spiegazione della base cellulare della tolleranza, il problema più pressante per gli immunologi è di costruire un modello molecolare capace di spiegare come l'antigene possa fornire un segnale per stimolare (→ immunità) o deprimere (→ tolleranza) le cellule. Un contributo in tal senso viene dalle recenti scoperte concernenti il comportamento delle molecole di recettori sulla superficie delle cellule linfoidi immunologicamente competenti. Brevemente, si sa ora che le cellule, per lo meno nella serie B, hanno sulla loro superficie un campione rappresentativo dell'immunoglobulina che sono destinate a produrre come plasmacellule mature. Questi recettori immunoglobulinici sono specifici in quanto tutti quelli situati sulla superficie di una data cellula possono reagire solamente con un determinante antigenico. È la reazione di questi recettori con il determinante antigenico specifico ad essere responsabile della stimolazione della cellula alla differenziazione ed alla moltiplicazione per dare origine a un clone di cellule che produce l'anticorpo specifico corrispondente. Verosimilmente è anche la reazione di questi recettori con i determinanti antigenici a rendere la cellula immunologicamente non rispondente. Si tratta di stabilire come un antigene possa dare alla cellula un segnale che può essere interpretato o come l'avvio o come la soppressione di una risposta immunitaria.

Un importante approccio a questo problema è stato fatto utilizzando sistemi *in vitro*, nei quali concentrazioni note di antigene possono essere fatte reagire con quantità costanti di cellule in condizioni standard. Questa tecnica fornisce un ambiente antigenico uniforme che consente di studiare la cinetica della reazione dei recettori della membrana cellulare con i determinanti antigenici.

Uno studio del genere ha utilizzato lo stesso antigene flagellare polimerico già descritto, il quale è capace di stimolare direttamente le cellule B senza l'intervento della cooperazione di una cellula T e quindi semplifica lo studio di ciò che distingue uno stimolo immunogeno da uno stimolo tollerogeno, concentrando l'attenzione direttamente sulla cellula B interessata. Aggiungendo quantità crescenti di polimero a colture di cellule spleniche, Diener e coll. dimostrarono che vi era una dose ottimale (ca. 20 ng) per la produzione di anticorpi, mentre dosi più grandi (2 µg) davano uno stato di assenza di risposta simile sotto ogni aspetto alla tolleranza ad alta dose osservata *in vivo*. Tuttavia quando questi studi furono ripetuti con la flagellina monomerica e il frammento A, si dimostrò che il monomero era notevolmente meno efficace e il frammento A totalmente inefficace nell'indurre la tolleranza *in vitro*. Ciò era in aperto contrasto con i dati *in vivo* che convalidavano il dogma stabilito dell'esistenza di una relazione inversa tra il potere tollerogeno e quello immunogeno di un antigene. Da questi risultati furono tratte due nuove importanti conclusioni: a) l'induzione della tolleranza *in vivo* ad un immunogeno debole quale il frammento A richiede un meccanismo di mediazione non disponibile *in vitro*; b) la tolleranza a bassa dose *in vivo* deve dipendere da fattori diversi dall'interazione diretta tra recettori di cellule immunocompetenti e determinanti antigenici.

Per dimostrare che questi risultati *in vitro* non erano attribuibili a qualche proprietà peculiare intrinseca della molecola della flagellina, studi sostanzialmente analoghi furono fatti usando proteine dinitrofenilate (DNP-proteine) e misurando la risposta anticorpale verso l'aptene DNP. Di nuovo si trovò che soltanto la DNP-flagellina polimerica era tollerogena *in vitro*, mentre non lo erano la DNP-sieroalbumina bovina, la DNP-gammaglobulina umana o la DNP-flagellina monomerica, anche ad elevate concentrazioni.

I dati sperimentali indicano decisamente che l'antigene polimerico si attacca alla superficie cellulare mediante combinazione di numerosi recettori immunoglobulinici con determinanti antigenici ripetuti. Per la flagellina polimerica la dose di antigene sembra essere il solo fattore che determina l'esito in immunità o tolleranza; più antigene si lega alla cellula, più è probabile che essa sia resa tollerante.

Tuttavia, la dose di antigene da sola non può essere il fattore esclusivo in causa in tutti i casi di induzione dell'i., poiché è verosimile che gli stessi livelli o livelli più elevati possano essere raggiunti con antigeni monomerici che non inducono i. Una spiegazione possibile fu trovata in altri studi *in vitro* nei quali le cellule immunocompetenti erano esposte a miscele di antigene ed anticorpo. Usando una concentrazione immunogena di polimero e variando la quantità di anticorpo aggiunto, si trovò che vi era una zona di rapporto di concentrazione antigene-anticorpo che mediava la tolleranza, mentre se l'anticorpo era scarso o in eccesso le cellule non diventavano tolleranti. Si potevano quindi evidenziare due azioni dell'anticorpo: a livelli ottimali esso si combinava con l'antigene rendendo le cellule completamente tolleranti, mentre a livelli più elevati inibiva la capacità

dell'antigene a immunizzare le cellule, lasciando però queste integre, cosicché in seguito, quando si aggiungeva ancora antigene, si aveva una risposta immunitaria.

Altre due osservazioni contribuirono alla formulazione di un'ipotesi per l'induzione dell'i. La prima fu che era necessario dell'anticorpo bivalente per indurre la tolleranza *in vitro* con l'antigene. Infatti il frammento monovalente Fab dell'anticorpo, se dato in concentrazioni abbastanza elevate insieme con l'antigene, poteva inibire una risposta immunitaria, ma non portava ad uno stato permanente di incapacità di risposta, mentre il frammento bivalente F(ab)₂, privo della porzione Fc, se dato insieme con l'antigene era capace di indurre tolleranza *in vitro*; quindi la multivalenza era il requisito fondamentale.

Infine, il paradosso tra il comportamento *in vivo* e quello *in vitro* del frammento A nell'induzione della tolleranza fu chiaramente risolto quando si trovò che l'aggiunta di anticorpo *in vitro* faceva diventare il frammento A tollerogeno.

L'ipotesi di lavoro adottata per spiegare tutte queste osservazioni affermava che la tolleranza era dovuta alla formazione di un reticolo che univa tra loro numerose molecole di recettore sulla superficie di una cellula immunocompetente, portando alla immobilizzazione della membrana cellulare fluida (cosiddetto stato *frozen*). Ciò è meglio realizzato da una grande quantità di antigene polimerico con determinanti che si ripetono. Antigeni più piccoli o monomerici sono capaci di legarsi ai recettori ma incapaci di legare questi tra loro per formare grandi reticoli. Tuttavia l'aggiunta di anticorpo specifico bivalente è in grado di formare il reticolo collegando tra loro gli antigeni già attaccati alle molecole di recettori di superficie. In condizioni *in vitro*, antigeni scarsamente immunogeni come il frammento A non sono in grado di indurre anticorpo sufficiente a fornire questi legami multipli e sono quindi tollerogeni solo *in vivo*. Ciò si applica anche a molti antigeni proteici semplici quali le sieroproteine, la cui capacità ad indurre tolleranza *in vivo* non è uguagliata da un'analoga capacità *in vitro*. Ora in almeno due casi è stata confermata la capacità di questi antigeni a indurre tolleranza *in vitro* dopo l'aggiunta di anticorpo.

Un ovvio quesito che si pone è se la tolleranza indotta con questo meccanismo è uno stato reversibile mediante rimozione dell'antigene legato alle cellule. Diversi esperimenti indicano che per un periodo di tempo limitato dopo il contatto con l'antigene (ca. 16 h) questo stato è reversibile mediante trattamento con tripsina, ma che dopo 3 giorni le cellule sono sostanzialmente tolleranti in maniera irreversibile perché o bloccate permanentemente o morte.

La difficoltà di generalizzare i risultati ottenuti con un solo antigene fu messa in evidenza da Howard in studi con altri due antigeni polimerici timoindipendenti, il polisaccaride di pneumococco tipo III (S III) e il levano. Se si somministravano ai topi dosi elevate di questi antigeni, si potevano osservare tre tipi di risposta. Dapprima vi era una produzione transitoria di anticorpi, seguita da un periodo in cui non si potevano rivelare né anticorpi né cellule formanti anticorpi. Se durante questo periodo si trasferivano passivamente cellule spleniche lavate in riceventi letalmente irradiati, negli animali trattati con S III si aveva una rapida formazione di anticorpi, che mancava invece in quelli trattati con levano. Sembrava dunque che un antigene polimerico (S III) determinasse un'inattivazione reversibile delle cellule B, forse mediante reazione con complessi antigene-anticorpo,

mentre l'altro (il levano) causava un'eliminazione irreversibile di un clone di cellule B specifiche. In certe condizioni si poteva osservare un terzo stadio in cui erano presenti cellule che producevano anticorpi ma non si trovava anticorpo circolante; ciò corrispondeva a quello che gli AA. anglosassoni definiscono *treadmill effect* e che potremmo indicare come effetto di neutralizzazione, nel quale l'anticorpo circolante viene continuamente neutralizzato da un eccesso di antigene persistente.

Mentre l'ipotesi su descritta offre un meccanismo ragionevolmente soddisfacente per l'interpretazione della tolleranza a livello di cellula B, purtroppo non è ancora disponibile un analogo modello per spiegare la tolleranza della cellula T. La dimostrazione di recettori antigenospecifici sulla superficie delle cellule B è inequivocabile, mentre la prova della loro presenza sulla superficie delle cellule T è piuttosto indiretta. Ma, se pure non si dispone di un meccanismo molecolare per l'inattivazione antigenica delle cellule T, è chiaro che tali cellule reagiscono specificamente con l'antigene che induce una risposta specifica quale il rigetto del trapianto o di tumori, e che esse possono altresì sviluppare una tolleranza specifica riguardo a questi stessi antigeni. Il problema è di sapere come.

Nei primi lavori sulla tolleranza agli antigeni del trapianto provocata mediante inoculazione di cellule linfoidi in topi in epoca fetale o neonatale, fu trovato che tale tolleranza poteva essere abrogata mediante inoculazione di cellule linfoidi singeniche normali o presensibilizzate. Questo reperto era a favore di un meccanismo che implicava un deficit centrale della capacità di risposta immunitaria nell'ospite tollerante, poiché qualsiasi tipo di blocco periferico avrebbe ugualmente soppresso nel ricevente le cellule del donatore inoculate.

Quando, tuttavia, sono divenute disponibili tecniche più nuove e più efficaci per misurare la reattività dei linfociti, queste idee si sono dovute modificare. Anzitutto è stato trovato che in alcuni sistemi la risposta negli animali tolleranti non viene ripristinata dall'inoculazione di linfociti singenici normali né immuni, e anzi i linfociti di animali tolleranti sono in grado di sopprimere la capacità di risposta di linfociti normali, quando questi siano inoculati contemporaneamente a quelli tolleranti in riceventi irradiati. Questo effetto è stato designato con il termine *tolleranza infettiva* o *contagiosa* e spiegato ammettendo lo sviluppo, nel donatore, di cellule T attivate capaci di impedire il funzionamento delle cellule T normali.

In secondo luogo, è stata messa in evidenza la partecipazione, nella tolleranza agli antigeni allogenici, di fattori bloccanti nel siero. Voisin fu in effetti il primo a proporre che la tolleranza agli antigeni del trapianto poteva rappresentare un equilibrio tra una risposta immunitaria da lui detta « reazione di rigetto » ed una soppressione indicata come « reazione di facilitazione ». Egli attribuiva quest'ultima alla produzione di anticorpi che avevano la capacità di reagire con gli antigeni del trapianto e proteggere le cellule dall'attacco di linfociti citotossici, condizione simile al « potenziamento » (*enhancement* degli AA. anglosassoni) osservato in certe circostanze nell'immunità ai tumori. In seguito, gli Hellström riesaminarono la reattività di topi resi tolleranti mediante l'inoculazione neonatale di cellule spleniche del donatore e trovarono che i linfociti prelevati dalla milza di riceventi apparentemente tolleranti potevano manifestare un'azione citotossica su cellule bersaglio del donatore *in vitro*. Inoltre, questa risposta immunitaria dei linfociti poteva essere bloccata da un fattore presente

nel siero di questi stessi animali tolleranti. In questo caso, quindi, sembrava che la tolleranza fosse una condizione nella quale la presenza di linfociti immuni è equilibrata da un fattore bloccante presente nel siero. Studi più recenti indicano che questo fattore bloccante è un complesso antigene-anticorpo, e forniscono così un'analogia con il meccanismo proposto per la tolleranza della cellula B, meccanismo basato su un reticolo indotto da antigene-anticorpo che unisce molti recettori di membrana; sarebbe attraente ammettere un meccanismo analogo per la tolleranza della cellula T.

Esistono tuttavia molti altri studi che mostrano che in altre condizioni sperimentali l'induzione della tolleranza agli antigeni dell'istocompatibilità porta all'eliminazione completa di qualsiasi linfocita reattivo rivelabile. Si è dunque portati a concludere che riguardo allo stato di incapacità di risposta nelle cellule T possono esistere almeno due condizioni. Nella prima, l'incapacità di rispondere dell'animale è dovuta ad un equilibrio tra la produzione di linfociti immuni e la presenza nel siero di un fattore bloccante. Nella seconda, una tolleranza totale viene indotta con un meccanismo ignoto che sfocia in una delezione clonale di linfociti reattivi. Vi è qualche indizio che si possa trattare di differenze quantitative, in quanto con dosi più elevate di cellule tollerogene e stati persistenti di chimerismo, si induce uno stato di tolleranza totale, mentre con dosi inferiori si può ottenere lo stato di equilibrio di incapacità di risposta. Ciò potrebbe dunque paragonarsi alla tolleranza ad alta e a bassa dose delle cellule B, nelle quali la seconda è favorita dalla presenza di anticorpo.

In sintesi, ciò che sembra completamente chiaro al momento è che diversi meccanismi possono essere responsabili dello stato di non reattività immunologica. Alcuni sono assolutamente irreversibili e diretti verso le cellule T o B o verso entrambe. Altri sono reversibili e consistono in un equilibrio precario tra produzione di cellule T immuni e un fattore bloccante che impedisce a queste cellule T di attaccare le cellule bersaglio. A livello molecolare tutti questi meccanismi hanno in comune la reazione dell'antigene con molecole specifiche di recettori sulla superficie di linfociti T e B. L'esatta configurazione della reazione che porta a uno stato di immunità o di tolleranza non è ancora nota, benché siano state fatte alcune ipotesi ragionevoli. Ancora una volta comunque vediamo che la natura non ha fatto affidamento su un solo meccanismo per mantenere la propria integrità biologica, ma ha piuttosto messo in opera una molteplicità di meccanismi di controllo interdipendenti destinati ad assicurare la buona regolazione della risposta immunitaria necessaria per la sopravvivenza in un ambiente ostile.

V. anche: IMMUNITÀ (VII, 449).

Bibliografia

- Billingham R. E., Brent L., Medawar P. B., *Nature*, 1953, 192, 603.
 Diener E., Feldmann M., *Transplant. Rev.*, 1972, 8, 76.
 Dresser D. W., *Br. Med. Bull.*, 1976, 32, 99.
 Dresser D. W., Mitchison N. A., *Adv. Immunol.*, 1968, 8, 129.
 Feldman J. D., *Adv. Immunol.*, 1972, 15, 167.
 Feldmann M., Nossal G. J. V., *Transplant. Rev.*, 1972, 13, 3.
 Gershon R. K., Kondo K., *Immunology*, 1971, 21, 903.
 Hellström K. E., Hellström J., *Adv. Immunol.*, 1974, 18, 209.
 Herzenberg L. A., et al., *J. Exp. Med.*, 1973, 137, 1311.
 Howard J. G., Mitchison N. A., *Prog. Allergy*, 1975, 18, 43.
 Leskowitz S., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1967, 21, 157.
 McCullagh P. J., *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1970, 48, 369.
 Owen H. D., *Science*, 1945, 102, 400.
 Weigle W. O., *Adv. Immunol.*, 1973, 16, 61.
 Weigle W. O. et al., *Transplant. Rev.*, 1972, 8, 3.

SIDNEY LESKOWITZ

IMPETIGINE

F. impétigo. - i. impetigo. - T. Impetigo. - s. impérigo.

SOMMARIO

Definizione (col. 1683). - **Etiologia** (col. 1683): *Impetigine di Tilbury-Fox. - Impetigine di Bockhart. - Sintomatologia* (col. 1684): *Impetigine di Tilbury-Fox. - Impetigine di Bockhart. - Diagnosi* (col. 1685). - **Terapia** (col. 1686).

Definizione

L'impetigine appartiene al vasto gruppo delle piodermiti, dermatosi a carattere pustoloso, provocate dall'impianto di germi piogeni sulla cute. Possiamo infatti definire l'i. come una piodermite superficiale e, più precisamente, un'affezione caratterizzata da pustole o da bolle purulente, inoculabili e autoinoculabili, che insorgono rapidamente su cute sana, si disseccano in croste giallastre, sotto le quali l'epidermide è erosa superficialmente, e quindi guariscono senza lasciare cicatrici.

Etiologia

I dati sulla batteriologia della i. sono confusi e spesso contraddittori. Ampie generalizzazioni si sono basate su risultati di una singola epidemia, mentre, nei fatti, la presenza relativa di stafilococchi e di streptococchi varia grandemente. L'i. stafilococcica pura è relativamente frequente in tutto il mondo e spesso dà luogo a vaste epidemie. Nei paesi temperati l'i. streptococcica pura è meno comune delle infezioni miste. Nei tropici l'i. cronica è spesso esclusivamente streptococcica. In questi casi lo stafilococco viene considerato come un colonizzatore secondario, ma l'associazione può essere sinergica e le prove disponibili indicano che ambedue i microrganismi possono essere l'invasore primario. Studi recenti hanno dimostrato che alcuni ceppi di stafilococco e di streptococco sono più frequentemente associati all'impetigine di altri, mentre gli stessi ceppi sono raramente associati a lesioni cutanee di altro tipo. Gli stafilococchi che causano l'i. possono differire da quelli che provocano lesioni profonde per la mancanza di una lipasi. Lo stafilococco aureo fagotipo 71 e altri del gruppo II, talora del III, predominano in alcune infezioni, e il fagotipo 80/81 in altre. Lo stesso tipo è usualmente isolato dal naso dei pazienti, ma non è noto quale sia la sede della prima invasione. Molti degli streptococchi isolati da i. sono dei tipi speciali; la maggior parte sono β -emolitici del gruppo A. Tipi 3/13, 12, 8, 49 e 57 (alcuni dei quali sono nefritogeni) sono spesso implicati. L'i. da streptococco, nei bambini, può essere seguita da una glomerulonefrite acuta. Per la febbre reumatica, invece, non è stato mai provato che questa rappresenti una sequela dell'i.

La classica suddivisione dell'i. in due principali forme cliniche (impetigine di Tilbury-Fox e impetigine di Bockhart), sebbene non vi sia una costante correlazione tra caratteri delle lesioni e risultati dell'analisi batteriologica, va mantenuta per il fatto che le due forme differiscono per la loro epidemiologia oltre che per l'aspetto clinico.

Impetigine di Tilbury-Fox (Sin.: *impetigine streptococcica, impetigine volgare, impetigine contagiosa della faccia*)

È un'infezione streptococcica o mista. Si riscontra principalmente fra gli scolari di 5-7 anni, senza preferenza per il sesso. In Europa l'incidenza massima si osserva in agosto e settembre, con un secondo picco di incidenza all'inizio della primavera. Tra gli adulti la malattia pre-

domina nel sesso maschile, con possibili epidemie nelle caserme o in comunità similari. Sebbene la scarsa igiene o malattie cutanee preesistenti, specie la pediculosi, possano predisporre all'infezione, molti casi sopravvengono in soggetti che curano l'igiene e che sono sani. L'i. è molto contagiosa nel corso di alcune epidemie, meno in altri casi.

Impetigine di Bockhart (Sin.: *impetigine stafilococcica, impetigine ostiofollicolare acuta, impetigine bollosa*)

Generalmente è un'infezione stafilococcica pura a sede ostiofollicolare ed è la forma più frequente in Europa. È la sola forma che si osservi nei neonati durante le prime settimane di vita, nelle quali assume un aspetto particolare a causa delle caratteristiche strutturali e funzionali della cute in età neonatale (v. PENFIGO DEI NEONATI).

L'i. bollosa si osserva in tutte le età. L'incidenza massima si riscontra in estate. Piccole epidemie possono colpire singole famiglie o piccoli gruppi. Epidemie più vaste si possono osservare occasionalmente in comunità maggiori, ma più spesso i casi sono sporadici. Abrasioni minime o altre lesioni cutanee possono predisporre all'infezione se il paziente o persone del suo ambiente sono portatori di un ceppo appropriato di stafilococco. Da una decina di anni viene segnalato un aumento dei casi di i. bollosa tra i membri del personale ospedaliero.

Sintomatologia

Impetigine di Tilbury-Fox

Questa forma comincia in genere con una vescicola di grossezza variabile da quella di un grano di canapa a quella di una lenticchia, ripiena di un liquido sieroso limpido, che ben presto s'intorbidisce e si fa sieropurulento. Il tetto della vescicola, inizialmente teso, in seguito si affloscia e, essendo assai esile, facilmente si rompe, dando luogo a fuoriuscita del liquido, che si rapprende in una crosta di aspetto sieroso, di colore giallo-ambra, trasparente, o, se la rottura avviene più tardivamente, di colore giallo-sporco, simile al miele: si parla infatti, in questo caso, di croste mieliceriche. Alla formazione delle croste si può giungere anche senza rottura del tetto, per disseccamento, cioè, del contenuto. Questi elementi vescicolosi che talora possono assumere dimensioni cospicue, tanto che si parla allora di i. bollosa, insorgono su cute lievemente eritematosa e sono circondati da un tenue alone infiammatorio. Non di rado, attorno a un elemento crostoso, insorgono nuove vescicole dando così luogo a croste assai estese e a margini policiclici.



Fig. 1. Focolai di i. disseminata. Bambino di 4 anni e mezzo. (Da Von Helmut Moll, «Quadri clinici pediatrici», 1975, Ed. Ambrosiana, Milano).

Fig. 2. I. contagiosa da stafilococco patogeno secondaria a grave polmonite. Bambina di 2 anni e 5 mesi. (Da Von Helmut Moll, «Quadri clinici pediatrici», 1975, Ed. Ambrosiana, Milano).



L'eruzione, assai frequente nei bambini, nei quali colpisce con predilezione la faccia (fig. 1), inizia con uno o con pochi elementi pustolosi che in breve, per autoinnesto, si moltiplicano, distribuendosi con facilità nelle zone scoperte. Può diffondersi, però, per innesti accidentali, anche alle parti coperte. Ogni singolo elemento pustoloso evolve in 4-8 giorni; residua in genere una chiazza rosea o iperpigmentata che scompare col tempo. In assenza di una terapia opportuna la dermatosi può protrarsi per settimane e mesi dando luogo anche a risentimenti linfatici regionali e a movimento febbrile.

Impetigine di Bockhart

È caratterizzata da elementi pustolosi che, fin dal loro insorgere, contengono un pus giallo-verdastro, denso, cremoso. Queste pustole, le cui dimensioni variano da quelle di un chicco di miglio a quelle di una lenticchia, pur essendo superficiali, sono resistenti in virtù del loro contenuto e formano un rilievo cupoliforme che spesso è situato a livello di un ostio follicolare e che, in tal caso, è centrato da un pelo. Sono sempre circondate da un alone eritematoso. In seguito a rottura, o per essiccaimento, si ha la formazione di croste opache, giallo-verdastre, alla cui caduta la cute ripara rapidamente senza esiti cicatriziali. La dermatosi, che al pari della forma streptococcica si diffonde per autoinnesto, non ha predilezioni di età o di sede. Spesso il punto di partenza è costituito da una ferita suppurata, da un foruncolo o da un seno fistoloso, talvolta da una polmonite stafilococcica (fig. 2). Qualsiasi causa che leda l'integrità dello strato corneo (traumatismi, grattamento, irritazioni chimiche, etc.) può favorirne l'insorgenza.

Diagnosi

In generale è facile. La presenza contemporanea di elementi crostosi e di pustole in atto, con i loro caratteri di superficialità, di asimmetria e di facile autoinoculazione, orientano senza difficoltà verso la diagnosi. Il rilievo della morfologia dei singoli elementi permette anche la precisazione clinica di forma stafilo- o streptococcica.

Più difficile può apparire talora la diagnosi differenziale tra forme primitive e forme secondarie ad altre dermatosi, parecchie delle quali, come è noto, possono presentare complicazioni piogeniche, possono cioè «impetiginizzarsi» o, con termine più comprensivo, piodermizzarsi. In generale, però, queste dermatosi, anche se clinicamente non molto evidenti, si lasciano facilmente sospettare per le sedi speciali che l'eruzione

occupa. Così un'eruzione pustolosa al capo farà sospettare una pediculosi; ai polsi e alle regioni interdigitali, una scabbia; nelle zone estensorie, una prurigine; in quelle flessorie, un eczema, etc. Basterà questo sospetto per ricercare tutti i dati atti a mettere in evidenza la dermatosi che fa da substrato.

Terapia

La terapia locale, se oculatamente condotta, è sufficiente ad avere ragione in breve del processo morboso: scoperciate le pustole integre occorre allontanare gli elementi crostosi, facilitandone, se necessario, il distacco con impacchi di soluzioni antisettiche o con l'uso di vaselina salicilica (2-3%). Dopo di che si provvederà ad una medicazione con paste o pomate contenenti sostanze antisettiche (ad es. ossido giallo di mercurio), o antibiotici (ad es. ac. fusidico).

La somministrazione di antibiotici per via sistemica, parentale o orale, è comunque necessaria e dà migliori risultati rispetto al trattamento con antibiotici per via topica, che deve essere per quanto possibile evitato. La penicillina è indicata in entrambe le forme di i.; buoni risultati si ottengono con l'eritromicina che deve essere somministrata qualora ci si trovi di fronte a pazienti allergici alla penicillina; qualora si tratti di i. stafilococcica non sensibile alle comuni penicilline, occorre somministrare una penicillina penicillinasi-resistente, cioè la cloxacillina, oppure la eritromicina.

Bibliografia

- Demis D.J., Crounse R.G., et al., *Clinical Dermatology*, III sect. 16, 1975, Harper & Row, New York.
Maibach H.I., Hildick Smith G., *Skin Bacteria and Their Role in Infection*, 1965, McGraw-Hill, New York.
Marples M.J., *The Ecology of the Human Skin*, 1965, Thomas, Springfield.
Monacelli M., Nazzaro P., *Dermatologia e venereologia*, 1967, Vallardi, Milano.
Noble W.C., Somerville D.A., *Microbiology of Human Skin*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G., *Textbook of Dermatology*, 1972, Blackwell, Oxford.

PIETRO CERUTTI

IMPETIGINE BOLLOSA DEI NEONATI: V. PENFIGO DEI NEONATI.

IMPETIGO HERPETIFORMIS: V. PUSTOLosi ASETTICHE.

IMPLANTOLOGIA DENTALE

F. *implantologie dentale*. - I. *dental implantology*. - T. *Zahnimplantologie*. - S. *implantologia dental*.

SOMMARIO

Generalità (col. 1686). - **Cenni storici** (col. 1687). - **Classificazione** (col. 1687). - **Procedimenti operatori** (col. 1687): *Impianti luxtaossei*. - *Impianti endossei*. - **Indicazioni e controindicazioni** (col. 1689). - **Considerazioni prognostiche** (col. 1691).

Generalità

L'implantologia dentaria comprende gli impianti alloplastici e gli impianti biologici.

Gli *impianti alloplastici* sono manufatti di varia forma e dimensione, realizzati con materiali biocompatibili, che, inseriti in corrispondenza delle aree edentule dei mascellari o della mandibola, fungono da «pilastri artificiali» per l'appoggio e l'ancoraggio della protesi destinata a ripristinare l'integrità anatomofunzionale dell'apparato dentario.

Opportunamente utilizzati, gli impianti alloplastici possono consentire l'applicazione di protesi dentarie fisse in sostituzione di quelle mobili convenzionali, non sempre bene accettate e sopportate.

Gli *impianti biologici* comprendono, invece, il reimpianto dei denti naturali, il trapianto dei denti a completo sviluppo e dei germi dentari (v. TRAPIANTI; REIMPIANTI DENTALI).

Cenni storici

Come primo esempio d'impianto alloplastico si cita un incisivo inferiore, modellato in pietra secca, osservato in un cranio dell'età precolombiana conservato nel museo dell'Università Harvard.

Impianti a foggia di radici dentarie, costruiti in oro (Maggiolo), platino (Lewis), piombo (Harris, Berry), argento (Payne), porcellana (Znamenski), sono stati ideati nell'ottocento per sostituire singoli elementi dentari mancanti. Nel primo novecento sono state suggerite ulteriori soluzioni implantologiche da Greenfield (radici a gabbia), da Leger-Dorez (radici estensibili), da Ehrlicke (radici in avorio), da Nur e Flohr (radici in resina acrilica).

Queste iniziative, coronate in genere da effimeri successi, sono tornate alla ribalta all'inizio degli anni quaranta in seguito all'introduzione, in campo chirurgico e odontoiatrico, dei materiali biocompatibili (leghe al cromo-cobalto, titanio, ticonio, carbonio vetrificato, ceramica, etc.), ben tollerati dai tessuti organici destinati ad ospitarli, in quanto resistenti alla corrosione, non citotossici, elettricamente negativi, non allergizzanti, né cancerogeni.

Ciò ha indotto Dahl, Goldberg-Gerslikoff, Marziani, Formiggini, Scialom, Linkow e numerosi altri studiosi, a progettare nuove strutture implantari che hanno trovato favorevole accoglienza e spronato un sofisticato perfezionismo tecnologico.

Tali innovazioni sono state oggetto di numerosissime ricerche biologiche, istopatologiche e cliniche (ricordiamo in proposito, l'apporto di alcuni AA. italiani: Bandettini, Baratieri, Benagiano, Capozzi, De Michelis, De Risky, Hoffer, Palazzi, Pini, Rusconi, Vernole, Zepponi, Zerosi), che hanno contribuito a sollevare l'implantologia dall'empirismo e, soprattutto, a puntualizzarne le possibilità e i limiti applicativi.

Classificazione

Gli impianti alloplastici, distinti, fondamentalmente, in impianti *iuxtaossei* e impianti *endossei*, si compongono di una porzione intratessutale e di una porzione extratessutale.

Negli impianti *iuxtaossei* la porzione intratessutale (a forma di barre, di griglie, di farfalla) viene posta a diretto contatto con la superficie scheletrica dell'arcata edentula, mentre negli impianti *endossei* la porzione intratessutale (a forma di spirale, di vite piena o cava, di ago, di lama, ad ansa, etc.) viene collocata in una cavità alveolare esistente o in un apposito alloggiamento creato artificialmente nella compagine ossea (fig. 1). Sia negli impianti *iuxtaossei* che in quelli *endossei*, la porzione extratessutale sporge nella cavità orale e funge da « pilastro artificiale » per la ricostruzione protesica.

Procedimenti operatori

Descriviamo alcuni procedimenti operatori per l'applicazione degli impianti alloplastici.

Impianti iuxtaossei

1° tempo: in anestesia loco-regionale, si incide la fibromucosa gengivale in corrispondenza della sommità della cresta ossea residua (estesa a tutta l'arcata edentula, negli impianti totali; limitata all'area edentula, negli impianti parziali) quindi si scollano e si ribaltano i lembi sezionati.

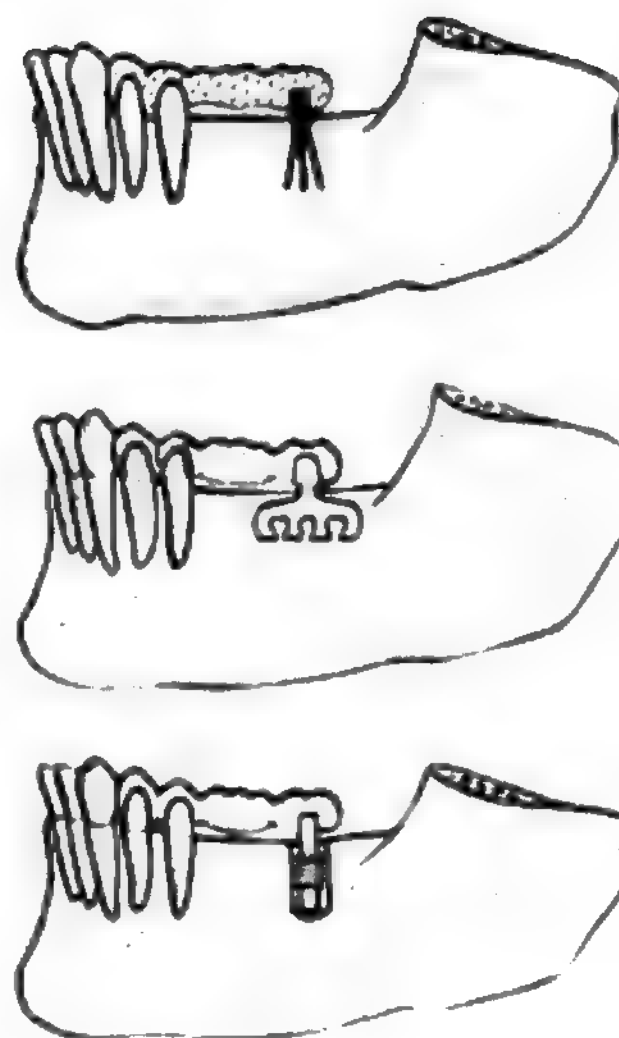


Fig. 1. Disegno schematico di impianti endossei ad ago, a lama, a vite cava.

Denudata la cresta ossea residua, si provvede alla sua regolarizzazione, se è necessario, o alla creazione di solchi di stabilizzazione (impianti *iuxta-endossei*). Successivamente, con particolari cucchiari, si prende l'impronta della superficie ossea con materiali elastici e infine si sutura la ferita operatoria. Sul modello di gesso ricavato dall'impronta, si progetta, si modella e si realizza, con speciali procedimenti di laboratorio, l'impianto in modo che risulti perfettamente aderente al substrato scheletrico destinato ad ospitarlo.

2° tempo: a distanza di una settimana dal primo intervento, si rimuove la sutura, si scolla la fibromucosa gengivale, si applica l'impianto *in situ* e si sutura la ferita operatoria. Dopo ca. 20-30 giorni si procede alla costruzione della protesi dentaria nel rispetto più scrupoloso delle norme che regolano la progettazione e l'esecuzione di tali manufatti (fig. 2).

Impianti endossei

Impianti a lama: previa anestesia locale o regionale si incide, in corrispondenza dell'area edentula destinata ad accogliere la lama, la fibromucosa gengivale lungo la sommità della cresta ossea, si scollano e si divaricano i lembi gengivali sezionati e infine si pratica nell'osso, mediante strumenti rotanti, un solco « a trincea » di estensione e profondità pari a quelle della lama che si deve inserire. La lama, prescelta in base a precisi criteri, viene affondata mediante percussione nel solco creato nell'osso e quindi si sutura la ferita operatoria. A distanza di qualche giorno si procede alla restaurazione protesica (fig. 3).

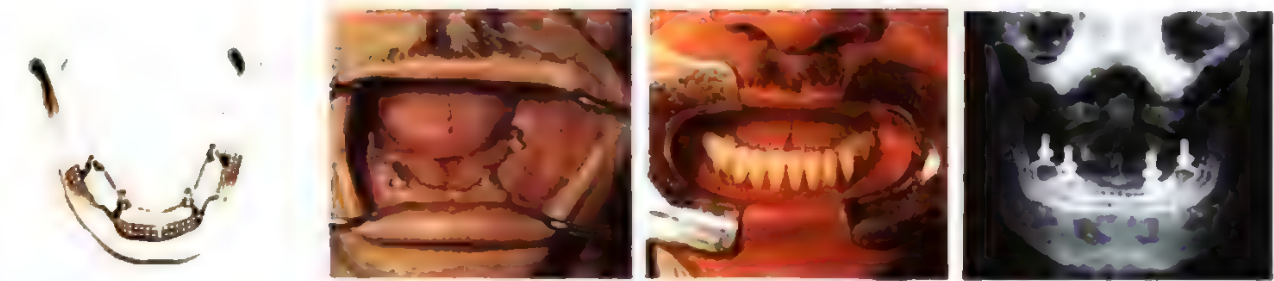


Fig. 2. Edentulismo totale inferiore: restaurazione protesica ancorata ad un impianto iuxtaosseo.

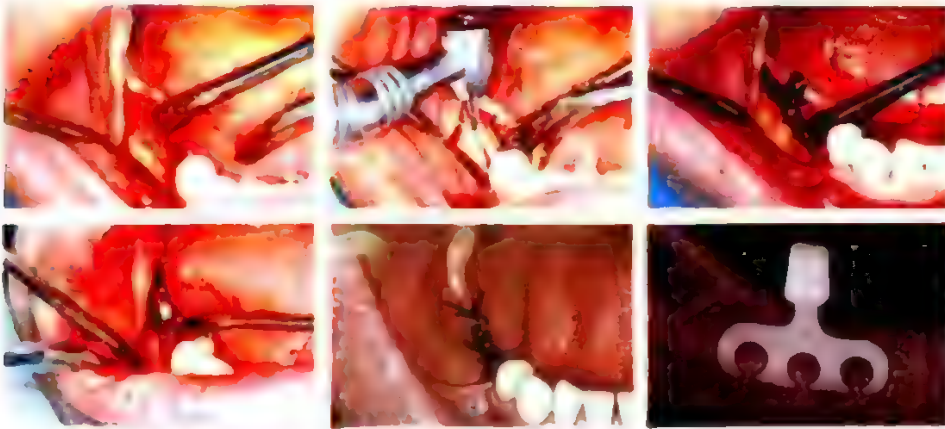


Fig. 3. Edentulismo distale monolaterale inferiore: esempi operatori sull'applicazione di un impianto endosseo a lama e radiogramma di controllo ad intervento ultimato. La restaurazione protesica, in tali evenienze cliniche, viene ancorata ai denti naturali e al « pilastro artificiale ». (Collezione Ciuffini).

Impianti ad ago, a vite, ad ansa, etc.: data la molteplicità dei prototipi è opportuno consultare, per le singole tecniche operatorie, le pubblicazioni specialistiche citate in bibliografia.

Avvenuto il processo di cicatrizzazione e di riparazione conseguente all'atto operativo, tra l'impianto alloplastico e tessuti ospiti (osso-gengiva) s'interpone il cosiddetto connettivo perimplantare che assume caratteristiche di un connettivo a fibre piatte e cellule allungate, mentre l'epitelio gengivale che circonda i « pilastri artificiali », nel punto di emergenza nella cavità orale, si presenta come un epitelio squamoso, stratificato (fig. 4).

Indicazioni e controindicazioni

Sul piano applicativo esistono tuttora, nei confronti degli impianti alloplastici a scopo odontoprotesico, pareri discordi, per cui anche se si riconosce affidabilità a taluni metodi implantologici per risolvere determinate situazioni cliniche, è consigliabile ricorrervi con prudenza.

Gli impianti alloplastici, infatti, hanno caratteristiche di trattamento terapeutico « alternativo verso la cui opzionalità devono convergere sia l'orientamento dell'odontoiatra che quello del paziente » (De Michelis e coll., 1973).

Attualmente l'impiego degli impianti alloplastici trova circostanziate indicazioni nella restaurazione protesica dell'edentulismo distale (mono- e bilaterale) e nella restaurazione dell'edentulismo totale inferiore; incontra limitati consensi nei soggetti che per motivi professionali (cantanti, oratori, suonatori di strumenti a fiato) o per motivi di ordine psichico, dimostrano intolleranza alle protesi mobili convenzionali; mentre ha scarse indicazioni nella sostituzione di singoli elementi dentari.

L'applicazione di un impianto va programmata, come qualsiasi intervento chirurgico, in base ad un attento

bilancio clinico generale e in base ad uno scrupoloso esame odontostomatologico, confortato da accurate indagini radiografiche (panoramiche, stratigrafiche, settoriali con griglie millimetriche) e dall'analisi dei modelli delle arcate dentali, per stabilire, nelle singole evenienze cliniche, il tipo di impianto più conveniente e la sede più idonea nella quale applicarlo.

Le controindicazioni all'applicazione degli impianti sono generali e locali. Le controindicazioni generali riguardano le condizioni di salute del paziente, ossia tutti quegli stati morbosi (diabete, cardiopatie, neoplasie, osteopatie, diatesi emorragiche, tare organiche, etc.) che possono alterare i poteri organici di difesa; quelle locali possono essere di ordine anatomico (estrema atrofia della cresta alveolare residua con superficializzazione del seno mascellare, delle fosse nasali, del canale mandibolare; processi alveolari caratterizzati da abbondante tessuto spongioso; anomalie di spessore della fibromu-

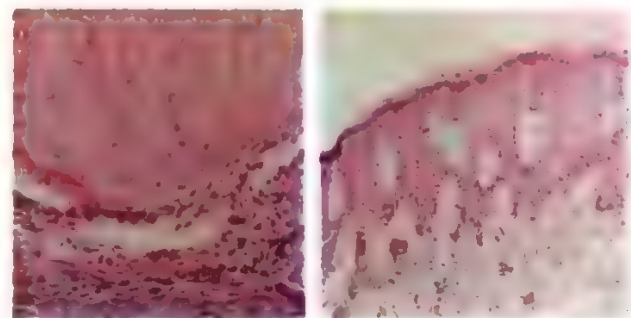


Fig. 4. Aspetti istologici dei tessuti a contatto con un impianto iuxtaosseo: tessuto osseo e membrana perimplantare (a sinistra), fibromucosa gengivale adiacente al « pilastro artificiale » (a destra).

cosa gengivale; etc.); di ordine patologico (presenza di cisti, focolai osteitici, denti inclusi, neoplasie, sinusiti, etc.) ovvero essere dipendenti da particolari caratteristiche dell'occlusione.

Considerazioni prognostiche

Se risultati clinici immediati, senza dubbio lusinghieri, hanno contribuito ad accreditare gli impianti alloplastici come una panacea per risolvere le più disparate ricostruzioni protesiche dell'apparato dentario, è altrettanto vero che osservazioni condotte, a distanza di tempo, sulla loro efficienza funzionale hanno suscitato notevoli perplessità. Secondo il rapporto dell'American Dental Association (Green e coll., 1972) la percentuale di insuccessi, riscontrata a distanza di 5 anni dall'applicazione degli impianti iuxtaossei, raggiunge l'80% ca. negli impianti totali al mascellare superiore, il 15% ca. in quelli effettuati nella mandibola, e oscilla tra il 40% e il 50% negli impianti iuxtaossei parziali.

Per quanto riguarda gli impianti endossei, la percentuale degli insuccessi sembrerebbe sensibilmente inferiore a quella riscontrata con gli impianti iuxtaossei, ma la diversità dei criteri adottati per la valutazione dei risultati conseguiti e la varietà dei prototipi impiegati condizionano l'interpretazione dei dati statistici.

Dal punto di vista prognostico, sul destino degli impianti alloplastici a scopo protesico incombono due fondate riserve: la prima concerne il loro stato di seminclusione, che comporta una comunicazione permanente degli impianti con l'ambiente esterno attraverso la cavità orale; la seconda riguarda le modificazioni morfologiche alle quali possono soggiacere, col passare del tempo, le strutture scheletriche che ospitano e stabilizzano l'impianto.

Di tali modificazioni, capaci di rendere instabile l'impianto, sono responsabili sia i processi involutivi che caratterizzano l'edentulismo, sia le sollecitazioni multidirezionali (funzionali o parafunzionali) che, trasmesse dalla protesi all'impianto, possono interferire nei normali processi di rimaneggiamento osseo.

La durata di un impianto alloplastico è quindi condizionata da molteplici fattori che, di volta in volta, vengono chiamati in causa per giustificare l'insorgenza di fenomeni d'intolleranza da parte dei tessuti ospiti. Intolleranza che si manifesta con una sintomatologia quanto mai varia, che va da una modica fenomenologia dolorosa associata a lieve mobilità dell'impianto, fino alla comparsa di manifestazioni flogistico-suppurative conclamate con deiscenza della fibro-mucosa gengivale e presenza di aree di riassorbimento osseo, che provocano il vacillamento dell'impianto e ne consigliano la rimozione.

Se la comparsa di questi fenomeni d'intolleranza avviene precocemente, è imputabile, in genere, ad imprecise indicazioni cliniche (stati patologici locali o generali del soggetto, strutture mascellari inidonee ad accogliere un determinato tipo di impianto, etc.) oppure può dipendere da errori tecnico-operativi commessi tanto nella scelta e nell'applicazione dell'impianto alloplastico, quanto nella progettazione ed esecuzione della restaurazione protesica.

Quando la comparsa dei fenomeni d'intolleranza si verifica tardivamente, cioè dopo oltre 5 anni di soddisfacente decorso, può essere attribuita alla possibile penetrazione e migrazione della flora batterica orale nella profondità dei tessuti attraverso l'abnorme comunicazione provocata dalla fuoriuscita del pilastro artificiale a livello gengivale, ovvero essere imputata ad un'aggressione traumatica del tessuto osseo causata dall'impianto

attraverso un'irrazionale distribuzione e ripartizione delle sollecitazioni funzionali derivanti dalla dinamica masticatoria.

Sui molteplici fattori e complessi meccanismi che condizionano la tolleranza dei tessuti orali e quindi la durata dell'impianto, sulle correlazioni esistenti tra sollecitazioni masticatorie indotte dagli impianti e modificazioni delle strutture scheletriche che fungono da supporto all'impianto, sul significato biologico della membrana perimplantare, sulla ricerca di nuovi materiali biocompatibili, convergono, al momento, gli studi di coloro che si propongono di assicurare agli impianti alloplastici concrete prospettive nel campo delle restaurazioni odontoprotesiche.

Bibliografia

- Atti Simp. *Implanti alloplastici*, 1955, La Palatina, Torino.
Atti II Simp. *Int. Impianti alloplastici*, 1959, Cortina, Pavia.
Atti 4° Congr. Naz. *Impianti alloplastici*, 1976, Patron, Bologna.
Capozzi L., *Ann. Med.* 1964, 55.
De Michelis B., Modica R., Barlotta C., *Minerva Stomatol.*, 1975, 1.
Formiggini M., *Riv. Ital. Stomatol.*, 1947, 3.
Goldberg N.J., Gershkoff A., *Implant Dentures*, 1957, Lippincott, Philadelphia.
Linkow L., Chércheve R., Jones M., *Theories and Techniques of Oral Implantology*, 1970, Mosby, St. Louis.
Marziani L., *Riv. Ital. Stomatol.*, 1954, 9 bis.
Maurel G., *Les implants sous-périostés*, 1960, Maloine, Paris.
Muratori G., *L'impianto endosseo*, 1969, Cadmos, Parma.
Pasqualini U., *Riv. Odontoiatr. Implant.*, 1976, 4.
Tamburo de Bella A. et al., *Selezione decennale del Bollettino Odontoiatrico*, 1977, Lugli, Roma.
Tramonte S.M., *L'impianto endosseo razionale*, 1969, Lusy, Milano.
Vincent R., Merle Bérail J., *Implantations dentaires*, Rap. XIII Congr. Fr. Stomatol., 1953, Masson, Paris.
Zepponi F., *Rass. Trim. Odontol.*, 1956, 3.

LUGI CAPOZZI

IMPOTENZA

F. *Impuissance*. - I. *Impotence*; *impotency*. - T. *Impotenz*; *Impotentia*. - S. *impotencia*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1692). - Aspetti medici (col. 1693): *Impotentia coeundi*. - *Impotentia generandi*. - Aspetti psicologici e psicodinamici (col. 1694).

Definizione e generalità

È l'incapacità ad iniziare, sostenere e/o concludere con successo il coito (v.).

Nell'uomo sessualmente maturo una completa attitudine alle funzioni sessuali presuppone la capacità all'atto del coito (*potentia coeundi*) e la capacità di raggiungere con questo mezzo la fecondazione, e quindi la procreazione (*potentia generandi*).

Le componenti elementari di queste due attività funzionali sono l'erezione (v.) e l'eiaculazione (v.); la loro realizzazione richiede da una parte l'intervento di centri e vie nervose, dall'altra la produzione di ormoni di origine ipofisaria e testicolare.

L'erezione è un fenomeno di vasodilatazione regolato da fibre parasimpatiche colinergiche. Le vie centripete corrono lungo il nervo dorsale del pene, quelle effetttrici sono rappresentate dal nervo erettore; nella regione lombosacrale è localizzato il centro dell'erezione.

Le eccitazioni che provocano l'eiaculazione raggiungono il centro nervoso, che è situato nel midollo spinale, un po' al disotto del centro dell'erezione, per mezzo di nervi sensitivi afferenti dal pene e dalla mucosa uretrale. Le fibre centrifughe sono multiple: alcune provengono dal midollo lombare e,

attraverso il simpatico adrenergico, provocano la contrazione del canale deferente e delle vescichette seminali; altre si originano dalle radici sacrali S₃ e S₄ e terminano nei muscoli bulbocavernosi e in quello dello sfintere uretrale.

I centri dell'erezione e dell'iaculazione per iniziare la loro funzione debbono essere sufficientemente educati dagli steroidi androgenici, e in particolare dal testosterone. Nel maschio la produzione di ormoni androgenici non è affidata esclusivamente al tessuto interstiziale del testicolo, ma dipende anche dalla zona reticolare del corticosurrene. Questa nozione anatomofisiologica può, in parte, spiegare come la castrazione postpuberale non sia spesso seguita da una *impotentia coeundi* per l'azione vicariante esplicata dagli steroidi androgenici surrenalici.

La produzione del testosterone da parte delle cellule di Leydig del testicolo è sotto il controllo dell'ICSH o LH (ormone stimolante le cellule interstiziali o luteinizzante).

Oggi si tende ad ammettere l'esistenza di un altro incretio testicolare, proveniente dalle cellule seminali o dalle cellule di Sertoli. Le cellule basofile dell'ipofisi con l'FSH ne regolerebbero l'increzione (v. INIBINA).

Aspetti medici

Il perfetto sinergismo neurormonico sopra ricordato condiziona la potenza virile. I limiti di quest'ultima sono molto vari per l'interferenza di numerosi fattori di ordine razziale, climatico, etc.

Esistono vari gradi di impotenza: assenza completa della *libido*, assenza dell'erezione, sia spontanea che provocata con vari stimoli, erezione incompleta, detumescenza prematura prima dell'iaculazione, assenza di iaculazione intravaginale, *iaculatio praecox*.

Tutte queste forme possono osservarsi sia nell'*i. psichica*, sia nell'*i. organica*.

In questa parte della voce ci limiteremo a considerare questa ultima forma di *i.*: è classico distinguerne due forme: l'*impotentia coeundi* e l'*impotentia generandi*.

Impotentia coeundi

Può essere dovuta ad alterazioni anatomiche, congenite o acquisite, dell'organo copulatore (ad es.: ipoplasia grave del pene, ipospadia di notevole grado, processi distruttivi del pene, elefantiasi dello scroto, etc.). È provocata anche da tutte le alterazioni anatomiche o funzionali dei centri o delle vie nervose che provvedono alla realizzazione dell'erezione. Questa forma di *i.* può dipendere, inoltre, da una insufficiente attività incretorica delle cellule di Leydig dei testicoli, sia primitiva (blenorragia, tbc, sifilide, traumi, raggi röntgen, castrazione [seppure incostantemente, se essa è eseguita nell'uomo adulto]), che secondaria (intossicazioni, endocrinopatie [diabete mellito, tumori ipofisari, etc.], malattie croniche, denutrizione, etc., momenti morbosi, questi, che privano il testicolo dei normali stimoli trofici esercitati dalle gonadostimoline ipofisarie). Quando l'*impotentia coeundi* è di origine testicolare, primitiva o secondaria, essa si associa sempre ad una *impotentia generandi*, più o meno assoluta, poiché la linea seminale va incontro con una certa facilità a processi regressivi, data la sua spiccata vulnerabilità di fronte a qualsiasi agente morbigeno.

Impotentia generandi

Si possono distinguere: una *impotentia generandi* di origine testicolare e una *impotentia generandi* di origine canalicolare.

L'*impotentia generandi* di origine testicolare riconosce numerosi momenti causali, i quali, interessando la sezione seminifera dei testicoli, portano alla mancata produzione di spermatozoi o, quanto meno, all'elaborazione di uno sperma biologicamente inattivo. Gli agenti cau-

sali possono agire sia direttamente (processi flogistici [blenorragia, tbc, parotite, etc.], raggi röntgen, castrazione, etc.), sia indirettamente (tumori ipofisari, etc.), determinando, in questa evenienza, una diminuzione delle gonadostimoline ipofisarie (particolarmente FSH).

In questi ultimi anni la patologia e la clinica si sono arricchite di nuovi quadri morbosi, ad etiologia sconosciuta, capaci di portare a sterilità. Alcune tra tali affezioni (quali la sindrome di Del Castillo, Trabucco e De La Balze, la sindrome di Klinefelter, Reifenstein e Albright) sono descritti nelle voci EUNUCHISMO; EUNUCHOIDISMO; IPERGONADISMO E IPOGONADISMO.

L'*impotentia generandi* di origine canalicolare include tutte le alterazioni delle vie spermatiche (congenite e acquisite), le quali impediscono il progredire all'esterno degli spermatozoi normalmente prodotti dai testicoli.

Il trattamento terapeutico dell'*i.* organica presuppone, come è naturale, una diagnosi etiopatogenetica quanto più è possibile precisa.

Così, nell'*impotentia generandi* bisogna accertare l'esistenza di lesioni canalicolari e testicolari; sopprimere le infezioni e le intossicazioni. In presenza di una malattia endocrina bisogna rivolgere le cure a questa.

Di fronte all'*impotentia coeundi* organica di origine testicolare il medico può attuare una terapia ormonica. Se la lesione testicolare è protopatica, è indicato il testosterone. La forma più comunemente utilizzata è quella per iniezioni intramuscolari. Le dosi sufficienti oscillano tra i 20 e i 50 mg alla settimana. Nelle forme dipendenti da scarsa o assente stimolazione ipofisaria è opportuno ricorrere ai preparati ricchi di LH (ormone luteinizzante) e di FSH.

Le varie forme di *i. psichica* necessitano di un appropriato trattamento psicoterapico; senza di questo gli insuccessi sono frequentissimi. In ogni modo i malati possono giovare di una medicazione sedativa, ricostituente e tonica.

I preparati ormonici, in linea di massima, non danno alcun giovamento; se si ottiene qualche miglioramento, questo è da riportare a ragioni di ordine psichico.

V. anche: COITO (IV, 316); EIACULAZIONE (V, 846); EREZIONE (VI, 26); MATRIMONIO; STERILITÀ.

Bibliografia

Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
Di Ferrante N., Zilli E., *Prog. Med.*, 1950, 6, 754.
Patrono V., *Gli ipogenitalismi*, 1949, Clinica Nuova, Roma.
Simpson S. L., *Br. Med. J.*, 1950, 1, 692.

EZIO ZILLI*

Aspetti psicologici e psicodinamici

Considereremo in questo capitolo solo le *i.* dovute a cause psicologiche e, per brevità, elencheremo una serie di fattori psicodinamici che possono stare alla base del disturbo, senza discutere il loro specifico inserirsi in forme primarie o secondarie di impotenza.

La maggior parte delle *i. maschili* è dovuta alla preoccupazione per il successo e alla conseguente ansia di fallimento. Quest'ansia di prestazione sessuale rende impossibile il godimento e quindi la riuscita dell'atto. Essa si basa essenzialmente su due fattori: da un lato sull'atteggiamento della nostra cultura, che richiede all'uomo virilità sessuale come premessa di una valida identità sociale, dall'altro sulla struttura della singola personalità maschile particolarmente vulnerabile nell'area psicologica connessa col bisogno di successo e con l'ansia di fallimento.

Se escludiamo adesso tutti quei disturbi della potenza maschile che sono dovuti a motivi di profondo stress sociale, a gravi malattie psichiche (depressioni, nevrastenie), a un'insufficiente cooperazione da parte della *partner* femminile (eccessive attese, indifferenza, ostilità, etc.), che naturalmente condizionano o, al limite, causano l'i. maschile, e ci limitiamo ai fattori intrapsichici, possiamo suddividere questi ultimi, per motivi didattici, in vari «meccanismi» funzionali. Essi, naturalmente, spesso si sovrappongono fra loro e sarà opera dello psichiatra attento quella di distinguere le sindromi che risultano dalle loro varie sovrapposizioni.

1) Il timore di uno scacco (spesso provocato da un fallimento casuale, da un esaurimento transitorio, da un'attesa eccessiva, come all'inizio del matrimonio, etc.) è spesso articolato sul contrasto fra un forte *sentimento d'inferiorità*, da un lato, e un *ideale narcisistico* compensatorio (atteggiamento esibizionista della personalità, bisogno eccessivo di impressionare favorevolmente la donna) dall'altro. La storia psicologica profonda di questi due momenti si intesse nelle vicissitudini della vita e nel tipo di esperienza familiare del soggetto. Il problema del successo è visibile anche nell'i. secondaria all'eiaculazione precoce. Secondo le osservazioni di Masters e Johnson, almeno nel 25% dei casi di eiaculazione precoce si sviluppa successivamente, sotto l'influenza dell'insoddisfazione della moglie, una i. secondaria.

2) Vicina a questa forma è l'i. dell'uomo che non riesce a vivere nell'atto sessuale (ossia nell'attimo della massima autoidentità virile) come uomo, perché gli manca l'identificazione, che normalmente avviene durante l'infanzia, con un modello paterno credibile. Entro questa cornice rientrano tutta una serie di situazioni diverse, in cui l'identificazione con il padre non ha avuto sufficientemente luogo per assenza di questo, o per una sua pochezza umana e professionale, o per una sua eccessiva sottomissione alla moglie, o per una sua distanza affettiva dal figlio, o per una sua brutalità di carattere che rendeva impossibile il prenderlo inconsciamente a modello, etc. Naturalmente, la mancata identificazione può anche essere relativamente indipendente dalla struttura caratteriale del padre, e dipendere da difficoltà intrapsichiche del figlio ad identificarsi con lui.

3) Vediamo ora un altro tipo di i., non molto lontano dal precedente, in cui la *dominanza del padre* è il motivo principale della mancata identificazione. Una breve trattazione a parte di questa i. è giustificata dal fatto che il timore inconscio del padre, sentito come rivale durante l'atto sessuale (come dimostrano in particolare i sogni dei pazienti) sta alla base dell'impossibilità psichica di compiere quell'atto, che «spetta soltanto al padre di compiere».

Il coito è avvertito dall'Inconscio come la concorrenza al padre, come una sfida ad esso. Nel linguaggio della psicoanalisi il rapporto edipico (che porta normalmente alla identificazione col padre) non è risolto. È da tenere presente che l'attitudine originaria verso il padre viene spesso trasferita successivamente a modelli di uomini più virili del paziente che, come in certi sogni, uccidono, ad es., il paziente per punirlo di un atto sessuale eventualmente riuscito. Talora l'i. viene scatenata dalla scoperta del tradimento della moglie con un uomo, a cui il paziente trasferisce immediatamente le qualità superiori del padre.

4) La dominanza paterna comporta nel figlio sia eccessive spinte verso la ribellione, punite dai *sentimenti di colpa* sfocianti infine nell'i., sia il bisogno ambivalente di sottomettersi al padre, all'uomo, rinunciando alla propria potenza. La rinuncia alla propria potenza e il

persistere nell'Inconscio della dominanza paterna provocano a loro volta una profonda crisi della fiducia in sé stesso e aumentano l'incapacità sessuale.

Il problema del rapporto col padre e con l'uomo sfocia infine in quello della *omosessualità*. Da un punto di vista psicoanalitico è possibile dire che il predominare di queste costellazioni emotive è sintomo di omosessualità inconscia. Separatamente da questa vogliamo accennare all'evenienza, tutt'altro che rara, dell'i. legata all'omosessualità manifesta.

5) Il trasferimento inconscio di qualità virili sull'immagine del padre o dell'uomo estraneo favorisce un'immagine poco virile di sé, in cui predominano i tratti femminili. Ciò è favorito da un eventuale atteggiamento di passività e di subordinazione verso il padre durante l'infanzia, e dal cosiddetto «edipo negativo». La parte femminile, inconscia, della personalità, frustrata dal compito eccessivo di prestazione virile, inibisce la parte attiva.

Fenomeni di questo genere sono particolarmente accessibili all'indagine psicologica in certi casi di transvestitismo, nei quali il paziente, eventualmente coniugato ma desideroso di esser donna, si sente particolarmente «sposato» dall'atto sessuale, che viene vissuto da lui come intensa sofferenza psichica, oppure non riesce a compierlo.

6) Questo problema ci porta a considerare un'altra categoria di pazienti narcisisti o nevrastenici, in cui il problema della «sposatezza» dopo il coito equivale — come è stato messo in luce dall'indagine psicologica — alla paura di perdere le proprie forze nell'incontro con la femmina, che succhia il seme, che sfrutta l'uomo, che si nutre di lui. Problemi profondi di narcisismo stanno alla base di queste paure, le quali, al limite, possono assumere un grado *psicotico*. In quest'ultimo caso, all'i. segue, in breve, il rifiuto attivo della donna, sentita come persecutrice.

Atteggiamenti autodistruttivi possono cooperare a certe forme di i. in soggetti psicotici o *borderline*.

7) In quest'orbita, ma entro la banda nevrotica dello spettro funzionale, rientrano quelle forme di i. in cui la paura è centrata sul membro virile. Inconsciamente la donna viene sentita come colei che può danneggiare quanto di più prezioso possiede l'uomo, ■ al limite castrarlo. Certi atteggiamenti svalutanti e quindi psichicamente castratori della *partner* femminile favoriscono naturalmente questo atteggiamento nevrotico.

8) Possiamo, a questo punto, passare a parlare di quelle forme di i., in cui il rapporto inconscio con la donna ha importanza ancora maggiore che non l'identificazione con il padre.

Premettiamo che in linea di massima la *partner* femminile può essere vissuta inconsciamente dal paziente in quattro ruoli diversi: o di sfruttatrice sessuale, che consuma le forze del paziente; o di castratrice ostile; o di ideale che al paziente è impossibile di gratificare; o di Super-io censurante, che controlla e giudica le capacità sessuali dell'uomo.

L'idealizzazione della donna porta talora ad una particolare dissociazione della sessualità maschile, messa in luce da Freud, e consistente nell'i. nei riguardi della «donna di valore» (che il paziente ha eventualmente sposato) e in una normale potenza sessuale con le prostitute o con donne in qualche modo svalutate.

9) Già Freud ha qui discusso il problema dei rapporti con la *madre*. Tale rapporto è spesso non meno disturbato di quello con il padre, ed è in particolare la *dominanza materna* a costituire un importante precedente psico-

dinamico di molte i. maschili. La dominanza materna, che in taluni casi va fino al punto di inibire nel figlio qualsiasi attività sessuale, di legarlo profondamente e perennemente a sé, scoraggiando in seguito qualsiasi inizio di rapporto con altra donna, di tenerlo fino all'adolescenza e oltre nella propria camera da letto al posto del padre, impedendo una profonda identificazione con questo (dipinto come intruso nella diade madre-figlio, ■ vissuto quindi come rivale), è nell'infanzia fonte di gratificazione, ma anche di ansia per il bimbo, che si sente sopraffatto dalle richieste affettive e di possesso materno. In seguito, la donna, anche superficialmente amata, acquista per lui inconsciamente il connotato della femmina possessiva, che lo ingloba e lo rende impotente (in analogia al suo vissuto di i. psichica nei riguardi della madre).

10) Questo ci porta a considerare quelle forme di i. in cui l'ostilità verso la donna-madre è la causa principale di un rifiuto inconscio dell'uomo a gratificarla. Il rifiuto appare evidente in quei casi, in cui, riuscito casualmente il coito, l'uomo prova senso di invidia nei riguardi del godimento sessuale provato dalla donna, e difficoltà a concederle un piacere che per lui, nelle sue condizioni psichiche, è insufficiente. Questa invidia del piacere sessuale della donna sta agli antipodi del bisogno esibizionistico, descritto precedentemente, di offrire a lei il massimo godimento possibile, con conseguente timore di non riuscirci.

11) L'ostilità verso la donna provoca talora nell'uomo pulsioni aggressive violente. Mentre in molte forme di i. tale aggressività è allo stato infantile e si limita (per i sentimenti di inferiorità, per la passività del soggetto e i suoi timori), al semplice rifiuto inconscio di gratificare la donna, in altre forme, più strutturate sul piano dell'aggressività, si hanno (come dimostra in particolare l'attività onirica del paziente) fantasie di violenza, di stupro, di danneggiamenti della donna attraverso l'atto sessuale. Mentre nel paziente sadista tale aggressività viene agita e mentre nel paziente ossessivo essa porta a riti coatti e a paure ossessive centrate intorno all'atto del coito, in altri pazienti la repressione dell'aggressività si abbina alla repressione del suo strumento, ossia dell'erezione.

12) La repressione dell'aggressività ci induce qui a considerare tutta un'altra gamma di i. maschili, in cui i fenomeni repressivi, a carico sia della sessualità come anche dell'aggressività, non dipendono da una particolare valenza di quest'ultima, ma da un condizionamento educativo del paziente, secondo cui tutto ciò che ha a che fare con il coito è sporco, violento, non dignitoso. Anche laddove il coito riesce, il godimento è minimo e il paziente prova talora nausea del proprio sperma. Una particolare dominanza della madre e una religiosità fortemente superegoica sono presenti nel passato di questi uomini.

La terapia dell'i. si è arricchita, nel corso degli ultimi 10 anni, di notevoli contributi da parte di AA. americani (Masters e Johnson), che con un team di terapeuti specificamente addestrati hanno creato nuove tecniche comportamentali, fondate su uno studio psicologico del comportamento sessuale, e hanno modificato in senso più favorevole la prognosi di questi disturbi. Il breve spazio non ci permette di entrare nei dettagli terapeutici, per cui rimandiamo alla pubblicazione originale. Qui ci limitiamo a qualche dato catamnastico, estratto dalla catamnesi pluriennale di centinaia di casi: mentre nell'i. primaria la quota degli insuccessi terapeutici è ancora del 41%, essa scende al 26% nell'i. secondaria e addirittura al 2% nell'*ejaculatio praecox*. In complesso, le nuove tecniche hanno permesso una guarigione media dell'80%

di tutte le forme di inadeguatezza sessuale sia negli uomini che nelle donne.

Bibliografia

- Giese H., von Gebattel V. E., *Psychopathologie der Sexualität*, 1962, Enke, Stuttgart.
Kinsey A. C. et al., *Sexual Behavior in the Human Male*, 1948, Saunders, Philadelphia.
Masters W. H., Johnson V. E., *Human Sexual Inadequacy*, 1970, Little, Boston.
Stockel W., *Impotence in the Male*, 1927, Liveright, New York.

GAETANO BENEDETTI

IMPUNITÀ

F. *imputabilité*; *responsabilité mentale*. - 1. *imputability*. - T. *Zurechnungsfähigkeit*. - S. *imputabilidad*; *responsabilidad mental*.

Generalità e disposizioni di legge

Il nostro codice penale stabilisce che nessuno può essere punito per un fatto che costituisce reato, qualora non sia dimostrato un rapporto di causalità materiale e psicologica fra l'azione o l'omissione del colpevole, e l'evento dannoso o pericoloso derivato (artt. 42 e 43 C. P.). Inoltre considera l'autore del reato al fine di indicare se lo stesso era in condizioni di valutare la illiceità del fatto e di autodeterminarsi rettamente in rapporto a tale valutazione. In base all'art. 85 C. P. (capacità di intendere e di volere): « Nessuno può essere punito per un fatto preveduto dalla legge come reato se, al momento in cui lo ha commesso, non era imputabile. È imputabile chi ha la capacità di intendere e di volere ». Secondo questo articolo, la persona normale è quella che ha la capacità di violare un precetto penale e di sottostare alle conseguenze della violazione (Gerin), per cui presupposti dell'imputabilità sono la capacità d'intendere e quella di volere. La prima designa la capacità di discernere rettamente il significato e il valore degli atti propri e di quelli altrui con la consapevolezza delle conseguenze etiche, giuridiche ■ sociali, che da essi possono derivare. La capacità di volere riguarda una volontà libera e normale nell'autodeterminazione del soggetto sia in uno scopo sia in un'azione concreta, sia in un'inibizione. Mentre l'i. rappresenta la generica attitudine a rispondere penalmente dei fatti preveduti dal codice come reati, ed è una condizione intrinseca alla personalità ■ indipendente dal reato, perché si realizzi la responsabilità penale (art. 42 C. P.) è indispensabile che l'azione o l'omissione prevista come reato sia commessa con coscienza (quindi con la consapevolezza di quanto si compie o si omette, e delle eventuali conseguenze) e con volontà.

Cause che escludono o diminuiscono l'imputabilità

Queste sono classificabili in *fisiologiche* e *morbide*.

Tra le cause fisiologiche è compresa l'età. Infatti il codice penale (art. 97) stabilisce che non è imputabile chi, nel momento in cui ha commesso il fatto, non aveva compiuto 14 anni. Dai 14 ai 18 anni (art. 98 C. P.) il minore può, invece, essere considerato imputabile se risulta che ha la capacità di intendere e di volere in quanto non tutti i soggetti in quell'arco di età raggiungono un adeguato sviluppo della maturità psichica e, non ultimo, un sufficiente equilibrio etico, tali da permettere una precisa valutazione delle azioni illecite. Nell'arco di età dai 14 ai 18 anni per i soggetti imputabili la pena è diminuita. Poiché il delinquente minorenni necessita non di procedimenti repressivi, che la moderna antropologia criminale ritiene vengano applicati solo in casi eccezionali, ma soprattutto di provvedimenti educativi, nell'ambito

della vigente legislazione concernente l'istituzione e il funzionamento dei Tribunali per i minorenni (R.D.L. 20 luglio 1934 n. 1404, modificato dalle leggi 27 maggio 1935 n. 835, R.D.L. 15 novembre 1938 n. 1802, 25 luglio 1956 n. 888, 27 dicembre 1956 n. 1441) sono stati istituiti Centri di rieducazione per minorenni presso ogni Corte di Appello, dei quali possono far parte istituti di osservazione, gabinetti medico-psico-pedagogici, scuole, laboratori, etc.

Nei riguardi della *vecchiaia* il codice penale non si esprime e sembrerebbe attenersi all'antico diritto romano, che negava ogni influenza dell'età avanzata sulla capacità penale; ma, considerato che di norma dopo i 70-75 anni le facoltà intellettive possono tendere al declino per fenomeni arteriosclerotici cerebrali, in questi casi si rientra nelle cause morbose di non i. Solo nella circostanza di condanna a pena restrittiva fino ai 2 anni è menzionata la senilità per concedere la sospensione condizionale della pena, poiché l'art. 163 C.P. equipara chi ha compiuto gli anni 70 al minore di anni 18.

Le *cause morbose* che escludono l'i. o che diminuiscono l'i. sono previste dall'art. 88 C.P. (Vizio totale di mente: «Non è imputabile chi, nel momento in cui ha commesso il fatto, era, per infermità, in tale stato di mente da *escludere* la capacità di intendere o di volere») e dall'art. 89 C.P. (Vizio parziale di mente: «Chi nel momento in cui ha commesso il fatto, era, per infermità, in tale stato di mente da *scemare grandemente*, senza escluderla, la capacità di intendere o di volere, risponde del reato commesso, ma la pena è diminuita»).

Premesso che per «mente» si fa riferimento all'intero contesto strutturale e dinamico della vita psichica del singolo (Gerin) e che per «infermità» si intende un concetto più esteso di quello di malattia (mai concernente le anomalie caratteriali), si precisa che l'*infermità di mente*, presente nel momento in cui il colpevole ha commesso il fatto, comprende sia lo stato di sofferenza primitivo o precipuo delle funzioni psichiche, sia la ripercussione sulla psiche di forme patologiche somatiche. Pertanto l'infermità di mente è rappresentata o da una malattia mentale con nosografia ben definita o da disturbi psichici abnormi (tali, come grado, da assumere «valore di malattia») o da momentanei disordini mentali (deliri febbrili o infettivi, stati confusionali da intossicazione, etc.) derivati da varie cause morbose acute. La norma ha stabilito che l'i. è determinata dalla presenza nel soggetto di due capacità (di intendere e di volere), ma con notevole senso di equanimità ha indicato che la stessa i. decade qualora non venga riscontrata nel soggetto una sola delle due predette capacità. La valutazione medicolegale del vizio totale e di quello parziale di mente è difficilmente esemplificabile e schematizzabile, in quanto va riferita a numerosi elementi di giudizio, molto variabili da caso a caso e da situazione a situazione. Tuttavia è necessario sottolineare che nei riguardi dell'art. 89 C.P. lo stato d'infermità mentale deve essere di entità tale da *scemare grandemente* la capacità di intendere o quella di volere, per cui non è sufficiente che una di queste sia ridotta in modo lieve, ma la riduzione deve essere di grado elevato.

Fra le cause morbose è considerato a parte il *sordomutismo*. Nel codice precedente a quello attuale si presumeva che il sordomuto avesse un'inferiorità psichica con la conseguenza che l'i. era diminuita o esclusa. Invece, nel codice vigente (art. 96 C.P.), egli è ritenuto psichicamente normale, salvo la dimostrazione contraria. Questa decisione, presa in favore di una categoria di minorati sensoriali, ha le sue origini nel fatto che, attraverso l'accurata istruzione ottenuta in scuole specializzate in materia, i sordomuti sono riusciti a superare il deficit intellettuale e la carenza culturale, dovuti alla perdita dell'udito. È logico che, in ogni caso di reato

commesso da un cittadino sordomuto, il magistrato chieda il parere tecnico del perito per stabilire se, a causa della sua infermità, il soggetto in questione non aveva o aveva grandemente scemata la capacità di intendere o di volere, sempre al momento del fatto.

Le *intossicazioni da alcolici e da sostanze stupefacenti* sono prese in esame a parte per motivi di politica criminale. Soltanto nell'ubriachezza piena (art. 91 C.P.) da caso fortuito o da forza maggiore (ad es., a causa di soggiorno in ambienti saturi di vapori di alcol, in opifici di distillazione, etc.) si fruisce della non i.: la diagnosi di questo stato di solito si fonda soprattutto su prove testimoniali in quanto è impossibile, al momento del fatto, poter determinare quantitativamente l'alcolemia e raccogliere elementi clinici utili. Se l'ubriachezza non era piena (art. 91 C.P.), ma tale da scemare grandemente la capacità di intendere o di volere, senza escluderla, la pena è diminuita. L'i. non è esclusa né diminuita (art. 92 C.P.) se l'ubriachezza è volontaria e colposa e, se era preordinata (art. 92 C.P.) allo scopo di commettere il reato e di prepararsi una scusa, la pena è aumentata perché l'autore del reato dimostra una pericolosità criminale. Se il fatto è commesso sotto l'azione di sostanze stupefacenti (art. 93 C.P.), si applicano le disposizioni dei citati artt. 91 e 92 C.P.

All'ubriaco abituale («chi è dedito all'uso di bevande alcoliche e in stato di frequente ubriachezza» in base all'art. 94 C.P.), che commette un reato in stato di ubriachezza, la pena è aumentata; la stessa norma è applicata nel caso di illecito penale effettuato sotto l'azione di sostanze stupefacenti da chi è dedito all'uso delle medesime. Poiché il successivo art. 95 C.P. prevede, per i fatti commessi in stato di cronica intossicazione prodotta da alcol e da sostanze stupefacenti, il vizio totale o parziale di mente (artt. 88 e 89 C.P.), si può prospettare una certa difficoltà per il perito che debba esprimere un parere relativo alla diagnosi fra ubriachezza abituale (che provoca spesso una fenomenologia cronica) e etilismo cronico.

Infine, va ricordato l'art. 90 C.P., il quale stabilisce che gli *stati emotivi o passionali* non escludono né diminuiscono l'i. Questa norma è discussa e criticata da molti medici, poiché risulta contrastante in modo notevole con il principio unitario della personalità umana, per cui anche l'emozione può esercitare un'influenza tutt'altro che trascurabile sia sulle attività intellettuali sia sulle capacità inibitorie, tanto da menomare gravemente e persino da escludere la capacità di intendere o di volere (Gerin). Ma l'art. 90 C.P. è stato formulato con lo scopo di eliminare gli abusi avvenuti durante l'imperio del precedente codice quando, per l'intervento di abili difensori, le giurie popolari assolvevano spesso imputati di gravi delitti. L'attuale art. 90 C.P. ha assunto un significato di natura sociale perché tende, per una civile convivenza, a imporre ad ogni cittadino in possesso delle capacità intellettive il controllo della volontà sulle passioni e sugli stati emotivi, inibendo le reazioni affettive. Questa disposizione appare mitigata dalle circostanze attenuanti comuni, previste dall'art. 62 C.P. (aver agito per motivi di particolare valore morale o sociale; aver reagito in stato di ira determinato da un fatto ingiusto altrui; aver agito per suggestione di una folla in tumulto), dall'art. 62 bis C.P. (secondo il quale il giudice può prendere in considerazione altre circostanze diverse, se le ritenga idonee a giustificare la diminuzione della pena) e dagli articoli del codice penale riguardanti la causa di onore (infanticidio, abbandono di neonato, etc.).

Bibliografia

Antonietti F., *Zacchia*, 1977, 52, 109.
Franchini F., *Medicina legale in materia penale*, 1972, Cedam, Padova.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, III, 1977, Schirru, Roma.

FERDINANDO ANTONIOTTI

INABILITAZIONE: v. CAPACITÀ CIVILE (III, 649).

INALAZIONE

F. *inhalation*. - I. *inhalation*. - T. *Inhalation*. - S. *inhalación*.

Tecnica mediante la quale si introducono nelle vie respiratorie, a scopo medicamentoso, sostanze gassose o vapori di sostanze volatili, oppure sostanze liquide o soluzioni di sostanze solide, finemente polverizzate. L'impiego dell'inalazione viene comunemente attuato per la terapia di molti stati infiammatori acuti e cronici delle cavità nasali, della faringe, della laringe e dell'albero bronchiale. Dall'i. può, tuttavia, anche richiedersi l'assorbimento del farmaco attraverso le vie respiratorie: il che è sicuramente ottenibile quando si faccia uso di gas o di sostanze volatili che, in virtù del loro stato fisico, possano facilmente raggiungere anche le vie respiratorie basse (alveoli polmonari).

Trattandosi di liquidi o di soluzioni medicamentose, il passaggio attraverso gli alveoli polmonari mediante l'i. non è ammesso dalla maggioranza degli AA. La possibilità di questo passaggio è stata realizzata con l'introduzione della terapia aerosolica (v. AEROSOLTERAPIA).

L'i. di liquidi o di soluzioni medicamentose viene attuata per mezzo di opportuni accorgimenti che ne permettano l'ingresso nelle vie respiratorie. Così, le sostanze liquide possono essere introdotte nelle vie aeree mediante un trattamento consistente nel farle veicolare da una corrente di vapore d'acqua (i. a vapore), oppure per mezzo di sistemi che le frammentino in minutissime particelle (in tal caso si parla di *polverizzazione* o *nebulizzazione*). I. a vapore, polverizzazione e nebulizzazione vanno considerate come *pratiche inalatorie* e, trattandosi di forme farmaceutiche che permettono l'introduzione di medicinali nelle vie aeree, vanno registrate tutte con la comune denominazione di i. La differente terminologia trova ragione nel diverso stato di frammentazione delle particelle medicamentose, risultando queste meno finemente suddivise nell'i. a vapore e più finemente suddivise nella polverizzazione o nella nebulizzazione (v. anche: FARMACEUTICHE FORME).

Le i. possono distinguersi in *umide* e *secche*. Le i. secche sono costituite da sostanze medicamentose polverizzate in particelle finissime in cui non resta traccia apprezzabile del solvente (si dicono comunemente anche *polverizzazioni secche*). Le i. umide sono costituite da liquidi medicamentosi finemente suddivisi in gocce così piccole da formare una *nebbia* sospesa nell'aria (si dicono anche *polverizzazioni umide*).

In questo caso la stabilità delle nebbie dipende dalla dimensione delle gocce sospese, dalla densità, dalla specie del liquido polverizzato, dalla sua tensione di superficie, dalla temperatura, dall'umidità dell'aria atmosferica.

La corrente aerea che penetra nella bocca trascina con sé le gocce sospese nella nebbia. Queste, nel loro percorso attraverso l'albero bronchiale, sono attratte da due forze: la gravità che tende a farle cadere verticalmente, e la corrente aerea inspiratoria che le attrae con velocità che varia in modo uniforme, da un massimo ad un minimo, nella inspirazione, nella pausa respiratoria e nella espirazione. La risultante delle due forze fa sì che le gocce più grandi si depositino sulle pareti

delle prime vie respiratorie, le medie raggiungano i grossi bronchi, le più piccole arrivino fino nei bronchioli. Un'altra condizione di cui va tenuto conto è la morfologia dell'albero bronchiale, il quale è costituito da tratti rettilinei ripetutamente spezzati e angolati in varie direzioni. Studiando il movimento di un gas in un tubo curvo si nota che le molecole che lo compongono scorrono secondo una traiettoria parallela all'asse del tubo. Giunte al punto curvo, per la forza centrifuga, le più interne saranno sollecitate a portarsi verso l'esterno con una forza esprimibile con la seguente formula:

$$\frac{mv^2}{r} \quad (\text{dove } m = \text{massa delle molecole; } v = \text{velocità; } r = \text{raggio}$$

di curvatura del condotto). Essendo le gocce sospese di volume differente, avranno differente massa, quindi saranno sospinte dalla forza centrifuga in differente misura: gli strati più esterni, a contatto con le pareti dei bronchi, saranno formati da grosse gocce, i medi da gocce più piccole e gli interni da particelle piccolissime. Da quanto sopra risulta, pertanto, che tutte le particelle sospese nelle nebbie si depositano prima di raggiungere gli alveoli polmonari.

Tecnica dell'inalazione

Per l'i. delle sostanze volatili il metodo più semplice è costituito dall'impiego di un comune recipiente, contenente acqua in ebollizione, in cui si versa una quantità adeguata della sostanza da inalare; il soggetto inala, respirando con la bocca, il vapore acqueo e, insieme ad esso, il medicamento.

Le tecniche fin qui accennate si limitano, però, esclusivamente all'i. delle sostanze volatili e dei gas. I liquidi necessitano, invece, come già si è detto, di essere opportunamente trattati e finemente polverizzati prima di essere inalati. A questa trasformazione si procede con il polverizzatore di Spiess, che può essere azionato con una doppia palla, con una bombola di aria compressa, con una caldaia a vapore, etc. Questo semplicissimo apparecchio consiste in un tubetto (*tubetto di Bergson*) posto in un tubo di vetro più grande; il medicamento, che riposa nel fondo dell'ampolla, viene aspirato dal vapore della caldaia o dalla corrente d'aria generata dalla bombola o dalla doppia palla, e lanciato contro le pareti dell'ampolla stessa, dove si frammenta in gocce finissime che fuoriescono, come una nebbia, dall'imboccatura dell'apparecchio.

L'i. può essere praticata anche in ambiente: in tal caso esistono vere e proprie *camere da i.* nelle quali sono installati, in cabine chiuse, numerosi tubi nebbiogeni che permettono di ottenere un'atmosfera uniforme, satura del medicamento; in tali camere il soggetto può soggiornare lungamente senza essere obbligato a respirare in prossimità dell'apparecchio.

I polverizzatori finora descritti servono per le polverizzazioni secche; esistono anche apparecchi per le polverizzazioni umide, tra i quali l'apparecchio tipo Dräger, che permette di polverizzare le soluzioni saline concentrate mediante il vapor d'acqua; in tale dispositivo l'aria compressa passa attraverso un bagnomaria riscaldato in cui si immette la soluzione salina.

Indicazioni dell'inalazione

Praticando la terapia inalatoria con i gas e con le sostanze volatili è possibile ottenere una doppia azione: *locale*, sulle pareti della faringe, dei bronchi e dei bronchioli; *generale*, per l'assorbimento e il trasporto del medicamento in circolo, dagli alveoli polmonari a qualsiasi tessuto dell'organismo. Per i liquidi medicamentosi l'i., come si è già detto, non appare capace che della sola azione locale. Soltanto per le sostanze che possono essere polverizzate a secco taluni AA. ammettono la possibilità che esse giungano fino agli alveoli.

Attualmente la tecnica inalatoria si attua essenzialmente con le sostanze dalle quali si richiada un'azione locale, ricorrendosi ormai universalmente all'aerosol-terapia quando si desidera un'azione generale.

I medicamenti ora usati per via inalatoria non sono molto numerosi. Ricorderemo quelli di cui più frequentemente si giova la terapia. Medicamenti ad azione decongestiva: vapore d'acqua, oli, glicerolo, sostanze aromatiche, sono adoperati nelle forme catarrali delle prime vie respiratorie e dei grossi bronchi. S'impiegano, inoltre, soprattutto nelle forme infiammatorie croniche, talune acque minerali.

Rammentiamo tra quelle più diffusamente in uso: acque salsoiodiche e salsobromoiodiche (Abano, Agnano, Battaglia, Bobbio, Castel S. Pietro, Castrocaro, Lesignano, Miradolo, Monticelli, Montegrotto, Portorose, Rivanazzano, Salice, Salsomaggiore, Sarno, Spezzano Albanese, Teolo, etc.); acque sulfuree (Acque Albule di Tivoli, Caramanico, Castellammare di Stabia, Fonti della Fratta, Guardia Piemontese, Porretta Terme, Santa Cesarea Terme, Sirmione, Tabiano, Telesse, etc.); acque minerali a composizione varia (Bormio, Fiuggi, Ischia, Montecatini Terme, San Pellegrino, Uliveto, etc.).

Utili sono anche, nei casi in cui si desideri la fluidificazione e l'espettorazione del muco bronchiale, le i. di sali di calcio (cui, peraltro, si attribuisce anche una azione antispastica e antiallergica nelle laringiti, negli spasmi laringei) e le i. di sostanze mucolitiche (N-acetilcisteina). Nei processi flogistici cronici delle vie respiratorie possono essere impiegati, con la cautela dovuta al pericolo di reazioni allergiche, farmaci antibiotici (penicillina, streptomina, tetraciline, etc.).

Nell'asma bronchiale, sono state usate con successo le i. di alcuni farmaci: belladonna, simpaticomimetici, cortisonici, atropina, oggi sostituiti da aerosoli di sostanze broncodilatatrici, contenute in bombole a pressione (v. anche: FARMACEUTICHE FORME).

Tra le pratiche inalatorie va infine ricordata, perché di pronto e sicuro effetto, quella a base di nitrito di amile anche se, attualmente, a tale pratica viene preferito l'uso di trinitrina per via sublinguale.

Bibliografia

Atilj S., *Manuale di terapia fisica*, 1964, Universo, Roma.
Messini M., Meccoli V., *Terapia*, 1952, Universo, Roma.
Moninry P., Debidour A. et al., *Crénothérapie, problèmes posés par les cures*, in *Oto-rhino-laryngologie - Encyclopédie médico-chirurgicale*, Ed. Techniques, Paris.

ALDO DIONISIO*

INANIZIONE: v. DIGIUNO (V, 239).

INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH, SINDROME DA

Sin.: sindrome di Schwartz e Bartter. - F. *secretion inappropriée de ADH*. - I. *inappropriate secretion of ADH*. - T. *nichtpassende ADH Sekretion*. - S. *inapropiada secreción de ADH*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1703). - Cenni storici (col. 1704). - Etiopatogenesi (col. 1704). - Anatomia patologica (col. 1705). - Sintomatologia (col. 1705). - Diagnosi (col. 1706). - Prognosi (col. 1706). - Terapia (col. 1706).

Definizione

S'intende per *sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico* una sindrome ad etiologia plurima,

che trova la sua genesi in una persistente eccessiva secrezione di ormone antidiuretico (ADH), secrezione definita « inappropriata » sia perché manca lo stimolo « appropriato » capace di indurla, sia perché è sganciata da qualsiasi controllo regolatorio, permanendo infatti nonostante la situazione di ipotonia plasmatica, la quale in condizioni di norma la inibisce (v. IDRICO-MINERALE RICAMBIO; IPOFISI).

Codesta definizione, anche se è quella comunemente in uso, non viene per la pluralità etiologica da tutti accettata, preferendo altri parlare genericamente di « ipervasopressinismo o iperadiuretinismo patologico », salvo poi a distinguere l'« iperadiuretinismo ectopico o autonomo », quando responsabile dell'eccessiva secrezione di ADH è una neoplasia extraendocrina (v. ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI), e l'« iperadiuretinismo inappropriato » vero, quando responsabile dell'eccessiva secrezione di ADH è l'iperattività ipotalamo-retroipofisaria comunque indotta.

Cenni storici

Nel 1933, Parhon descrisse una sindrome « iperretroipofisaria » o « iperidropessica », apparentemente primitiva, caratterizzata da oliguria iperstenurica, ritardo nell'eliminazione del carico idrico, tendenza alla ritenzione idrica e alla formazione di edemi. Altri casi di tale oliguria essenziale sono stati poi descritti e in alcuni di essi è stato dimostrato un aumento dell'ormone antidiuretico circolante.

Nel 1938, Winkler e Crankshaw riportarono un caso di carcinoma bronchiale associato ad iponatremia e ipernatriuria.

Nel 1957, Schwartz e coll. descrissero due casi analoghi sia per la malattia fondamentale (carcinoma bronchiale) che per la sindrome idrosalina, la quale appariva sovrapponibile a quella di soggetti normali trattati con dosi elevate di vasopressina: essi così espressero l'ipotesi che la sindrome fosse da attribuire ad una non regolata, o « inappropriata », secrezione di ormone antidiuretico. La casistica, da allora, si è estesa, l'ipotesi patogenetica è stata confermata e la s. da i. s. di ADH viene oggi definita anche come *sindrome di Schwartz o sindrome di Schwartz e Bartter*.

Nel 1963, infine, Amatruda e coll. misero in evidenza, per la prima volta, nel carcinoma bronchiale di un paziente con tale sindrome la presenza di una sostanza ad attività antidiuretica, ricevendo poi ampia conferma.

Etiopatogenesi

La s. da i. s. di ADH è stata descritta in numerose condizioni morbose, pur ammettendosi la possibilità di una forma idiopatica, primitiva.

a) Malattie del S.N.C. e periferico (encefaliti, ascessi cerebrali, atrofia cerebrale, tumori cerebrali, meningiti, ematomi subdurali traumatici con o senza frattura cranica, emorragia subaracnoidea, vasculopatie cerebrali, epilessia, porfiria acuta intermittente, mixedema (?), sindrome di Guillain-Barré, etc.). La patogenesi di codeste forme non è chiara e andrebbe ricercata in impulsi irritativi continui afferenti all'ipotalamo da parte di stimoli insorgenti nell'ambito del S.N.C. o periferico.

b) Malattie del polmone (polmoniti, ascesso polmonare, tbc, aspergillosi), in cui la stimolazione protratta del sistema ipotalamico sarebbe indotta da turbe delle afferenze vagali, forse con il concorso di alterazioni della stimolazione centrale, osmocettoriale e di altro genere, in rapporto anche alla malnutrizione.

c) Farmaci (morfina, barbiturici, anestetici, intossicazione da digitale, clorpropamide, vincristina, ossitocina), anche qui per stimolazione ipotalamica protratta; solo per l'antidiabetico orale, la clorpropamide, vi è da dire che esso avrebbe anche, o fondamentalmente, un'azione antidiuretica.

In diverse delle condizioni citate nei tre precedenti paragrafi è stato dimostrato un elevato tasso di ormone antidiuretico nel sangue e nelle urine, a derivazione dal sistema diencefalo-retroipofisario, giacché è possibile ridurlo, almeno transitoriamente, con una delle prove di cui si dirà nel corso della voce.

d) Neoplasie (il più spesso carcinoma del polmone e il più spesso a chicco di avena; ma anche carcinomi dello stomaco, del pancreas, del fegato, della mammella, del timo, oltre che linfosarcoma, reticulosarcoma, e morbo di Hodgkin). Non solo nel sangue e nelle urine, ma anche nel tessuto di diverse di tali neoplasie, e quasi sempre in quelle del polmone, è stata dimostrata la presenza di tassi elevati di materiale ADH-simile, materiale che il tumore non immagazzinerebbe, ma produrrebbe direttamente. A differenza che nelle forme precedenti, l'iperadiuretinismo ematico e urinario non è riducibile.

Sembra quindi ormai stabilito che la sindrome riconosce la sua genesi, o quanto meno buona parte di essa, in un eccesso di ADH o di materiale ADH-simile circolante, qualunque ne sia la provenienza: sistema diencefalo-retroipofisario (a, b, c) o tessuto neoplastico (d). Tale eccesso comporta ritenzione idrica con aumento del volume dei liquidi extracellulari e quindi diluizione del plasma con ipoosmolarità, iponatremia e ipocloremia.

Incerto appare invece il meccanismo con cui si determina la perdita di sodio attraverso i reni. Poiché è da ritenere poco probabile, o addirittura da escludere, l'esistenza di un ipoaldosteronismo secondario all'aumento dei liquidi extracellulari, si ammette, almeno come elemento concorrente, un'alterazione del riassorbimento del sodio a livello dei tubuli prossimali renali, conseguente appunto all'aumento dei liquidi extracellulari. Si ipotizza anche l'esistenza di un ormone natriuretico (o fattore 3°) che sarebbe elaborato dall'apparato iuxtaglomerulare.

Anatomia patologica

Le alterazioni anatomopatologiche sono soltanto quelle delle malattie fondamentali, nel quadro delle quali si iscrive la s. da i. s. di ADH: non si conosce infatti un substrato anatomopatologico caratteristico e significativo che interessi la regione diencefalo-retroipofisaria.

Sintomatologia

La caratteristica della s. da i. s. di ADH è il quadro umorale: nella maggioranza dei casi non vi è alcuna sintomatologia clinica specifica, gli unici sintomi essendo quelli della malattia fondamentale che ad essa ha dato avvio.

Alle manifestazioni generiche, quali l'astenia, l'anorexia, la cefalea, la nausea, il vomito, si possono aggiungere l'oliguria e l'incremento ponderale, alle volte con edemi e/o versamenti sierosi. Particolarmente significativi i disturbi neuropsichici: apatia, sonnolenza, stato confusionale, amnesia, disorientamento temporospaziale; irritabilità, ansia, stati di eccitazione psichica, tremori e rigidità di tipo extrapiramidale, iporefflessia con comparsa di riflessi patologici, alle volte episodi di epilessia generalizzata o jacksoniana. Il quadro elettroencefalografico è caratterizzato da un ritmo di fondo lento e dalla presenza di grandi onde lente disseminate. Sono tutti sintomi attribuibili all'ipotonicità dei liquidi corporei, nell'ambito dell'intossicazione da acqua. La sintomatologia può comparire o aggravarsi a seguito della somministrazione di diuretici.

È comunque il quadro umorale ad essere indicativo: costante iponatremia (le manifestazioni cliniche com-

parirebbero quando il tasso di sodio ematico scende al di sotto dei 110 mEq/l), con ipoosmolarità plasmatica; ipernatriuria con iperosmolarità urinaria e clearance dell'acqua libera negativa; modesta ipocloremia; potassiemia normale o modestamente elevata; spazio extracellulare e azotemia normali; aldosteronuria e reninemia normali, talora diminuite; normale eliminazione urinaria dei 17-idrossicorticoidi.

Diagnosi

L'assenza di segni clinici specifici fa sì che per sospettare la sindrome bisogna sottoporre il paziente ad alcune prove di laboratorio, quando ciò sia possibile, oppure a certe prove diagnostiche indirette. La diagnosi si basa sull'esistenza dell'iponatremia con ipernatriuria, senza iperazotemia e senza segni di disidratazione, d'insufficienza renale o d'insufficienza surrenale. Elemento di sicurezza è il riscontro di un elevato tasso ematico e/o urinario di ADH o di sostanze ad attività antidiuretica, la cui determinazione, però, è alla portata di pochi laboratori.

Sono state così proposte varie prove diagnostiche indirette, di cui le più importanti sono: a) prova del carico idrico, che darà esito negativo, cioè non si positivizzerà la clearance dell'acqua libera, mentre si aggraverà la sindrome clinica per l'ulteriore ritenzione idrica; b) prove basate sulla somministrazione di alcol etilico o di difenilidantoina, i quali agirebbero bloccando la secrezione di ormone antidiuretico, con conseguente miglioramento del quadro umorale, aumento della diuresi e riduzione dell'iperosmolarità urinaria, ma soltanto nelle forme da iperattività ipotalamo-retroipofisaria, non quindi nei casi di iperadiuretinismo ectopico. Decisiva appare invece la prova della restrizione idrica, che comporta un miglioramento della sindrome clinica e bioumorale in tutte le forme di ipervasopressinismo patologico.

Prognosi

La prognosi è legata alla natura e al decorso della malattia principale, di cui la s. da i. s. di ADH è sintomatica. E inoltre, s'intende, alla gravità delle manifestazioni proprie della sindrome stessa quando si rendono evidenti i segni della ritenzione idrica, particolarmente se questa induce edema importante di tessuti e organi, in specie del cervello, con le relative sintomatologie che abbiamo descritto.

Terapia

La terapia dovrebbe ovviamente essere etiologica, rivolta cioè alla correzione o all'eliminazione della malattia fondamentale.

Ove ciò non sia possibile, o se la gravità della ritenzione idrosalina non permette di attendere, occorre ridurre — qualunque sia l'etiopatogenesi — l'introduzione di liquidi più o meno drasticamente a seconda delle necessità, fino all'abolizione completa. Si può contemporaneamente favorire la diuresi con l'infusione endovenosa di mannitolo alla dose di 500 ml in 6 h di una soluzione al 10-20%. Mai dare diuretici di altro genere. Non sembra vi sia utilità nel trattare contemporaneamente con cortisonici.

Nelle forme non di origine ectopica, e soprattutto in quelle di origine cerebrale, vi è chi consiglia di somministrare contemporaneamente ossitocina (per frenare la produzione e l'immissione in circolo di ADH) e ACTH (per inibire, tramite la stimolazione della corteccia surrenale, l'azione dell'ADH sui reni).

Nel caso vi sia necessità di risolvere rapidamente la

sindrome (24-36 h), è stata di recente proposta la somministrazione contemporanea di furosemide e acetato di desossicorticosterone, nel tentativo di aumentare il riassorbimento del sodio senza un parallelo riassorbimento dell'acqua.

Bibliografia

- Amatruda T. T. jr., Mulrow P. J. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1963, 269, 544.
 Bartter F. C., Schwartz W. B., *Am. J. Med.*, 1967, 42, 790.
 Bonati B., Marrama P., Della Casa L., *Le disormonosi extra-giandolari*, in *Congr. Soc. Ital. Med. Interna, Roma, 19-22 ott. 1970*, Pozzi, Roma.
 Bondy Ph. K., Rosenberg L. E., *Duncan's Diseases of Metabolism*, 1969, 6 ed., Saunders, Philadelphia.
 Giordano G., Bertolini S., *Omnia Med.*, 1970, 48, 571.
 Natoli A., Santucci A., *Prog. Med. (Roma)*, 1966, 22, 659.
 Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1972, Pensiero Scientifico, Roma.
 Schwartz W. B., Bennet W. et al., *Am. J. Med.*, 1957, 23, 529.
 Vorherr H., Massay G. S. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1968, 28, 162.
 Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, Saunders, Philadelphia.
 Winkler A. W., Crankshaw O. F., *J. Clin. Invest.*, 1938, 17, 1.

ANTONINO NATOLI

INCESTO

F. inceste. - *l. incest.* - *T. Blutschande; Inzest.* - *s. incesto.*

Si definisce incesto un rapporto sessuale che si verifica con un discendente o un ascendente, o con un affine in linea retta, o con un fratello o una sorella (art. 564 C.P.); con persone, cioè, legate da quei rapporti di affinità o di consanguineità che oppongono impedimento assoluto al matrimonio. La condotta incestuosa è considerata reato in quasi tutti i paesi, ma in periodi storici passati è stata ammessa e persino ritenuta speciale privilegio di casta (Iran, Egitto, etc.). Le pene sono estremamente varie: da molto lievi a estremamente severe (6 mesi a Cuba, 50 anni nello stato U.S.A. del New Mexico). Sul terreno giuridico, per poter parlare di i. deve essere raggiunto il congiungimento carnale, e ne deve derivare « pubblico scandalo », secondo la legislazione italiana. L'ignoranza o l'errore circa il rapporto di parentela discrimina il reato. Al contrario, la relazione incestuosa protratta nel tempo e la minore età della vittima sono aggravanti. Le differenti norme e pene per questo reato riflettono in modo evidente la varietà degli atteggiamenti socioculturali verso la condotta incestuosa (Giannini, 1967). Un problema importante, sotto il profilo giuridico, è che il matrimonio tra affini in linea retta, la cui congiunzione carnale costituisce i., è ammesso, su dispensa, dall'art. 1043 del *Codex juris canonici*, mentre è vietato dal Codice civile italiano. Tale matrimonio, se trascritto, è valido ed estingue, se non il reato, almeno la sua punibilità.

Nonostante l'interesse dell'i. per la teoria psicoanalitica, sono rari i lavori d'ispirazione psicodinamica su questa condotta, e le opere principali sono di psichiatri classici, o di criminologi (Von Hentig e Viernstein, 1925; Kinberg, Inghe e Riesner, 1943; Weinberg, 1955; Szabo, 1960; Weiner, 1964).

Aspetti storici e incidenza

L'esistenza di un particolare tabù contro l'i. è da ritenere quasi universale e la genesi del tabù stesso, in mancanza di ragioni logiche o fisiologiche per la sua nascita, è stata attribuita a ipotesi psicologiche, culturali o sociologiche. L'incidenza del reato denunciato è assai bassa, attorno a 1 caso per milione di persone all'anno, da una media nei vari paesi; tuttavia, come avviene per molti

reati sessuali, la maggioranza dei casi sfugge alla denuncia e si sottrae, pertanto, ad una valutazione statistica.

Parte del tabù contro l'i. è collegata alla credenza popolare circa l'effetto dannoso, sulla progenie, dell'accoppiamento endogamico. Peraltro, le moderne nozioni genetiche riconducono l'azione negativa dell'i. alla preesistente presenza di tratti negativi nel patrimonio ereditario.

Aspetti psicologici e psichiatrici

L'ipotesi freudiana sulla genesi del tabù dell'i., collegata al parricidio del capo dell'orda primitiva, e al conseguente senso di colpa, che nega l'accesso alle femmine liberate dal monopolio paterno, trova scarso riscontro nelle indagini obiettive. Di norma, l'i. si verifica in soggetti di condizione socioeconomica inferiore, con occupazione instabile, con presenza di alcolismo, debolezza mentale, o altre tare personali e familiari, in condizioni di isolamento rurale, o di eccessiva promiscuità urbana. Spesso sono presenti ostacoli ai rapporti sessuali con la moglie (nel caso di i. padre-figlia) o difficoltà di accesso ad altre figure femminili (nel caso di i. fratello-sorella). A ciò spesso si accompagnano forti tendenze pedofile, o tendenza estrema alla promiscuità sessuale indiscriminata. L'istinto sessuale, specie nei casi di isolamento culturale (contadini, boscaioli), si soddisfa nel modo più economico possibile, e la figlia rimpiazza la madre assente o malata, assumendone, a volte, ruolo e funzioni nel nucleo familiare.

Non va confusa con l'i. come condotta criminologicamente o penalmente rilevante, la presenza di giochi più o meno erotici, sublimati e superficiali, tra fratelli e sorelle, e a volte tra genitori e figli, frequenti e normalmente repressi e presto abbandonati, non appena la spinta exogamica prevale. Queste condotte, peraltro, mantengono importanza sul terreno diagnostico, psichiatrico e psicologico, di eventuali condizioni nevrotiche personali o familiari.

Rarissimi, e di solito collegati alla presenza di disturbi di tipo psichiatrico, sono i casi di i. madre-figlio.

La vittima dell'incesto

Di particolare interesse, sul piano della prevenzione e terapia psichiatrica, è l'effetto dell'i. sulla vittima (Canepa e Bandini, 1967). Frequenti sono i casi di disadattamenti sessuali vari, dalla frigidità alla promiscuità sessuale, alla prostituzione e, sotto tale profilo, risulta evidente l'importanza di minimizzare il fatto nei riguardi della vittima. Spesso la vicenda giudiziaria, se l'i. è stato denunciato, accentua il trauma subito e, attraverso i ripetuti interrogatori e l'inevitabile pubblicità, ne aggrava le conseguenze. Lo Stato di Israele ha creato una legislazione speciale, che impedisce l'interrogatorio diretto di vittime di reati sessuali minori di età (Reifen, 1959); essa si applica anche nei casi di i.

Di norma, se l'i. viene denunciato, la famiglia si sgretola (Ferracuti, 1967), con accentuazione degli effetti negativi delle stesse dinamiche sociali e psicologiche che, spesso, sono state la causa dell'i. stesso. Alcune legislazioni straniere consentono l'aborto nel caso di persone coinvolte in episodi di i. In Italia, la recente legge 11 maggio 1978, n. 194, all'art. 4, sulla interruzione volontaria della gravidanza, pur non menzionando specificamente l'i., sembra includerlo tra i casi per i quali l'interruzione è possibile, facendo riferimento alle circostanze in cui è avvenuto il concepimento. Nel caso che l'oggetto di i. sia un minore, ovviamente, la condotta incestuosa è un'aggravante della violenza carnale.

Bibliografia

- Canepa G., Bandini T., *Rev. Int. Polizia Crimin.*, 1967, 140.
 Ferracuti F., *Sessuologia*, 1967, 2, 63; 121.
 Giannini M. C., *Sessuologia*, 1967, 1, 29.
 Kinberg O., Inghe G., Riesner S., *Incestprobleme i Sverige*, 1943, Natur och Kultur, Stockholm.
 Reifen D., *J. Crimin. Law, Criminol. Police Sci.*, 1959, 222.
 Szabo D., *L'inceste au milieu urbain*, in *L'année sociologique*, 1957-58, PUF, Paris.
 Von Hentig H., Viernstein T., *Untersuchungen über den Inzest*, 1925, Winters, Heidelberg.
 Weinberg K. S., *Incest Behavior*, 1955, Citadel Press, New York.
 Weiner I. B., *Excerpta Criminol.*, 1964, 2.

FRANCO FERRACUTI

INCOMPATIBILITÀ FARMACEUTICHE

F. *incompatibilités pharmaceutiques*. - I. *pharmaceutical incompatibilities*. - T. *pharmazeutische Unverträglichkeiten*. - S. *incompatibilidades farmacéuticas*.

Con questa denominazione vengono designati i fenomeni che, in alcune circostanze, possono verificarsi quando due o più sostanze sono associate nella stessa forma farmaceutica, con ripercussioni più o meno sensibili sui caratteri esteriori, sulla composizione chimica, oppure sull'azione terapeutica della preparazione farmaceutica effettuata.

Il campo delle incompatibilità farmaceutiche [i.] si allarga ancora e comprende i casi in cui vengono prescritti medicinali inadatti allo stato particolare dell'individuo che li assume, oppure sotto una forma di somministrazione difficile o non idonea a conseguire l'effetto desiderato.

Le i. si distinguono in: fisiche, chimiche, farmacologiche e terapeutiche, in rapporto alla natura della causa che può determinarle.

Le i. *fisiche* riguardano la mancata miscibilità di due liquidi (etere e acqua; etere e glicerolo; cloroformio e laudano, etc.); l'insolubilità di una sostanza nel solvente indicato; l'aggiunta di un liquido non solvente ad un medicamento già sciolto in liquido adatto, con conseguente precipitazione, totale o parziale, del medicamento stesso (aggiunta di acqua alle soluzioni alcoliche di canfora, mentolo, timolo, resine, etc.); l'igroscopicità (quando si prescrivano in cartine, pillole, compresse o *cachets* sostanze capaci di assorbire l'umidità atmosferica con deliquescenza, ad es.: bromuro e ioduro di sodio, bromuro e cloruro di calcio, acetato di potassio, citrato di ferro ammoniacale, cacodilato di sodio, etc.); il cambiamento di consistenza (per cui due sostanze solide, mescolate, danno un miscuglio pastoso o addirittura liquido: antipirina e cloralio idrato: antipirina e salicilato di sodio; canfora e naftolo; acetanilide e cloralio; etc.).

Le i. *chimiche* concernono le modificazioni che si verificano in seno a preparazioni farmaceutiche a causa di una reazione chimica fra le sostanze impiegate. Possono così prendere origine nuove sostanze con caratteri chimici o farmacologici differenti, la cui formazione si può, in molti casi, facilmente rilevare perché accompagnata dalla comparsa di un precipitato, di una colorazione, o dallo sviluppo di gas. Da tener presente in maniera particolare l'eventuale formazione di una sostanza ad azione venefica; talvolta può formarsi un miscuglio esplosivo dall'unione di sostanze fortemente ossidanti con sostanze riducenti. Le i. chimiche sono pertanto le più frequenti, le più varie e le più importanti per il complesso di conseguenze che ne può derivare.

Le reazioni che determinano queste i. sono di vario

tipo: reazioni di ossidazione, di riduzione, di doppio scambio, di addizione, di saponificazione, di formazione di sali doppi o complessi, etc. Appartengono alle i. chimiche: l'associazione di due sali che, per doppio scambio, possono dare un composto insolubile (solfato di zinco o allume con acetato di piombo; nitrato di argento con cloruri, bromuri, ioduri o cloridrati di alcaloidi; etc.); l'associazione di un sale di acido debole con acidi (carbonati e bicarbonati con acidi; salicilato e benzoato di sodio con limonate; etc.); l'associazione di acidi o sali acidi con sostanze basiche; l'associazione di alcaloidi e loro sali, con basi, con sali di metalli pesanti, con soluzione iodoiodurata; etc.

Le i. *farmacologiche* sono di più difficile delimitazione in quanto, oltre a dipendere da eventuali reciproche influenze sull'azione terapeutica delle sostanze associate, riguardano anche le vicende chimiche alle quali i medicinali sono esposti nell'organismo. Pertanto si incorre in questo tipo di i. quando si verifichi la distruzione del medicamento da parte dei liquidi dell'organismo (insulina *per os*), quando avvenga una reazione chimica in seno all'organismo per la somministrazione di due sostanze, anche se prescritte separatamente, capaci di reagire fra loro, e ancora quando vengano somministrate due sostanze aventi azione antagonista, per cui gli effetti diminuiscono o si annullano a vicenda. Nel campo delle i. farmacologiche possono oggi considerarsi anche i fenomeni di *induzione enzimatica* operata da farmaci la cui somministrazione può interferire, perciò, sul destino e sull'azione terapeutica di altri e diversi farmaci somministrati in tempi successivi e ravvicinati (dell'ordine di giorni e talvolta di settimane).

Le i. *terapeutiche* si hanno quando si prescrivono medicinali non adatti alle condizioni particolari del soggetto: somministrazione durante la gravidanza di medicinali capaci di provocare l'aborto o di nuocere al feto; durante l'allattamento, di sostanze che passano nel latte; di purganti drastici a sofferenti di emorragie intestinali; etc.

Ciò che si verifica nelle i. chimiche e farmacologiche viene intenzionalmente provocato nei casi di avvelenamento quando necessiti attenuare o neutralizzare l'azione tossica del veleno, o mediante la sua trasformazione in composti innocui o meno nocivi (antidotismo) oppure mediante la somministrazione di altre sostanze capaci, con la loro azione, di influire nel senso contrario sugli effetti della sostanza tossica (antagonismo).

Bibliografia

- Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, I, 1969, 2 ed., Vallardi, Milano.
Dispensing of Medication, 1971, 7 ed., Mack, Easton.
Medicamenta, I, 1964, 6 ed., Cooperativa Farmaceutica, Milano.
Remington's Pharmaceutical Sciences, 1975, 15 ed., Mack, Easton.

RAFFAELE GIULIANO

INCOMPATIBILITÀ MATERNO-FETALE: V. EMOLITICA MALATTIA DEL NEONATO (V, 1453); GRAVIDANZA; SANGUIGNI GRUPPI.

INCOMPATIBILITÀ TESSUTALE: V. HLA; ISTOCOMPATIBILITÀ; TRAPIANTI.

INCOMPATIBILITÀ TRASFUSIONALE: V. SANGUIGNI GRUPPI; TRASFUSIONE.

INCONSCIO

F. *inconscient*. - I. *unconscious*. - T. *das Unbewusste*; *unbewusst*. - S. *inconsciente*.

Il termine inconscio è usato in psicologia per qualificare quei contenuti psichici che non appartengono all'area

cosciente in un momento dato. La parola *i.* è usata cioè in funzione aggettivale. In psicoanalisi il discorso invece è più complesso; nel primo Freud infatti è presente una partizione della psiche in tre «luoghi» o istanze: la coscienza, il preconscious (i cui contenuti possono passare con facilità alla coscienza) e l'*i.* (i cui contenuti per passare alla coscienza devono superare specifiche «resistenze»). La parola *i.* è usata quindi nelle prime opere di Freud come sostantivo.

Successivamente (dal 1920 in poi) Freud stesso propose una diversa tripartizione della psiche in Es, Io, Super-io. I contenuti psichici dell'Es sono inconsci, quelli dell'Io e del Super-io sono in parte coscienti, in parte inconsci. Dal 1920 in poi il termine *i.* è quindi usato anche da Freud con funzione di aggettivo (v. PSICOANALISI).

RFD.

INCONTINENTIA PIGMENTI

Sin.: sindrome di Bloch-Sulzberger; sindrome di Bloch-Siemens.

Definizione

L'incontinentia pigmenti è una sindrome congenita o dei primi mesi di vita, caratterizzata da una pigmentazione cutanea transitoria disposta in modo peculiare e da frequenti malformazioni oculari, dentarie e del S.N.C., che si manifesta quasi esclusivamente nelle femmine, eccezionalmente è familiare e non è molto rara.

Etiopatogenesi

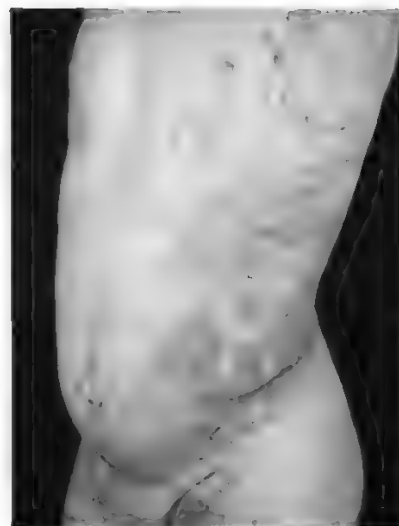
L'origine è ignota; si postula che la causa sia o un'infezione virale o un processo infiammatorio che avviene nel feto ed è tanto più malformativo quanto più precocemente si è verificato, oppure che sia un'affezione genetica autosomica dominante, letale in genere per il maschio, o un carattere legato al sesso, dipendente da un gene situato nel cromosoma X (Gordon e Gordon).

Sintomatologia

La manifestazione essenziale e tipica è quella cutanea, che nella maggior parte dei casi presenta tre fasi cliniche susseguentisi (Carney; Haber; Cramer e Schmidt): la fase *eritematobollosa*, che di solito s'inizia nei primi giorni dopo la nascita con un'eruzione eritematodematoso che progressivamente diviene bollosa, a contenuto dapprima sieroso e poi torbido. Queste bolle si dispongono in file o a strisce sul tronco e sugli arti lungo determinate linee, cosiddette «linee neviche», che non corrispondono a dermatomeri né a linee di clivaggio né a nervi periferici, mentre sul capo rimangono disordinate. Dopo alcune settimane segue la fase *papulo- verrucosa* nelle stesse sedi della precedente; le lesioni verrucose si sviluppano particolarmente sugli arti e in qualche caso possono rimanere su uno o più dita, anche per molti anni. Infine, dopo uno o più mesi, sopravviene la fase *pigmentaria* (fig. 1), con la tipica pigmentazione bruno-marrone o ardesiaca, detta a *zacchera* per la sua bizzarra distribuzione, ma che in effetti segue le suddette linee neviche, sovrapponibili nei vari casi. La pigmentazione può essere già presente alla nascita (le altre fasi potrebbero essere avvenute durante il periodo fetale) o apparire più tardi come manifestazione unica. In questi casi possono aversi improvvisi e brevi eritemi ponfoidi, estesi specialmente lungo le aree pigmentate, in occasione di episodi febbrili.

La pigmentazione rimane ben evidente almeno per un paio d'anni, poi si attenua gradatamente sino a scom-

Fig. 1. *L.p.* in fase pigmentaria: si noti la tipica pigmentazione bruno-marrone, detta a *zacchera* per la sua bizzarra distribuzione.



parire entro il primo decennio.

Nella fase *eritematobollosa* possono esserci nel sangue periferico più del 50% di eosinofili.

Altre anomalie cutanee possono risultare in 1/4 dei casi: *chiazze alopeciche cicatriziali* al vertice o nelle sue vicinanze, dalla nascita o da pochi mesi dopo; *unghe* piccole e distrofiche (Cramer e Schmidt), e *anormalità sudorali*.

Nella metà dei casi i *denti* decidui e permanenti (Gorlin e Anderson) si sviluppano in ritardo, oppure a cono o con altre deformazioni e anormalità della corona; può esserci una parziale anodonzia. I *difetti oculari* si osservano in 1/3 dei casi (Cole e Cole): cataratta, atrofia dell'ottico, strabismo, nistagmo, sclera blu, corioretinite essudativa, papillite, pliche retinali e *ablatio* falciforme congenite. In ca. la metà dei casi succedono *disturbi neurologici* (Wodniansky; Cole e Cole; Gorlin e Anderson; McPherson e Auth): convulsioni, paresi, tetraplegia spastica, ritardo mentale, morbo di Little, e anche microcefalia o idrocefalia. Si possono avere anche *malformazioni ossee* e persino *cardiache*.

Istopatologia cutanea

Nella fase *vescicobollosa* l'epidermide è spongiosa e invasa da un infiltrato infiammatorio ricco di eosinofili, presente pure nel derma superficiale; le bolle sono subcornee o intraepidermiche e possono essere ripiene di eosinofili. La fase *papulo verrucosa* presenta, oltre all'ipercheratosi, un'iperplasia epiteliale discheratosica con corpi ialini nell'ispessito strato granuloso. Nella fase *pigmentaria* la melanina è scarsa nello strato cellulare basale, mentre è abbondante nei cromatofori del derma superficiale.

Diagnosi differenziale

L.i.p. in fase *eritematobollosa* si distingue dalla dermatite erpetiforme di Duhring e dal pemfigoide giovanile in quanto questi hanno gruppi di bolle, sempre sierose, più o meno diffusi ma non disposti a strisce lineari, e in quanto si manifestano dopo il primo semestre di vita. Le varie forme di epidermolisi bollosa congenita polidistopica, invece, si riconoscono per la continua eruzione di bolle subepidermiche isolate, spesso molto voluminose, dalla nascita. *L.i.p.* nella fase *pigmentaria* si differenzia dalle ipermelanosi postinfiammatorie per la sua disposizione lungo peculiari linee, e altrettanto si può dire

per distinguersela dalla *i. p.* tipo Naegeli, o sindrome di Franceschetti-Jadassohn, consistente in una melanosi reticolare del tronco e degli arti, che compare dopo il 2° anno in ambedue i sessi e che si trasmette ereditariamente in modo autosomico dominante.

Trattamento

Soltanto durante le fasi infiammatorie, specialmente quella bollosa, può essere utile somministrare corticosteroidi per attenuare l'eruzione e antibiotici per evitare infezioni secondarie.

Bibliografia

- Carney R., *Arch. Dermatol.*, 1951, **64**, 126.
 Cole J. G., Cole H. G., *Am. J. Ophthalmol.*, 1959, **47**, 321.
 Cramer J. A., Schmidt W. J., *Arch. Dermatol.*, 1955, **71**, 699.
 Gordon H., Gordon W., *Dermatologica*, 1970, **140**, 150.
 Gorlin R. J., Anderson J. A., *J. Pediatr.*, 1960, **57**, 78.
 Haber H., *Br. J. Dermatol.*, 1952, **64**, 129.
 McPherson A., Auth T. L., *Arch. Neurol.*, 1963, **8**, 332.
 Wodniansky P., *Arch. Klin. Exp. Dermatol.*, 1955, **201**, 49.

FERDINANDO GIANOTTI

INCONTINENZA

F. Incontinence. - *i. Incontinence.* - *T. Inkontinenz.* - *s. incontinencia.*

Secondo l'accezione più comune nel linguaggio medico per incontinenza s'intende la perdita della capacità di controllare volontariamente l'emissione delle urine (*i. urinaria*) o delle feci (*i. fecale*). Si parla peraltro di *i.* anche per indicare la compromissione della funzione di chiusura di altri meccanismi sfinterici, indipendenti dalla volontà, quali il cardias, il piloro, la valvola ileocecale, lo sfintere di Oddi.

Le cause dell'*i.* sono di varia natura (malformazioni, traumi, flogosi, tumori, turbe funzionali, etc.) e possono interessare sia direttamente le strutture muscolari effettive sia i loro meccanismi di controllo ai diversi livelli.

La trattazione dell'*i. urinaria* e di quella fecale è svolta sotto le rispettive voci: INCONTINENZA URINARIA e INCONTINENZA FECALE. Per l'*i.* di altri sfinteri si rimanda alle voci relative: ESOFAGO; FEGATO E VIE BILIARI; INTESTINO TENUE E CRASSO; STOMACO.

In senso figurato il termine *i.* s'impiega anche, come è noto, per indicare l'incapacità di controllare reazioni emotive, desideri, appetiti.

RED.

INCONTINENZA FECALE

F. incontinence fécale. - *i. anal incontinence.* - *T. Stuhlin-kontinenz.* - *s. incontinencia fecal.*

SOMMARIO

Definizione di continenza fecale (col. 1713). - **Fattori della continenza fecale** (col. 1714): *Pressione nel canale anale.* - *Angolo anorettale.* *Fionda («sling») puborettale.* - *Effetto valvola-flutter.* *Teoria valvolare.* - *Apposizione delle pareti del canale anale.* - *Fattori muscolari.* - *Fattori sensitivi.* - **Meccanismo della continenza fecale** (col. 1717). - **Indagini diagnostiche** (col. 1718). - **Cause di incontinenza fecale** (col. 1719): *Cause neurologiche.* - *Cause locali.* - *Incontinenza fecale sintomatica.* - **Trattamento dell'incontinenza fecale** (col. 1719).

Definizione di continenza fecale

La funzione primaria della regione anorettale è quella di assicurare il passaggio controllato delle feci. Il controllo richiede sia un meccanismo volto a ritenere le feci

nel retto (continenza fecale o anale), sia un meccanismo atto a svuotare il retto del suo contenuto (defecazione). Questi due meccanismi opposti sono informati da stimoli sensitivi e si servono degli stessi componenti motori.

Non si può applicare a tutti i soggetti una definizione della continenza fecale generalmente accettabile poiché ciò che è considerato « normale » varia di molto con l'età e con l'ambiente sociale. La condizione ideale di normalità sarebbe il perfetto controllo del passaggio di gas, materie fluide e feci solide. Il controllo dei gas non è, in pazienti di determinati gruppi di età (bambini, anziani), un esercizio indispensabile e quasi tutte le persone normali possono talvolta avere fuoriuscita involontaria di gas dall'ano.

Di conseguenza la definizione clinica della continenza è usualmente basata sul sintomo « imbrattamento fecale » e anche quest'ultimo può essere talora di difficile valutazione poiché dipende dal grado di attenzione e di cura dell'igiene personale del soggetto. Così ogni confronto tra gruppi di pazienti nei riguardi della continenza può essere fatto solo dopo aver ben stabilito i criteri secondo i quali si deve valutare una continenza normale o anormale. È indubbia la grande importanza della continenza anale. Anche se un controllo sfinterico dei gas non proprio perfetto è di solito poco importante per il paziente, l'incertezza indotta dalla perdita delle feci può essere sufficiente a distruggere la vita sociale di un individuo.

Fattori della continenza fecale

I fattori determinanti la continenza sono i seguenti.

Pressione nel canale anale

Un fattore di grande importanza nel controllo anale è l'esistenza nel canale anale di una zona di alta pressione dovuta all'azione sinergica degli sfinteri interno ed esterno. Vari gruppi di ricercatori (Duthie e Bennett, 1964; Dawson e Nixon, 1967; Wankling *et al.*, 1968; Kerremans, 1968; Ustach *et al.*, 1970; Ihre, 1974) hanno sottolineato l'importanza funzionale dello sfintere anale interno come componente principale del tono di riposo. Ricerche di elettromiografia (Floyd e Walls, 1953; Taverner e Smiddy, 1959; Porter, 1961) hanno mostrato che lo sfintere anale esterno ha un'attività continua che si rinforza temporaneamente nei movimenti del respiro, con l'aumento della pressione intraddominale e nello stadio iniziale della distensione del retto ottenuta con un palloncino. È stato accertato che la componente volontaria dell'attività dello sfintere striato è di breve durata (40-60 sec).

Volendo determinare direttamente il contributo dato alla continenza da ciascuno dei due sfinteri, esterno o interno, si è visto che il contributo relativo allo sfintere interno è massimo quando si usa un tubo di perfusione di piccolo calibro (2 mm), mentre, quando è impiegato un palloncino, l'effetto sostanziale è dovuto allo sfintere esterno (Duthie e Watts, 1965).

In conclusione, se anche c'è accordo sull'esistenza di una zona di alta pressione nel canale anale, non è ancora stabilito quanto essa sia importante nel mantenimento della continenza.

Angolo anorettale. Fionda («sling») puborettale

È stato osservato, sia con la dissezione anatomica, sia con tecniche radiografiche, che l'asse dell'ampolla rettale, nel soggetto in posizione eretta, s'infilette posteriormente a livello dell'anello anorettale, facendo un angolo di ca. 80° con l'asse del canale anale (Tagart, 1966), angolo che è mantenuto dalle inserzioni dell'anello anorettale al diaframma muscolare costituito dagli elevatori dell'ano (fig. 1).

Lo studio elettromiografico di questo diaframma muscolare, e in particolar modo di un componente di esso, il muscolo puborettale, ha rilevato un'attività continua di scariche a bassa frequenza simile a quella dello sfintere esterno, nelle stesse relazioni con gli atti respiratori e con la pressione intraddominale. Si è visto inoltre che l'angolo tra asse del canale

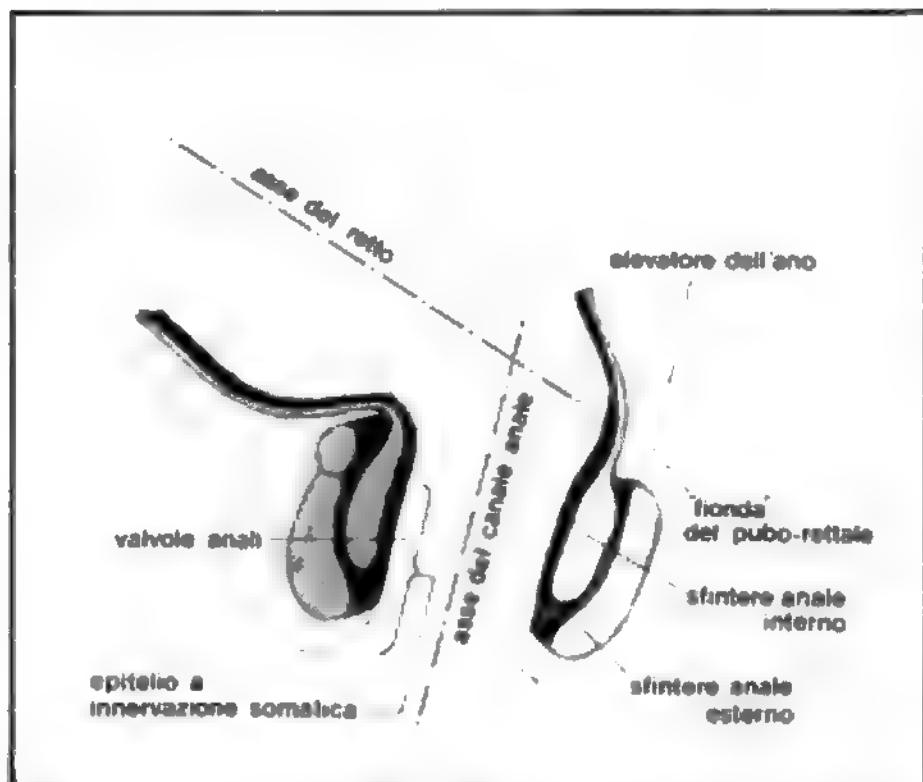


Fig. 1. Sezione longitudinale del retto e dell'ano: è evidente la disposizione della muscolatura e l'angolo determinato dagli assi del retto e del canale anale.

anale e asse dell'ampolla diminuisce d'ampiezza avvicinandosi a 60° quando il soggetto assume la posizione « accoccolata ». La maggioranza degli AA. sottolinea la grande importanza che avrebbe, fra i fattori della continenza fecale, questa angolazione, ma è piuttosto difficile stabilire criteri obiettivi per valutare il suo vero ruolo. Tutto quello che si può dire sul piano clinico è che la distruzione della « fionda » puborettale porta all'incontinenza nella maggioranza dei casi; ma è anche vero che in questi casi anche gli sfinteri sono di solito sezionati.

Effetto valvola-flutter. Teoria valvolare

Il canale anale è configurato come una fessura anteroposteriore che si estende dal pavimento pelvico all'ano. Questo spazio cilindrico potenziale si allarga principalmente in direzione laterale per permettere la fuoriuscita del contenuto del retto (Phillips e Edwards, 1965).

Studiando i rapporti tra pressione intrarettale e pressione nel canale anale, particolarmente in risposta alla manovra di Valsalva, Phillips e Edwards rilevarono che in alcune occasioni la pressione nell'ampolla era maggiore di quella da loro misurata nella porzione media del canale anale, eppure non si osservava alcuna perdita del contenuto rettale. Gli AA. spiegarono questo fatto paradossale paragonando la disposizione del canale anale, che passa attraverso il pavimento pelvico, a quella dell'esofago là dove questo attraversa lo *hiatus* diaframmatico, e ipotizzarono l'esistenza di un meccanismo valvolare (teoria valvolare).

Una precedente indagine sui fattori che prevengono il reflusso gastroesofageo includeva fra essi la pressione intraddominale che agisce sulla porzione addominale dell'esofago, occludendolo in senso laterolaterale con un meccanismo simile a quello di una valvola « flutter » operante in alcuni respiratori automatici (Edwards, 1961). Oltre a registrare le differenze manometriche gli AA. hanno usato la cineradiografia che rilevava modificazioni dell'anello anorettale proprio a valle della giunzione là dove la pressione laterale sembra agire sul canale anale (fig. 2).

Si deve riconoscere che è piuttosto difficile concepire un ben definito piano di pressione lungo gli elevatori dell'ano nel soggetto non operato, come è schematizzato nel diagramma, cosicché alcuni AA. interpretarono alcuni aspetti radiografici riportati nel lavoro di Phillips e Edwards come dovuti piuttosto all'impronta della « fionda » del puborettale. Così la teoria valvolare della continenza fecale non è accettata senza riserve, anche perché gli altri ricercatori non sono riusciti a riprodurre esattamente gli stessi dati manometrici.

Apposizione delle pareti del canale anale

Una resistenza teorica che deve essere vinta ad ogni passaggio di materiale attraverso la serrata giunzione dell'anello anorettale è l'aderenza tra loro delle superfici opposte ricoperte sempre da un sottile strato di mucosità. Tale aderenza, che è proporzionale alla tensione superficiale del muco, deve essere abolita perché il canale anale si renda beante.

Fattori muscolari

Le forze che agiscono intorno al canale anale sono usualmente misurate dalla pressione che vige nel sistema manometrico cui sopra si è accennato. Tuttavia è stato possibile misurare direttamente il valore di tali forze usando sia un dinamometro a gabbia (*force gauge*) sia un rilevatore montato su un otturatore anale in Perspex®, incorporante semiconduttori che sono in grado di misurare le forze radiali (*strain gauge*) (Collins, Brown e Duthie, 1969). Con quest'ultima metodica si è visto che le forze sono diverse ai vari livelli del canale anale. Nella porzione superiore, dove si uniscono fra loro l'anello anorettale, la fionda puborettale e la parte profonda dello sfintere esterno, le forze sono uguali se misurate in corrispondenza delle pareti laterali e posteriore, ma minori in corrispondenza della parete anteriore, come ci si doveva aspettare data la distribuzione delle fibre muscolari (Collins, Brown, Whittaker, Duthie, 1969). Quest'ultimo dettaglio anatomico è stato oggetto recentemente di accurate e estese ricerche di dissezione (Oh e Kark, 1972; Shafik, 1975). In tutti e due i lavori è descritta la sinergia della parte profonda dello sfintere esterno e del muscolo puborettale e ciò concorda perfettamente con le misurazioni di Collins *et al.*

Nella parte intermedia del canale anale la porzione superficiale dello sfintere esterno circonda il canale e s'inserisce posteriormente alla faccia posteriore o dorsale del coccige. La

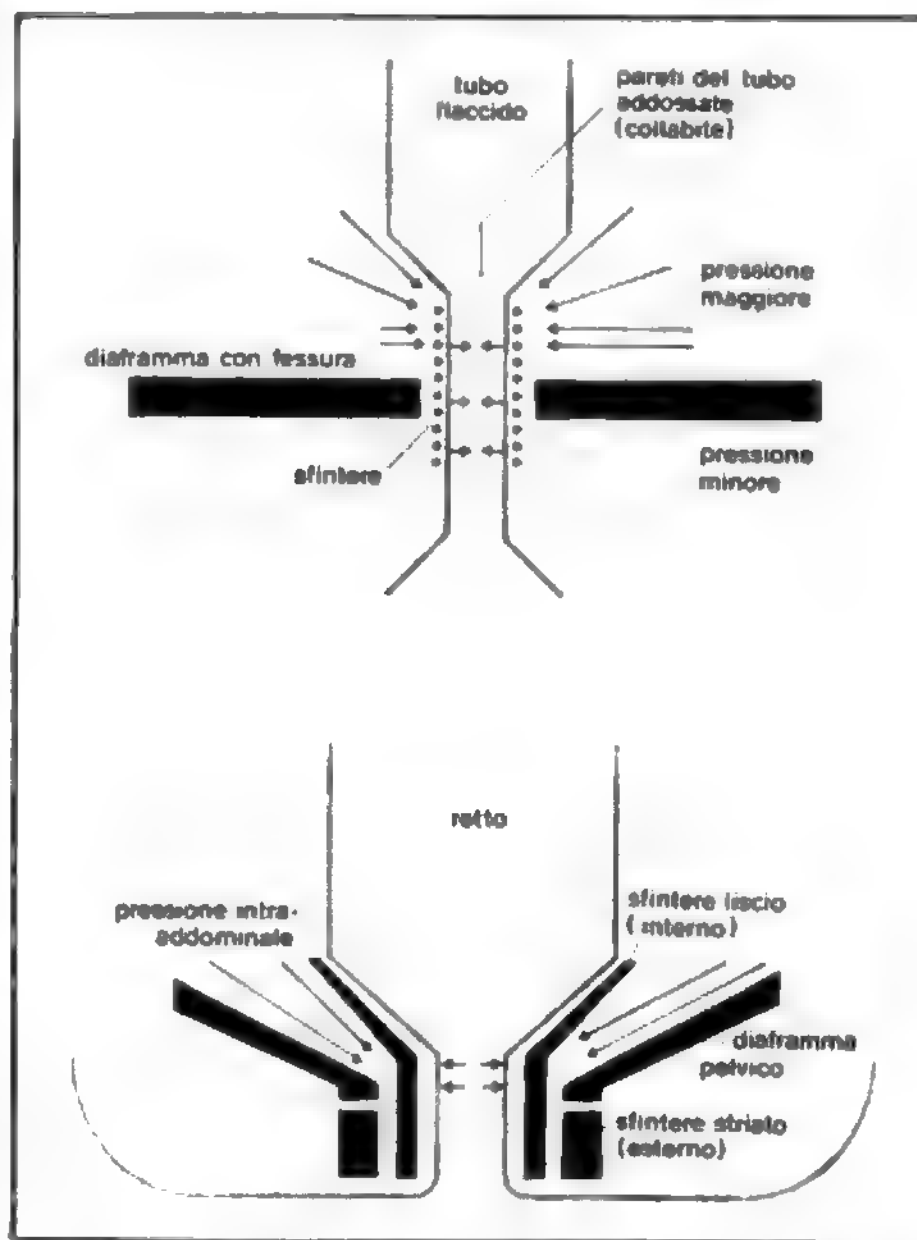


Fig. 2. In alto: diagramma che illustra il principio delle valvole « flutter » a livello di un'apertura a fessura. In basso: diagramma che illustra il principio della valvola « flutter » applicato al canale anale.

registrazione diretta delle forze a questo livello non mostra differenze che confermino la disposizione anatomica. Invece nel segmento più basso del canale anale (1 cm dal margine anale), là dove la porzione sottocutanea dello sfintere esterno deborda inferiormente la parete del canale, è evidente un « anello di forza ». Per ciò che riguarda questo livello i succitati lavori anatomici non sono concordanti: mentre Oh e Kark affermano che esistono parecchie fibre circolari a inserzione sia anteriore che posteriore, il lavoro di Shafik è più in favore di un'inserzione anteriore nel corpo perineale con anse muscolari che circondano l'ano posteriormente.

Fattori sensitivi

Perché i suddetti fattori fisici e muscolari della continenza possano esplicare la loro azione si presuppone la capacità di riconoscere il contenuto del retto e/o l'accomodazione del retto a tale contenuto fino a che giunga il momento adatto alla defecazione.

È acquisito che una forza che distenda il retto è percepita dal soggetto come una sensazione di stimolo a defecare. Quando un palloncino è inserito nel retto a livello di ca. 10 cm dal margine anale, la maggioranza dei soggetti avverte la sensazione in corrispondenza del perineo e soltanto pochi in corrispondenza dell'ipogastrio. Se il pallone è situato più caudalmente (5 cm dal margine anale), la sensazione è avvertita sempre « solo al perineo » insorge ad un grado di distensione del pallone minore (Goligher e Hughes, 1951). La pressione minima alla quale segue la sensazione varia notevolmente nel soggetto normale (da valori di 20 a valori di 55 mmHg).

È probabile che la pressione endoluminale stimoli i plessi nervosi intramurali, che i messaggi siano raccolti dal midollo sacrale e di qui raggiungano i centri nervosi superiori. Dopo l'escissione chirurgica del retto seguita dall'abbassamento del moncone superiore (resezione anteriore, operazioni di *pull-through*), se l'anastomosi è bassa nell'interno del bacino, un palloncino, posizionato sopra l'anastomosi in quello che era prima dell'exeresi il colon sinistro, può ancora, se insufflato, dar luogo ad una sensazione perineale, anche se, molto più transitoria che nel normale, e ad una soglia di stimolo più elevata (Goligher *et al.*, 1965). Questo fatto può indicare che esistono altre sorgenti di sensazione per stimolazione di strutture extraretali. Studi più recenti eseguiti su operati di resezione del retto con metodi conservativi dello sfintere e con anastomosi transanale, hanno rilevato che lo stimolo adeguato alla suscitazione del riflesso retto-anale s'origina soprattutto nel muscolo *levator ani* (Scharli e Kiesewetter, 1970; Lane e Parks, 1977). Questi dati modificano il concetto precedente che uno dei più importanti fattori in questo riflesso fosse l'ampolla rettale stessa. Probabilmente i risultati differenti dipendono dal fatto che le osservazioni recenti sono state fatte in operati nei quali si era accuratamente risparmiata l'innervazione del pavimento pelvico e del canale anale, come accade coi metodi di anastomosi transanale, mentre i rilievi precedenti erano stati eseguiti in operati di resezione con invaginazione colo-anale (*pull-through*).

Sebbene sia indubbio che la sensibilità rettale normale è in qualche modo conservata in questi casi, l'accomodazione del retto neoformato è molto minore che nel soggetto non operato. Anche in pazienti che non lamentano difetti della continenza la distensione del palloncino inserito nel moncone colico raggiunge più precocemente il volume massimo tollerabile senza che segua la defecazione (Ihre, 1974).

Altro fattore sensitivo è la sensibilità del canale anale. Questo è rivestito da epitelio innervato somaticamente, dotato di sensibilità termica e tattile, la quale si estende in alto a 1-1,5 cm dalla linea pettinata cioè a 3-4 cm dal margine anale. Questo epitelio può venire a contatto con il contenuto del retto distale durante il rilasciamento dello sfintere interno e contribuisce probabilmente al riconoscimento della natura (discriminazione) del contenuto che causa la sensazione a mezzo della distensione rettale (Duthie e Bennett, 1963).

Meccanismo della continenza fecale

I fattori sopraelencati si combinano a produrre un meccanismo di continenza che dipende soprattutto dall'an-

golazione tra canale anale e retto, ma anche dalla contrazione tonica dello sfintere interno. L'angolo anoretale è dovuto sia alla costituzione anatomica e sia all'azione continua del muscolo puborettale e della porzione profonda dello sfintere esterno.

Lo stimolo determinato dall'entrata di materiale fecale nel retto suscita un riflesso (*sampling reflex*) capace di analizzare per lo più subcoscientemente la natura del contenuto: se solido, semisolido o liquido, esso rimane nel retto, che si accomoda ad accoglierlo (risposta d'accomodazione - *accomodation response*).

Sperimentalmente, l'arrivo di materiale fecale nel retto può essere simulato con l'insufflazione di un palloncino messo in posto nel retto stesso. Per iniziare la risposta basta un piccolo volume di aria (10 cm³) introdotto nel pallone. Con l'insufflazione continuata si provoca un aumento di pressione dentro l'ampolla che dura 1 min o poco più, ritornando poi la pressione ai valori preinsufflazione. È questa la risposta d'accomodazione, che consiste in un rilasciamento recettivo dell'ampolla rettale rivolto ad accogliere la massa fecale differendo la defecazione.

Con una distensione rettale ancora maggiore si avverte il bisogno della defecazione, la quale può essere contrastata dalla contrazione volontaria del pavimento pelvico e dello sfintere esterno, che sono efficaci per la durata di ca. 1 min, tempo nel quale si espleta la risposta di accomodazione e il desiderio di defecare passa. Se le feci sono liquide, il loro contatto con il canale anale scatena un urgente bisogno di defecare che è difficilmente represso dall'attività cosciente del complesso sfinterico striato. Ma, a parte questo caso, la defecazione è iniziata volontariamente dal soggetto che assume una posizione accovacciata che in parte abolisce l'angolo anoretale. L'atto del ponzare è una manovra del Valsalva che eleva la pressione rettale (con l'aumento della pressione intraddominale) e che è seguita dal rilasciamento dello sfintere interno e, quando il bolo fecale entra nel canale anale prossimale, anche dello sfintere esterno, con espulsione delle feci. Le fibre longitudinali contribuiscono ad accorciare il canale anale durante la defecazione.

Indagini diagnostiche

Molti metodi sono stati usati nell'intento di valutare in maniera obiettiva il grado di controllo sfinterico in pazienti affetti da incontinenza fecale e di paragonarlo a quello di soggetti normali. Molti gruppi di ricercatori hanno misurato la pressione nel canale anale come risposta alla distensione, sia ottenuta con un palloncino (Katz, Kaufmann e Spiro, 1967), sia iniettando piccole quantità di liquido nel canale stesso (Harris, Winaus e Pope, 1966). Inizialmente si rilevò nei pazienti incontinenti una tendenza a presentare una pressione inferiore a quella dei soggetti normali, ma senza che si sia accertata netta distinzione. Altre ricerche in bambini mostrano notevole sovrapposizione dei dati risultanti (Long e Nixon, 1971). Questa sovrapposizione è stato lo scoglio principale nel problema di distinguere i soggetti incontinenti da quelli continenti. Impiegando sonde a pallone di calibro maggiore e misurando l'attività elettrica sia nel canale anale sia allo sfintere esterno, Schuster e coll. sono riusciti a definire alcune differenze tra i normali e i pazienti affetti da incontinenza funzionale (Ustach *et al.*, 1970).

Un metodo promettente è quello di irrigare il retto e di notare il volume raggiunto il quale il liquido comincia a sfuggire dall'ano. Con questa tecnica si ha minore

INCONTINENZA FECALE

sovrapposizione di risultati in soggetti normali e incontinenti che con ogni altro metodo. È molto semplice da eseguire e, se la sua validità sarà confermata, sarà clinicamente utile (Read *et al.*, 1978). La principale difficoltà nell'ottenere una semplice valutazione della funzione degli sfinteri anali in relazione alla continenza è la molteplicità dei fattori interessati, ciascuno dei quali può essere leggermente insufficiente.

Cause di incontinenza fecale

Cause neurologiche

Ovviamente una lesione cerebrale sufficientemente estesa e grave sopprimerà l'inibizione corticale alla defecazione e il paziente avrà una defecazione automatica con aumento della pressione intraddominale in risposta alla distensione del retto. Questo quadro è comune in molti accidenti cerebrovascolari. Anche le lesioni spinali sopprimono il controllo corticale: se la lesione si trova sopra il centro spinale situato nel midollo sacrale, si potrà osservare defecazione automatica; se la lesione interessa il midollo sacrale e/o la cauda o estesamente il plesso sacrale, non si avrà risposta riflessa eccetto il rilasciamento dello sfintere interno e potrà mancare la forza muscolare sufficiente all'espulsione delle feci dal retto ovvero si osserverà lo svuotamento incontinenza del colon di tanto in tanto (colon automatico).

Cause locali

La causa più comune di danno locale è il trauma ostetrico o chirurgico. Procedimenti chirurgici minori per la cura di fistole, ragadi, emorroidi alterano solo lievemente la dinamica anorettale, attraverso la combinazione di perdita parziale dell'innervazione somatica nella cicatrice anorettale e/o di relativo indebolimento della meccanica sfinterica, ma la grave i. f. è eccezionale.

Nelle resezioni del retto invece, sebbene, come si è detto, possa essere conservata una certa sensibilità nel neoretto (moncone superiore), il *sampling reflex* e la risposta d'accomodazione sono gravemente deficienti specie se il moncone inferiore è troppo corto (meno di 7 cm; Goligher *et al.*, 1965), in alcuni casi si potrà così osservare i. f. Anche nel prolasso rettale vero (*proci-dentia*) dei pazienti anziani la sensibilità e la resistenza sfinterica sono diminuite in aggiunta alla presenza del retto prolassato e questa condizione è causa di i. f. Essa tuttavia rappresenta piuttosto un'esagerazione del processo di senescenza della regione anorettale e non sempre la riduzione chirurgica del prolasso guarisce l'i. f.

Incontinenza fecale sintomatica

Nel vecchio, che frequentemente si presenta più o meno incontinente, convergono numerose cause di i. f., neurologiche e locali, e talora la sindrome è l'esordio di una malattia organica del colon e del retto, prima di tutti la neoplasia maligna, ma anche molteplici condizioni morbose provocanti diarrea come: uso sconsiderato di lassativi, enterite infettiva, colite ischemica, malattia diverticolare, diabete.

Trattamento dell'incontinenza fecale

Il trattamento dell'i. f. dipende dalla causa di questa. Nei casi di incontinenza sintomatica la terapia è semplicemente quella della malattia organica che la provoca. Nell'i. f. neurogena è molto importante organizzare la routine quotidiana del paziente con un'assistenza intelligente, in modo che il riflesso gastrocolico si verifichi

quando il soggetto è pronto alla defecazione. È complementare un trattamento farmacologico costipante (Jar-ratt e Exton-Smith, 1960; Caplan, 1970; Brocklehurst, 1975).

Nell'i. f. successiva a trauma accidentale, ostetrico o chirurgico, e in quella residua a correzione chirurgica della *proci-dentia* del retto, il trattamento attivo è stato fondato tempo addietro sulla riparazione chirurgica del sistema sfinteri-elevatori dell'ano. I metodi chirurgici più usati sono: la perineorrafia, di indicazione per l'i. f. da trauma ostetrico; le operazioni di rinforzo per accorciamento dello sfintere (*sphincter-reefing* e *sphincter-plaiting*); le varie modificazioni dell'operazione di Thiersch o cerchiaggio dell'ano. I risultati di questi interventi sono spesso poco brillanti, non ottenendosi la continenza e/o provocandosi una stenosi anale cicatriziale. Da ca. 10 anni è stato introdotto il metodo di stimolazione elettrica, prima continua e per impianto di due elettrodi sullo sfintere esterno (Caldwell, 1963), e poi intermittente per mezzo di otturatori endoanali con elettrodi anulari (Hopkinson e Lightwood, 1966-67). Anche se l'opinione di chi scrive è stata piuttosto scettica (Collins, Brown e Duthie, 1969), il metodo, applicato soltanto alle i. f. posttraumatiche e da *proci-dentia*, può dare risultati soddisfacenti (Glen, 1971; Brocklehurst, 1975).

Bibliografia

- Bennett R. C., Duthie H. L., *Br. J. Surg.*, 1964, 51, 355.
Brocklehurst J. C., *Clin. Gastroenterol.*, 1975, 4, 479.
Caldwell K. P. S., *Lancet*, 1963, 2, 174.
Caplan B. J., *Br. Med. J.*, 1970, 1, 113.
Collins C. D., Brown B. H., Duthie H. L., *Br. J. Surg.*, 1969, 54, 542.
Collins C. D., Brown B. H., Whittaker G. E., Duthie H. L., *Gut*, 1969, 10, 160.
Duthie H. L., *Clin. Gastroenterol.*, 1975, 3, 467.
Duthie H. L., *Ano-rectal Function*, in *Scientific Foundations of Surgery*, 1974, Heinemann, London, p. 540.
Duthie H. L., Watts J. M., *Gut*, 1965, 16, 64.
Edwards D. A. W., *Br. J. Radiol.*, 1961, 34, 474.
Floyd W. F., Walls E. W., *J. Physiol.*, 1953, 122, 599.
Glen E. S., *Br. J. Surg.*, 1971, 58, 249.
Harris L. D., Winans C. S., Pope C. E. II, *Gastroenterology*, 1966, 50, 754.
Hopkinson B. R., Lightwood R., *Lancet*, 1966, 1, 344.
Ihre T., *Scand. J. Gastroenterol.*, 1975, 9, suppl. 25.
Katz L. A., Kaufmann H. J., Spiro H. M., *Gastroenterology*, 1967, 52, 513.
Kerremans R., *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1968, 31, 465.
Lane R. H. S., Parks A. G., *Br. J. Surg.*, 1977, 64, 596.
Lawson J. O. N., Nixon H. H., *J. Pediatr. Surg.*, 1967, 2, 544.
Long W. J., Nixon H. H., *Proc. R. Soc. Med.*, 1971, 64, 1189.
Oh C., Kark A. E., *Br. J. Surg.*, 1972, 59, 717.
Phillips S. F., Edwards D. A. W., *Gut*, 1965, 6, 396.
Porter N. H., *Proc. R. Soc. Med.*, 1961, 54, 1043.
Read M., Read N. W., *et al.*, *Gut*, 1978, 19, A 456.
Scharli A. F., Keisewetter W. B., *Dis. Colon Rectum*, 1970, 13, 81.
Shafik A., *Invest. Urol.*, 1975, 12, 412.
Tagart R. E. B., *Dis. Colon Rectum*, 1966, 9, 449.
Taverner D., Smiddy F. G., *Dis. Colon Rectum*, 1959, 2, 153.
Ustach T. J., Tobon F., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1970, 49, 41.
Wankling W. J., Brown B. H., *et al.*, *Gut*, 1968, 9, 457.

H. L. DUTHIE

INCONTINENZA URINARIA

f. *incontinence urinaire*. - i. *urinary incontinence*. - T. *Harnträufeln*. - s. *incontinencia urinaria*.

SOMMARIO

Premessa (col. 1721). - Forme dovute a patologia del detrusore (col. 1721): *Incontinenza fisiologica*. - *Enuresi*. - *Incontinenza psicogena*. - « *Vescica instabile* ». - *Vescica neurologica*. - Forme dovute a patologia dell'apparato sfinterico (col. 1723): *Incontinenza postadenomectomia*. - *Incontinenza da sforzo*.

Premessa

Oltre all'evacuazione periodica, la vescica ha la funzione di accogliere e contenere l'urina filtrata dai reni fino a quando non si realizzano le condizioni di spazio e di tempo idonee alla minzione.

Le recenti acquisizioni di neurofisiopatologia, unitamente alla scoperta dei recettori uretrovescicali autonomi e al diffondersi sempre più vasto delle indagini diagnostiche urodinamiche, hanno consentito di dimostrare l'importanza della giunzione uretrovescicale nel mantenimento della « continenza » ed il ruolo essenziale svolto dal sistema simpatico. Durante la stimolazione simpatica (sia fisiologica che farmacologica) si ha infatti un aumento della capacità vescicale (azione mediata dai recettori β -adrenergici del corpo vescicale) e delle resistenze uretrali (azione mediata dagli α -recettori della regione cervico-uretrale).

In condizioni normali, quindi, la continenza è assicurata dal rilasciamento della vescica e dal particolare comportamento della giunzione vescico-uretrale (viene oramai generalmente ammesso che non esiste uno sfintere interno anatomicamente definito) che, nella fase interminzionale, rimane collabita grazie alla tensione delle sue pareti e all'azione della muscolatura striata che si inserisce sul terzo distale del condotto uretrale.

L'incontinenza (i.) quindi va intesa come la perdita involontaria delle urine vescicali attraverso la via naturale, cioè attraverso l'uretra. Ciò avviene invariabilmente quando la pressione vescicale supera quella uretrale e può essere dovuto ad una patologia che colpisce il detrusore impedendone il rilasciamento o ad una lesione dell'apparato sfinterico che provoca la scomparsa del normale gradiente pressorio vescico-uretrale.

Forme dovute a patologia del detrusore*Incontinenza fisiologica*

È una forma che ha le sue basi etiopatogenetiche nel fisiologico processo di maturazione del S.N.C. e delle strutture anatomiche normalmente interessate nel complesso fenomeno della minzione.

Il bambino, nel periodo di tempo compreso tra la nascita e un limite convenzionale fissato intorno ai 2 anni di età, presenta la cosiddetta « minzione riflessa »: la contrazione del detrusore, provocata dallo stiramento dei tensorecettori parietali al raggiungimento della capacità vescicale massima (a questa età molto limitata), provoca la minzione senza che il riempimento e lo svuotamento raggiungano il livello della coscienza o che il bambino possa ritardare quest'ultimo volontariamente.

L'i. fisiologica rappresenta un fenomeno puramente transitorio nello sviluppo dell'individuo normale e per tale motivo non richiede alcun trattamento medico o chirurgico. Infatti, col tempo, il bambino diventa consapevole del riempimento e quindi capace di stabilire il controllo delle minzioni diurne e notturne, di ritardare e addirittura di impedire lo svuotamento della vescica e, in un'età compresa tra i 3 e i 5 anni, di urinare indipendentemente dal riempimento vescicale.

Quest'ultima tappa richiede il sinergismo funzionale tra la contrazione della muscolatura addominale e il rilasciamento del piano perineale e rappresenta la fase finale del processo di maturazione dei meccanismi deputati al controllo della minzione.

Enuresi

È una vera e propria minzione involontaria che si verifica (nell'84% dei casi di notte) ad un'età in cui dovrebbe

essere presente il normale controllo inibitorio dei centri superiori e corticali.

Si tratta di un fenomeno molto frequente nell'età pediatrica, che presenta un'incidenza variabile a seconda delle varie statistiche (nel 15-20% dei bambini di 5 anni; nel 5% dei bambini di 10 anni e nell'1% dei soggetti di 15 anni). I dati riguardanti l'adulto non si conoscono con esattezza, ma si ritiene che tale patologia rappresenti un'evenienza del tutto eccezionale.

Sebbene dal punto di vista urodinamico il fenomeno sia frequentemente riconducibile alla comparsa di contrazioni « non inibite » ad un basso volume di riempimento e alla presenza di caratteristiche vescicali funzionali di tipo « infantile » (capacità vescicale ridotta associata frequentemente ad ipertono), l'etiopatogenesi rimane poco chiara, nonostante che da vari AA. siano state prospettate teorie patogenetiche molto verosimili (ritardo di sviluppo dei normali meccanismi di controllo; influenze ambientali nocive nel periodo dello sviluppo; disturbi del sonno e assenza della reazione di risveglio; irregolarità del calibro uretrale).

Allo stato attuale la terapia dell'enuresi è esclusivamente sintomatica ed ha come obiettivo l'aumento della capacità funzionale della vescica e delle resistenze uretrali. Per la terapia farmacologica, v. ENURESI, V, 2220. Nei casi in cui esiste un'irregolarità del calibro uretrale sono state segnalate persino delle guarigioni (nel 50% dei casi trattati) ottenute con l'uretrotomia.

Incontinenza psicogena

Si tratta di una forma estremamente rara, che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile e che si ritiene dovuta all'« habitus psichico » del soggetto, che è inconsciamente spinto ad urinare volontariamente nel momento e nel luogo meno idonei.

La diagnosi può essere fatta soltanto con l'esame urodinamico, associando alla cistomanometria la registrazione della pressione addominale e dell'elettromiografia dello sfintere anale. In tal modo si può effettivamente dimostrare che la minzione è dovuta ad uno sforzo volontario e non ad una contrazione vescicale non inibita.

La psicoterapia rappresenta l'unico trattamento possibile e la prognosi è direttamente correlata ai risultati che con essa si ottengono.

« Vescica instabile »

È una sindrome clinica caratterizzata da pollachiuria diurna (più raramente notturna), da stimolo imperioso e spesso da i. (*urge incontinence*). L'i. è dovuta ad una contrazione vescicale in grado di superare il normale valore pressorio delle resistenze uretrali, che, in certi casi, possono essere anche diminuite per l'esistenza di cause anatomiche concomitanti (i. di tipo misto).

Dal punto di vista urodinamico il dato essenziale emerge dalla cistomanometria, che dimostra la presenza di contrazioni non inibite ad un basso volume di riempimento.

In assenza di un'etiopatogenesi chiara e univoca, la sindrome della vescica instabile è stata di volta in volta riferita ad un'alterazione del normale equilibrio minzionale tra stimoli estero- e propriocettivi vescicali ed effetto inibitorio dell'innervazione sopraspinale, all'iperfunzione o all'ipofunzione di determinati riflessi (nella donna permanente ipofunzione del riflesso « uretrovescicale inibitore »; nell'uomo iperattività del riflesso « uretrovescicale facilitatore ») o infine ad alterazioni del calibro uretrale, responsabili della trasformazione del normale flusso laminare in flusso turbolento.

La diagnosi di vescica instabile deve essere fatta in base alla presenza della caratteristica sintomatologia e ai risultati dell'esame urodinamico; la prognosi è oltre-modo variabile riflettendo, come è logico, le numerose incertezze etiopatogenetiche.

All'inizio la terapia deve essere la meno aggressiva possibile (farmaci miolitici, parasimpaticolitici, inibitori polisintaptici, antidepressivi triciclici; antibioticotterapia ciclica; calibrazione dell'uretra; psicoterapia; stimolazione elettrica), ricorrendo eventualmente a trattamenti più energici (sovradistensione vescicale in anestesia epidurale; blocchi selettivi farmacologici o chirurgici delle radici sacrali) in caso di fallimento della terapia medica.

Vescica neurologica

Le lesioni delle vie nervose che in condizioni fisiologiche assicurano il corretto funzionamento della vescica e dell'apparato sfinterico possono essere responsabili d'i. attraverso un triplice meccanismo:

a) iperreflessia del detrusore associata o meno a lesioni dell'apparato sfinterico (spasticità del piano perineale; dissinergia detrusore-sfintere; non-inibito rilasciamento dello sfintere). Dal punto di vista etiopatogenetico l'iperreflessia del detrusore è da ricondurre alla presenza di malattie cerebrovascolari (arteriosclerosi, demenza senile, ictus), di traumi e di neoplasie cerebrali, di parkinsonismo, e soprattutto di traumi (fase cronica) che colpiscono il midollo al di sopra dei centri nervosi segmentari della vescica e degli sfinteri;

b) areflessia del detrusore associata a ipertono vescicale e a lesioni dell'apparato sfinterico (denervazione completa o incompleta). Tali quadri sono di frequente osservazione dopo traumi spinali infranucleari (lesioni estese) e nei casi di mielodisplasie;

c) areflessia del detrusore non associata a lesioni dell'apparato sfinterico. Si osserva in genere dopo interventi di isterectomia radicale o di amputazione addominoperineale del retto: in questi casi l'i. è falsa, cioè non è dovuta né ad un difetto della funzione di serbatoio della vescica né ad una lesione sfinterica, bensì al rigurgito del contenuto vescicale provocato dalla paralisi motoria del detrusore (denervazione parasimpatica).

In questi ultimi anni, con l'introduzione nella pratica clinica di farmaci ad azione sul sistema autonomo, in grado di influenzare positivamente o negativamente la funzionalità del detrusore e le eventuali lesioni dell'apparato sfinterico, la prognosi delle disfunzioni neurologiche è migliorata rendendo meno frequenti e più limitate le indicazioni agli interventi di derivazione urinaria (sempre che non esista una compromissione dell'apparato urinario alto e della funzionalità renale).

Forme dovute a patologia dell'apparato sfinterico

Incontinenza postadenomectomia

Per i. postadenomectomia s'intende la perdita involontaria delle urine attraverso l'uretra, determinata da un'insufficienza sfinterica secondaria alla non corretta asportazione chirurgica o endoscopica dell'adenoma prostatico.

La diagnosi deve essere fatta in base all'esame clinico e a quello urodinamico.

1. *Storia clinica ed esame obiettivo.* - Il dato più caratteristico è fornito dall'anamnesi del malato, il quale, dopo l'intervento di adenomectomia, riferisce la comparsa di un'i., prevalentemente diurna (l'i. notturna è dovuta alle eventuali modificazioni strutturali e funzionali della vescica prima dell'intervento), non accompagnata da

stimolo imperioso. La perdita di urina si accentua nella posizione eretta e durante lo sforzo e, nei casi più gravi, si associa ad una diminuzione significativa delle minzioni spontanee e ad uno sgocciolamento pressoché continuo. L'esame obiettivo può risultare molto utile se riesce ad evidenziare l'impossibilità da parte del malato di arrestare volontariamente la minzione e la perdita di urina.

2. *Esame urodinamico.* - Consente di differenziare l'insufficienza sfinterica dalle altre forme di i. dell'anziano e altresì di selezionare i casi da sottoporre al trattamento medico o chirurgico.

Nella sua espressione più tipica l'i. postadenomectomia presenta alla cistomanometria un tracciato senza contrazioni vescicali anormali; il paziente è normalmente in grado di avvertire il primo e il secondo stimolo minzionale, conservando la capacità di inibire volontariamente il riflesso detrusoriale. Possono essere presenti tuttavia due elementi abbastanza significativi, rappresentati dalla diminuzione della capacità vescicale (150-250 cm³ CO₂) e dalla fuoruscita del mezzo di riempimento (gas o liquido) fra uretra e catetere ad una pressione vescicale inferiore alla norma.

Nei casi in cui l'i. è erroneamente attribuita all'intervento di adenomectomia e nelle forme miste, la cistomanometria mostra una caratteristica iperreflessia del detrusore, cioè la comparsa precoce di una contrazione vescicale che il paziente non è in grado di inibire volontariamente. Ciò si verifica più frequentemente nei soggetti anziani, in cui esista una lesione subclinica dell'innervazione soprasspinale.

Il profilo pressorio uretrale, cioè la registrazione grafica della pressione intrauretrale dal collo vescicale fino al meato esterno, rappresenta indubbiamente il test più utile per dimostrare l'insufficienza dell'apparato sfinterico.

In condizioni fisiologiche nel profilo pressorio uretrale (UPP) di un uomo è possibile riconoscere le seguenti zone (fig. 1):

a) un *plateau* iniziale, dovuto alla pressione endovesicale (in genere 10-30 cm H₂O a seconda della posizione in cui il test viene eseguito);

b) un modesto aumento pressorio di ca. 15 cm H₂O, dovuto alla pressione esistente in corrispondenza del collo vescicale;

c) un breve *plateau*, dovuto alla pressione esistente nell'uretra prostatica;

d) un aumento pressorio molto netto, a forma di picco, in corrispondenza dello sfintere striato;

e) un lungo *plateau*, con valore pressorio di poco superiore all'uretra prostatica, dovuto alla pressione intrauretrale distalmente allo sfintere striato.

Ai fini della continenza assumono particolare importanza la massima pressione uretrale di chiusura (cioè la differenza fra la massima pressione uretrale e la pressione vescicale di base; valore normale nell'uomo = ca. 80 cm H₂O) e la lunghezza funzionale del profilo, cioè la lunghezza di quel tratto di uretra in cui la pressione supera quella vescicale (valore normale = 5 cm).

Nel soggetto affetto da adenoma della prostata, l'esistenza dell'ostacolo cervico-uretrale viene documentata da un allungamento e da un'irregolarità della parte presfinterica del profilo, in assenza di modificazioni pressorie significative nella zona corrispondente allo sfintere striato (fig. 2).

Nel soggetto sottoposto ad adenomectomia e normalmente continente, il profilo mostra una diminuzione della lunghezza funzionale con scomparsa dei rilievi pressori del collo e dell'uretra prostatica, in assenza di

Fig. 1. Profilo pressorio uretrale (UPP) di un uomo normale, a riposo. In base alle diverse pressioni registrate durante l'estrazione del catetere, l'UPP può essere schematicamente diviso in una parte presfinterica (comprendente il collo e l'uretra prostatica) e in una sfinterica (cui corrisponde il picco pressorio dello sfintere uretrale). Ai fini diagnostici hanno notevole importanza la lunghezza funzionale (valori normali = 5 cm), e la pressione uretrale massima di chiusura (valori normali = ca. 80 cm H₂O). In ordinata: valori pressori in cm di H₂O; in ascissa: lunghezza del profilo in cm.

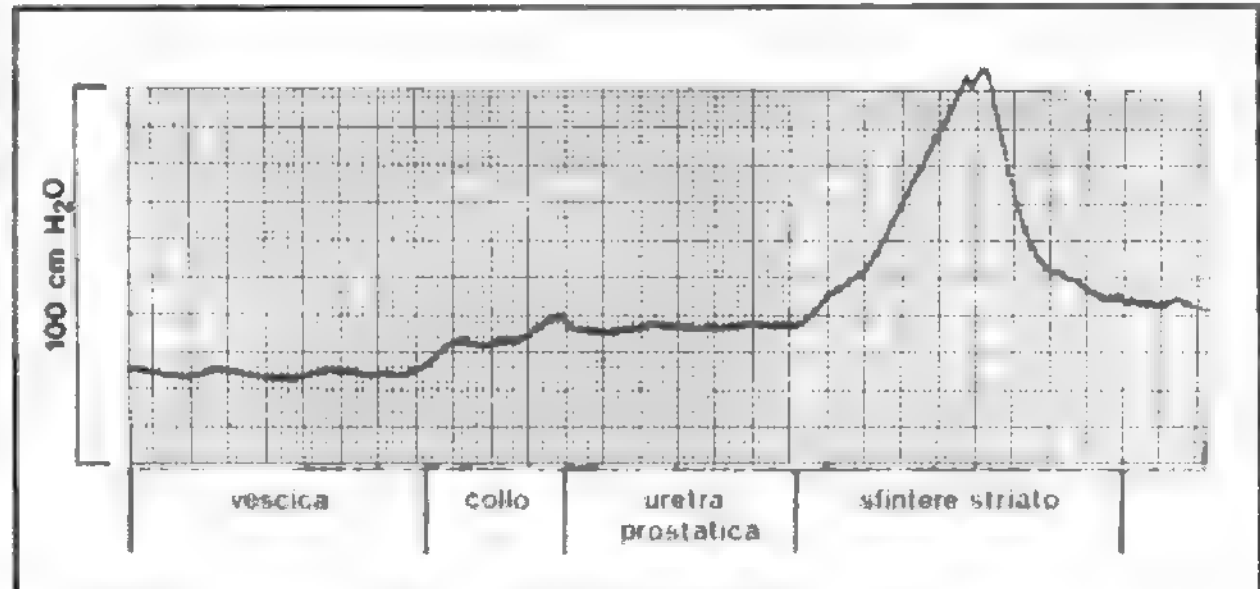


Fig. 2. Profilo pressorio uretrale in soggetto affetto da adenoma della prostata. Si può notare: l'aumento della lunghezza funzionale (6,5 cm); la presenza di un grossolano aumento pressorio nella parte presfinterica (espressione della compressione esercitata sull'uretra); l'attenuazione «compensatoria» del rilievo pressorio dello sfintere uretrale (dovuta all'esistenza dell'ostruzione infravesiciale).

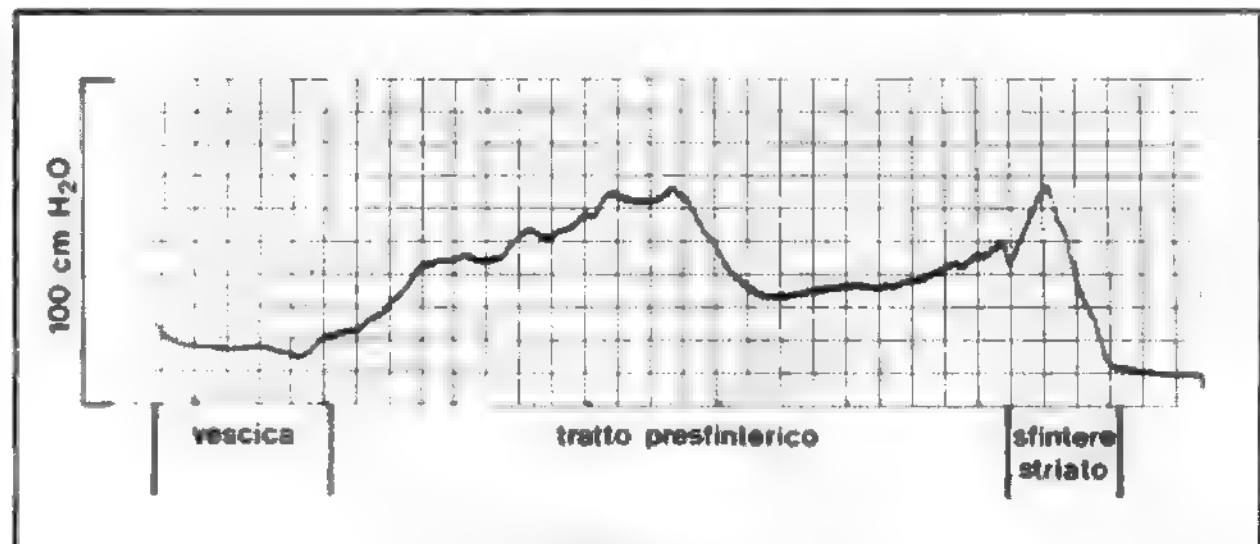
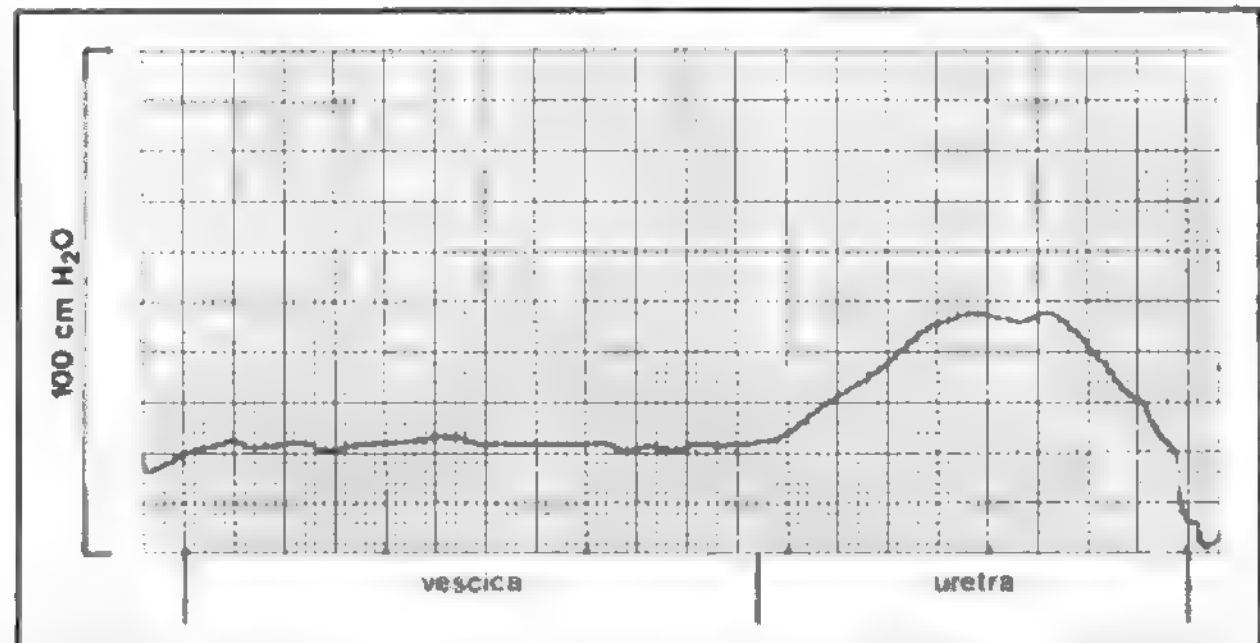


Fig. 3. Soggetto affetto da i. urinaria secondaria ad adenomectomia. Il profilo mostra: notevole diminuzione della lunghezza funzionale (2 cm) e della pressione massima di chiusura (28 cm H₂O); completa atipia morfologica senza possibilità di riconoscere le parti nelle quali viene di norma schematicamente suddiviso il profilo.



una diminuzione pressoria significativa nella zona corrispondente allo sfintere striato. In questi casi, nei quali l'exeresi chirurgica è stata limitata all'asportazione del collo vescicale e del segmento di uretra compreso dall'adenoma, la continenza è assicurata dalla presenza di un tratto di uretra distale e dallo sfintere striato, la cui integrità funzionale è dimostrata dall'aumento della pressione uretrale massima di chiusura nel profilo eseguito durante la contrazione volontaria della muscolatura perineale.

Nel soggetto sottoposto ad adenomectomia e reso incontinente da tale intervento, il profilo mostra una diminuzione della lunghezza funzionale e una netta riduzione della pressione massima di chiusura (fig. 3).

In questo caso è molto importante sapere se l'intervento ha provocato soltanto la lesione del tratto di uretra sottomontana o se essa è associata ad un danno concomitante dello sfintere striato.

Il quesito può essere risolto soltanto eseguendo un secondo profilo durante la contrazione volontaria della muscolatura perineale: l'aumento della pressione uretrale si osserverà soltanto nei casi in cui la lesione sia limitata alla compromissione della muscolatura liscia uretrale, mentre, nella seconda evenienza, il profilo sarà pressoché identico a quello eseguito in condizioni di riposo.

La terapia medica dell'i. postadenomectomia può essere attuata, con una percentuale variabile di risultati positivi a seconda dell'estensione del danno, nelle forme in cui la lesione è sostanzialmente a carico della muscolatura liscia dell'uretra distale. Essa consiste nell'impiego di farmaci α -simpaticomimetici (efedrina, imipramina, fenilefrina) che aumentano il tono delle fibre muscolari lisce superstiti e nella stimolazione elettrica del piano perineale, che potenzia l'azione di uno sfintere striato sostanzialmente integro.

Nelle i. dovute ad una lesione della muscolatura striata l'unico presidio terapeutico consiste nella creazione di un nuovo apparato di contenzione che sia in grado di vicariare la funzione dello sfintere naturale.

A tal fine sono stati ideati numerosi interventi chirurgici che hanno per obiettivo la creazione di uno sfintere controllabile (utilizzando muscoli che normalmente non sono impegnati nel mantenimento del controllo urinario) o la costruzione, con varie modalità, di una nuova uretra (neo-uretra secondo Young-Dees; secondo Leadbetter; secondo Tanagho). Tuttavia è opportuno far presente che si tratta di interventi particolarmente delicati, che non sempre danno risultati funzionali soddisfacenti.

L'impiego delle protesi artificiali (Kaufman, Scott), pur con tutte le limitazioni derivanti da una limitata sperimentazione clinica, rappresenta attualmente la soluzione più idonea al problema dell'i. postadenomectomia.

Nel caso specifico, la protesi idraulica di Scott sembra rispondere in modo molto soddisfacente ai requisiti di un vero e proprio sfintere naturale. Essa è composta schematicamente da un serbatoio, da una cuffia gonfiabile e da due pompe. Il serbatoio contiene un liquido radiopaco che attraverso il sistema valvolare delle pompe viene inviato nella cuffia in modo da aderire strettamente al condotto uretrale ed esercitare una pressione uniforme in senso circolare. La possibilità di gonfiare e sgonfiare la cuffia secondo il bisogno e il ritorno spontaneo del liquido dalla cuffia nel serbatoio quando la pressione all'interno di essa supera il valore massimo di 70 cm H₂O

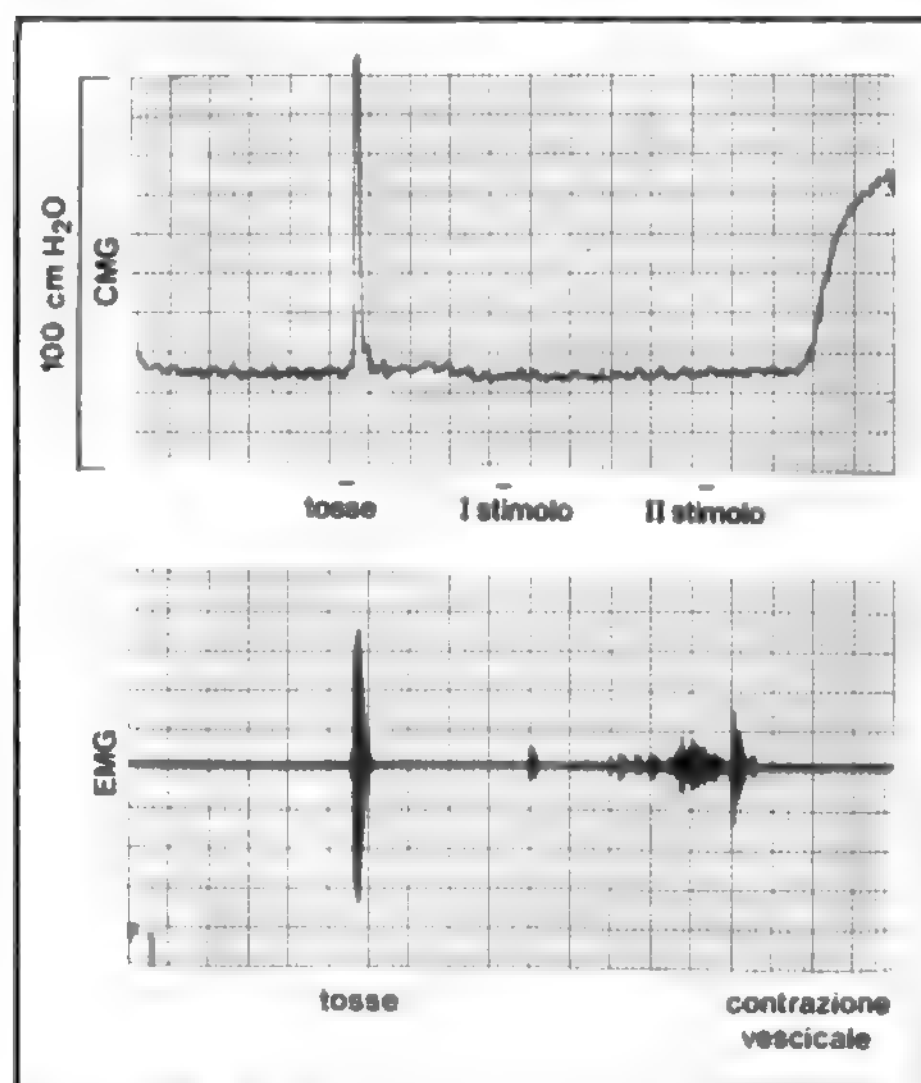


Fig. 4. Nell'i. da sforzo la cistomanometria (CMG), associata alla contemporanea elettromiografia (EMG) dello sfintere anale, consente di dimostrare: che il riempimento vescicale avviene a bassa pressione e che esso si mantiene costante fino alla comparsa del riflesso minzionale in assenza di contrazioni non inibite; il raggiungimento di un'adeguata capacità vescicale (340 cm³ CO₂); la percezione da parte del paziente del I e del II stimolo minzionale; l'integrità dell'innervazione vescico-sfinterica (la comparsa del riflesso minzionale è accompagnata dalla contemporanea scomparsa dell'attività elettromiografica dello sfintere).

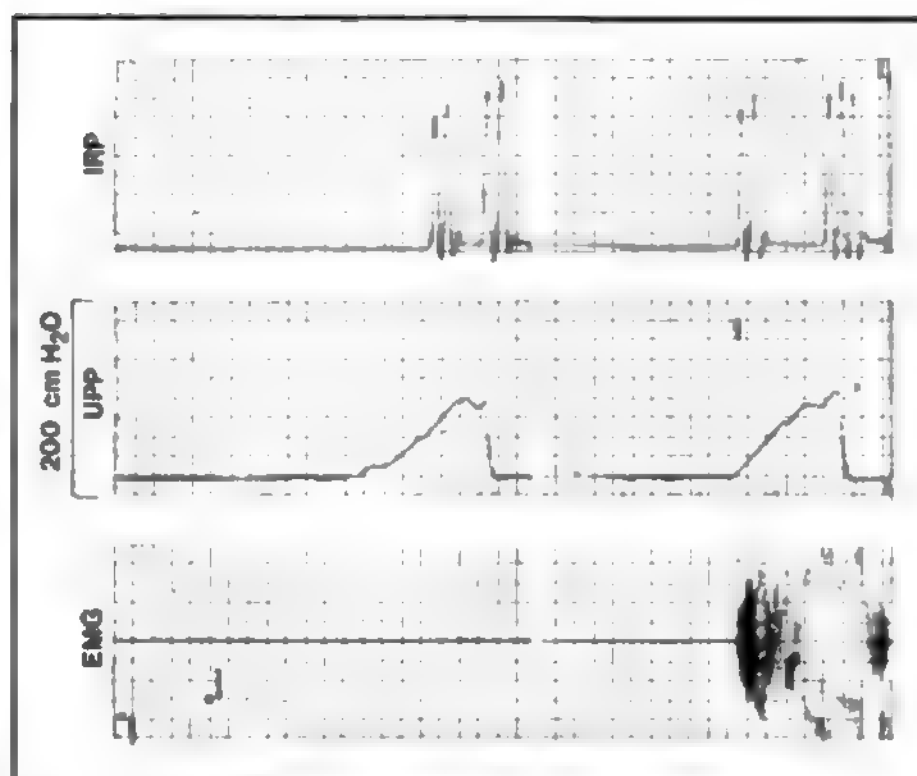


Fig. 5. Profili pressori uretrali (UPP) eseguiti contemporaneamente alla registrazione della pressione addominale (IRP) senza (a sinistra) e con (a destra) elettromiografia (EMG) dello sfintere uretrale in un caso di i. da sforzo in fase iniziale. I colpi di tosse, indicati dai picchi pressori dell'IRP e dai corrispondenti aumenti dell'attività elettromiografica, provocano la brusca caduta della pressione uretrale, dimostrando che esiste un'insufficiente trasmissione all'uretra degli improvvisi aumenti della pressione addominale.

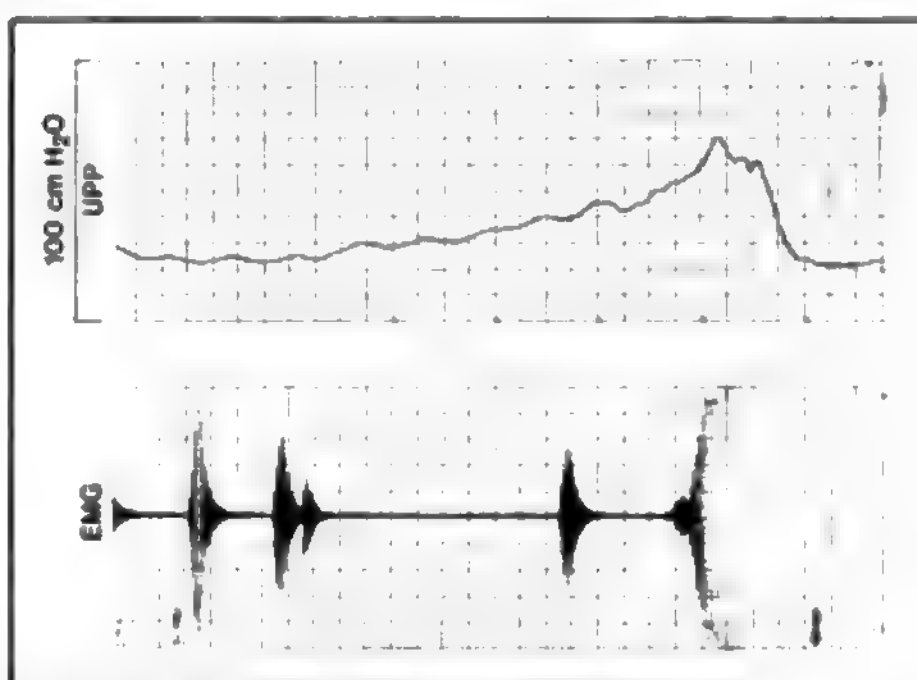


Fig. 6. Profilo pressorio uretrale (UPP) associato ad elettromiografia (EMG) dello sfintere uretrale, in condizioni di riposo, in un caso di i. da sforzo in fase avanzata. L'insufficienza sfinterica è rilevabile sul profilo uretrale da una diminuzione della lunghezza funzionale e della pressione massima di chiusura.

(al fine d'impedire il reflusso vescico-ureterale) rappresentano indubbiamente le caratteristiche più vantaggiose di questa protesi.

Incontinenza da sforzo

Per i. da sforzo s'intende un'involontaria perdita di urina attraverso un'uretra integra, in assenza cioè di fistole vescicali o uretrali, per un improvviso aumento della pressione addominale che negli individui normali non provoca effetti minzionali.

Dal punto di vista *etiologico* l'insufficienza sfinterica e l'i. che ne deriva può essere dovuta alle cause che sono prese in considerazione nei punti seguenti:

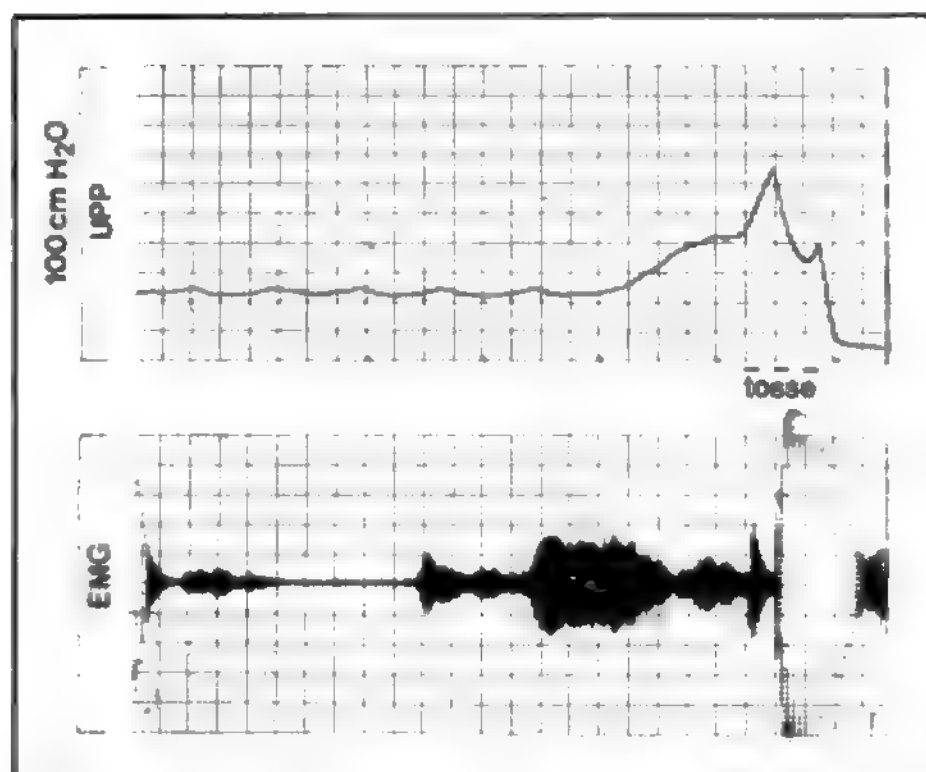


Fig. 7. Profilo pressorio uretrale (UPP) ed elettromiografia (EMG) dello sfintere uretrale di un caso di i. da sforzo, durante la trasmissione della pressione addominale (tosse).

a) *difetto di trasmissione all'uretra dei bruschi aumenti della pressione addominale.* - In condizioni fisiologiche ogni incremento della pressione addominale viene uniformemente trasmesso alla giunzione vescico-uretrale perché tale formazione si trova in posizione intraddominale. Il collo vescicale tuttavia può perdere la sua posizione originaria e diventare extraddominale dopo un trauma da parto, per un aumento continuo ed eccessivo della pressione addominale (malattie cardiorespiratorie con tosse cronica) o per una debolezza del diaframma pelvico.

In questa nuova situazione gli aumenti della pressione addominale si trasmettono all'uretra soltanto nell'interno del suo lume, senza un corrispondente aumento della pressione uretrale extraluminale.

L'i. si manifesta quando la pressione intraluminale supera il tono sfinterico uretrale.

Le modificazioni di posizione del collo vescicale responsabili di tale i. sono facilmente evidenziabili con la cistouretrografia con catenella o con catetere;

b) *diminuzione della pressione uretrale massima di chiusura.* - Diminuzioni della pressione uretrale (valore normale — ca. 60 cmH₂O) sono state riscontrate, da sole o in associazione alle modificazioni di posizione del collo, nelle pazienti con i. da sforzo. Tali reperti sono comunemente osservabili dopo la menopausa, che si

accompagna ad una riduzione del tessuto elastico e dell'irrorazione sanguigna dell'uretra e del collo.

La diminuzione della pressione uretrale di chiusura può essere dovuta anche all'azione di alcuni farmaci che, agendo sui recettori alfa, riducono le resistenze sfinteriche (fenossibenzamina, reserpina, derivati fenotiazinici);

c) *diminuzione della lunghezza funzionale dell'uretra.* - Viene generalmente accettato che una lunghezza funzionale minore di 1 cm è inevitabilmente causa di i.

La diminuzione della lunghezza funzionale dell'uretra, comunemente associata a modificazioni di posizione del collo vescicale, può anche esistere indipendentemente da queste, in risposta alla somministrazione di farmaci che riducono le resistenze uretrali (α -bloccanti).

La diagnosi di i. da sforzo deve essere fatta in base all'esame clinico, urodinamico e radiologico.

1. *Storia clinica ed esame obiettivo.* - Spesso l'i. compare dopo la prima gravidanza, peggiora dopo ogni parto e diventa inaccettabile dopo la menopausa. La perdita di urina, dapprima quantitativamente irrilevante e provocata solo da sforzi considerevoli, può col tempo rappresentare una vera e propria limitazione per la vita di relazione della paziente.

L'i. si verifica in immediato rapporto cronologico con lo sforzo (diagnosi differenziale con la vescica instabile) senza che si frappongano intervalli fra i due eventi.

L'esame obiettivo può essere molto utile per valutare il grado di prollasso genitale e le condizioni dell'uretra.

2. *Esame urodinamico.* - Ai fini diagnostici rivestono particolare importanza la cistomanometria e il profilo pressorio uretrale.

La cistomanometria gassosa mostra un tracciato piatto, senza picchi pressori anormali; la capacità vescicale raggiunge generalmente un discreto volume (250-350 cm³ CO₂) e la paziente avverte il primo e il secondo stimolo minzionale, conservando una normale capacità d'inibire volontariamente la contrazione del detrusore (fig. 4).

Nelle forme iniziali il profilo pressorio (eseguito a riposo, durante la contrazione volontaria, durante lo sforzo e in piedi) può mostrare soltanto un difetto di trasmissione della pressione addominale (fig. 5), eventualmente associato ad un'ipotonia ortostatica, nei casi più avanzati, invece, la diminuzione della lunghezza funzionale e della pressione massima di chiusura sono invariabilmente presenti in tutti i profili (figg. 6 e 7).

3. *Cistouretrografia con catetere.* - Introdotta da Hodgkinson con la tecnica della catenella, questa indagine contrastografica permette di evidenziare un'eventuale alterazione morfologica della giunzione uretro-vescicale.

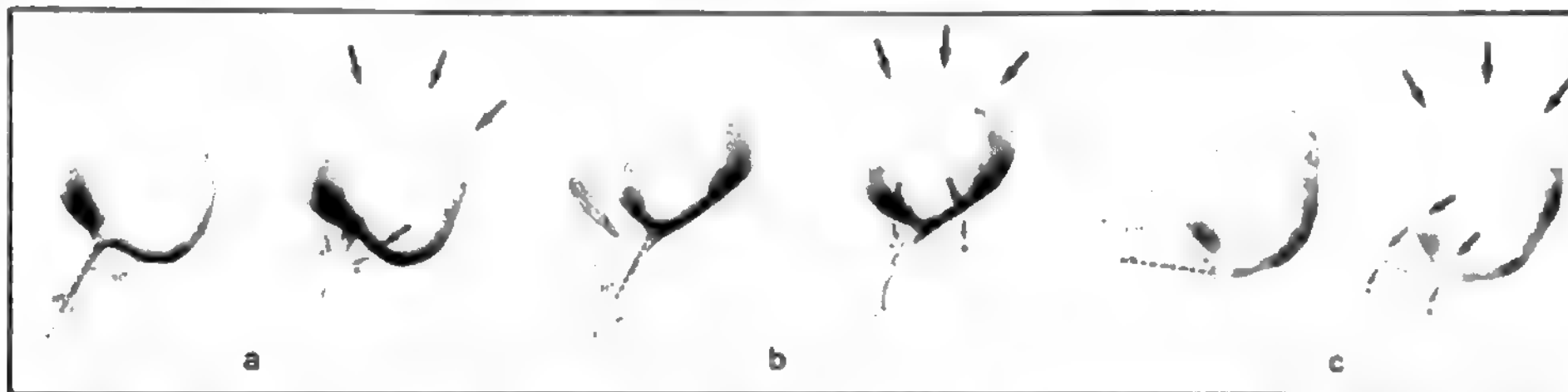


Fig. 8. Rappresentazione schematica dell'anatomia della giunzione vescico-uretrale in condizioni normali e patologiche. a) Configurazione normale con normale trasmissione della pressione addominale; b) i. da sforzo tipo 1, con difetto di trasmissione della pressione addominale; c) i. da sforzo tipo 2, con difetto di trasmissione della pressione addominale. (Da Green, modificata e ridisegnata).

In donne continenti l'esame dimostra una base vescicale piatta, un normale angolo uretro-vescicale posteriore con la partecipazione di almeno un terzo della base vescicale (valore normale = 90-100°), e un asse uretrale (angolo formato dall'uretra prossimale con un piano perpendicolare) normalmente orientato (valore normale = 10 - 30°).

Nelle pazienti affette da i. da sforzo la cistouretrografia può mostrare due alterazioni fondamentali:

la scomparsa completa o incompleta dell'angolo uretro-vescicale posteriore con asse uretrale normale o quanto meno inferiore ai 45°: tale reperto, secondo Green, corrisponde ad una i. da sforzo tipo 1;

la scomparsa completa dell'angolo uretro-vescicale posteriore, associata alla presenza di un asse uretrale di 45° e talvolta completamente invertito: tale reperto, secondo Green, corrisponde ad una i. da sforzo tipo 2 (fig. 8).

La terapia dell'i. da sforzo si fonda sulla correzione degli elementi patologici emersi dalle indagini urodinamiche e radiologiche.

La terapia medica trova la sua indicazione nelle forme in cui al profilo pressorio uretrale si riscontra una pressione massima di chiusura superiore ai 45 cm di H₂O ed esiste un buon compenso volontario. Essa mira essenzialmente a ricostituire il tono cervicouretrale attraverso l'impiego di farmaci α-simpaticomimetici. Nelle donne in menopausa può essere utile l'impiego di estrogeni, sotto forma di creme vaginali, per il loro effetto sul tono uretrale.

Per quanto riguarda l'orientamento chirurgico, poiché il meccanismo dell'i. è dovuto ad una modificazione di posizione del collo vescicale, la terapia deve essere rivolta a riportare la giunzione uretro-vescicale in posizione intraddominale. Sono stati presi in considerazione numerosi interventi, che in genere consistono tutti in modalità diverse di cistouretropessi per via vaginale o retro-pubica (sospensione uretro-vescicale con benderelle prelevate dalla fascia del muscolo retto; intervento di Marshall-Marchetti-Krantz; duplicazione transvaginale del collo e dell'uretra secondo Kelly; costruzione di una neouretra secondo Young-Dees, secondo Leadbetter o Tanagho, questi ultimi soprattutto dopo insuccessi di plastica secondo Marshall-Marchetti-Krantz).

La scelta dell'accesso chirurgico e di una determinata tecnica dipenderà dal grado di abbassamento del collo vescicale e, inevitabilmente, dalle preferenze del chirurgo.

Bibliografia

- Andersen J. T., Bourne R. B., Bradley W. E., *J. Urol.*, 1976, 116, 622.
 Andersen J. T., Bradley W. E., *Br. J. Urol.*, 1976, 48, 341.
 Bradley W. E., *La neurofisiologia della minzione*, 28-6-1977, Soc. Ital. Urologica, Ed. Ente Fiuggi.
 Giacobini S., Vignoli G. C., *L'incontinenza urinaria femminile*, *Urodynamic Symp.*, sett. 1978, Soc. Ital. Urologica Recordati.
 Green T., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 3.
 Hodgkinson C. P., Ayers M. A., Drucker B. H., *Obstet. Gynecol. Ann.*, 1973, 2, 367.
 Hodgkinson C. P., Daub H. P., Kelly W. T., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1958, 1, 668.
 Judd G. E., Marshall J. R., *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1976, 19, 247.
 Kaufman J. J., *J. Urol.*, 1973, 110, 93.
 Khanna Om. P., *Urology*, 1976, 8, 316.
 Mahony D. T., Laferte R. O., *Urology*, 1973, 1, 317.
 Mahony D. T., Laferte R. O., Blais D. J., *Urology*, 1977, 9, 590.
 McGuire E. J., Lytton B. et al., *Obstet. Gynecol.*, 1976, 47, 3.
 Perlmutter A. L., *Enuresis*, in Kelalis P. P., King L. R., *Clinical Pediatric Urology*, 1976, Saunders, Philadelphia.
 Raz S., Kaufman J., *Urol. Res.*, 1976, 4, 47.
 Raz S., Kaufmann J., *J. Urol.*, 1977, 117, 765.
 Resnick M., King L. R., *Urinary Incontinence*, in Kelalis P. P., King L. R., *Clinical Pediatric Urology*, 1976, Saunders, Philadelphia.

- Schiff M., *Stress Incontinence*, 1977, Am. Urol. Ass., Chicago.
 Scott F. B., Bradley W. E., Timm G. W., *Urology*, 1973, 1, 252.
 Vignoli G. C., *Urofarmacologia: la terapia medica dei disturbi funzionali della vescica*, 1978, Urodynamic Symp., Soc. Ital. Urologica, Ed. Bosa Elettromedicali.
 Vignoli G. C., Daniele C., *Rilevi urodinamici nell'incontinenza maschile secondaria a prostatectomia*, in *I Conv. Naz. Soc. Ital. Urologica*, giugno 1977, Ed. Ente Fiuggi.
 Zanollo A., Catanzaro F., *Lo studio urodinamico dell'incontinenza nella donna*, in *I Conv. Naz. Soc. Ital. Urologica*, giugno 1977, Ed. Ente Fiuggi.

STEFANO GIACOBINI E ANTONIO FURBETTA

INCREZIONE

F. *incrétion*. - I. *incretion*. - T. *Inkretion*. - S. *increción*.

Sinonimo di *secrezione interna*: funzione delle ghiandole endocrine il cui prodotto (*increti*) viene versato direttamente nel sangue (V. ENDOCRINOLOGIA).

RED.

INDACANEMIA

F. *indicanémie*. - I. *indicanemia*. - T. *Indikanämie*. - S. *indicanemia*.

Il termine *indacanemia* indica la presenza e il contenuto di indacano nel sangue.

L'indacano (v.) è un derivato dell'indolo, prodotto della putrefazione intestinale di taluni derivati proteici, in particolare del triptofano (v.). È dimostrato che molte specie di microrganismi intestinali sono in grado di demolire gradualmente la catena laterale di questo aminoacido formando indolo (oltre ad ac. indolpiruvico, ac. indolacetico e scatolo). L'indolo viene per la maggior parte eliminato con le feci e in piccola parte assorbito dal sangue e ossidato ad indossile (3-idrossindolo) a livello epatico. Nel fegato ha pure luogo la reazione di coniugazione con il *solfo attivo* (3'-fosfoadenosil-5'-fosfosolfo) con formazione di indossilsolfo che viene eliminato con le urine come sale potassico (indacano).

Indacano si trova nel sangue dei soggetti sani normali in piccole quantità e piccole quantità vengono eliminate con l'urina. Aumenti di i. si hanno in seguito a diete particolarmente ricche in protidi, nelle sindromi intestinali occlusive, in talune malattie gastriche con ipocloridria, nelle occlusioni biliari, nei processi peritonitici, negli empiemi e comunque quando nell'organismo siano in atto focolai di distruzione proteica. Si tratta in tutti i casi di aumenti incostanti o transitori o poco significativi che hanno fatto definitivamente abbandonare, in chimica clinica, questo metodo di indagine.

Nella diagnostica dell'insufficienza renale (iperindacanemia da impedita eliminazione renale) questa ricerca ha avuto, sempre per il passato, maggiore significato; attualmente si ricorre però anche in diagnostica nefrologica, a metodiche di indagine più specifiche.

In chimica clinica conserva invece tuttora discreto significato la ricerca dell'indacanuria; si tratta però di prove qualitative (reazioni di Obermayer, di Jaffé, di Jolles) non di determinazioni quantitative. L'entità di questa eliminazione può venire assunta come indice dell'attività batterica del colon.

Bibliografia

- Davidsohn J., Henry J. B., *Todd-Sanford Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 1969, Saunders, Philadelphia.
 Hartmann L., *Techniques modernes de laboratoire et explorations fonctionnelles*, 1971, L'Expansion Scientifique Française, Paris.
 Karlson P., *Biochimica*, 1971, Manfredi, Milano.
 Levinson S. A., McFate R. P., *Clinical Laboratory Diagnosis*, 1969, 7 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.

Posner H. S., Mitoma C., Udenfriend S., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961, **94**, 209.
 Searcy R. L., *Diagnostic Biochemistry*, 1969, McGraw-Hill, New York.
 Tietz N. W., *Fundamentals of Clinical Chemistry*, 1970, Saunders, Philadelphia.

ANGELO BURLINA

INDACANO

Sin.: indicano. - *F.* *indican.* - *I.* *indican.* - *T.* *Indikan.* - *S.* *indican.*

L'*indacano*, o indossilsolfato potassico, è il sale potassico dell'estere (v. ESTERI) solforico dell'*indossile*. Questo è un alcol monobasico derivato, per ossidazione, dall'*indolo* (v.).



L'i. è presente nel sangue umano in piccole quantità (v. INDACANEMIA). Tracce di i., non svelabili con i comuni metodi, sono presenti nelle urine di soggetti normali. Un'*indacaturia* apprezzabile compare in determinate condizioni patologiche (v. URINA).

L'i. è un prodotto derivante dalla putrefazione intestinale di taluni derivati proteici, in particolare del triptofano (v.).

Il triptofano, per graduale demolizione della catena laterale operata da enzimi elaborati dai batteri intestinali, dà origine a indolo (oltre che ad ac. indolpiruvico, ac. indolacetico, scatolo) che per la maggior parte viene eliminato con le feci. Una piccola parte di indolo, assorbita dal sangue, viene ossidata a indossile nel fegato; l'indossile, prodotto tossico come tale, in seguito ad esterificazione con ac. solforico, perde la sua tossicità e viene eliminato con le urine come sale potassico, o i.

Da quanto abbiamo esposto risulta chiara la relazione tra entità dell'indacaturia e stato delle putrefazioni intestinali. Infatti, dati, sia vecchi che recenti, hanno messo in evidenza, anche da un punto di vista clinico, che una indacaturia molto accentuata può essere indizio di esagerata o abnorme putrefazione intestinale. È da notare, tuttavia, che, secondo alcuni AA. americani, la relazione suaccennata avrebbe minore significato, potendosi l'indolo formare anche nei tessuti animali, come prodotto di ossidazione del triptofano.

La presenza d'i. nelle urine viene messa in evidenza da diverse reazioni, tutte basate sui seguenti punti fondamentali:

- 1) idrolisi acida del legame estereo dell'i., con messa in libertà di indossile;
- 2) condensazione di 2 molecole di indossile, in forma chetonica, con formazione di *indaco azzurro* (v. INDACO), estraibile con cloroformio.

Si fa osservare che col nome di i. si indica anche un glicoside dell'indossile, contenuto essenzialmente nelle piante.

Bibliografia

Karlson P., *Biochimica*, 1971, Manfredi, Milano.
 Sharlit H., *J. Biol. Chem.*, 1932, **99**, 537.
 Van Slyke D. D., *Quantitative Clinical Chemistry*, 1946, 2 ed., Williams & Wilkins, Baltimore.

RUGGERO CONTE MAROTTA*

INDACANURIA: v. INDACANEMIA; INDACANO; URINA.

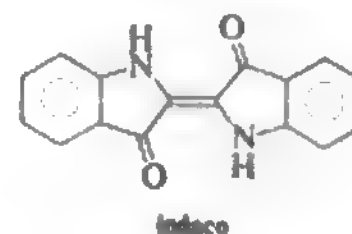
INDACO

F. *indigo.* - *I.* *Indigo.* - *T.* *Indigo.* - *S.* *Indigo.*

Sostanza colorante azzurra di origine vegetale. Attualmente il prodotto naturale è stato largamente soppiantato nell'uso da quello sintetico la cui introduzione ha avuto conseguenze economiche importanti negli ultimi anni del 1800.

Indaco naturale. - Si ottiene da alcune piante del genere *Indigofera* (*Indigofera tinctoria* L., *I. anil* L., *I. leptostachya* D. C., *I. argentea* L., etc.), spontanee dell'India e coltivate nell'Asia orientale e in alcune zone dell'America e dell'Africa, e, in misura minore, da altre piante, quali: *Isatis tinctoria* L., *Polygonum tinctorium* L., etc. Tutte queste piante contengono un glicoside (v. GLICOSIDI), l'indossil-β-D-glicoside, che per idrolisi dà luogo ad una molecola di glicoso e a una di indossile (3-idrossindolo).

Dall'ossidazione, e contemporanea unione, di 2 molecole di indossile si forma l'i. (*indigotina* o *indaco azzurro*):



La scissione dell'*indicano* contenuto nelle piante si ottiene macerando in acqua queste, o più spesso le sole foglie, e lasciandole fermentare ad opera di enzimi in esse contenuti. L'esposizione all'aria del liquido di fermentazione provoca l'ossidazione dell'indossile ad i., che precipita in forma di fiocchi azzurri.

L'i. naturale di qualità pregiata è insaporo e inodoro, colore azzurro-cupo e p. s. 1,1 ÷ 1,5; quello di cattiva qualità è di colore rossastro (grigio o bruno per le qualità peggiori). Contiene, in proporzioni variabili secondo la qualità e la provenienza: *indigotina* (v. sotto), dal 20 al 95%; *indirubina* o *rosso d'i.* (isomero del precedente); *bruno d'i.*; *glutine* o *colla d'i.* (sostanza azotata); *sostanze inorganiche* (silicati, sali di Ca, di K, di Mg, di Fe, etc.; acqua dal 3 al 7% nell'i. di buona qualità).

Indaco sintetico. - La realizzazione della sintesi dell'i. ha messo a disposizione del mercato un prodotto che ha, sul colorante naturale, i vantaggi di un minor costo e di una maggiore purezza. L'i. sintetico è costituito da *indigotina* (C₁₆H₁₀N₂O₂; p. m. 262,26; d. 1,35²⁰; p. f. + 392 °C, con decomposizione; p. e. [sublima]), sostanza di colore azzurro-scuro, insolubile in acqua, in alcol e in etere, solubile a caldo in cloroformio e in anilina. Per riduzione in soluzione alcalina l'indigotina si trasforma in *leucoindaco* o *bianco d'i.* (C₁₆H₁₁N₂O₂; p. m. 264,27), sostanza incolore, insolubile in acqua, solubile in alcol, in etere e in alcali.

L'i. è largamente impiegato nell'industria soprattutto per la tintura di filati e di tessuti.

L'i. è il capostipite di tutta una serie di sostanze coloranti, nella massima parte preparate per sintesi, che contengono lo stesso aggruppamento *cromoforo* (v. COLORANTI SOSTANZE) e vanno sotto il nome di *coloranti indigoidi* (*indirubina*, *tioindaco* o *rosso tioindaco* B, *scarlatto tioindaco* R, etc.). Tra i derivati dell'i. particolare menzione merita il *6,6'-dibromoindaco*, la sostanza colorante dei molluschi marini usati per la preparazione della *porpora* (*Murex brandaris*), e l'i. *carminio*, usato nelle prove di funzionalità renale e impiegato anche, come colorante, per contraddistinguere le compresse di bicloruro di mercurio o sublimato corrosivo.

Le urine che abbiano subito fermentazione alcalina possono contenere cristalli aghiformi o particelle amorfe di i., che compaiono nel sedimento o si dispongono a formare un sottile strato alla superficie del liquido, e che provengono dalla scissione di indossilsolfati o indossilglicuronati (v. GLICURONICO ACIDO; INDOLO) presente nelle urine. Assai raro è il reperto urinario di calcoli di i.

RED.

INDICATORI

F. indicateurs. - I. indicators. - T. Indikatoren. - S. indicadores.

Definizione

È del tutto eccezionale che un corpo organico, o minerale, possieda una proprietà che permetta di accertare la sua presenza mediante l'esame diretto dell'ambiente che lo contiene e, *a fortiori*, che renda così possibile di apprezzare la sua concentrazione, di eseguirne, cioè, il dosaggio. Per raggiungere tali scopi i chimici e i biochimici ricorrono, in molti casi, ad un artificio che è basato sull'impiego dei cosiddetti *indicatori*.

Di questi sono note parecchie categorie, aventi diverso interesse dal punto di vista della chimica biologica e della chimica clinica. Da lungo tempo si ricorre all'impiego di composti che, aggiunti ad una sostanza di cui si vuole eseguire il dosaggio, danno luogo, con uno dei reattivi capaci di combinarsi con questa, ad una colorazione dopo eliminazione completa, per precipitazione, della sostanza in esame. Tali corpi servono allora da i. della presenza di un minimo eccesso di reattivo; pertanto ci permettono di cogliere la fine di un'operazione analitica. Così, quando si versa progressivamente, agitando, una soluzione di *nitrato di argento* in una soluzione contenente un *cloruro alcalino* da dosare, cui sia stato aggiunto *cromato di potassio*, si forma un precipitato bianco di cloruro di Ag fintanto che nel mezzo sono presenti gli ioni Cl^- ; quando questi sono scomparsi dall'ambiente si origina un precipitato rosso-mattone di *cromato di argento* e, così, il viraggio di questo i. di precipitazione permette di dosare gli ioni cloro.

Altre categorie di i. rivestono maggiore importanza per le scienze biologiche: sono questi gli i. radioattivi e gli i. colorati di pH o di rH.

Indicatori radioattivi

Gli atomi radioattivi possono essere messi in evidenza allo stato di tracce grazie alla loro emissione di radiazioni, misurabili mediante il contatore di Geiger-Müller, o svelabili qualitativamente mediante *autoradiografia* su pellicola fotografica. D'altra parte, poiché gli isotopi radioattivi o stabili hanno le stesse proprietà chimiche degli atomi degli elementi corrispondenti, è possibile seguire le reazioni di uno di questi, il vero metabolismo, la sua localizzazione nelle cellule, grazie alla radioattività di una dose minima, detta *tracciante*, di un radioelemento. Tale dose subisce il destino dell'elemento stabile senza turbare la sua utilizzazione biologica, e il radioelemento serve allora da i. La localizzazione nelle cellule di un corpo radioattivo viene rilevata per *autoradiografia* (impressione di una lastra fotografica posta a contatto di sezioni istologiche per cui si provoca la formazione di macchie nei distretti colpiti dalle radiazioni). La combinazione di operazioni chimiche di frazionamento e di misure di radioattività permette di seguire il destino di atomi radioattivi nel ciclo dei corpi che vengono separati (passaggio del fosforo radioattivo da una

combinazione all'altra in reazioni di transfosforilazione) e la caratterizzazione di corpi in frazioni nelle quali è possibile localizzare una traccia di un composto radioattivo noto aggiunto al miscuglio (*radiocromatografia* su colonna o su carta). Una tecnica generale di analisi, le cui applicazioni in campo biologico si sono dimostrate assai feconde, è basata, pertanto, sull'impiego di i. radioattivi. L'utilizzazione di isotopi stabili ha dato luogo, in alcuni casi, ad applicazioni dello stesso tipo, sebbene più limitate. V. anche: AUTORADIOGRAFIA E AUTOISTORADIOGRAFIA; ISOTOPi.

Nel campo dell'analisi quantitativa è stata applicata, con l'aiuto di isotopi stabili, o radioattivi, la tecnica della *diluzione degli isotopi*. Questa permette, conoscendo la quantità di prodotto *marcato* aggiunto al mezzo, di dosare il tenore di questo rispetto al costituente di cui è stato aggiunto l'omologo *marcato*, mediante il dosaggio del tenore in isotopo di una piccola quantità di un campione di detto corpo, isolato dal mezzo (campione contenente la molecola non marcata e il suo omologo, in una proporzione dipendente dalle quantità presenti nel miscuglio).

Indicatori di pH

La misurazione elettrometrica della concentrazione degli ioni idrogeno (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE) è spesso sostituita, nelle operazioni analitiche in cui non sia indispensabile un'alta precisione, dalla misurazione colorimetrica (v. FOTOMETRIA). Si impiegano, a tale scopo, alcune sostanze il cui colore varia secondo l'acidità vera del mezzo, entro determinati limiti di pH, e alle quali si dà il nome di i. colorati di pH.

Il cambiamento di colore di queste sostanze è dovuto ad una trasformazione tautomerica determinata dal pH. Nella maggior parte dei casi, ciascuna delle due forme tautomere presenta una colorazione propria che si manifesta ai due estremi del suo margine di utilizzazione, e il miscuglio delle due forme corrisponde ad una combinazione dei due colori, con predominanza dell'uno o dell'altro secondo il pK. L'i. può essere utilizzato solamente entro le zone di pH in cui è presente detto miscuglio, perché ai diversi pH, in corrispondenza dei quali esiste in una sola forma, non cambia più di colore.

Il massimo di sensibilità di ogni i. trovasi in prossimità del suo *punto di viraggio* dall'una all'altra delle sue tinte (pK dell'i.). Un esiguo numero di i., in particolare

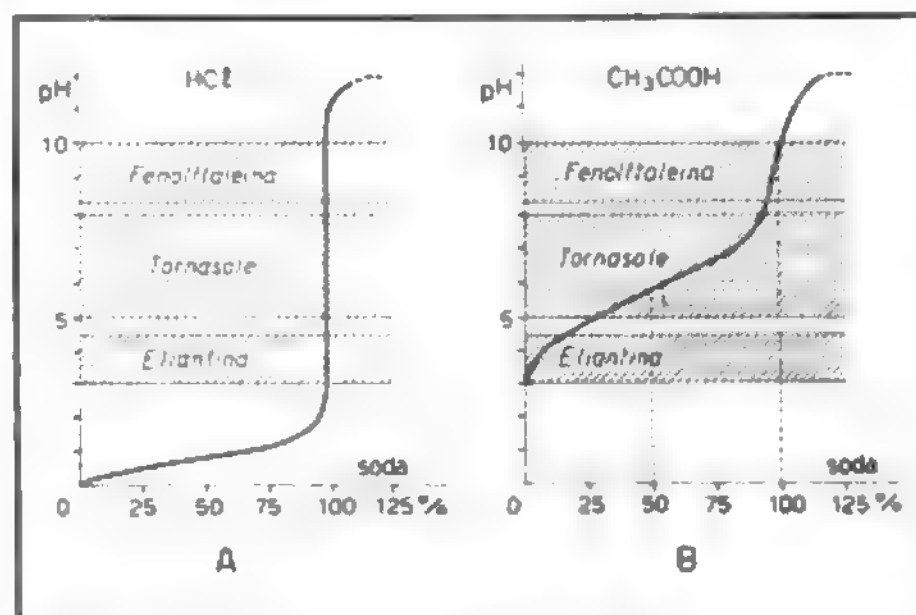


Fig. 1. Curva di neutralizzazione di un acido forte (ac. cloridrico), in (A), e di un acido debole (ac. acetico), in (B), ad opera della soda, e zone di viraggio di diversi i. colorati di uso corrente. Sulle ascisse: i valori dei rapporti fra quantità di soda aggiunta e quantità di soda necessaria a raggiungere la saturazione. (Originale dell'A.).

quelli derivati dalle ftaleine (fenolftaleina [v.], timolftaleina), possono presentarsi in forma colorata oppure in forma incolore.

Il più antico degli i. di pH è il *tornasole*, la cui tinta è blu in corrispondenza dei valori di pH superiori a 7,5, vira, quindi, al rosso-vinoso per aggiunta di acido, e diventa, infine, rosso-aranciato quando il pH giunge a 6,0; ai pH inferiori a quest'ultimo nessuna modificazione di colore più si produce. L'*eliantina* o *metilarancio* è un altro i. di largo impiego in acidimetria; vira dal giallo-chiaro al rosa per acidità più forte, cioè da 4,4 a 3,1. È, quindi, un i. di acido forte, e gli acidi carbonico, solfidrico, e la maggior parte degli acidi organici sono incapaci di apportare all'acqua ioni H^+ in numero sufficiente perché le loro soluzioni, concentrate o diluite, raggiungano il pH del suo viraggio. La *fenolftaleina*, per contro, è un i. di soluzioni alcaline. Il suo viraggio, dall'incolore al rosa-violaceo, ha luogo quando il pH sale da 8,5 a 10,3; pertanto, in sua presenza, è possibile titolare solo le basi forti.

Questi tre i. permettono, quindi, di dosare singolarmente determinati acidi presenti in un miscuglio, oppure certe funzioni acide di un acido polibasico (ad es.: ac. fosforico), secondo la dissociazione di ciascuna di esse (v. ACIDI E BASI).

Il diagramma della fig. 1 illustra il comportamento di tali i. nel caso di un acido forte (ac. cloridrico) o debole (ac. acetico).

Nel caso di un acido forte il viraggio si manifesta per aggiunta della stessa quantità di soda, mentre nel caso di un acido debole, e di una funzione debolmente dissociata di un acido polibasico, solo certi i. (fenolftaleina, nell'esempio prescelto) indicano la saturazione.

Nei dosaggi acidimetrici, o alcalimetrici, si richiede all'i. di dare un viraggio netto per un cambiamento minimo di acidità; conviene, perciò, scegliere un i. la cui zona di azione, nella scala delle acidità, sia ristretta. Contrariamente, quando si voglia utilizzare il viraggio progressivo di un i. per apprezzare, in base alla sua tinta, i diversi valori del pH, se ne deve scegliere uno il cui viraggio evolva entro un margine di acidità abbastanza ampio. Per allestire una scala di i. si scelgono sostanze i cui viraggi si embricano leggermente gli uni sugli altri rispetto ai loro pH; di tali serie riportiamo la più corrente.

TAB. I.

Sostanze	Intervallo di viraggio	Cambiamento di tinta
Blu di timolo acido	1,2 : 2,8	dal rosso al giallo
Blu di bromofenolo	3,0 : 4,6	dal giallo al blu
Rosso di metile	4,4 : 6,0	dal rosso al giallo
Porpora di bromocresolo	5,2 : 6,8	dal giallo al porpora
Blu di bromotimolo	6,0 : 7,6	dal giallo al blu
Rosso di fenolo	6,8 : 8,4	dal giallo al rosso
Rosso di cresolo	7,2 : 8,8	dal giallo al rosso
Blu di timolo basico	8,0 : 9,6	dal giallo al blu

Nelle misure colorimetriche del pH è possibile raggiungere una precisione abbastanza elevata purché si ricorra ad una tecnica appropriata, basata sull'allestimento di una scala di miscugli tampone (v. IDROGENIONICA CONCENTRAZIONE; TAMPONI), aventi valori di pH ben tarati, addizionati dell'i., e sul loro esame al colorimetro comparatore. Tuttavia la presenza di sostanze dotate di colorazione propria è, in molti casi, di ostacolo alla precisione delle misure e, salvo eccezioni, è difficile che queste possano realizzarsi con un'approssimazione superiore a 0,1 unità di pH.

Indicatori di rH

Si determina lo stato di ossidoriduzione di un mezzo contenente, tra loro in equilibrio, le forme ossidata e ridotta di uno stesso composto, aggiungendo un'altra sostanza che, anch'essa, sia capace di esistere sotto queste due forme in equilibrio, le cui concentrazioni rispettive sia facile misurare. Il valore del rapporto $[red]/[ox]$ per questa sostanza ausiliaria fornirà un'indicazione precisa sull'attività ossidante del mezzo. Si utilizza a tal fine un composto che si decolori, o cambi di colore, passando dalla forma ossidata alla forma ridotta. Tale sostanza ausiliaria è un i. di ossidoriduzione; deve essere aggiunta in piccola quantità per non turbare il primitivo equilibrio.

Un sistema *redox* in una soluzione è definito dal potenziale di ossidoriduzione E'_0 , e dal pH della soluzione stessa. È tuttavia possibile classificare una serie di sistemi *redox*, oltre che sulla base del loro potenziale di ossidoriduzione rispetto al potenziale dell'elettrodo normale a idrogeno, scelto come 0 per la serie normale dei potenziali, anche sulla base del loro rH.

Questo simbolo è stato introdotto da Clark ed è definito come il logaritmo negativo della pressione dell'idrogeno, P_{H_2} ,

all'elettrodo a idrogeno: $rH = -\log P_{H_2} = \frac{1}{\log P_{H_2}}$. Dalla

formula di Nerst, che dà il potenziale dell'elettrodo a idrogeno, si ricava che, a pH = 0, $rH = E'_0/0,029$, dove E'_0 è il potenziale normale *redox* del sistema.

Il valore di rH di un sistema *redox* si può ottenere potenziometricamente determinando il suo potenziale *redox*, E'_0 , a un elettrodo di platino, e il potenziale dell'elettrodo a idrogeno E_h in una soluzione allo stesso pH, dove però non sia presente il sistema *redox*.

A 30 °C si ha: $rH = (E'_0 - E_h)/0,03$.

Il blu di metilene (v.) si decolora per riduzione (formazione di un leucoderivato) e conserva la sua tinta nei mezzi fortemente ossidanti. Poiché la decolorazione di esso si svolge in modo progressivo a misura che il mezzo diviene vieppiù riduttore, è possibile valutare l'rH di questo (entro determinati limiti, come accade per il viraggio degli i. di pH), grazie al cambiamento di colore del blu di metilene che è stato aggiunto al mezzo.

È possibile disporre di una serie di i. colorati i cui intervalli di viraggio, rispetto ai successivi valori di rH, formano una sequenza; tale serie è entrata nella pratica corrente di laboratorio sotto il nome di i. *redox* o i. di ossidoriduzione o anche i. di rH. Nella tab. II sono riportati alcuni dei suoi membri; in tale tabella gli rH corrispondono al semiviraggio in un liquido avente pH = 7,0.

TAB. II.

Sostanze	Cambiamento di tinta	rH
Ortocresoloindofenolo	dal violetto all'incolore	20,5
Tionina	dal violetto all'incolore	15,8
Blu di metilene	dal blu all'incolore	14,2
Indacotrisolfonato di K	dal violetto-blu all'incolore	10,5
Metemoglobina	dal bruno al rosso-violaceo	8
Fenosafranina	dal rosso all'incolore	6
Rosso neutro	dal rosa-aranciato al giallo-pallido	5

Bibliografia

Clark W. M., *The Determination of Hydrogenions*, 1928, Balthère, Tindall & Cox, London, bibl.
Glasstone S., *Physical Chemistry*, 1946, Van Nostrand, New York, bibl.

INDICATORI

Hevesy G., *Radioactive Indicators*, 1949, Interscience, New York, bibl.
Tomicek O., *Chemical Indicators*, 1951, Butterworths, London.
JEAN ROCHE

INDIO

F. *indium*. - T. *indium*. - T. *Indium*. - S. *indio*.

L'indio fa parte del 3° gruppo del sistema periodico degli elementi ed ha p. a. 114,82. Esistono due isotopi naturali: ^{115}In (95,77%) e ^{113}In (4,23%); ma negli studi radiochimici si fa uso anche degli isotopi artificiali ^{116}In , ^{114}In , ^{112}In e ^{110}In .

Le costanti caratteristiche più importanti di questo elemento sono: raggio atomico 1,62 Å, p. f. 156,51 °C e p. e. 2000 °C.

La struttura elettronica esterna s^2p e gli elevati valori del potenziale di seconda e terza ionizzazione (18,8 e 27,9 eV) potrebbero far ritenere che lo stato di ossidazione più frequente sia 1, mentre è 3. La ragione di ciò va ricercata nel fatto che la bassa energia di promozione di un elettrone s in un orbitale p rende facile l'ibridizzazione sp^2 .

L'In è un metallo tenero di colore bianco con riflessi bluastrì, duttile, malleabile, tenero al taglio come il piombo, insolubile in acqua e attaccabile dagli acidi minerali. Presenta un alto picco di *tin cry* (rumore prodotto dal metallo per piegamento). Questo elemento è presente in natura secondo le seguenti quantità: nelle rocce intrusive 0,05-1,00 ppm e nelle rocce sedimentarie 0,1 ppm.

Composti

Sono noti InSb , InAs , InCl_3 , InP , $\text{In}_2(\text{SO}_4)_3$, In_2O_3 e In_2S_3 .

Tra tutti meritano maggior rilievo gli ultimi due per il loro impiego in resistori e termistori di alta precisione.

Tossicità

Non si sono riscontrati casi né di dermatiti né di qualsiasi altra reazione tossica fra gli addetti alla lavorazione dell'In. L'ingestione dell'In in polvere non ha provocato nessun disturbo. Questa assenza di tossicità sembra sia dovuta al fatto che gli ioni In^{3+} non sono facilmente assorbiti dalle mucose intestinali. A riprova di ciò, dopo somministrazione sottocutanea e intramuscolare di In ionico si è notata una forte tossicità manifestatasi con estesa necrosi renale. L'avvelenamento di animali da laboratorio si manifesta con danno di sangue, cuore, rene, fegato.

Studi antibatterici hanno potuto classificare l'In come agente attivo nei confronti di *Trypanosoma evansi* e di *Trypanosoma pallidum*.

Usi

In questi ultimi tempi, nell'industria dell'acciaio si usa largamente questo metallo come ricoprente e lubrificante per acciai speciali.

L'impiego di questo elemento come regolatore di fusione nelle leghe speciali è stato abbandonato (salvo che nelle leghe odontoiatriche allo zinco) a causa del suo costo elevato.

NORMAN ACCARDI

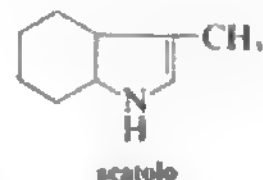
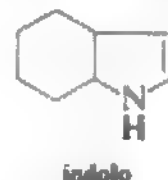
INDOLO

F. *indol*; *indole*. - I. *indole*. - T. *Indol*. - S. *indol*.

L'indolo è un composto chimico caratterizzato da una struttura a due anelli condensati, l'uno benzenico, l'al-

tro pirrolico, con una serie di doppi legami coniugati, da cui la natura aromatica del composto. L'i. e il suo derivato metilato, lo scatolo, di cui qui si riportano le formule di struttura, si ritrovano in notevoli concentrazioni nelle feci e sono responsabili del caratteristico odore di questo materiale.

Ecco le formule:



L'i. è contenuto nell'essenza di gelsomino e in altre piante; mentre a concentrazioni elevate presenta un caratteristico odore fecale, in soluzioni di bassa concentrazione il suo odore è simile a quello di gelsomino e di acacia.

L'i. e lo scatolo derivano dalla degradazione dell'aminoacido triptofano (v.), che subisce una serie di trasformazioni ad opera della flora batterica intestinale. Il triptofano, d'altra parte, può anche essere trasformato in una serie di derivati indolici nell'organismo degli animali superiori e dell'uomo. I prodotti finali di queste trasformazioni che subisce il triptofano compaiono nelle urine e sono rappresentati principalmente dall'ac. 5-idrossi-indolacetico, che è il principale prodotto finale della via metabolica che dal triptofano conduce all'idrossitriptofano e alla serotonina (v. TRIPTAMINA, 5-IDROSSI). Altro prodotto la cui escrezione è anche notevole nelle urine è l'ac. indol-3-acetico, che si forma dal triptofano per decarbossilazione e deaminazione. L'escrezione urinaria giornaliera di ac. indol-3-acetico nell'uomo oscilla generalmente tra 5 e 18 mg, ma può giungere fino a 200 mg in alcuni casi patologici. Come si può prevedere, l'escrezione di questo composto risulta notevolmente aumentata dopo carico con triptofano. Esiste una malattia congenita del metabolismo del triptofano, cosiddetta malattia Hartnup (v. HARTNUP, MALATTIA), caratterizzata da ritardo mentale, atassia cerebellare e aspetto cutaneo similpellagroso che provoca nei pazienti affetti oltre che un aumento notevole del triptofano urinario, anche un grande aumento nell'escrezione di ac. indolacetico, in gran parte sotto forma del suo derivato coniugato con la glutammina (α -N[indol-3-acetil]glutammina). Dato che il triptofano possiede nella sua molecola il nucleo indolico, si comprende facilmente come esista nell'organismo una serie numerosa di composti con nucleo indolico. Nelle urine umane è stato effettuato uno screening dei derivati indolici per mezzo di cromatografia su carta e sono stati ritrovati ben 38 differenti derivati contenenti nucleo indolico. Un pattern particolarmente alterato è stato costantemente ritrovato nei pazienti affetti da un grave ritardo mentale o da malattie mentali (prima tra tutte la schizofrenia). La relazione tra causa del ritardo mentale e composti indolici non può essere certamente definita su questa base, tanto più se si pensa che il pattern di cui sopra viene sensibilmente migliorato da un semplice trattamento antibiotico. Anche nella fenilchetonuria (v.) si ha un aumento nelle urine di composti indolici, derivati presumibilmente dal triptofano. Ciò sarebbe dovuto, secondo le più attendibili ipotesi, ad un'incapacità da parte della mucosa digiunale di assorbire aminoacidi neutri quali il triptofano, a causa dell'azione competitiva svolta dall'eccesso di fenilalanina nei liquidi dell'organismo: da ciò deriverebbe un aumento di degradazione del triptofano da parte della flora batterica del colon.

Altro composto di natura indolica è l'indacano delle urine (v. INDACANO), che è l'indossilsolfato di potassio.

Un aumento dell'indacano delle urine (escreto in quantità pari a ca. 100 mg/24 h nell'adulto) si ritrova nella fenilchetonuria per le ragioni cui si è accennato sopra. Esiste un particolare esempio di malassorbimento del triptofano ritrovato in un nucleo familiare, in cui i batteri intestinali convertivano la maggioranza del triptofano ad indacano, dando luogo ad un caratteristico colore blu delle urine a causa della formazione di un colorante indigoide per idrolisi e ossidazione dell'indacano stesso. Questa sindrome è stata indicata come *blue diaper syndrome*, dal caratteristico colore blu che assumevano le urine dei pazienti. Da notare che il nome indacano viene preso anche da un glicoside dell'indossile, contenuto essenzialmente nelle piante.

Bibliografia

- Harper H. A., *Review of Physiological Chemistry*, 1969, Lange, Los Angeles.
 Mahler H. R., Cordes E. H., *Basic Biological Chemistry*, 1968, Harper & Row, New York.
 Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S., *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 1972, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
 Thompson R. H. S., Wootton I. D. R., *Patologia biochimica*, 1972, Piccin, Padova.

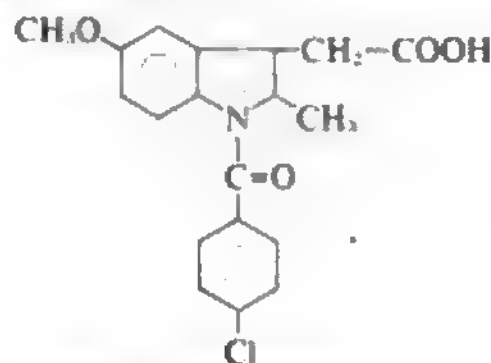
FRANCESCO SALVATORE

INDOMETACINA

F. *indométacine*. - I. *indomethacin*. - T. *Indomethacin*. - S. *indometacina*.

L'indometacina è chimicamente ac. 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metossi-2-metilindolo-3-acetico con formula bruta $C_{19}H_{16}NO_4Cl$.

La formula di struttura è



L'i. è una polvere biancogiallastra con punto di fusione a ca. 156-160 °C. È insolubile in acqua e negli idrocarburi, ma è solubile in alcol, acetone, dicloroetano.

L'i. possiede spiccate proprietà analgesiche, qualitativamente di tipo antinfiammatorio, antipiretico e non narcotiche. Dosi moderate di i. innalzano la soglia della risposta quando si esercita una pressione sulla zampa infiammata di ratto, ma sono prive di effetto in assenza di infiammazione.

L'attività antinfiammatoria dell'i. è stata dapprima dimostrata negli animali valutando la capacità del farmaco di inibire la formazione del granuloma e dell'edema indotto da carragenina.

L'i. possiede anche un effetto favorevole sulla poliartrite da adiuvante nel ratto. Studi comparativi sulla potenza di vari antinfiammatori hanno dimostrato che l'i. è più potente dell'ac. acetilsalicilico, del fenilbutazone e dell'idrocortisone. I rapporti di potenza differiscono a seconda del test impiegato.

L'attività antipiretica dell'i. è stata dimostrata nel coniglio e nel ratto cui erano stati iniettati pirogeni batterici e mediante il test classico della febbre indotta nel ratto dal lievito di birra. La potenza dell'i. in questo test

si è dimostrata 9 volte più elevata dell'aminopirina, 24 volte più del fenilbutazone e 43 volte più dell'ac. acetilsalicilico.

Le DL_{50} orali, nelle varie specie animali, presentano i seguenti valori: topo 50 mg/kg, ratto 12 mg/kg, cavia 943 mg/kg, coniglio 135 mg/kg, cane oltre 160 mg/kg.

Le prove di tossicità subacuta e cronica hanno rivelato che il principale attributo tossicologico dell'i., analogamente agli altri antinfiammatori non steroidei, è l'ulcerazione del tubo gastroenterico. Si è notata qualche differenza nella sensibilità tra specie e specie, probabilmente legata a diverso metabolismo. Il farmaco non ha mostrato alcun effetto teratogenico nel topo, nel ratto e nel coniglio. Studi nel topo hanno dimostrato che l'i. attraversa la barriera placentare.

Il 90% ca. di una dose orale viene assorbito come i. invariata. Il processo dell'assorbimento s'inizia rapidamente ed è virtualmente completo in 5 h. I livelli plasmatici determinati mediante analisi di diluizione isotopica raggiungono un picco di 1 µg/ml dopo una dose orale di 25 mg; l'emivita è di ca. 2 h per il farmaco immodificato, la clearance plasmatica di 129,8 ml/min. Dopo assorbimento l'i. presenta un legame proteico fino al 94%. I suoi livelli nel liquido sinoviale determinati con metodo fluorimetrico sono pari ca. al 20% di quelli plasmatici e si evidenziano 1,5 h più tardi. Ca. il 60% di una dose orale di i. viene escreta con le urine e il 32% con le feci. L'i. e i suoi metaboliti vengono escreti in piccole quantità nella bile. Tracce di i. sono state dosate nel liquido cefalorachidiano, nel latte materno e nel liquido amniotico.

Vane, nel 1971, attribuisce gli effetti analgesici, antinfiammatori, antipiretici dell'aspirina, dell'i. e di altri farmaci dello stesso tipo all'inibizione della biosintesi delle prostaglandine (v.).

Le prostaglandine (PG) sono degli idrossiacidi grassi insaturi a 20 atomi di carbonio con un anello ciclopentano a C_4-C_{13} . L'ac. arachidonico ne è il principale precursore. Fino ad oggi sono stati identificati 14 tipi di prostaglandine naturali. La sintesi delle prostaglandine è mediata dall'attivazione della fosfolipasi A_2 con formazione di ac. arachidonico, substrato da cui, per azione di sintetasi tessutali (PG-sintetasi, PGS), hanno origine le PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$.

L'ipotesi di Vane in questi ultimi anni è stata notevolmente rafforzata dall'evidenza della partecipazione delle PG nella genesi del dolore, nell'edema infiammatorio, nella febbre.

Somministrata per via intradermica in dosi molto più alte di quelle normalmente riscontrate negli essudati infiammatori la PGE_1 causa un dolore di lunga durata. Le PGE_1 , in realtà, sono responsabili dell'insorgenza del dolore mediante l'induzione di uno stato di iperalgesia, in cui stimoli normalmente non nocicettivi producono dolore. L'azione si svolgerebbe a livello dei recettori periferici del dolore mediante una sensibilizzazione degli stessi e una diminuzione della soglia di eccitabilità all'azione di stimoli fisici o chimici. Ferreira dimostrò mancanza di dolore dopo infusione subdermica separata di PGE_1 , bradichinina o istamina. L'aggiunta di PGE_1 alla bradichinina o all'istamina provocò l'insorgenza di un dolore intenso. La PGE_1 , analogamente all'istamina e alla bradichinina, se iniettata per via intradermica nell'uomo, provoca eritema ed edema.

Moncada *et al.* hanno dimostrato che la PGE_1 esplica effetti edemigeni mediante la sensibilizzazione delle pareti vasali all'azione permeabilizzante di sostanze tipo istamina e bradichinina. L'azione antiedemigena posseduta dall'i. negli esperimenti di Moncada è chiaramente dipendente dall'inibizione delle prostaglandine e quindi dall'abolizione della sensibilizzazione delle pareti vasali.

La PGE_1 è il più potente agente pirogeno conosciuto, se iniettata nei ventricoli cerebrali e nell'ipotalamo anteriore.

L'i. inibisce la produzione di PGE nel S.N.C. e nel liquido cerebrale. Una delle proye fondamentali che il

principale meccanismo d'azione dell'i. è l'inibizione della sintesi delle PGS consiste nella dimostrazione che dosi terapeutiche del farmaco producono livelli ematici consistenti con l'inibizione delle PGS. Nel caso dell'i., dosi terapeutiche producono livelli plasmatici di ca. 2 µg/ml. Tenendo conto del legame proteico, la frazione di i. libera è di ca. 0,2 µg/ml mentre la dose inibente 50% (DI₅₀) per la sintesi della milza di cane è solo di 0,05 µg/ml. Le sintesi presentano sensibilità diversa, nei vari tessuti, agli antinfiammatori.

Esiste una vera correlazione tra potenza antinfiammatoria e grado di inibizione della sintesi della milza. Nel coniglio il rapporto indometacina/ac. acetilsalicilico è di 2140:1 a livello degli enzimi delle vescichette seminali e di 17:1 nelle sintesi cerebrali. La sensibilità degli enzimi agli inibitori varia da tessuto a tessuto. Si ha così per il paracetamolo una spiegazione delle proprietà analgesiche (stessa potenza dell'ac. acetilsalicilico sulle sintesi cerebrali) e della mancanza di proprietà antinfiammatoria (potenza 10 volte inferiore a quella dell'ac. acetilsalicilico sulla sintesi della milza).

Per quanto riguarda l'i., esiste una straordinaria variabilità delle DI₅₀ in vari tessuti del coniglio: 0,05 µg/ml per la sintesi della milza; 1,0 µg/ml nel cervello; 5,0 µg/ml nel rene; 18,5 µg/ml nel corpo ciliare dell'iride e 50 µg/ml nella retina.

Nel 1971, Smith e Willis osservarono che piccole dosi orali di i. erano in grado di inibire la produzione di PG da parte delle piastrine, indotta con stimolazione di trombina. Altri AA. avevano dimostrato che l'i. sopprime l'aggregazione piastrinica. Kocis *et al.* dimostrarono lo stretto parallelismo tra durata di effetto inibente le PG di origine piastrinica e l'aggregazione. In alcuni casi si tratta di un effetto che dura alcune ore.

Applicazioni terapeutiche. - L'artrosi dell'anca, l'artropatia gottosa, la spondilite anchilosante e i reumatismi fibromiositici rappresentano le indicazioni preferenziali dell'i. (Ballabio e Gigante).

Negli ultimi anni buoni risultati si sono ottenuti nella sciatica, in traumi sportivi, nelle lesioni dei tessuti molli e nell'edema postoperatorio. La diminuzione fino alla scomparsa del dolore notturno e della rigidità mattutina nei pazienti affetti da artrite reumatoide, rappresenta uno dei vantaggi essenziali dell'i. per via rettale (Huskisson e Grayson, 1974).

Recenti studi di cronofarmacologia hanno dimostrato che il periodo migliore di somministrazione dell'i. è la sera. Una dose serale di i. per via orale perdura fino alle ore 4 pomeridiane del giorno successivo (Huskisson, 1976).

La clinica ha confermato, negli ultimi 10 anni, le marcate proprietà antipiretiche dell'i. Marcolongo ha ottenuto risultati costanti nella febbre da emopatie (malattia di Hodgkin, leucemie linfatica e mieloide, mieloma, linfosarcoma e anemia aplastica), da neoplasie maligne, con dosi di 25 mg 4 volte al dì per via orale. Brillanti risultati sono stati ottenuti dallo stesso A. in pazienti con gravi iperpiressie da infezione tetanica e da artrite reumatoide giovanile resistente a salicilati e steroidi.

Ulteriori applicazioni cliniche dell'i. sono costituite dalle glomerulopatie infiammatorie. Michielsen fu il primo a trattare le proteinurie con i. Vercellone e coll. hanno ottenuto risposte positive della proteinuria all'i. nel 73,1% in una casistica di 78 pazienti. L'esperienza globale di 6 AA. su 271 casi evidenzia risposte positive nel 56,1% all'i. paragonate con il 34,2% dell'azatioprina e il 28,3% del cortisone. Vermeylen e De Gaetano hanno dimostrato che l'i. è in grado di ridurre la deposizione intravasale di fibrina e l'escrezione urinaria di

materiale derivante dal fibrinogeno in pazienti affetti da glomerulonefrite cronica. Zuckermann e coll. suggerirono un'interessante applicazione clinica delle proprietà d'inibizione della biosintesi delle PGS della i.: la prevenzione dell'aborto. Durante il travaglio del parto Karim constatò un aumento dei livelli di PGF_{2α} nel sangue venoso materno e in successivi studi dimostrò la presenza di PGS nel liquido amniotico dopo aborto spontaneo o parto normale. Le PGS inoltre stimolano le contrazioni uterine nelle donne gravide e sono in grado di indurre il travaglio. I risultati di Zuckerman furono eccellenti. In 40 pazienti, su un totale di 50, l'i. fu in grado di arrestare completamente le contrazioni uterine e in ogni caso fu possibile portare a termine la gravidanza.

La posologia dell'i. varia da 75 mg a 200 mg al dì, divisi in 2-3 somministrazioni giornaliere. Nelle malattie reumatiche croniche si ottengono i massimi benefici iniziando il trattamento con dosi basse da aumentare gradualmente, quando necessario, per un periodo adeguato (di solito un mese). Al fine di ridurre al minimo la possibilità che insorgano disturbi gastrointestinali, si consiglia di ingerire le capsule durante i pasti oppure con latte o antiacidi.

Gli effetti collaterali principali dell'i. interessano il S.N.C. e il tratto gastrointestinale. Cefalea, vertigini e stordimento sono i disturbi neurologici più comuni; spesso scompaiono con il proseguimento della terapia o con riduzione della posologia. Più raramente si presentano sonnolenza, confusione mentale, convulsioni, depressione. Sono stati descritti casi di emorragia o perforazione di ulcere preesistenti e ulcerazione della mucosa dell'esofago, stomaco, intestino. Meno frequenti invece reazioni epatiche, ematologiche, cutanee, oculari.

Ulcera gastroduodenale pregressa o in atto e ricorrenti affezioni gastrointestinali sono controindicazioni assolute all'uso dell'i. La somministrazione rettale è preclusa in caso di proctite. Il farmaco va usato con cautela in pazienti con disturbi psichici, epilessia, parkinsonismo. L'uso dell'i. in gravidanza, allattamento e in età pediatrica è controindicato per mancanza di dati di innocuità.

Bibliografia

- Ballabio C. B., Gigante D., *Atti Simp. Int. sull'infiammazione e sua terapia*, Firenze, 1-4 apr. 1971, Universo, Roma, p. XI.
De Gaetano G., Vermeylen J. *et al.*, *Br. Med. J.*, 1974, 2, 301.
Ferreira S. H., *Nature New Biol.*, 1972, p. 240.
Huskisson E. C., *Chronopharmacology of Antirheumatic Drugs with Special Reference to Indomethacin*, in Huskisson E. C., Velo G. P. eds., *Inflammatory Arthropathies*, 1976, Excerpta Medica, Int. Congr. n. 401.
Huskisson E. C., Grayson N. F., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1974, 13, 176.
Karim S. M. M., *Br. Med. J.*, 1968, 4, 618.
Kocis J. J., Hernandez J. *et al.*, *Prostaglandins*, 1973, 3, 141.
Marcolongo R., in Huskisson E. C., Velo G. P. eds., *Inflammatory Arthropathies*, 1976, Excerpta Medica, Int. Congr. n. 401, p. 207.
Michielsen P., Verheekmoes R., *Abstracts III, Int. Congr. Nephrol., Washington*, 1966, p. 243.
Moncada S., Ferreira S. H., Vane J. R., *Nature*, 1973, 246, 217.
Smith J. H., Willis A. L., *Nature New Biol.*, 1971, p. 231.
Vane J. R., *Nature New Biol.*, 1971, p. 231.
Vermeylen S. *et al.*, *Rev. Eur. Etud. Clin. Trials*, 1970, 15, 979.
Zuckerman C. K. *et al.*, *J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 44, 787.

LUIGI CARRATELLI

INDOPROFEN: V. IBUPROFEN E ANALOGHI.

INDURATIO PENIS PLASTICA

Sin.: sclerosi dei corpi cavernosi; sclerosi cavernosa; induramento plastico dei corpi cavernosi; malattia di La Peyronie; malattia di Van Buren; cavernite fibrosa; pene plastico; etc. - **F. induratio penis plastica.** - **I. plastic induration** - **T. induratio penis plastica.** - **S. induración plástica del pene.**

SOMMARIO

Definizione (col. 1745). - **Cenni storici** (col. 1745). - **Etiopatogenesi** (col. 1745). - **Anatomia patologica** (col. 1746). - **Sintomatologia** (col. 1746). - **Diagnosi** (col. 1747). - **Prognosi** (col. 1748). - **Terapia** (col. 1748): *Terapia medica generale*. - *Terapia medica locale*. - *Terapia con mezzi fisici*. - *Terapia chirurgica*.

Definizione

Con il termine *induratio penis plastica* s'intende un'affezione cronica a carico dei corpi cavernosi del pene, che rientra verosimilmente nel gruppo delle collagenopatie, consistenti nell'indurimento di zone più o meno estese del tessuto spugnoso e delle sue guaine.

Si manifesta sotto forma di noduli o placche duro-fibrose che possono assumere consistenza cartilaginea o addirittura ossea (per calcificazione), generalmente ben delimitabili, per lo più poco o per nulla dolenti alla palpazione.

Cenni storici

L'*i. p. p.* è stata descritta per la prima volta nel 1743 da La Peyronie, medico personale di Luigi XV. Dopo di allora, numerosi AA. hanno dedicato attenzione alla malattia, ma nessuno ha aggiunto ulteriori elementi alla descrizione clinica effettuata da La Peyronie: « Nous devons remarquer seulement que ces organes singuliers sont sujets à des tumeurs dures qui ressemblent à des espèces de noeuds ou de ganglions, qui s'étendent quelquefois en forme de chapelets d'un bout jusqu'à l'autre de ces deux corps. Lorsque cela arrive, la verge n'est point droite dans l'érection, elle est au contraire pleine de bosses qui la courbent et la défigurent; si l'érection est très fort, elle est quelquefois accompagnée de douleur ».

Etiopatogenesi

Rimane, come è per tutte le collagenopatie, tuttora oscura. Da quando la malattia fu inquadrata nosograficamente, svariate teorie sono state prese in considerazione per spiegare l'insorgenza della condizione morbosa:

a) *teoria traumatica*: fu la prima ad essere invocata dallo stesso La Peyronie che à l'*abus de plaisirs ardents* attribuiva la causa della *induratio*. Sempre ad una patogenesi traumatica, seppure non necessariamente legata alle funzioni sessuali, si è richiamato anche Nelaton, per il quale le placche indurative si svilupperebbero per rottura, anche minima, di qualche lacuna del tessuto erettile. Anche Burford e coll. (1951) e Furey jr. (1957) hanno riaffermato l'importanza del fattore traumatico, sia interno che esterno, a carico del pene;

b) *teoria vascolare*: altri AA. hanno considerato a base dell'*i. p. p.* uno stravaso ematico intracavernoso. Soprattutto Meyer de Schmid e coll. (1953) avrebbero constatato l'esistenza di una trombosi della vena dorsale del pene. Su questo piano essi tendono a spiegare anche il fatto della non rara associazione fra *i. p. p.* e malattia di Dupuytren. L'origine trombotica non è da escludere, infatti, neppure per la malattia di Dupuytren, se è vero che l'insorgenza di detta *fibrosite* nei manovratori di martello pneumatico sarebbe da imputare a micro-emorragie ripetute;

c) *teoria infettiva*: un'origine infettiva è stata ugualmente chiamata in causa. Di volta in volta la sifilide, la blenorragia, la malattia di Nicolas-Favre, la tbc, sono state ritenute responsabili della malattia, ma senza alcuna prova scientifica;

d) *teoria immunologica*: alcuni AA. e in particolare Bystrom e coll. (1973), hanno riscontrato una grande ricchezza di cellule mononucleate circondanti i capillari, interpretate come espressione di un processo autoimmune;

e) *altre teorie*: come causa dell'*i. p. p.* sono state invocate anche la gotta, il diabete, il reumatismo, l'arteriosclerosi.

Nel 1941 alcuni AA. hanno avanzato l'ipotesi che la malattia sia sostenuta da una carenza di Vit. E, ma tutte le prove portate a sostegno di questa teoria, con il tempo e le ulteriori verifiche, si sono dimostrate senza fondamento.

Più attendibile sarebbe l'ipotesi di coloro i quali pensano che le aree indurite siano il risultato di una reazione iperplastica mesenchimale. Non mancano infatti, nel tessuto indurito, gli elementi mesenchimali, specialmente intorno alla rete vasale. Questi elementi appartengono al sistema delle cellule di tipo istiocitario, secondo la denominazione di Levi, comprendente elementi morfologicamente vari e non tutti necessariamente di derivazione mesenchimale, ma con capacità istofunzionali omologhe, ora difensive, ora plastiche.

Anatomia patologica

Macroscopicamente si possono osservare quattro aspetti differenti di lesione:

a) una fibrosi diffusa, a sede generalmente dorsale, interessante una parte o la totalità di un corpo cavernoso a cui conferisce una consistenza aumentata rispetto al tessuto circostante;

b) noduli di *induratio*: questi possono essere unici o multipli, di consistenza variabile, da durofibrosa a ossea, e possono interessare qualsiasi parte dei corpi cavernosi, tenendo presente che questa affezione ha per lo più inizio dal setto mediano e dall'albuginea per invadere poi i corpi cavernosi con una forma lenta di cavernosite iperplastica. Essa rispetta il corpo cavernoso dell'uretra, tanto che non sono mai stati descritti stenosi dell'uretra e disturbi della minzione. Soltanto Benassayag descrive un caso la cui localizzazione poteva essere riferita al corpo spugnoso dell'uretra;

c) placche di *induratio*: sono elementi che si riscontrano quasi sempre alla radice dei corpi cavernosi, soprattutto nella faccia dorsale: morfologicamente si presentano ad anello o a ferro di cavallo. Il loro spessore varia da pochi mm a 1-2 cm ca., quasi a formare un rinforzo della guaina dorsale del pene;

d) associazione dei vari elementi descritti: questi possono ritrovarsi insieme sin dall'esordio della malattia oppure comparire nelle varie fasi della sua evoluzione. Si presentano raramente con una consistenza omogenea e regolare, probabilmente perché ognuno possiede un periodo evolutivo differente.

Da biopsie eseguite in varie fasi evolutive della malattia si sono potuti distinguere, dal punto di vista istologico, due stadi della malattia stessa:

1) uno stadio precoce, che può essere denominato *della reazione vascolare*, costituito da un infiltrato linfocitario perivascolare con rigonfiamento dell'endotelio capillare. Alla capillarite si associano una fibrosi di entità variabile e note iniziali di ialinosi;

2) uno stadio tardivo, o *della fibrosi*, nel quale le lesioni vascolari sono scomparse, il tessuto è caratterizzato da una povertà cellulare con infiltrati fibroblastici, ialinosi della media e dell'intima dei vasi e da zone di metaplasia cartilaginea e ossea.

Sintomatologia

Tre sono i sintomi che caratterizzano la malattia: il dolore e la deformazione del pene durante l'erezione, la presenza della placca o del nodulo. A questi si possono aggiungere la diminuzione della *libido*, ed una sindrome ansioso-depressiva più o meno spiccata, sintomi conseguenti alla situazione psichica di allarme in cui viene a trovarsi il paziente.

Tutti i pazienti affetti da *i. p. p.* si presentano all'osservazione del medico lamentando un incurvamento del pene più o meno accentuato e dolore durante l'erezione. Essi sono tanto più allarmati e ansiosi quanto più sono giovani e quanto più è avanzata la malattia.

La sede d'origine dell'*i. p. p.* è quasi sempre dorsale, spesso a livello del terzo inferiore e medio in ordine di frequenza, e talora presso il glande. Si tratta di placche d'indurimento di forma varia, nodulari, a cordone, ovali a piastra, localizzate a profondità varie, rivestite di cute sempre ben spostabile, disposte e sviluppate più o meno simmetricamente, di consistenza dura, fino a quella cartilaginea od ossea.

Esse si sviluppano, in genere, con molta lentezza, dif-

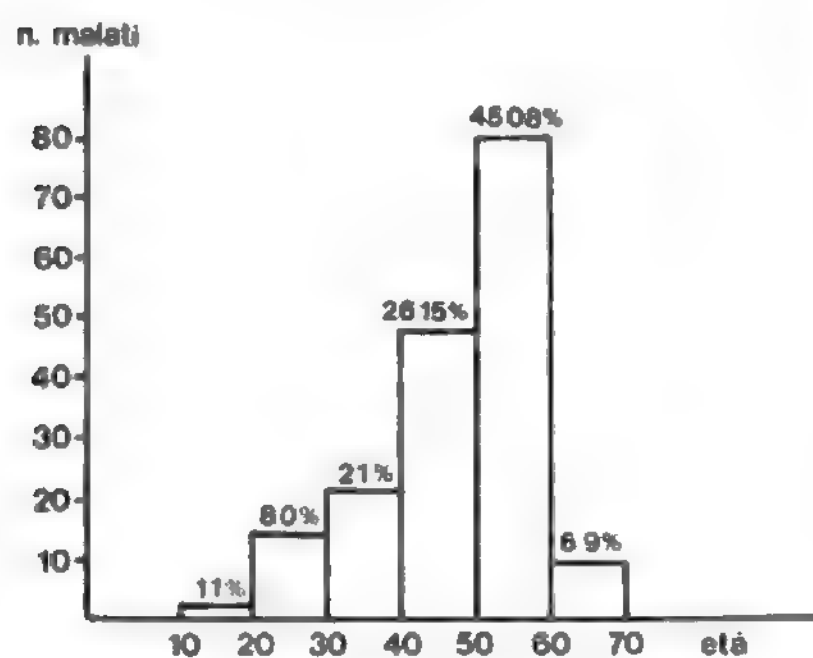


Fig. 1. Incidenza percentuale per classe di età della i.p.p.

fondendosi verso il tessuto dei corpi cavernosi rispettando la spongiosa dell'uretra.

Bisogna sottolineare anche la diminuita turgescenza dei corpi cavernosi. Come osserva Bennasayag, il pene appare meno voluminoso, meno lungo. Talvolta la porzione distale resta molle, l'erezione diminuisce o si arresta a livello delle zone di *induratio*.

L'età più colpita è compresa tra i 50 e i 60 anni; ca. il 45% dei pazienti è compreso in questa decade di vita. Segue poi l'età compresa tra i 40 e i 50 anni e quella tra i 30 e i 40 anni, non sono rari i casi riscontrati in età giovanile (fig. 1).

Il decorso della malattia è spiccatamente cronico. In proposito, come nel 1970 hanno dimostrato Williams e Thomas, si possono avere periodi di quiescenza alternati a fasi di riattivazione del processo; talora, e non di rado, regressioni spontanee della malattia.

Spesso (secondo alcuni AA., nel 10 - 20% dei casi) l'i.p.p. si associa alla malattia di Dupuytren (retrazione della aponeurosi palmare della mano), alla condrosclerosi dell'elice, e alla malattia di Ledderhose (retrazione dell'aponeurosi plantare).

Diagnosi

In genere non è difficile, anche se gli esami ematochimici non rivelano alcuna alterazione e le indagini radiografiche (radiogramma diretto del pene, cavernografia, xerografia) sono di scarso ausilio, a meno che la lesione non presenti aree di calcificazione.

La lesione non presenta generalmente difficoltà diagnostiche differenziali di fronte ad altri processi morbosi a carattere indurativo, come le gomme luetiche dei corpi cavernosi, le caverniti blenorragiche, i processi tubercolari e soprattutto neoplastici.

Nella lue è per lo più colpito, prevalentemente o esclusivamente, uno solo dei corpi cavernosi e con caratteristiche del tutto peculiari; nella blenorragia possiamo osservare infiltrazioni avanzate molto dolenti all'inizio, ma sempre con preponderante partecipazione uretrale. Quest'ultima manca, invece, nell'i.p.p., nella quale il calibro uretrale rimane immutato.

Le tumefazioni di origine neoplastica, invece, assumono caratteristiche che ben presto si differenziano da quelle dell'i.p.p.: per il dolore non solo all'erezione, ma anche

alla palpazione; per l'interessamento precoce dell'uretra e per le secrezioni sieromematiche, che non sono presenti nella malattia di La Peyronie. Qualora la diagnosi differenziale non dovesse essere chiara, la biopsia direbbe ogni dubbio.

Prognosi

Se si prescinde dai casi di regressione spontanea, la prognosi è sfavorevole in quanto con le attuali terapie solo raramente si ottiene una guarigione completa.

Comunque il miglioramento della sintomatologia e l'arresto dell'evoluzione della malattia sono dei traguardi facilmente raggiungibili.

Terapia

La terapia dell'i.p.p., al pari degli altri aspetti nosografici, ha subito in questi ultimi anni numerose revisioni senza tuttavia giungere a conclusioni univoche. Pertanto si può oggi affermare che per la malattia di La Peyronie non esiste un trattamento di elezione. Comunque gli attuali orientamenti terapeutici sono qui di seguito elencati.

Terapia medica generale

1. *Vit. E.* - Nel 1941 si cominciò a trattare con questa vitamina le *fibrositi*, intendendo con tale denominazione tutti quei processi morbosi con degenerazione fibrosclerotica a carico del tessuto connettivo come, ad es., il morbo di Dupuytren, lo scleredema, la dermatomiosite, la sclerodermia, la malattia di La Peyronie, etc. Queste affezioni venivano considerate come disordini metabolici non chiaramente identificabili da carenza di Vit. E. Teoria, questa, ripresa da Chauvin e Sivan (1960) che ipotizzarono il meccanismo d'azione della Vit. E attraverso una delle seguenti modalità:

a) attivazione del metabolismo del tessuto connettivo, forse attraverso una migliorata circolazione del connettivo stesso;

b) mantenimento del ricambio dei lipidi e dell'acqua nei limiti della norma;

c) attivazione della ialuronidasi, enzima regolante gli scambi nutritivi e che influenza la permeabilità del connettivo stesso.

Le dosi usate furono di 100 - 300 mg al giorno per 3-12 mesi; gli entusiasmi iniziali non sono stati, purtroppo, confermati dall'esperienza.

2. *Ac. nicotinico*. - Ad un meccanismo simile a quello ipotizzato per la Vit. E può essere riportata l'azione dell'ac. nicotinico, provitamina dell'amide nicotinica dotata di attività vasodilatatrice. La posologia suggerita è di 150 mg *per os* al dì e i fautori di tale terapia riferiscono risultati favorevoli, in genere, dopo 3-4 mesi di trattamento.

3. *Potaba[®]* (sale di potassio dell'ac. p-aminobenzoico). - La ragione fondamentale dell'uso di questa sostanza ha avuto origine dagli studi di Zaraphonotis e Horrax (1959) che dimostrarono come essa, somministrata per un lungo periodo, produceva significativi miglioramenti degli stati sclerodermici.

Gli stessi AA. pensarono di utilizzare tale farmaco alla dose di 12 g al dì *per os* per almeno 6 mesi, nei pazienti affetti da i.p.p. Il meccanismo dell'effetto benefico del Potaba[®] non è noto.

Si è portati, comunque, a ritenere che tale azione sia dovuta ad un aumento dell'utilizzazione dell'ossigeno a livello dei tessuti, intensificando l'attività monoaminossidasi-dipendente.

4. *Procabazina* (Natulan[®]). - Aboulker e Benassayag (1970), partendo da un'osservazione di Arone di Tours,

che ottenne un rimarchevole miglioramento in un caso di *i. p. p.* in un malato di morbo di Hodgkin trattato con procarbazine, pensarono di trattare sistematicamente con questa sostanza alcuni pazienti affetti da *i. p. p.*

Il dosaggio adottato fu di 100 mg al dì *per os* per almeno 4 mesi. Questa sostanza è un agente citostatico dotato di attività antitumorale ben definita e i risultati con essa ottenuti non sono ancora chiaramente valutabili.

Terapia medica locale

1. *Cortisone e cortisonosimili (iniettati localmente).* — Teasley per primo, nel 1954, seguito da Furey nel 1957, pensò di usare il cortisone per infiltrazione locale nella placca di *induratio*. È indubbio, infatti, che l'azione degli steroidi, sia naturali che sintetici, si esplica in opportune condizioni cliniche e sperimentali, sia sul connettivo adulto sia su quello in fase proliferativa. I corticosteroidi agiscono, com'è noto, anche per applicazione locale; pare inoltre accertato che possano agire più efficacemente se applicati in una fase precoce della malattia, forse in quanto influiscono su uno o più dei processi basilari che presiedono alla formazione del connettivo. Attraverso l'azione di tali sostanze il tessuto connettivale neoformato viene ridotto in tutte le sue componenti e cioè sia nella frazione cellulare, sia nella frazione intercellulare amorfa, sia in quella fibrillare.

L'esperienza ha dimostrato che il farmaco di maggiore efficacia è il prednisolone alle dosi di 40 mg per via locale alla settimana, per 10-12 settimane consecutive. Cura da ripetere, dopo una pausa di 3 mesi, sino al miglioramento o alla scomparsa della sintomatologia, sempre tenendo presenti tutte le controindicazioni all'uso dei corticosteroidi.

I successi ottenuti con questo tipo di trattamento da parte di tutti gli AA. ne fanno tuttora la terapia più seguita e più soddisfacente sia se usata da sola che in associazione con altri farmaci.

2. *Ialuronidasi.* — Si ritiene, dalla maggioranza degli AA., che tale enzima regoli gli scambi del tessuto connettivo influenzandone la permeabilità agli elementi nutritizi: a ciò si deve il beneficio della sua applicazione nel trattamento dell'*i. p. p.* Bodner e coll. (1954) hanno ottenuto risultati abbastanza favorevoli con il trattamento locale a base di ialuronidasi, praticando per 6 giorni consecutivi iniezioni di 2-3 ml pari a ca. 80 unità viscosimetriche per ml, direttamente nel contesto della placca di *induratio*.

3. *Terapia con paratormone.* — Morales e Bruce (1975) hanno introdotto nella terapia della malattia di La Peyronie l'uso dell'ormone paratiroidale iniettando direttamente nella placca 50 U. Collip alla settimana, per 8 settimane consecutive, controllando scrupolosamente sempre la calcemia e la fosforemia. Con questa terapia i suddetti AA. notarono un notevole miglioramento nel 66,6% dei casi da loro trattati.

Terapia con mezzi fisici

Nel trattamento dell'*i. p. p.* con mezzi fisici vanno prese in considerazione:

a) la *diatermia*: viene praticata per l'effetto che svolge sul circolo locale. Fu applicata per la prima volta nel 1925 da De Nicola, che rese noto un caso di guarigione. La diatermia deve essere praticata per la durata di ca. 40 min. a seduta, alla temperatura non superiore ai 42 °C. Il numero di sedute consigliato è di 20-25 distribuite in 2-3 settimane;

b) l'*ultrasuonoterapia*: l'impiego di questa metodica nella *i. p. p.* trova la sua ragione negli effetti sui tessuti

trattati: iperemia, verosimile facilitazione degli scambi cellulari, effetti antalgici, reazioni chimiche con ossidazioni e depolimerizzazioni di composti organici. Frank e Scott hanno sfruttato tale tecnica nel 1971 trattando 25 pazienti. Essi hanno regolato l'apparecchio su un'intensità di 1,5 W per cm² e per la durata di 5 min ca., eseguendo 15 applicazioni bisettimanalmente a cicli distanziati di 2-3 mesi. Questi AA. vantano un miglioramento nel 92% dei pazienti trattati;

c) *roentgenterapia*: nell'*i. p. p.* tale metodica rappresenta il mezzo che, al pari del trattamento locale con i corticosteroidi, ha dato i migliori risultati e ciò anche se la percentuale degli insuccessi non è del tutto trascurabile (ca. il 25% secondo Lowsley e Boice, 1950). Si ritiene che l'azione dei raggi X determini un miglioramento della vascolarizzazione nella regione irradiata, si da conseguire un miglioramento anche del metabolismo cellulare locale. La dose ideale è di 3000 r in 10-12 settimane;

d) *radiumterapia*: sin dal 1929 fu adottata questa metodica nella terapia dell'*i. p. p.* da Fuchs, che riferisce il 25% di guarigione su 80 casi trattati.

Fricke e Verney (1948) ebbero pure ad occuparsi dell'argomento modificando le dosi e raccomandando applicazioni frazionate.

Nel 1951 Burford e coll. hanno codificato il trattamento da una dose minima di 50 mg/h sino ad un massimo di 325 mg/h, con dose media di 120 mg/h per ogni singola seduta, pari ad una dose di 3000 rad da somministrare alla placca in 5-6 applicazioni settimanali. Secondo questi AA. la percentuale delle guarigioni o stabili miglioramenti sarebbe stata dell'80% ca;

e) *ionoforesi*: il meccanismo d'azione di questa metodica è analogo concettualmente a quello della diatermia e a quello della ialuronidasi: modificazione del potenziale di membrana, da cui miglioramento negli scambi cellulari con attivazione dei processi metabolici e della vascolarizzazione. Va riferito che AA. scandinavi e di lingua anglosassone hanno vantato, con tale trattamento, ca. il 70% di successi riferito o ad un miglioramento sensibile della sintomatologia, o addirittura alla scomparsa della lesione.

Terapia chirurgica

Il trattamento chirurgico nella terapia della malattia di La Peyronie è stato a lungo discusso, più volte contestato e altrettante volte auspicato.

Il concetto prevalente oggi è che al chirurgo debba essere riservato il trattamento delle aree indurite di più vecchia data, cioè principalmente delle zone semicartilaginee e/o calcificate.

Devine e Horton nel 1974, dopo i tentativi di Poutasse, nel 1972, (semplice excresi della placca fibrosa) e di Lowsley e Boyce, nel 1950 (excresi e sostituzione della placca con del grasso ipodermico), hanno eseguito un trapianto dermico nella zona dove era stata asportata la placca di *induratio*.

Gli AA. riferiscono lusinghieri successi nei risultati a distanza anche di 3-4 anni dall'intervento.

In definitiva, a tutt'oggi, si può affermare che per l'*i. p. p.* non esiste un trattamento d'elezione, e che è da tutti universalmente accettato il concetto che, quanto più è precoce la diagnosi, e quanto più è iniziale la lesione, tanto più è facile arrestarne l'evoluzione e osservarne la regressione.

Bibliografia

- Aboulker P., *Entretiens Bichat (Chir.)*, 1973, 161.
Aboulker P., Benassayag E., *J. Urol. Nephrol. (Paris)*, 1970, 76, 499.

- Aboulker P., Benassayag E., *J. Urol. Nephrol. (Paris)*, 1974, 80, 554.
 Albanese R., Fischetti G., *Atti Soc. Ital. Urol. Centro Merid. Isole*, 1977.
 Aquino J. A., Cunningham R. M., Filbee J. F., *J. Urol.*, 1967, 97, 492.
 Bodner H., Howard A. H., Kaplan J. H., *J. Urol.*, 1954, 72, 400.
 Burford E. H., Glenn J. E., Burford C. E., *Urol. Cutan. Rev.*, 1951, 55, 337.
 Bystrom J., Alfthan O. et al., *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 1973, 7, 137.
 Bystrom J., Johansson B. et al., *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1974, 8, 155.
 Bystrom J., Johansson B. et al., *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1972, 6, 1.
 Chauvin H. F., Sivan A., *J. Urol. (Paris)*, 1960, 66, 584.
 Chesney J., *Br. J. Urol.*, 1963, 35, 61.
 Chesney J., *Br. J. Urol.*, 1975, 47, 209.
 Desantis P. N., Furey C. A. jr., *J. Urol.*, 1967, 97, 114.
 Devine C. J. jr., Horton C. E., *J. Urol.*, 1974, 3, 44.
 Duggan H. E., *J. Urol.*, 1964, 91, 572.
 Frank I. N., Scott W. W., *J. Urol.*, 1971, 106, 883.
 Fricke R., Varney J., *J. Urol.*, 1948, 59, 627.
 Fuchs P., *J. Urol.*, 1929, 73, 427.
 Furey C. A. jr., *J. Urol.*, 1957, 77, 251.
 Gallizia F., *J. Urol. (Paris)*, 1964, 70, 424.
 Gallizia F., Gallizia G., *J. Urol. Nephrol. (Paris)*, 1972, 78, 116.
 Lowsley C. S., Boyce W. H., *J. Urol.*, 1950, 63, 888.
 McRoberts J. W., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1969, 129, 1291.
 Meyer de Schmid J. J., Lievain O., Attal M., *Bull. Soc. Fr. Dermatol.*, 1953, 60, 247.
 Morales A., Bruce F., *J. Urol.*, 1975, 114, 901.
 Oosterlinck W., Renders G., *Br. J. Urol.*, 1975, 47, 219.
 Poutasse E. F., *J. Urol.*, 1972, 107, 419.
 Rothfeld S. H., Murray W., *J. Urol.*, 1967, 97, 874.
 Smith B. H., *Int. Surg. Dig.*, 1966, 75, 465.
 Sturm M., Lebeuf M., *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil.*, 1971, 78, 523.
 Teasley G., *J. Urol.*, 1954, 71, 611.
 Williams J. L., Thomas C. G., *J. Urol.*, 1970, 103, 75.
 Zaraphonitis C. J. D., Horrax T. M., *J. Urol.*, 81, 770.

PAOLO CAPRA E GIANCARLO FISCHETTI

INDUSTRIA, IGIENE DELLA

F. hygiène industrielle; hygiène du travail. - 1. *Industrial hygiene; occupational hygiene.* - T. *Gewerbehygiene; Arbeitshygiene.* - S. *higiene industrial; higiene del trabajo.*

SOMMARIO

Definizioni di igiene industriale e di igienista industriale (col. 1751). - Cenni storici (col. 1752). - Tutela della salute dei lavoratori nell'ambiente di lavoro (col. 1753): *Controllo ambientale.* - *Controllo biomedico dei lavoratori.* - *Registrazione dei dati di ordine ambientale e biomedico.* - *Ergonomia.* - *Educazione sanitaria e partecipazione diretta dei lavoratori.* - *Provvedimenti legislativi in materia di prevenzione e igiene dell'industria* (col. 1758).

Definizioni di igiene dell'industria e di igienista industriale

Se ci dovessimo attenere al significato preciso del termine, per igiene industriale dovremmo intendere quella parte dell'igiene del lavoro che si occupa più specificamente dell'ambiente industriale, così come si può parlare di igiene rurale, di igiene delle miniere e così via.

In molti paesi, soprattutto in quelli anglosassoni, il termine igiene industriale è stato e viene ancora impiegato in luogo di igiene del lavoro, il che trova la sua spiegazione col fatto che alla fine del secolo scorso — quando i primi interventi di igiene nei posti di lavoro iniziavano a concretizzarsi — le fabbriche rappresentavano le attività produttive di maggiore interesse e i lavoratori addettivi l'oggetto quasi esclusivo degli interventi previdenziali e assicurativi; non solo era invalso, allora, l'uso di parlare di igiene e di igienista industriale, ma anche di medicina e medico industriali.

Col passare degli anni e con l'affermarsi dei principi di giustizia sociale, i provvedimenti legislativi e normativi e la tutela assicurativa, inizialmente limitati ai lavoratori dell'industria, si sono andati estendendo a categorie sempre più numerose: agli addetti all'agricoltura, all'edilizia, ai trasporti, al commercio, ai servizi civili e sociali, alla scuola, ai lavori domestici.

Il termine «industriale» appare dunque, oggi, senza dubbio restrittivo per indicare un intervento che ha come oggetto tutti i salariati, tutti i lavoratori, dipendenti e non dipendenti, fino a quelli impiegati nei lavori domestici; andrebbe, quindi, più correttamente sostituito col termine più comprensivo di igiene del lavoro, come, in effetti, sta avvenendo anche nei paesi anglosassoni (*occupational hygiene, occupational health*).

Un cenno, ancora, sulla figura dell'igienista industriale (*industrial hygienist*). Molti anni fa con questo termine si solevano indicare quei medici assunti dalle industrie (indicati, quindi, anche come medici industriali, *industrial physicians*) per porre in atto quanto richiesto dalle leggi, norme e regolamenti riguardanti la protezione della salute dei lavoratori nelle fabbriche. Col passare degli anni i compiti dell'igienista in fabbrica sono diventati più numerosi e più complessi e richiedono profonde e specifiche conoscenze e capacità per potere trattare i problemi tecnologici relativi al controllo ambientale, ai processi produttivi, ai materiali impiegati, etc., e, di conseguenza, anche la sua formazione, preparazione e qualificazione si è andata modificando e completando per adattarsi alle nuove esigenze. Pertanto, oggi, si suole, nella pratica, riconoscere come igienista industriale chi, avendo un titolo accademico in medicina o materia biologica affine, in fisica, in chimica, in ingegneria, mediante studi e corsi di istruzione speciali ed esperienza maturata sul campo, abbia acquisito una particolare specifica competenza nel campo dell'igiene industriale.

Sulla scorta di quanto sopra detto, le note che seguiranno terranno conto delle limitazioni intrinseche che il termine «industriale» comporta e, nello stesso tempo, delle caratteristiche tecniche e delle esigenze igienistiche del sistema oggetto dell'intervento (le fabbriche, l'industria); si fa ancora notare che parte di quanto illustrato verrà ripreso e più ampiamente trattato nella voce LAVORO, IGIENE E MEDICINA DEL.

Cenni storici

Non c'è dubbio che il lavoro ha rappresentato, sino dai tempi più remoti, una delle più frequenti fonti di danno e di rischio per la salute umana e se i richiami ai danni causati dal lavoro, che si trovano nelle opere di antichi studiosi greci e romani, sono scarsi e frammentari ciò è dovuto anche alla concezione che gli antichi popoli avevano del lavoro manuale, considerato appannaggio delle classi diseredate e degli schiavi.

Contributi di un certo interesse sono iniziati alla fine del xv sec. (Ulrico di Ellemborg) e eseguiti nei secc. xvi e xvii (ad opera di Paracelso, Fernel, Falloppio, Forest, Agricola, Diemenbroeck, Stockhausen, Hoffmann, etc.) preannunciando e precorrendo gli studi del grande Bernardino Ramazzini, universalmente considerato come il fondatore della moderna medicina del lavoro, impostata su basi eminentemente preventive.

Una trasformazione in senso peggiorativo delle caratteristiche ambientali e della condizione operaia si osservò verso la fine del sec. xviii e agli inizi del xix con l'avvento della così detta rivoluzione industriale: le nuove invenzioni e i rapidi progressi in campo tecnologico (a partire dalla macchina a vapore e dal telaio meccanico) portarono ad una trasformazione del lavoro da artigianale in industriale e alla nascita delle prime fabbriche, nelle quali le maestranze, senza il più elementare rispetto per l'età e per il sesso, erano costrette a lavorare in condizioni di grave disagio, per la insalubrità del-

l'ambiente di lavoro, per la gravosità e pesantezza dei turni e per l'insufficienza del salario.

La forza-lavoro impiegata andò progressivamente aumentando, fino a raggiungere le centinaia di migliaia di occupati in tutto il mondo, già nel sec. scorso, gettando le basi per la creazione di quel capitalismo industriale, che doveva portare all'arricchimento talora smodato di pochi e allo sfruttamento senza scrupoli e senza limiti dell'enorme massa dei lavoratori sotto il manto falso di un illusorio benessere. In questo sistema regolato dalla legge della massima produzione e del massimo profitto e quindi della massima carenza di misure di protezione, gli incidenti sul lavoro aumentarono in maniera vertiginosa e così le malattie professionali e il numero degli invalidi. Ebbero anche inizio, prima isolate, poi, man mano, sempre più numerose e insistenti, le proteste, le denunce sulle condizioni inumane di lavoro e la richiesta di provvedimenti legislativi a tutela della salute dei lavoratori in fabbrica. In Inghilterra, il paese più industrializzato del primo ottocento, la protesta arrivò già sin dal 1833 a far emanare al governo quello che si può considerare il primo valido regolamento di sicurezza e di igiene nell'ambiente di lavoro (*Factory Act*). Analoghi provvedimenti si andarono sviluppando, però, nel resto del mondo solo verso la fine del sec. scorso, sotto la spinta vigorosa delle rivendicazioni operaie; notevole risulta, al riguardo, l'azione promossa dall'Associazione Internazionale dei Lavoratori (I e II Internazionale, 1864 e 1889) e dalla Federazione Sindacale Internazionale (1898).

Tutela della salute dei lavoratori nell'ambiente di lavoro

L'ambiente nel quale l'uomo svolge il suo lavoro è, da un punto di vista fisico, il più vario possibile, come caratteristiche e come dimensioni. Esiste, infatti, tutta una gamma di situazioni e condizioni differenti, che vanno dall'ambiente strettamente confinato fino a quello, a limiti sempre più indistinti, che finisce per confondersi o identificarsi con l'ambiente di vita. Anche limitandoci al solo settore industriale, il discorso resta valido: basti pensare all'ambiente di lavoro proprio dell'industria estrattiva rispetto a quello che più comunemente caratterizza l'industria petrolchimica, all'ambiente di lavoro che contraddistingue l'industria siderurgica rispetto a quello che si ritrova nelle centrali termoelettriche, all'ambiente di lavoro costituito da vecchie fucine e agli immensi capannoni di un'industria tessile, e così via.

L'obiettivo dell'igiene industriale è quello di proteggere lo stato di salute e la sicurezza dei lavoratori nei posti di lavoro attraverso:

- a) l'individuazione, la misura e la valutazione dei fattori di rischio professionali di ordine fisico, chimico, biologico e psico-sociale, conosciuti o non ancora noti, che possono essere responsabili d'infortunio, di malattia o anche di semplici stati di affaticamento, di turbamento dell'equilibrio fisico, psichico e sociale e d'insoddisfazione per i lavoratori;
- b) lo studio sistematico delle condizioni di accadimento, caratteristiche e distribuzione degli infortuni sul lavoro;
- c) lo studio sistematico della frequenza e dell'incidenza degli stati morbosi e altre condizioni di cui al punto (a);
- d) lo studio e il suggerimento dei mezzi più idonei a prevenire le malattie professionali;
- e) l'adattamento del lavoro all'uomo;
- f) l'educazione sanitaria.

Controllo ambientale

Il controllo ambientale va esteso a tutti gli ambienti dell'industria, compresi quelli riservati ai servizi igienici, sociali e ricreativi.

Tale intervento comporta il controllo sistematico di tutti i fattori di rischio certi, probabili o presunti: fattori microclimatici in senso stretto (temperatura, umidità, pressione atmosferica, ventilazione), illuminazione, elet-

tricità e campi magnetici, altri agenti fisici (rumori, vibrazioni e scuotimenti, radiazioni di vario tipo, etc.), sostanze chimiche inorganiche e organiche, presenti sotto forma di gas, vapori, fumi, nebbie, aerosoli e polveri, microrganismi (virus, batteri, miceti, protozoi e parassiti), agenti traumatici, etc.

Questo controllo si realizza, in pratica, attraverso l'individuazione, la misura (prelievo e relativo dosaggio) sistematica e coordinata di tutti i fattori di rischio sopra enunciati e loro successiva valutazione.

Notevole importanza assumono, ai fini del controllo igienistico dell'ambiente di lavoro, i cosiddetti valori limite della concentrazione delle sostanze tossiche nell'aria.

Per MAC (*Maximum Allowable Concentration*: concentrazione massima ammissibile) s'intende la concentrazione più elevata alla quale un lavoratore — fatta eccezione dei casi di particolare reattività o predisposizione — può essere esposto per tutta la vita lavorativa (8 h al giorno, 40-45 h alla settimana e per 30 anni) senza che si osservino malattie o alterazioni del normale stato di salute, rilevabili con i più sensibili metodi di indagine.

I MAC ambientali non devono essere mai superati; qualora particolari necessità tecniche di carattere straordinario dovessero imporre di farlo, devono essere poste in opera tutte quelle misure atte ad impedire un aumentato assorbimento del tossico da parte dei lavoratori momentaneamente esposti. La concentrazione di un tossico nell'aria ambientale va, peraltro, ineluttabilmente incontro a continue oscillazioni che è difficile evitare completamente attraverso accorgimenti tecnici. Per questo motivo, in pratica, si fa ricorso a dei valori limite ponderati, cioè a concentrazioni ambientali, decisamente più basse dei MAC, che possono essere temporaneamente superati, purché le escursioni al di sopra del valore limite stabilito — tecnicamente non evitabili — non superino mai il MAC e siano compensate, nell'arco del turno lavorativo, da escursioni quantitativamente corrispondenti, al di sotto del limite stesso (TLV o *Threshold Limit Value* della American Conference Governmental Industrial Hygienists [ACGIH], VLP o Valori Limite Ponderati della Società italiana di Medicina del Lavoro e Igiene industriale e dell'Associazione Industriale degli Igienisti Industriali [AIDII]).

I valori limite di concentrazione ambientale non possono essere considerati espressione di ambiente di lavoro non pericoloso, in assoluto, per un complesso di motivi: in primo luogo perché non sono in grado di garantire tutta la popolazione esposta (vengono esclusi infatti tutti i soggetti ipersensibili); poi perché spesso sono ancora basati su dati estrapolati dalla sperimentazione animale; in terzo luogo perché le metodiche di prelievo e misura sono ancora non infrequente causa di errore.

La prevenzione delle malattie professionali non può, pertanto, essere impostata e realizzata esclusivamente o anche solo prevalentemente sui dati forniti dai controlli ambientali, anche quando i rilievi siano stati fatti nel modo più corretto e adeguato. I valori limite (MAC, TLV, VLP) vengono, infatti, stabiliti da persone altamente qualificate ma non certo infallibili, sulla base di dati che, per quanto attendibili, non sono assolutamente inconfutabili, per un complesso di motivi, e quindi passibili di revisione. Tanto è vero che limiti che sembravano molto severi sono stati, in base a nuove acquisizioni, resi ulteriormente più severi (anche se può essere qualche volta accaduto il contrario). Le riserve maggiori sulla validità dei limiti ambientali sono avanzate nei confronti dell'esposizione a lungo termine a determinati tossici.

Controllo biomedico dei lavoratori

Da quanto sopra risulta la necessità di affiancare ai controlli e ai MAC ambientali controlli medico-biologici sui lavoratori esposti ai rischi. I dati bioumorali ottenuti nelle popolazioni esposte a determinati rischi possono — se correttamente rilevati e previa normalizzazione delle metodiche di prelievo e di dosaggio e dei criteri di valutazione dei valori osservati — essere utilizzati sia per convalidare la validità dei limiti ambientali adottati e delle misure di prevenzione poste in atto, sia come veri e propri limiti biologici accettabili di esposizione a tossici ambientali (massime concentrazioni biologiche accettabili).

Il controllo medico dei lavoratori esposti a rischi professionali comprende:

a) le visite mediche di assunzione, che vanno praticate soprattutto nell'intento di evidenziare casi di particolare ipersensibilità o predisposizione congenita o acquisita verso particolari tossici (controlli di questo tipo, prima difficili, diventano via via più praticabili e attendibili per il progressivo affinamento dei mezzi diagnostici a nostra disposizione) e al fine di indirizzare il personale assunto verso attività lavorative idonee alle sue reali condizioni psicofisiche;

b) visite periodiche di controllo: particolarmente utili non solo per mettere in evidenza vere e proprie malattie — ovviamente anche di natura non professionale: quante volte capita di diagnosticare, in soggetti in piena attività lavorativa, malattie ignorate, anche serie, come un diabete, un infarto del miocardio pregresso, una neoplasia — così via — ma, soprattutto, per individuare gli stati premorbosi, preclinici, asintomatici, rivelabili attraverso lo studio di adeguati indici bioumorali, da considerare, appunto, le spie più sensibili dell'azione esercitata dal tossico assorbito.

Le visite di controllo debbono essere effettuate, oltre che per ottemperare a precise disposizioni — come quelle compiute dall'azienda per obbligo di legge (D.P.R. 19 marzo 1956, n. 303) — o quando vengono richieste da fatti e situazioni contingenti, in base ad un programma di intervento preventivo che tenga conto delle particolari esigenze dettate dalle condizioni in cui operano le popolazioni interessate (caratteristiche ambientali, caratteristiche tecniche degli impianti — dei cicli produttivi, caratteristiche tossicologiche delle sostanze impiegate, esigenze ergonomiche e così via).

Eguale attenzione deve essere rivolta allo studio e all'analisi dell'organizzazione del lavoro, per quanto concerne i riflessi che essa può avere con lo stato di salute dei lavoratori, e alla conoscenza delle macchine, dei cicli produttivi, dei materiali impiegati, dei prodotti intermedi e finiti.

Tra i fattori di rischio presenti nell'ambiente di lavoro vanno assumendo, infatti, un'importanza via via crescente i contenuti organizzativi: monotonia, ripetitività, parcellarità, attentività, responsabilità, tipo e posizione di lavoro, turni, orari, ritmi, pause, rapporto sonno-veglia, straordinari, incentivi, assenze, etc.

Sono tutte condizioni, queste, che possono dar luogo, generalmente, ad una serie di turbe di ordine neuropsichico, ma soprattutto sono capaci di provocare l'insorgenza di uno stato di fatica fisica, psichica o sensoriale (soprattutto visiva e uditiva).

È noto come il lavoro, comunemente, ingeneri uno stato di stanchezza più o meno profondo che, oltre a tradursi quasi sempre in una riduzione del rendimento, può, a sua volta, risultare frequente causa o concausa di infortunio o di altre condizioni morbose. Un tempo la

causa più comune di questo stato di fatica era facilmente individuabile nella gravosità del lavoro svolto (il lavoratore veniva costretto a fare lavori intensi per moltissime ore, fino a 72 h alla settimana). Oggi, anche se, coll'evolvere della tecnologia — con la meccanizzazione sempre più spinta e sofisticata del processo produttivo, il lavoro particolarmente gravoso è quasi scomparso dall'industria (e anche nella maggior parte delle altre attività lavorative), la stanchezza (fisica, mentale e sensoriale) continua a colpire, frequentemente, i lavoratori. Le cause possono essere molteplici e bisogna tener presenti, ovviamente, anche quelle di origine extralavorativa (fattori individuali, abitudini di vita, fattori ambientali e climatici generali, fattori sociali, etc.) ma molte sono, indubbiamente, di natura professionale e vanno ricercate fra i fattori ambientali (basti ricordare il persistere di non infrequenti condizioni microclimatiche sfavorevoli, di lavorazioni particolarmente rumorose e di sistemi d'illuminazione assolutamente incongrui), nella concezione spesso antifisiologica di molte macchine e, come si è già detto, in situazioni strettamente legate all'organizzazione del lavoro.

Registrazione dei dati di ordine ambientale e biomedico

Tutti i dati rilevati — di ordine ambientale e biomedico — vanno convalidati attraverso un costante confronto con i dati forniti dall'esperienza operaia (gruppi omogenei) e dovranno essere trasferiti nei libretti sanitario e di rischio e nei registri dei dati ambientali e biostatistici.

Il contributo che il gruppo operaio omogeneo — inteso come gruppo di lavoratori che svolgono la loro attività lavorativa nello stesso ambiente e sono esposti agli stessi fattori di rischio professionali (e in parte anche agli stessi fattori di rischio extraprofessionali) — può fornire all'intervento igienico-preventivo nell'ambiente di lavoro è di estremo interesse e, diremmo, essenziale. Esso va dall'apporto indispensabile alla soluzione dei problemi di tipo tecnico — organizzativo già ricordati (tipo di macchine — utensili impiegati, cicli produttivi, tecnologie e materiali impiegati, turni e ritmi di lavoro, assenteismo, turnover della mano d'opera, etc.) al contributo, egualmente fondamentale, per la soluzione dei problemi di igiene ambientale e di patologia professionale. Il recupero della « soggettività » individuale e di gruppo è da ritenere un fattore senz'altro positivo — l'utilizzazione dei dati forniti dalla rilevazione soggettiva, non solo possibile, ma necessaria se tale utilizzazione non si concretizza, nella pratica attuazione, come apporto a sé stante, esclusivo o preminente, ma come apporto complementare e integrativo e nel rispetto di una metodologia che non venga meno ai presupposti della validità scientifica.

I rilievi di igiene ambientale e i dati biomedici soggettivi e oggettivi costituiranno, nel nostro paese, la base dei registri dei dati ambientali — dei dati biostatistici e dei libretti sanitario e di rischio, previsti dalla legge di riforma sanitaria, recentemente approvata (L. 23 dicembre 1978, n. 833).

Il registro dei dati ambientali ha come scopo quello di mettere a disposizione di tutti gli interessati — lavoratori, tecnici e direzione aziendale — un quadro costantemente e sistematicamente aggiornato, dei dati relativi a ciascun fattore ambientale, oltre che elementi relativi all'organizzazione del lavoro, e utile per fini preventivi e per indagini epidemiologiche, sia retrospettive che prospettive.

Il registro dei dati biostatistici, che conterrà tutti i dati relativi allo stato di salute dei lavoratori, ha, a sua volta, lo scopo di permettere il controllo epidemiologico dei singoli gruppi omogenei e di una determinata popo-

lazione operaia (relativa ad una singola impresa o più imprese dello stesso tipo di industria) in rapporto alle condizioni di lavoro.

Il libretto sanitario e di rischio (duplice o, meglio, unico), infine, dovrà raccogliere nel tempo i rischi cui ogni singolo lavoratore è esposto e gli eventuali danni o turbamenti che gliene possono essere derivati.

Ergonomia

Obiettivo dell'igiene industriale è, anche, quello di sistemare ogni lavoratore al posto giusto, a quel tipo di lavoro, cioè, più adatto alle sue condizioni psicofisiche. La strada più razionale per cogliere questo obiettivo è quella di cercare di adattare il lavoro stesso all'uomo, compito questo dell'ergonomia (v.), scienza pluridisciplinare relativamente giovane, che studia con metodi fisiologici e psicologici le reazioni dell'uomo al lavoro e, nel contempo, avvalendosi dell'apporto di esperienze e conoscenze di numerose discipline, quali la fisiologia e psicologia del lavoro, la medicina e l'igiene del lavoro, l'ingegneria, l'architettura e altre ancora, studia e suggerisce le modifiche e i perfezionamenti da apportare al sistema uomo-macchina e uomo-ambiente per permettere all'uomo di operare in condizioni di equilibrio fisiologico.

Adattare il lavoro all'uomo significa, infatti, adattare il più possibile, alle esigenze fisiologiche e psicologiche dell'uomo, le condizioni di lavoro, intese queste ultime nel senso più ampio e comprensivo del termine: dalla macchina o dall'utensile, che vanno visti tenendo conto di queste esigenze fin dal momento della loro progettazione, al tipo di lavorazione studiata e concepita seguendo gli stessi criteri, all'organizzazione del lavoro, da impostare seguendo concetti, appunto, ergonomici, alle stesse sostanze che s'intende introdurre in un ciclo lavorativo, all'ambiente di lavoro, che deve rispondere a determinati requisiti di igienicità e salubrità.

Educazione sanitaria e partecipazione diretta dei lavoratori

Altro problema importante ai fini della tutela della salute è quello dell'educazione sanitaria della popolazione, che deve essere sistematicamente affiancata all'educazione sulla sicurezza e che è precipuo compito del personale addetto all'igiene del lavoro: i lavoratori devono essere perfettamente istruiti sulle norme di igiene personale da seguire, sull'uso e sulla manutenzione degli indumenti e di tutti gli altri mezzi di protezione individuale, sugli obiettivi, i compiti e l'organizzazione dei servizi di medicina e igiene del lavoro, sugli interventi di pronto soccorso e su tutte le altre misure atte a rendere il lavoro sicuro.

Altro cardine su cui poggia l'intervento preventivo nei luoghi di lavoro è rappresentato dalla partecipazione diretta dei lavoratori: l'esperienza largamente acquisita in tanti anni, un po' dovunque e anche nel nostro paese, ha dimostrato in modo tangibile che l'intervento attivo dei lavoratori, nell'opera di salvaguardia della salute e della sicurezza nell'ambiente di lavoro — sia in sede di gestione che in sede di promozione, di attuazione e di controllo — risulta preziosa e insostituibile.

Le informazioni reali, acquisite attraverso i controlli di igiene ambientale e le visite di assunzione e periodiche, associate alle conoscenze sulle macchine e sulla tecnologia produttiva, sull'organizzazione del lavoro e sugli aspetti ergonomici, serviranno — attraverso un processo di sintesi, che richiederà una partecipazione pluridisciplinare, ma avrà soprattutto come principali protagonisti il medico del lavoro e il gruppo operaio omogeneo — per predisporre idonee e adeguate misure

di prevenzione tecnica e medica, atto finale e più prestigioso, che si pone ogni programma di igiene industriale.

Provvedimenti legislativi in materia di prevenzione e igiene dell'industria

Nel nostro paese sono stati varati, soprattutto a partire dagli anni cinquanta, un numero considerevole di provvedimenti legislativi in materia di prevenzione e igiene del lavoro. Non si può però, in verità, affermare che l'insieme di leggi e di norme fino ad ora (1978) emanate, risponda in pieno e in modo del tutto soddisfacente alle esigenze che la materia richiede. In molti casi le norme previste appaiono estremamente generiche, manca, in particolare, il principio di una visione unitaria del momento preventivo, che non crei squilibri e distinzioni tra un tipo e l'altro di attività lavorativa e tra una categoria e l'altra di prestatori d'opera; non risulta tradotto in norme il principio ergonomico della necessità di adattare il lavoro (e quindi la macchina, la lavorazione, l'organizzazione del lavoro) all'uomo; non sono previste, eccetto che in qualche raro caso e in modo incompleto (ad es. lavori in sotterraneo) norme che stabiliscano i criteri da seguire nella misurazione e valutazione dei parametri che caratterizzano l'ambiente di lavoro; non sembra, infine, l'insieme delle leggi particolarmente idoneo ad un rapido, automatico aggiornamento in modo da renderlo sempre aderente alle nuove esigenze imposte dal rapido e continuo progresso tecnologico.

I principali provvedimenti legislativi in materia sono: il D.P.R. 19 marzo 1956, n. 303, che detta norme generali per l'igiene del lavoro per le imprese industriali, agricole e commerciali (per queste ultime limitatamente ai lavoratori subordinati) ed escludendo i lavoratori a domicilio (per i quali si è provveduto con disposizioni successive: L. 13 marzo 1958, n. 264); l'art. 33 detta le norme da rispettare in tema di controllo sanitario e in un'annessa tabella sono indicate le lavorazioni per le quali vige l'obbligo delle visite preventive e periodiche;

il D.P.R. 27 aprile 1955, n. 547 (integrato con il D.P.R. 19 marzo 1956, n. 302) che detta norme generali di prevenzione degli infortuni e in particolare, al titolo VIII, tratta della prevenzione degli infortuni dovuti a materiali e prodotti pericolosi e nocivi e, al titolo X, regola i mezzi di protezione personale e i soccorsi di urgenza;

la L. 20 maggio 1970, n. 300, sulla libertà e dignità del lavoratore (statuto dei diritti dei lavoratori) che, in particolare all'art. 9, sancisce il diritto ad una partecipazione diretta da parte dei lavoratori al controllo della salubrità dell'ambiente di lavoro: «I lavoratori, mediante loro rappresentanze, hanno diritto di controllare l'applicazione delle norme per la prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali e di promuovere la ricerca, l'elaborazione e l'attuazione di tutte le misure idonee a tutelare la loro salute e l'integrità fisica».

I compiti di vigilanza sul rispetto delle leggi in tema di prevenzione e igiene del lavoro erano affidati in modo prevalente all'Ispettorato del lavoro, organo tecnico periferico del Ministero del Lavoro e della Previdenza sociale. La L. 23 dicembre 1978, n. 833, sull'istituzione del Servizio sanitario nazionale (S.S.N.) stabilisce che i compiti in materia di prevenzione, di igiene e di controllo sullo stato di salute dei lavoratori siano attribuiti all'Unità sanitaria locale (U.S.L.). A livello centrale viene istituito un nuovo organo, l'Istituto superiore per la Prevenzione e Sicurezza del Lavoro alle dipendenze del Ministero della Sanità.

V. anche: LAVORO, IGIENE E MEDICINA DEL; ERGONOMIA (VI, 29); ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE (II, 1420); INFORTUNISTICA MEDICINA; LEGISLAZIONE E ORDINAMENTO SANITARI.

Bibliografia

- Bennett E., Degan J., Spiegel J., *Human Factors in Technology*, 1963, McGraw-Hill, New York.
 B.I.T., *Médecine, hygiène et sécurité du travail*, I, II, 1973, B.I.T., Genève.
 Busacchi V., D'Antuono G., *La medicina del lavoro nei suoi sviluppi storici*, in 23° Congr. Naz. Soc. Ital. di Storia della Medicina, Modena, 22-24 sett. 1967.
 I.U.P.A.C., *Proceedings of the International Symposium on Maximum Allowable Concentration of Toxic Substances in Industry*, Prague, apr. 1959, 1961, Butterworths, London.
 Johnstone R. T., Miller S. E., *Occupational Disease and Industrial Medicine*, 1961, Saunders, Philadelphia.
 Loriga G., *Igiene del lavoro*, 1937, Vallardi, Milano.
 Melino C., *Lineamenti di igiene del lavoro*, 1977, Universo, Roma.
 Pancheri G., *Igiene del lavoro*, 1973, Bulzoni, Roma.
 Parmeggiani L., *Igiene del lavoro industriale*, 1961, Libreria Cortina, Milano.
 Parvis D., *Igiene del lavoro*, 1950, Reali, Milano.
 Patty F. A., *Industrial Hygiene and Toxicology*, 1962, Interscience, New York.
 Ricci R., Saffirio F., *Codice delle norme sull'igiene e sicurezza del lavoro*, 1976, ISEDI, Milano.
 Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Associazione Italiana degli Igienisti Industriali, *Med. Lav.*, 1976, 66, 361.

DUILIO CASULA

INDUTTORI ENZIMATICI: V. INDUZIONE ENZIMATICA.

INDUZIONE ENZIMATICA

F. *induction enzymatique*. - I. *enzymatic induction*. - T. *enzymatische Induktion*. - S. *inducción enzimática*.

SOMMARIO

Introduzione (col. 1759). - Induzione enzimatica in procarioti (col. 1760): Meccanismo d'induzione enzimatica in batteri. L'operone « lac ». - Induzione enzimatica in eucarioti inferiori (col. 1762). - Induzione enzimatica in eucarioti superiori (col. 1764).

Introduzione

Per *induzione enzimatica* s'intende quel fenomeno, originariamente conosciuto come « adattamento enzimatico » e osservato nei batteri, per cui, in seguito alla presenza di un substrato specifico (induttore), vengono sintetizzati gli enzimi per l'utilizzazione del substrato stesso.

Enzimi inducibili o *adattativi* sono detti quelli la cui sintesi è stimolata (indotta) solo quando la cellula ha a disposizione il substrato dell'enzima; in assenza di substrato, gli enzimi sono presenti dentro le cellule solo in tracce. Tali sono molti degli enzimi coinvolti nel catabolismo microbico; enzimi inducibili sono stati osservati anche negli organismi superiori.

Enzimi costitutivi sono detti quelli che vengono sintetizzati a velocità e in quantità pressoché costanti, indipendentemente dalla presenza dei loro substrati; tali sono, per es., gli enzimi necessari a produrre ATP.

Induttore è la molecola chimica (di solito il substrato iniziale di una via catabolica o un suo analogo strutturale) capace di stimolare (indurre) la sintesi dell'enzima o degli enzimi che utilizzano il substrato stesso; negli organismi superiori alcuni ormoni sono capaci di stimolare sintesi enzimatica.

Sistema enzimatico inducibile è un sistema regolatore in cui il prodotto di un gene regolatore (il repressore) è attivo e blocca la trascrizione dei geni (*operone*) codifi-

canti gli enzimi del sistema; l'induttore inattiva il repressore e permette che avvenga la sintesi di RNA messaggero (*trascrizione*) e quindi la produzione degli enzimi corrispondenti (v. anche: REPRESSIONE ENZIMATICA; GENE; GENETICA; PROTEINE).

L'i. e., insieme alla repressione enzimatica, rappresenta uno dei meccanismi fondamentali che la cellula possiede per regolare le relative quantità dei diversi tipi di proteine che sono sintetizzate. La regolazione della velocità di sintesi di vari enzimi rende possibile, nell'economia della cellula, un risparmio netto nella sintesi sia di RNA che di proteine, così come il controllo allosterico delle reazioni biosintetiche risulta nel risparmio di fonti di carbonio e di azoto oltre che di energia. Il principio della massima economia pervade tutti gli aspetti del metabolismo cellulare e, a tal fine, le cellule viventi hanno acquisito, nel corso dell'evoluzione biologica, accurati e raffinati meccanismi di regolazione sia dell'attività (v. EFFETTORI) che della sintesi (induzione e repressione) delle proteine (enzimatiche e non).

La maggior parte delle nostre conoscenze sulla regolazione della sintesi delle proteine è scaturita da studi di genetica batterica che hanno prodotto importanti concetti teorici e ipotesi sulla natura dei processi regolatori; solo recentemente gli approcci biochimici hanno portato ad alcuni significativi progressi. Nella storia della regolazione il ruolo più importante è stato senz'altro quello dell'i. e. i cui studi s'iniziarono nel 1900 con la dimostrazione che certi enzimi di microrganismi, specialmente quelli coinvolti nell'idrolisi di polisaccaridi e proteine, sono prodotti solo quando i loro substrati sono presenti nel terreno di coltura. Nel 1930 si arrivò alla classificazione degli enzimi in *adattativi* e *costitutivi*; il significato dei primi, in seguito denominati *inducibili*, divenne chiaro solo con gli studi di Monod e collaboratori sulla β -galattosidasi in *Escherichia coli*; tali studi, iniziati nel 1940, sfociarono nel lavoro sulla regolazione del 1950; con tali studi fu stabilita la funzione regolatrice di metaboliti a basso p.m. Nel 1961 Jacob e Monod, sulla base dei risultati delle loro ricerche sul controllo della fermentazione del lattosio nel batterio *E. coli* K12, postularono il famoso modello dell'*operone*, per la regolazione della sintesi proteica; tale modello, oltre a chiarire le relazioni genetiche e molecolari esistenti tra l'induzione e la repressione enzimatica, ha avuto un'enorme importanza concettuale nello sviluppo d'idee e di approcci sperimentali sul problema della regolazione dell'espressione genica anche negli eucarioti.

Induzione enzimatica in procarioti

Nei batteri, enzimi inducibili sono soprattutto quelli che attaccano substrati esogeni, di cui la β -galattosidasi (Monod e Cohn, 1952), la penicillinasi (Kogut *et al.*, 1956; Citri e Pollock, 1966), gli enzimi dell'utilizzazione del galattosio (Kalckar *et al.*, 1959) e quelli dell'arabinosio (Englesberg, 1971) sono gli esempi più noti.

Le caratteristiche principali dell'i. e. sono simili a quelle della repressione enzimatica: 1) l'induttore è completamente specifico, anche se analoghi strutturali del substrato che non sono attaccati dall'enzima, come ad es. i tiogalattosidi nel caso della β -galattosidasi, possono essere altamente efficaci; 2) quando un certo numero di enzimi sono coinvolti nell'utilizzazione del substrato, tutti gli enzimi sono indotti coordinatamente dall'induttore (Pardee *et al.*, 1959; Kalckar *et al.*, 1959); 3) è possibile isolare, in ceppi batterici inducibili, mutanti costitutivi in cui gli enzimi di una particolare via metabolica vengono sintetizzati continuamente in assenza dell'induttore. Gli enzimi prodotti in maniera costitutiva da tali ceppi mutanti sono identici a quelli prodotti per induzione da ceppi batterici selvatici (Cohn e Monod, 1953; Kogut *et al.*, 1956).

Meccanismo d'induzione enzimatica in batteri. L'operone « lac »

La maggior parte delle nostre conoscenze sul meccanismo molecolare dell'i. e. a livello genetico sono scaturite dagli studi sulla produzione degli enzimi dell'operone *lac* (lattoso) quando il batterio *E. coli* è fatto crescere in un terreno di coltura contenente lattoso come sola fonte di carbonio (Jacob e Monod, 1961; Beckwith e Zipsur, 1970; Bourgeois, 1971).

Il funzionamento dell'operone lattoso (*lac*) può essere così riassunto (fig. 1): la proteina CRP (Cyclic-AMP Receptor Protein) associata al nucleotide AMP-ciclico si lega ad una parte (p_1) del gene promotore; tale legame tra proteina CRP e DNA è essenziale perché l'enzima RNA-polimerasi formi un complesso con l'altra parte (p_2) del promotore e inizi la trascrizione, cioè la sintesi dell'RNA specifico dei tre geni z , y e a ; in assenza d'induttore (lattoso), una proteina specifica (il repressore), prodotta dal gene i , si lega al gene operatore; in tal modo la RNA-polimerasi non può trascrivere il DNA essendo impedita dal repressore e quindi non si ha sintesi degli enzimi codificati dall'operone. L'induzione di sintesi proteica dell'operone *lac* ha inizio quando il lattoso è trasportato dentro l'organismo. Il lattoso si lega al repressore in maniera tale da diminuire la sua affinità per la regione dell'operatore, di un fattore che va da 1000 a 10.000 volte; in tal modo l'RNA-polimerasi è libera di trascrivere il DNA e produrre l'RNA specifico per i tre geni strutturali z , y e a che è costituito da una sola molecola.

Quando quasi tutto il lattoso presente nel terreno di coltura è stato idrolizzato, la sua concentrazione all'interno della cellula diminuisce; se la concentrazione è inferiore a una certa quantità, anche il lattoso legato al repressore si stacca, per cui il repressore torna a legarsi all'operatore e si ha il blocco della sintesi dell'mRNA e quindi dei tre enzimi; tale blocco è piuttosto rapido, dato che l'mRNA dei batteri ha vita brevissima (dell'ordine dei sec); viene letto solo poche volte dai ribosomi e poi viene degradato. Recentemente si è osservato che in presenza di carboidrati come il glicoso, l'operone *lac* è represso anche in presenza di lattoso. Il fenomeno è noto come « effetto glicoso » o « repressione da cataboliti » in quanto non è un'azione esclusiva del glicoso ma è comune a molti altri cataboliti. A questo proposito Saier *et al.* (1976) hanno suggerito che il glicoso inibisce l'operone *lac* causando un afflusso di AMP-ciclico delle cellule e anche inibendo l'azione della permeasi specifica del β -galattoside; pertanto, la concentrazione del complesso CRP-AMP-ciclico e del lattoso cambia in una

direzione che porta a una diminuzione della frequenza di trascrizione; infatti, diminuendo l'AMP-ciclico, la proteina CRP si stacca dal promotore, per cui la RNA-polimerasi non può formare un complesso con il DNA e quindi la trascrizione viene ridotta.

Si ha così un sistema molto complesso di controllo: da una parte c'è il controllo di tipo negativo esercitato dal repressore (la sua presenza impedisce la sintesi dell'mRNA), dall'altra c'è il controllo di tipo positivo per azione della proteina CRP la cui presenza sul DNA è necessaria perché avvenga la trascrizione; quest'ultimo meccanismo è però meno specifico, in quanto agisce contemporaneamente su tutti i sistemi inducibili e non soltanto sull'operone *lac* come fa il repressore. Che tale modello di regolazione dell'operone *lac* sia, almeno nelle linee generali, esatto, è dimostrato anche dal fatto che è stato possibile, in seguito, ricostruire *in vitro* l'intero sistema (DNA dell'operone *lac*, RNA-polimerasi, AMP-ciclico, proteina CRP, repressore e induttore) e dimostrare che si ha sintesi di mRNA specifico in presenza d'induttore. Nel batterio *E. coli* K12 sono noti altri sistemi genetici che si comportano come l'operone *lac*; i più studiati sono gli operoni *gal* = *glycerol*; diversa invece è la regolazione, nel ceppo *E. coli* B/r, dell'operone *ara* (arabinoso) che sembra sottoposto ad un doppio controllo positivo/negativo (Englesberg, 1971).

Induzione enzimatica in eucarioti inferiori

Nei procarioti, specialmente nel batterio *E. coli*, si è ottenuta un'enorme quantità di conoscenze sull'i. e. e, più in generale, sulla regolazione della sintesi proteica, grazie alla raffinatezza e precisione dell'analisi genetica e alla possibilità di approcci biochimici diretti come la trascrizione e la traduzione *in vitro* e l'analisi di sequenze di acidi nucleici. Viceversa, nel caso degli eucarioti, le nostre conoscenze sulla regolazione sono ancora ad uno stato primitivo, soprattutto per l'impossibilità di analizzare tali fenomeni ai livelli che sono di routine nei procarioti.

Tuttavia negli ultimi anni si sono moltiplicati gli studi, soprattutto negli eucarioti inferiori (lieviti, muffe), per cercare di capire come siano regolati i processi di sintesi adattativa degli enzimi. L'isolamento di un discreto numero di mutanti regolatori nei funghi (*Neurospora*, *Aspergillus*, lieviti) permette, per ora, le seguenti conclusioni: 1) i fenomeni di regolazione della sintesi enzi-

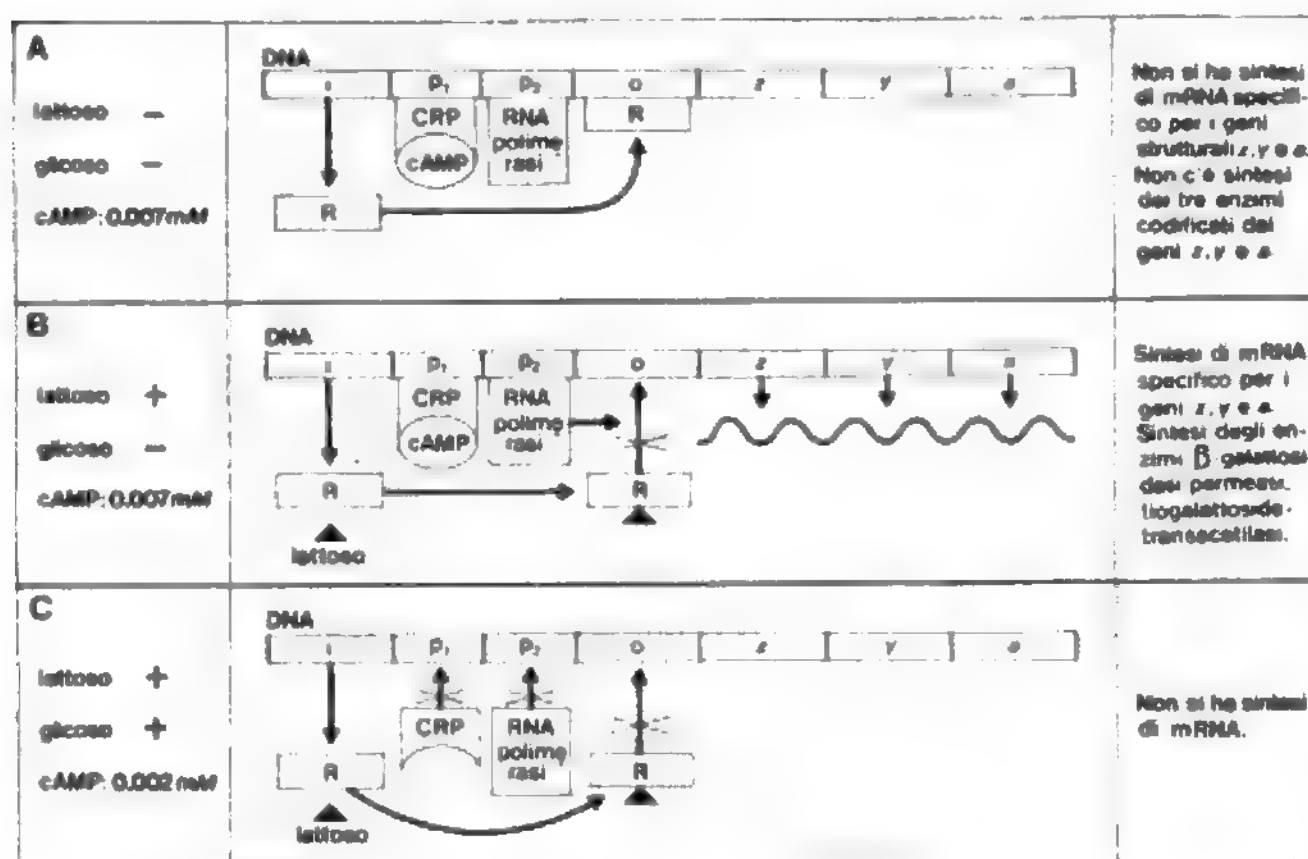


Fig. 1. L'operone lattoso (*lac*) in *Escherichia coli*: A) in assenza di glicoso si ha il complesso CRP-AMP-ciclico; questo complesso si lega al promotore (p_1), permettendo così all'enzima RNA-polimerasi di legarsi al promotore (p_2). Siamo in assenza d'induttore (lattoso), quindi il repressore (R) è legato all'operatore (O), impedendo la trascrizione del DNA da parte della RNA-polimerasi; B) in presenza di lattoso si ha distacco del repressore dall'operatore e conseguente sintesi di mRNA; C) in presenza di glicoso la concentrazione intracellulare di AMP-ciclico diminuisce; la proteina CRP, priva di AMP-ciclico, non si può legare al promotore. La RNA-polimerasi a sua volta non si può legare al promotore. La sintesi di mRNA è ridotta anche in presenza di lattoso. R = repressore; CRP = Cyclic AMP Receptor Protein; cAMP = AMP-ciclico.

matica sono molto più ridotti rispetto ai batteri; ad es. l'attività della β -galattosidasi in *E. coli* può cambiare di un fattore 1000 in pochi min mentre in *Saccharomyces* o in *Neurospora* l'aumento può essere, al massimo, di 10 volte; 2) viene conservato inalterato il sistema di regolazione allosterica dell'attività enzimatica, che viene così ad acquistare un'importanza relativa molto maggiore; 3) tranne rare eccezioni, i geni non stanno più raggruppati in unità funzionali, gli operoni, per cui non è più possibile un sistema di sintesi coordinata come nei batteri.

Almeno nei lieviti sembra, inoltre, che i sistemi di regolazione siano influenzati dalle fasi del ciclo riproduttivo cellulare; Halvorson ha trovato che la sintesi costitutiva o adattativa degli enzimi in popolazioni sincronizzate di cellule di lievito avviene soltanto in un determinato momento del ciclo cellulare, momento che è diverso per i vari geni e che dipende dalla posizione del gene sul cromosoma.

Riguardo agli studi sulla produzione di enzimi inducibili è stato osservato in *Neurospora* che la semplice privazione di una buona fonte di carbonio risulta nella sintesi di una varietà di enzimi per il trasporto e il metabolismo degli zuccheri, anche se questi non sono presenti; si tratta evidentemente di una situazione diversa da quella dell'*E. coli*; nel caso della *Neurospora*, più che di induzione si dovrebbe parlare di « derepressione » indicando con tale termine la produzione di un enzima in risposta alla mancanza di qualche metabolita, senza che sia necessario alcun induttore. Altri esempi d'induzione sono la *nitratoriduttasi*, la *nitritoriduttasi*, la *kinureninasi*, gli enzimi dello *shunt* glicosilato, l'ac. quinico, etc. Riguardo al meccanismo d'induzione, mentre nei batteri si ritiene che il controllo debba essere, salvo eccezioni come l'operone arabinoso, di tipo negativo (nel senso che la trascrizione è impedita da un repressore proteico che si lega all'operatore), nei funghi si ritiene più probabile che l'espressione dei geni sia sotto un controllo positivo che può, o no, essere proteico.

Un'importante e interessante eccezione al punto 1) riguarda la presenza, nelle cellule degli eucarioti, di sistemi enzimatici che si comportano, per quanto riguarda l'entità dei fenomeni di regolazione, come gli enzimi inducibili dei batteri. Si tratta degli enzimi legati alla respirazione come i citocromi e gli enzimi del ciclo di Krebs; tali enzimi, che sono del tutto assenti nelle cellule di lievito coltivate in anaerobiosi totale, vengono rapidamente sintetizzati in seguito ad una semplice incubazione in un tampone glicosato e aerato; questo processo di adattamento respiratorio può essere studiato solo nel lievito perché esso è l'unico eucariote capace di crescere perfettamente sia in aerobiosi che in anaerobiosi. Data la costanza della struttura e della funzione dei mitocondri in tutte le cellule eucariotiche, è probabile che ciò che è stato osservato nel lievito sia valido anche per gli eucarioti superiori; a favore di tale ipotesi c'è d'altronde l'osservazione di Nakami e Pious che l'enzima citocromossidasi viene indotto dall'ossigeno in colture *in vitro* di cellule di mammiferi.

Anche nelle cellule vegetali la maggior parte degli enzimi sono costitutivi; però gli enzimi legati al processo fotosintetico sono rapidamente adattabili in risposta alla luce. Ciò che rende molto interessanti tali fenomeni è il fatto che gli unici enzimi fortemente adattativi presenti negli eucarioti siano quelli legati al mitocondrio o al cloroplasto, organuli che ricordano molto la loro origine batterica sia per la struttura del loro DNA che per il sistema di sintesi proteica. È probabile che, nel corso dell'evoluzione biologica, la cellula eucariotica abbia

conservato un doppio sistema genetico e di sintesi proteica per poter consentire alle funzioni, che debbono oscillare entro ampi limiti, di rimanere funzionalmente legate a strutture di tipo batterico; al tempo stesso la cellula eucariotica ha cambiato i sistemi di regolazione della sintesi degli enzimi rendendoli meno sensibili alle fluttuazioni esterne; in tal modo essa ha acquistato una maggiore costanza del suo ambiente interno e la possibilità di svolgere un programma prefissato.

Induzione enzimatica in eucarioti superiori

I problemi della regolazione enzimatica diventano immediatamente più complessi non appena si passa da organismi unicellulari a quelli pluricellulari; oltre alla maggiore complessità strutturale, una complicazione è data dalla comparsa, sia negli animali che nei vegetali, degli ormoni, che esercitano effetti fondamentali sui più diversi organi, effetti che in alcuni casi derivano da variazioni nella sintesi degli enzimi al livello dell'organo interessato; per es., gli ormoni corticosteroidi inducono la sintesi di tirosina-transaminasi nel fegato e anche in cellule di epatoma coltivate *in vitro*; un ormone vegetale, la *gibberellina*, induce nel pericarpo del seme la sintesi di amilasi; scarse sono tuttavia le nostre conoscenze sul modo di agire degli ormoni. Negli animali le cose sono poi rese ancora più difficili e complicate dalla comparsa del sistema nervoso, che esercita un'azione importantissima come mediatore dei fenomeni adattativi.

Il mantenimento di un ambiente cellulare relativamente costante e la presenza di notevoli rifornimenti di energia sono delle caratteristiche degli eucarioti e provvedono un contesto in cui un maggior lasso di tempo è accettabile per regolare la concentrazione di enzimi. Inoltre, anche le barriere esistenti tra superficie cellulare e apparato genetico negli eucarioti possono imporre una risposta più lenta.

Esempi d'induzione o di repressione enzimatica sono stati osservati in tessuti di animali, specialmente nel fegato, che è l'organo maggiormente esposto al nutrimento e che serve anche come maggiore distributore per l'intero organismo; il fegato, per rispondere ai cambiamenti nutrizionali dell'organismo vivente, può richiedere meccanismi regolatori che rispondano abbastanza velocemente; viceversa, gli altri organi o tessuti, che sono provvisti di un ambiente costante e vengono riforniti di nutrimento attraverso il sangue o il liquido interstiziale, hanno scarso bisogno di sistemi regolatori. Tra gli esempi di enzimi adattativi, quelli più studiati sono la *treonina-deidrase* e la *triptofanopirrolasi*. Che l'induzione di tali enzimi sia dovuta a sintesi netta di nuovi enzimi è dimostrato dal fatto che l'actinomicina D, nota per la sua capacità d'inibire la trascrizione del DNA, impedisce la loro formazione. Altri esempi noti sono l'aumento del livello degli enzimi del ciclo dell'urea nel fegato di ratti nutriti con dieta priva di grassi (Majerus e Kilburn, 1969). Anche se il modello derivato da studi sul controllo dell'espressione genica in procarioti è di solito impiegato come base per l'interpretazione dei dati negli eucarioti, l'evidenza suggerisce che i sistemi dei mammiferi differiscono sia nel meccanismo che nella cinetica del cambiamento della concentrazione di enzimi. Un esempio è dato dagli studi sul catabolismo di aminoacidi nel fegato di ratto. In seguito a somministrazioni di glicocorticoidi si ha induzione di *tirosina-aminotransferasi* e di diversi altri enzimi; il *desametasone* aumenta l'attività dopo 2 h; il massimo aumento ($8 \times$) si ha dopo 8 h. Una risposta simile si osserva in cellule di epatoma coltivate *in vitro* e nel ratto *in vivo* implicando così l'or-

mone come l'agente attivo (Gelehrter, 1976). In tale risposta l'ormone steroide sembra entrare nel citoplasma e legarsi ad una proteina *carrier* specifica; il complesso si trasferisce poi nel nucleo e aumenta la frequenza di trascrizione genica; gli eventi che accadono tra lo spostamento e la comparsa di nuovi enzimi sono alquanto oscuri. È tuttavia certo che: sistemi procariotici ed eucariotici differiscono nel numero di molecole di repressori; ogni cellula di *E. coli* contiene da 5 a 20 molecole di repressore specifico per l'operone *lac*, mentre ci sono più di 10.000 molecole di complesso ormone steroide-proteina *carrier* per nucleo di cellula animale. C'è inoltre da dire che negli eucarioti gli enzimi e altre proteine sono attivamente degradati da proteasi, sicché la concentrazione di un enzima può essere regolata oltre che dalla velocità di sintesi anche dalla velocità di degradazione (Schimke, 1969); è stato osservato che entrambe le velocità cambiano durante l'induzione e la repressione di certi enzimi.

Nei casi in cui la somministrazione di ormoni induce cambiamenti nella capacità catalitica massima degli enzimi, è stato di moda postulare che l'effetto risulti da interazione diretta dell'ormone col genoma (Weber *et al.*, 1966). Tuttavia occorre dire che una tale interpretazione può essere giustificata in studi in cui sono impiegate cellule isolate o preparazioni di tessuti (Goodridge, 1975) o in cui il cambiamento dell'attività enzimatica avviene in un breve lasso di tempo dopo la somministrazione dell'ormone. Quando l'osservazione è fatta in un tempo prolungato, come ad es. con gli effetti del glucagone e dell'insulina sulle capacità massime degli enzimi glicolitici e gliconeogenici (Weber *et al.*, 1966), sembra improbabile che questi ormoni agiscano direttamente sul genoma. Verosimilmente tali effetti sono la conseguenza secondaria di cambiamenti in altri parametri, come ad es. la concentrazione del glicoso o degli acidi grassi nel sangue in seguito a somministrazione degli ormoni allo animale. In generale si può ottenere scarsa informazione sui meccanismi dettagliati coinvolti nel controllo della sintesi o della degradazione enzimatica da esperimenti su animali *in vivo*, poiché complesse interazioni tessutali e ormonali precludono una manipolazione non equivoca di singoli parametri. Informazioni più significative e chiare possono ottenersi con esperimenti compiuti su tessuti isolati o preparazioni cellulari, in cui è possibile esercitare un controllo decisivo sull'ambiente cellulare (Goodridge, 1975).

Bibliografia

- Beckwith J. R., Zipsur D. eds., *The Lactose Operon*, 1970, Cold Spring Harbor Lab.
 Bourgeois S., *Curr. Top. Cell. Regul.*, 1971, 4, 39.
 Ciri N., Pollock., *Adv. Enzymol.*, 1966, 28, 238.
 Cohn M., Monod J., *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, 1953, 3, 132.
 Engleberg E., in *Metabolic Pathways - Metabolic Regulation*, V, 1971, Academic Press, New York, p. 257.
 Gelehrter T. D., *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 589.
 Goodridge A. C., *Fed. Proc.*, 1975, 34, 117.
 Jacob F., Monod J., *J. Mol. Biol.*, 1961, 3, 318.
 Jacob F., Monod J., *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1961, 26, 193.
 Kalckar H. M., Kurahashi K., Jordan E., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1959, 45, 1776.
 Kogut M., Pollock M., *Adv. Enzymol.*, 1966, 28, 238.
 Majerus P. W., Kilburn E. J., *J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 6254.
 Monod J., Cohn M., *Adv. Enzymol.*, 1952, 13, 67.
 Pardee A. B., Jacob F., Monod J., *J. Mol. Biol.*, 1959, 1, 165.
 Ratner S., *Adv. Enzymol.*, 1973, 39, 1.
 Saier M. H., Simoni R. D., Roseman S., *J. Biol. Chem.*, 1976, 251, 6584.
 Skimke R. T., *Curr. Top. Cell. Regul.*, 1969, 1, 77.
 Weber G., Singhal R. L. *et al.*, *Adv. Enzyme Regul.*, 1966, 4, 59.

ANGELO CARFRE

INERZIA UTERINA: V. PARTO.

INFANTICIDIO

F. infanticide. - *i. infanticide.* - *T. Kindesmord.* - *s. infanticidio.*

SOMMARIO

Definizione e disposizioni legali (col. 1766). - **Diagnosi medico-legale dell'infanticidio** (col. 1767): *Diagnosi del grado di sviluppo del prodotto del concepimento.* - *Diagnosi di vita autonoma o extrauterina.* *Docimasia.* - *Diagnosi di durata della vita extrauterina.* - *Diagnosi di vita biologica.* - *Diagnosi di causa di morte.*

Definizione e disposizioni legali

La parola *infanticidio*, che dal punto di vista generico ed etimologico vorrebbe indicare uccisione dell'infante, ha, via via, acquistato un significato sempre più specifico e aderente all'evoluzione del diritto, per cui oggi sta ad indicare l'uccisione del prodotto del concepimento, immediatamente dopo il parto, ovvero del feto durante il parto, commessa al fine di salvare l'onore proprio o di un prossimo congiunto.

L'i., contrariamente alle legislazioni antiche (che lo equiparavano al parricidio e lo punivano molto severamente, persino con la pena capitale), viene oggi considerato come un reato meno grave dell'omicidio, in vista della particolare causa a delinquere (*causa honoris*) e delle speciali circostanze in cui l'uccisione si verifica: sicché viene riguardato come un reato a sé stante, quale un delitto occasionale a sfondo essenzialmente emotivo.

Nella relazione ministeriale al progetto definitivo del vigente C. P. (n. 659), sono chiaramente esposte le considerazioni che hanno fatto sorgere il titolo di i. per causa di onore, ed è anche detto: *Sotto il profilo più strettamente soggettivo, si richiede uno stato d'animo di eccitazione e sgomento, per cui la persona posta nella dolorosa alternativa di esporsi al pubblico spregio, ovvero di sopprimere la propria creatura, non riesce a vincere la preoccupazione del disonore. Oggettivamente occorre invece determinare il momento oltre il quale, presumendosi divulgata la conoscenza della nascita, non sia ammissibile la possibilità di una difesa dell'onore, in quanto oramai si sarebbe pubblicamente manifestata la vergogna a cui il colpevole vorrebbe sottrarsi.*

Elementi fondamentali della configurazione d'i. sono, pertanto, la *causa d'onore* e il *limite di tempo* entro cui deve compiersi l'uccisione: al di fuori di questi elementi la soppressione intenzionale del prodotto del concepimento viene equiparata senz'altro all'omicidio comune e come tale punita (omicidio doloso: art. 575 C. P.). (V. anche: OMICIDIO).

Il reato d'i., che rientra nel capo I del titolo XII del vigente C. P. (delitti contro la vita e l'incolumità individuale), è contemplato nell'art. 578, che così statuisce:

Art. 578 (infanticidio per causa di onore): *Chiunque cagiona la morte di un neonato immediatamente dopo il parto, ovvero di un feto durante il parto, per salvare l'onore proprio o di un prossimo congiunto, è punito con la reclusione da 3 a 10 anni.*

Alla stessa pena soggiacciono coloro che concorrono nel fatto al solo scopo di favorire taluna delle persone indicate nella disposizione precedente. In ogni altro caso, a coloro che concorrono nel fatto si applica la reclusione non inferiore a 10 anni.

Non si applicano le aggravanti stabilite nell'art. 61.

Il legislatore ha in tal modo apportato sostanziali modificazioni al corrispondente art. 369 del C. P. abrogato, secondo il quale si richiedeva, accanto alla causa

d'onore, che l'infante avesse goduto di vita autonoma e fosse stato soppresso non oltre i 5 giorni dalla nascita e prima dell'iscrizione nei registri dello stato civile: il legislatore ha oggi voluto restringere la figura dell'i. all'immediatezza del parto ed ha voluto tutelare, oltre la vita autonoma, anche la vita biologica del feto nascente. Con ciò, da un canto, si è inteso fissare la necessità di successione temporale tra il parto e il delitto, la quale si mantenga ben ristretta e non vada oltre il periodo di tempo entro cui la necessità di salvare il proprio onore, mediante l'occultamento della nascita del neonato, possa avere una ragionevole considerazione (Relazione ministeriale); mentre, d'altro canto, si è voluto equiparare l'uccisione del feto nascente a quella del neonato per por termine alle dispute medico-legali sul trattamento penale di questo fatto, che, in quanto compiuto durante il parto su infanti tutt'ora viventi di vita fetale, non potrebbe rientrare nella nozione di delitto di procurato aborto, l'obiettività del quale è costituita dall'interruzione del processo fisiologico della gravidanza; né, sulla scorta dell'art. 369, potrebbe parimente essere compreso nel titolo di infanticidio che presuppone un infante nato vivo (Relaz. min. al Prog. def., n. 659).

E se l'accertamento medico-legale dell'uccisione intenzionale del feto nascente importa il superamento di notevoli difficoltà (stabilire se le violenze vennero irrogate a parto già iniziato, se in questo momento il feto era vivo, se le violenze ebbero effettivamente a produrre la morte, etc.), è fuori dubbio che si è venuta ora a colmare una lacuna nella tutela penale per questi casi, rari, ma non impossibili, di uccisione di feto nascente o di feto vivo che non avesse comunque respirato (feto apnoico).

Diagnosi medico-legale dell'infanticidio

È preliminarmente necessario prendere in esame le condizioni di sviluppo del prodotto di concepimento, al fine di stabilire se, nella fattispecie, sia prospettabile la configurazione d'i., o non solamente quella di aborto. Le indagini peritali debbono, poi, mirare ad accertare se trattasi di neonato morto immediatamente dopo il parto, o di feto morto durante il parto, e se, in ogni caso, la morte debba attribuirsi ad una causa criminosa o ad altra causa.

E tali accertamenti medico-legali vengono, in linea di massima, condotti sulla guida dei seguenti quesiti.

- 1) Quale è il grado di sviluppo raggiunto dal prodotto del concepimento in esame? 2) Ha vissuto di vita autonoma ossia di vita extrauterina? 3) In caso positivo, per quanto tempo ha goduto di vita extrauterina? 4) In caso negativo, vi era almeno vita biologica del feto? 5) Quale è la causa della morte?

L'accertamento della causa di onore esorbita dal compito peritale, mentre indagini peritali possono essere richieste per identificare la madre del prodotto del concepimento in questione.

Diagnosi del grado di sviluppo del prodotto del concepimento

È di sostanziale interesse accertare se il prodotto del concepimento presenti i caratteri della maturità assoluta, ossia se abbia raggiunto la fine del IX mese di vita intrauterina, oppure se presenti almeno i caratteri della maturità relativa, ossia se abbia oltrepassato il principio del VII mese. Un grado di sviluppo inferiore a quest'ultimo periodo non appare, infatti, più rapportabile al fenomeno del parto, cui precisamente si riferisce il nostro legislatore, ma fa nascere il sospetto che possa trattarsi di aborto (v.) e rende, in ogni caso, impossibile il reato di cui all'art. 578, in quanto si tratterebbe di reato su sog-

getto non capace di vita autonoma o, meglio, non capace neppure di iniziare la vita extrauterina (e avente in genere solo manifestazioni di vita residua: pulsazione del cuore, movimenti, etc.).

Prenderemo pertanto in considerazione i caratteri che presentano i prodotti del concepimento maturi e, rispettivamente, quelli dei feti che hanno raggiunto la maturità relativa (VII mese di vita intrauterina).

Caratteri del prodotto del concepimento maturo, ossia che ha raggiunto la fine del IX mese di vita intrauterina. -Lunghezza del feto 50 cm (con oscillazioni di 1-2 cm in più o in meno, rispettivamente, per i prodotti di sesso maschile e di sesso femminile); distanza intercorrente dal vertice cefalico all'inserzione del funicolo ombelicale: non più di 2 cm eccedente quella intercorrente dall'inserzione del funicolo ombelicale alla pianta dei piedi; peso del feto ca. 3 kg, con valori in genere alquanto più alti nei maschi che nelle femmine; circonferenza massima della testa 35-37 cm; diametri della testa: occipitofrontale (OF) 10,5-11,5 cm; biparietale (PP) 8-9 cm; occipito-mentoniero (OM) 12,5-13 cm; diametri di altre sezioni del corpo: diametro bisacromiale 12-12,5 cm; diametro dorsosternale 9 cm; diametro bitrocanterico 8,5-9,5 cm.

La cute è alquanto ispessita; il pannicolo adiposo è discretamente sviluppato; i capelli hanno una lunghezza di ca. 2 cm; la lanugine è solo apprezzabile nelle regioni scapolari; le unghie sono abbastanza consistenti e debordano dal margine libero del polpastrello delle dita delle mani, mentre lo raggiungono ai piedi; si palpano le cartilagini del naso e dei padiglioni delle orecchie. Nei prodotti di sesso maschile i testicoli (o almeno uno) sono già discesi nello scroto; in quelli di sesso femminile le grandi labbra combaciano e coprono quasi del tutto le piccole labbra. Sono, infine, evidenziabili i seguenti nuclei di ossificazione: nucleo di Bèlard in corrispondenza dell'epifisi inferiore del femore (presente in almeno uno dei femori, nella percentuale di ca. il 97%); nucleo di ossificazione nell'arco anteriore dell'atlante (in ca. il 47,5% dei prodotti maturi); nucleo di ossificazione nell'osso cuboideo; ossificazione dei setti interalveolari della mandibola (segno di Billard). Nei prodotti maturi il funicolo ombelicale è lungo da 50 a 55 cm, mentre la placenta pesa 500-600 g.

Caratteri del feto che ha raggiunto il VII mese di vita intrauterina (maturità relativa). -Lunghezza del corpo dai 35 ai 37 cm; peso 1,500-2 kg. La cute è alquanto consistente e tesa; il pannicolo adiposo è poco sviluppato; le unghie cominciano a diventare cornee e non raggiungono il margine libero del polpastrello delle dita. Si nota un nucleo di ossificazione nell'astragalo, e altro nucleo di ossificazione, più voluminoso, nel calcagno. I testicoli si affacciano negli anelli inguinali. I capelli si identificano e se ne distingue il colore. Si constata la scomparsa, totale o parziale, della membrana pupillare (residuo dei vasi ialoidi) situata al davanti del cristallino. Il funicolo ombelicale è lungo ca. 40 cm, la placenta pesa ca. 270 g.

Diagnosi di vita autonoma o extrauterina. Docimasie

La soluzione di questo quesito ha importanza sia nei riguardi dell'i. propriamente detto che nei riguardi del feticidio (uccisione del feto nascente), in quanto, mentre nel primo caso dobbiamo attenderci una risposta positiva, nel secondo caso non possiamo attenderci che una risposta negativa. L'accertamento della vita autonoma si fonda essenzialmente sulla constatazione di tutte quelle modificazioni che vengono a instaurarsi quale conseguenza diretta o indiretta della respirazione. Tali modificazioni si mettono in evidenza mediante determinate prove, indagini o, meglio, *docimasie*, che vengono eseguite sul polmone e su altri organi del prodotto del concepimento. Le docimasie che si eseguono sul polmone hanno maggior valore delle altre, per cui esporremo prima le docimasie polmonari e poi quelle extrapolmonari, che hanno valore complementare.

1. *Docimasia polmonari*. - Si suddividono in docimasia organolettica, docimasia idrostatica e docimasia istologica.

a) *Docimasia organolettica*. - È fondata sull'attento apprezzamento dei caratteri morfologici e sensoriali che presentano i polmoni all'apertura della cassa toracica. Se vi è stata respirazione i polmoni si presentano espansi (con i margini anteriori ravvicinati e coprenti in parte l'ala cardiaca), di colorito roseo, di consistenza soffice (con caratteristico crepitio alla compressione); se la respirazione non ha avuto luogo i polmoni si presentano compatti, acquattati nelle relative docce costovertebrali, di colorito rosso-scuro e di consistenza carnos-elastica. Esaminando la superficie polmonare con una lente di ingrandimento, i polmoni che hanno respirato lasciano scorgere i contorni poligonali dei singoli lobuli e in questi fanno risalto le piccole cavità respiratorie sotto forma di perline, mentre i polmoni che non hanno respirato lasciano scorgere aree poligonali più stipate e di tinta unita (rosso-cupo).

b) *Docimasia idrostatica*. - Si fonda sul fatto che il polmone che non ha respirato ha un peso specifico maggiore di quello dell'acqua (in media 1,068), mentre il polmone che ha respirato ha un peso specifico inferiore a quello dell'acqua (in media 0,490): pertanto, immergendo in acqua un polmone che non ha respirato, questo affonderà; mentre, immergendo in acqua un polmone che ha respirato, galleggerà. La prova, quantunque di facile esecuzione, va eseguita con adeguata tecnica: si pratica anzitutto la legatura della trachea (per non compromettere la primitiva espansione polmonare con le ulteriori operazioni); si asportano *in toto* i polmoni insieme al cuore e al timo; s'immerge il tutto in un ampio vaso di vetro pieno d'acqua esaminandone il comportamento. In caso di avvenuta respirazione tutta la massa galleggerà; in caso contrario si porterà al fondo del recipiente. Si ripete poi la prova sui soli polmoni, indi su ogni singolo lobo polmonare, e infine su frammenti di ciascun lobo, avendo cura di comprimere fortemente questi ultimi fra le dita e sott'acqua. Nel caso che il polmone abbia respirato, dai frammenti compressi vedremo fuoriuscire numerose piccole bollicine d'aria che si porteranno alla superficie dell'acqua, mentre, contemporaneamente, si vedrà fuoriuscire un nappo sanguigno. Lasciando poi liberi i frammenti in questione, questi si vedranno sempre galleggiare, giacché, con la compressione digitale, anche se notevole e protratta, non si riuscirà a scacciare tutta l'aria contenuta negli alveoli polmonari. Nel caso in cui il polmone non abbia respirato, dai frammenti compressi non fuoriuscirà alcuna bollicina d'aria, ma solo un tenue nappo sanguigno (in quanto, non essendosi instaurata la piccola circolazione, la rete vasale è scarsamente iniettata), mentre i frammenti si porteranno al fondo del recipiente.

c) *Docimasia istologica*. - I preparati istologici, allestiti secondo la comune tecnica, consentono di apprezzare i seguenti dati: un addensamento del parenchima, in cui è possibile scorgere un accollamento delle pareti alveolari e una scarsa replezione della rete capillare nel caso del polmone che non ha respirato; una netta distensione degli alveoli, uno spiccato assottigliamento dei setti interalveolari, una notevole iniezione vasale e, in specie, una forte turgescenza dei vasellini perialveolari nel caso del polmone che ha respirato. Anche lo studio del rivestimento epiteliale degli alveoli può avere un certo valore diagnostico, in quanto, se è vero che la modificazione del primitivo epitelio da cubico in piatto avviene in epoche prenatali (intorno al VII mese), è fuori dubbio che, per effetto della respirazione, si ha una più

completa e quasi totalitaria modificazione, nel senso che quasi tutto l'epitelio di rivestimento si appiattisce, assumendo, in taluni punti, un aspetto lamelliforme anucleato. Speciale interesse può rivestire l'allestimento di preparati istologici con il metodo Weigert per l'elastina, in quanto ci consente di evidenziare il comportamento del tessuto elastico perialveolare, che si presenterà sottile e tortuoso nel polmone che non ha respirato, mentre apparirà ben disteso e alquanto ispessito nel polmone che ha respirato. Questa indagine è particolarmente utile nel caso in cui il polmone sia in preda a processi putrefattivi, giacché il tessuto elastico resiste alla putrefazione. Sotto questo punto di vista si prospetta tuttavia più opportuno lo studio del tessuto reticolare perché più resistente: i preparati allestiti col metodo dell'impregnazione argentea (Bielschowski-Levi), danno una visione ben netta dello stato di distensione e meno degli alveoli, dei bronchi e della rete vasale. La docimasia istologica non serve solo a integrare le precedenti docimasia polmonari, ma anche ad eliminare i risultati incerti e erronei che talora si hanno con la docimasia idrostatica polmonare (galleggiamento del polmone che non ha respirato, per presenza di gas della putrefazione, o di ghiaccioli nell'albero bronchiale, o di aria insufflata; affondamento del polmone che ha respirato, per fatti di anectasia secondaria, per azione diretta o indiretta di elevate temperature, etc.).

2. *Docimasia extrapolmonari o complementari*. - Queste possono rivestire particolare interesse nei casi di depezzamento, in cui siano andati perduti i polmoni.

a) *Docimasia auricolare* (Wendt-Wreden). - Consiste nell'accertare la presenza di aria nella cassa timpanica, penetratavi attraverso la tromba di Eustachio, durante la respirazione (la prova viene eseguita pungendo sott'acqua la membrana del timpano). Questa docimasia non ha, però, valore assoluto, in quanto la penetrazione di aria nella cassa timpanica può verificarsi alquanto tardivamente rispetto alla funzione respiratoria.

b) *Docimasia gastrointestinale* (Breslau). - Consiste nell'accertare la presenza di aria nello stomaco e nell'intestino (o semplicemente nel primo), penetratavi durante la respirazione, per atti di deglutizione (la prova va eseguita immergendo in acqua lo stomaco o il pacchetto intestinale, previamente asportati fra due legature, e constatandone il galleggiamento o meno). Ha valore quando si può escludere l'intervento di gas da putrefazione.

c) *Docimasia renale* (Cless-Virchow). - È basata sul riscontro di infarti di ac. urico che, sotto forma di striature o punteggiature giallo-mattone, si sogliono notare nelle piramidi renali dei prodotti del concepimento che hanno goduto vita extrauterina, quale probabile conseguenza dell'accentuato ricambio materiale. Si tratta, comunque, di un reperto incostante e di dubbio valore.

d) *Docimasia chimica* (Zalewski). - È basata sulla ricerca del ferro nelle ceneri del polmone, tenendo presente che la quantità di ferro è maggiore nei prodotti del concepimento che hanno respirato, in considerazione della già instauratasi piccola circolazione.

e) *Docimasia biochimica* (Nicoletti). - È basata sul fatto che la quantità di leucociti perossidasi per mm³ di sangue è maggiore nei feti che non hanno respirato rispetto a quelli che hanno respirato.

Diagnosi di durata della vita extrauterina

L'accertamento della durata della vita ha fondamentale importanza, giacché, come sopra abbiamo detto, ai fini

della configurazione di i. è necessario stabilire che l'uccisione del neonato sia stata perpetrata immediatamente dopo il parto. Ed è compito spesso abbastanza arduo il potere stabilire se un dato infante sia stato ucciso immediatamente dopo il parto ovvero qualche tempo dopo (nel quale ultimo caso il reato rientrerebbe nell'omicidio comune). Dobbiamo purtroppo confessare che, allo stato attuale delle nostre acquisizioni scientifiche, non conosciamo ancora segni che ci possano consentire di obiettivare l'immediata neonascita. Solo quando la vita extrauterina si è protratta per qualche tempo siamo in grado di formulare un giudizio diagnostico sul periodo di vita goduto dall'infante. Sicché, praticamente, dovremo sempre riferirci a tutti quegli elementi obiettivi che sogliono rendersi apprezzabili qualche tempo dopo la nascita, e solo quando questi elementi non saranno evidenziabili potremo ritenere che la morte del neonato sia avvenuta immediatamente dopo il parto. Pertanto, prima che nuovi dati ci permettano di diagnosticare l'immediata neonascita, dobbiamo dare gran peso a tutte quelle modificazioni anatomofunzionali che si sogliono verificare nella vita extrauterina protratta.

Di tali modificazioni accenneremo solamente a quelle che sogliono instaurarsi più precocemente e che, quindi, hanno maggiore interesse medico-legale nei confronti della configurazione d'i.

Tumore di parto. - È un buon segno di neonascita, ma esso suole essere ben evidente per qualche tempo; comincia a riassorbirsi nel 1° giorno di vita e scompare, in genere, verso il 3° giorno. Può peraltro mancare in caso di bacino ampio della madre o di testa piccola del prodotto del concepimento; né mancano casi in cui il tumore di parto si riassorbe molto lentamente.

Imbrattamento di sangue e presenza di vernice caseosa. - Tanto l'uno che l'altra hanno un valore relativo, in quanto, se è vero che si sogliono riscontrare nell'immediatezza o nella recenza della nascita, è intuitivo che, per omessa o scarsa lavatura del prodotto del concepimento, essi possono riscontrarsi ancora parecchio tempo dopo la nascita, mentre, d'altra parte, possono essere mascherati o cancellati dal circumambiente (pozzi neri, acque correnti, etc.).

Modificazioni del funicolo ombelicale. - Entro le prime ore di vita comincia a perdere la sua caratteristica succulenza e il suo particolare aspetto madreperlacoe; va poi gradatamente prosciugandosi finché, al 3° giorno, appare completamente disseccato, di color brunoastro e di consistenza coriacea. Il distacco del funicolo ombelicale suole verificarsi dopo ca. 1 settimana di vita. Dal punto di vista istologico le fibrocellule muscolari della tunica media dei vasi ombelicali presentano fenomeni di degenerazione grassa e di necrobiosi verso il 2° giorno di vita extrauterina e sono del tutto scomparse verso il 4° giorno (Mirto).

Mielinizzazione dei nervi ottici. - Il processo di mielinizzazione progredisce rapidamente dal chiasma verso i globi oculari nella vita extrauterina: è di ca. 2,5 mm dopo 12-24 h; progredisce di altri 3 mm dopo 2 giorni; di altri 4-5 mm dopo 3 giorni e guadagna tutti i nervi ottici dopo 4-5 giorni di vita (Mirto).

Presenza del meconio. - Riscontrare il meconio (sostanza di aspetto picco, mucillaginosa, costituita principalmente da cellule epiteliali intestinali desquamate, da bile, da liquido amniotico deglutito, etc.) in tutta la porzione dell'intestino crasso è, in genere, un buon segno per presumere che l'infante (nel caso abbia vissuto di vita extrauterina) non ha goduto che un breve periodo di vita (in genere non più di 12 h). L'espulsione totale del meconio suole verificarsi verso il 2°-3° giorno di vita. È da notare, però, che il meconio può essere parzialmente eliminato durante il parto per manovre meccaniche, e che, per fatti asfittici, può perfino essere eliminato nella vita intrauterina, mentre, nei casi di megacolon, specie nei prodotti prematuri, l'espulsione può verificarsi molto lentamente.

Comportamento del quadro emoleucocitario. - I globuli bianchi presentano alla nascita valori considerevoli (sino a

40.000 per mm³); si mantengono in quantità elevata nelle prime 48 h, poi prendono a diminuire, per cominciare a risalire verso il 4° giorno (non raggiungendo, però, i valori primitivi); la formula leucocitaria, dalla nascita al 3° giorno, presenta una netta prevalenza di granulociti neutrofili (sino al 70%); questi ultimi vanno poi diminuendo, mentre aumentano i mononucleati, i quali, verso il 4° giorno, prevalgono sui neutrofili. Gli eosinofili sono abbondanti (sino al 6%) durante il 1° giorno, mentre sono scarsi in periodi posteriori. I metamielociti sono in quantità relativamente notevole (5-6%) nei primi 3 giorni, poi vanno diminuendo e, verso il 5°-6° giorno, si riscontrano in scarsa quantità (1-2%). I mielociti sono in discreta proporzione alla nascita; subito dopo, però, si fanno rari e, in genere verso il 5° giorno, non se ne rinvenivano più. Solo nei primi 2 giorni si nota una piccola percentuale di plasmacellule (0,25%). Lo schema di Arneth è deviato a sinistra alla nascita e nei primi giorni; dal 7°-8° giorno poi si va avvicinando alla norma. I leucociti perossidasi-positivi, abbondanti alla nascita, diminuiscono sensibilmente nei periodi posteriori. I mononucleati abbondanti alla nascita (14%), raggiungono dopo poche ore la massima percentuale (18%) che ci è dato osservare in tutto il periodo neonatale (Nicoletti).

Comportamento del tessuto elastico della laringe. - Le fibre elastiche delle corde vocali si presentano sottili, serpiginose e piuttosto diradate negli infanti che non hanno respirato, o che hanno goduto di un brevissimo periodo di vita extrauterina, mentre appaiono più spesse, compatte e quasi rettilinee nei prodotti del concepimento che hanno vissuto più di 1-2 giorni di vita extrauterina (Nicoletti).

Comportamento della secrezione mammaria. - Questa è sempre assente alla nascita e suole comparire dopo 24-48 h di vita. La sua comparsa non è però costante, potendo mancare in ca. il 44% dei casi (Nicoletti).

Alcune indagini avrebbero messo in rilievo interessanti modificazioni istologiche della mucosa uterina nei primi giorni di neonascita (Squillaci), nonché apprezzabili modificazioni istologiche nella mucosa del seno mascellare entro lo stesso periodo di tempo (Lambusta).

Diagnosi di vita biologica

Ogni qualvolta le prove della vita autonoma avranno dato esito negativo, perché sia prospettabile l'ipotesi di uccisione di feto nascente (feticidio), o uccisione di feto in stato di vita apnoica extrauterina, è necessario poter stabilire che trattavasi almeno di feto dotato di vita biologica. È questa un'indagine peritale complessa e non sempre possibile: l'unico elemento che potrà consentire di stabilire che trattavasi di feto nascente, dotato di vita biologica, sarà la constatazione di un tumore di parto e di eventuali suggellazioni sottocutanee in corrispondenza di quest'ultimo (da ricercarsi mediante adeguata dissezione, sì da evidenziare anche tracce di suggellazioni in tumori di parto poco apprezzabili). Si vedrà, poi, se le lesioni inferte al feto erano adeguate a produrre la morte e se presentavano i caratteri di reazione vitale, nonché se poterono essere perpetrate mentre il feto era per nascere, o quando era già nato e viveva di vita apnoica.

Diagnosi di causa di morte

Al riguardo sono da prendere in considerazione le cause spontanee o patologiche, le cause accidentali, le cause colpose e quelle dolose.

1. **Cause spontanee o morbose.** - Fra queste meritano di essere menzionate le infezioni e le intossicazioni materne (sifilide, intossicazione da arsenico, da alcol, da tabacco, etc.), la prematuranza, la debolezza costituzionale e tutte quelle malformazioni e mostruosità (compresi gli embrionismi), che, pur potendo consentire manifestazioni più o meno prolungate di vita, non sono compatibili con la vitalità del feto. Nei confronti della vitalità è tuttavia opportuno notare che anche l'uccisione

di un feto non vitale è da considerare i. (è sufficiente al riguardo che vi sia stato un inizio di vita, mentre, come abbiamo detto sopra, è da escludere il reato di i. solo quando l'uccisione viene perpetrata su prodotti a sviluppo molto arretrato, in cui faccia difetto ogni più lontana possibilità di vita extrauterina e in cui le eventuali pulsazioni del cuore e gli eventuali movimenti debbano considerarsi quale espressione di vita residua). È comunque necessario che il perito prenda sempre in considerazione il requisito della vitalità, giacché il giudice potrà sempre tenerne conto per la valutazione del reato e per l'applicazione della sanzione penale.

Alle succitate cause patologiche sono peraltro da aggiungere taluni processi morbosi, che possono manifestarsi anche dopo la nascita e che sogliono condurre a morte in breve tempo: sclerema, scleredema, degenerazione grassa acuta, melena, infezione o gangrena dell'ombelico, tetano, polmonite catarrale.

2. *Cause accidentali.* - Sono particolarmente interessanti quelle che possono verificarsi durante il parto o dopo la nascita. Durante il parto possono verificarsi lesioni ossee ed encefaliche letali per notevoli compressioni del cranio fetale, legate essenzialmente a difetti di bacino o a inadeguati rapporti tra i diametri di quest'ultimo e quelli della testa del feto. Qualche volta la compressione del cranio e il contemporaneo stiramento della dura madre possono dar luogo alla lacerazione del tentorio del cervelletto, con conseguenti emorragie mortali. Talvolta, specie nei parti laboriosi, la notevole aspirazione che, a membrane rotte, viene a subire la parte della testa presentata, può produrre emorragie meningehe e cerebrali letali (particolarmente nei prematuri). Altra causa di morte accidentale è da ricercare nell'asfissia che può derivare da alterazioni della circolazione placentofetale per torsioni, stiramenti e nodi del funicolo, ovvero per compressione di quest'ultimo, già procidente dagli organi genitali, tra la testa del feto e la filiera pelvica della madre. Le cause accidentali che possono agire dopo la nascita sono, in genere, da rapportare allo strappamento del funicolo ombelicale, al parto precipitoso e alla presenza di residui ovulari che ostacolano la funzione respiratoria.

3. *Cause colpose.* - Fra queste si possono annoverare tutte quelle incongrue manovre di autoaiuto che la partoriente suole compiere in un travaglio laborioso per cercare di estrarre il prodotto del proprio concepimento. La morte del feto, quale evento colposo, può anche verificarsi per omissione di tutte quelle cure che debbono essere apprestate subito dopo la nascita: legatura del funicolo ombelicale; rimozione di pezzi di membrana amniotica occludenti le aperture aeree; rimozione di mucosità ingombranti il retrobocca. (La morte del feto per cause colpose non rientra nella configurazione del reato d'i., in quanto quest'ultima è essenzialmente dolosa, ma rientra in quella del comune omicidio colposo).

4. *Cause dolose.* - I mezzi lesivi che sogliono essere impiegati per sopprimere il prodotto del concepimento non differiscono sostanzialmente da quelli adoperati per l'uccisione di adulti, se si fa eccezione per le armi da fuoco. È tuttavia interessante notare che ben differenti sono la frequenza e la modalità delle varie forme di lesività nell'i. rispetto all'omicidio. Fra le cause letifere predominano notevolmente le asfissie meccaniche (specie il soffocamento e lo strozzamento, mentre relativamente meno frequenti sono lo strangolamento, l'intasamento del retrobocca e del cavo orale, l'annegamento, il seppellimento sotto materiale polverulento, il collocamento in spazio confinato); seguono poi, sempre in ordine di

frequenza, i traumi contusivi, inferti principalmente alla testa; le ferite da arma bianca, inferte in genere al collo, ovvero alla testa (col meccanismo dell'agopuntura attraverso la fontanella bregmatica); l'esposizione alle basse e alle alte temperature, ovvero a gas tossici (gas illuminante, vapori del carbone in combustione, etc.); gli avvelenamenti (da chinina, solfato di rame, noce vomica, fosforo, etc.).

Per quanto si riferisce all'uccisione del feto nascente (che può praticamente considerarsi un evento di eccezione) si tratta quasi sempre di traumi contusivi alla testa o di ferite da taglio inferte al collo. Nella letteratura medico-legale si trovano registrati ben pochi casi, e non tutti sufficientemente documentati. In genere l'uccisione viene perpetrata non appena la testa fuoriesce dagli organi genitali, vibrando colpi con oggetti contundenti o con armi da taglio, sicché si vengono a produrre, a seconda del mezzo adoperato, fratture craniche, emorragie cerebrali, sgozzamenti o addirittura decapitazioni.

Bibliografia

- Benassi G., *Arch. Antropol. Crim.*, 1932, 52, 221.
 Brandino G., *Studi Saresesi*, 1927, 5, 3.
 Brouardel P., *L'infanticide*, 1897, Baillière, Paris.
 Busatto S., *Arch. Antropol. Crim.*, 1935, 1, 239.
 Cazzaniga A., Cattabeni C. M., *L'infanticidio*, in *Compendio di medicina legale e delle assicurazioni*, 1976, 5 ed., UTET, Torino.
 Gerin C., *L'infanticidio*, in *Medicina legale e delle assicurazioni*, III, 1978, 8 ed., Schirru, Roma.
 Haberdar A., *Beitr. Z. Ger. Med.*, 1911, 1, 38.
 Leoncini F., *Arch. Antropol. Crim.*, 1908, 29, 75.
 Macaggi D., *La vita anovica extrauterina*, 1925, Tip. Sociale, Genova.
 Nicoletti F., *Arch. Antropol. Crim.*, 1931, 51, 773.
 Nicoletti F., *Monit. Zool. Ital.*, 1932, 42, 12.
 Nicoletti F., *Arch. Med. Leg. Lisboa*, 1935, 1-4.
 Perotti D., *Boll. Soc. Med. Chir.*, 1929, 7, 191.

FERDINANDO NICOLETTI

INFANTILISMO

F. infantilisme. - 1. *infantilism.* - T. *Infantilismus.* - S. *Infantilismo.*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1774). - *Infantilismo da ipogonadismo ipogonadotropo* (col. 1775). - *Infantilismo da ipogonadismo primitivo* (col. 1777). - *Infantilismo da difetto recettoriale all'azione ormonale* (col. 1779). - *Cenni di terapia* (col. 1780). - *Infantilismo psichico* (col. 1781).

Definizione e generalità

Il termine indica la persistenza patologica nell'età adulta di caratteristiche anatomofunzionali proprie dell'età infantile. L'infantilismo può essere *somatico* oppure riguardare la psiche (*i. psichico*). Il termine ha il suo più vasto impiego in endocrinologia clinica, e contrassegna una sindrome che, nella forma pura, ha il suo elemento caratterizzante nella mancanza o deficienza di quei processi evolutivi — d'ordine essenzialmente qualitativo — che trasformano il fanciullo nel soggetto adulto. Pertanto l'espressione più appariscente e più genuina ad un tempo viene data all'i. dalla mancata evoluzione puberale (impuberismo) con conseguente presenza nell'età post-pubere dei caratteri sessuali infantili.

In entrambi i sessi, l'i. è tratto comune di numerosi stati disordinati che interessano l'asse ipotalamo-ipofiso-gonadico prima della pubertà e che esitano in un'insufficiente secrezione di steroidi ormonali da parte delle gonadi; inoltre, l'i. può derivare anche da alterazioni dell'embriogenesi gonadale o da

difetti dei caratteri sessuali su base disgenetica e malformativa. L'i. può essere *completo* oppure *parziale*; la prognosi e la terapia variano a seconda del meccanismo etiopatogenetico, del grado di compromissione funzionale endocrina e anche dell'età nella quale è posta la diagnosi.

È noto come la completa maturazione sessuale all'epoca della pubertà dipenda dal corretto funzionamento e dall'interazione di numerosi fattori (v. anche: PUBERTÀ). Requisito fondamentale è l'integrità da un lato delle strutture neuro-endocrine, ipotalamiche ed extra-ipotalamiche, che sovrintendono alla secrezione delle gonadotropine da parte della preipofisi, dall'altro delle gonadi, che a loro volta debbono essere capaci di rispondere adeguatamente alla sollecitazione funzionale delle tropine specifiche. Si sa, inoltre, che nel maschio la differenziazione del tratto genitale presuppone una specifica attività ormonale da parte del testicolo fetale; la normale embriogenesi dei genitali interni ed esterni è poi indispensabile perché questi possano rispondere bene alle stimolazioni ormonali del periodo puberale. Infine, per lo sviluppo delle caratteristiche sessuali cosiddette «secondarie» e «terziarie», è necessario che le strutture bersaglio degli steroidi sessuali siano anatomicamente e biochimicamente in grado di recepire l'effetto ormonale e di differenziarsi adeguatamente.

Di qui l'opportunità che la classificazione degli stati morbosi associati ad i. sia posta su *base patogenetica*. Schematicamente, si possono identificare tre meccanismi patogenetici responsabili d'i.: a) insufficiente secrezione di gonadotropine ipofisarie in affezioni interessanti il sistema ipotalamo-preipofisario; b) insufficiente secrezione di ormoni sessuali in affezioni interessanti primitivamente le gonadi; c) difetti nelle strutture recettoriali degli ormoni sessuali che non consentono un'adeguata trasformazione puberale pur in presenza di normali tassi ormonali. In qualche caso è in gioco più d'un singolo meccanismo patogenetico.

Infantilismo da ipogonadismo ipogonadotropo

L'i. partecipa alla costituzione del più complesso quadro clinico del *panipopituitarismo*, dove ad esso si aggiungono le espressioni delle altre deficienze ipofisarie: tireotropinica, corticotropinica e, soprattutto, somatotropinica (microsomia e nanismo). Il panipopituitarismo nell'età infantile può essere la conseguenza di episodi acuti di meningite e/o di encefalite interessanti la regione ipotalamo-ipofisaria, oppure il risultato dell'attività invasiva di neoplasie di questa regione, la più frequente delle quali è il craniofaringioma. Anche il morbo di Hand-Schüller-Christian può condurre ad uno stato di panipopituitarismo. L'ipopituitarismo più comune nell'età infantile è però il cosiddetto *infantilonanismo diencefalo-ipofisario*: in questa condizione morbosa, l'ipopituitarismo si esprime fondamentalmente in un difetto secretorio di ormone dell'accrescimento (GH) e di gonadotropine, mentre meno evidente appare la compromissione delle secrezioni di TSH e d'ACTH. In tutti questi casi, il mancato accrescimento staturale con microsomia in genere fa sì che l'i. venga diagnosticato ancor prima dell'età pubere; se non si interviene terapeuticamente, i genitali di questi soggetti nell'età adulta presentano ancora volume e caratteristiche tipiche dei primi anni di vita, non v'è sviluppo pilifero, né muta della voce, né libido.

Un grado variabile d'i. con ipostatura, con aspetto clinico non dissimile da quello dell'infantilonanismo diencefalo-ipofisario, può essere causato anche da affezioni extraendocrine gravemente compromettenti lo stato generale, che si caratterizzano per vistosi difetti nutrizionali e/o dell'assorbimento intestinale. Poiché la somministrazione di gonadostimoline in genere è efficace nel

correggere la mancata o ridotta evoluzione puberale, si pensa che in questi casi realmente intervenga un difetto secretorio ipofisario di determinati ormoni proteici, verosimilmente secondario alla carenza di aminoacidi e di cofattori indispensabili. Si possono ricordare l'*infantilonanismo* cosiddetto *malnutrizionale* o *ipocalorico*, che si osserva in popolazioni sottoalimentate, quello che compare nel corso di *malattie che compromettono la digestione e/o l'assorbimento intestinale* (morbo celiaco, fibrosi cistica del pancreas, etc.), quello che si associa a *malattie defedanti e di lunga durata*, di qualsivoglia origine, ma soprattutto *infettive croniche* (tubercolosi, osteomieliti croniche, etc.) (Patrono, 1972).

L. può derivare anche da un difetto isolato, su base congenita o acquisita, della secrezione gonadotropinica ipofisaria (*ipopituitarismo parziale*, o *dissociato*, o *unitropinico*). In questa circostanza, non si ha la compromissione dell'accrescimento staturale e l'antropometria assume generalmente caratteristiche eunucoidi, con aumentato rapporto arti/tronco. La diagnosi è fatta per lo più in età postpubere e l'i. non è mai così completo come si osserva nel panipopituitarismo; la normale secrezione di GH consente, infatti, un certo aumento volumetrico delle gonadi e dei genitali; l'attività surrenalica è verosimilmente responsabile di un modesto sviluppo pilifero al pube. Inoltre, contrariamente a quanto si osserva nel panipopituitarismo, questi casi presentano per lo più una normale libido, a conferma che lo sviluppo della psicosessualità nel periodo pubere è fenomeno complesso e non condizionato soltanto dall'azione degli ormoni gonadici (Morey e Erhardt, 1972).

L'ipogonadismo ipogonadotropo e l'i. possono essere anche d'*origine ipotalamica*, dipendere, cioè, da un difetto secretorio dello o dei fattori ipotalamici (*releasing factors*) che regolano la sintesi e la liberazione delle gonadotropine preipofisarie. L. da ipogonadismo ipogonadotropo secondario a difetto ipotalamico è quello della *sindrome di de Morsier-Kallmann*, affezione discretamente frequente nel sesso maschile (ca. il 10% degli impuberismi) e assai più rara nel sesso femminile. La sindrome può essere d'osservazione sporadica, oppure venire trasmessa su base familiare come carattere gonosomico recessivo; il deficit unitropinico ipofisario si associa caratteristicamente a ipo- o anosmia, oltretutto a un modesto grado d'oligofrenia, a miopia, ad alterazioni scheletriche di grado minore. Altri i. dovuti ad ipogonadotropismo d'origine ipotalamica sono quelli dipendenti da lesioni di questa regione (soprattutto secondarie a *neoplasie*). Il difetto secretorio gonadotropinico è, in questi casi, variamente associato ad analoghi difetti di altre secrezioni della preipofisi o del sistema ipotalamo-postipofisario, oltretutto a vari disturbi «ipotalamici», quali obesità, alterazioni della termoregolazione e del ciclo sonno/veglia. Di questa patologia la forma più classica, ancorché assai rara, è la *sindrome di Fröhlich* (v. DISTROFIA ADIPOSO-GENITALE). L. d'origine verosimilmente ipotalamica è quello della *sindrome di Laurence-Moon-Biedl*, (v. LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL, SINDROME DI), affezione rara, trasmessa geneticamente su base autosomica recessiva, e caratterizzata anche da obesità, oligofrenia, polidattilia, cecità notturna e retinite pigmentosa. Non tutte le manifestazioni della sindrome sono sempre presenti, ma l'i. è fra le più frequenti: la biopsia testicolare dei casi esaminati ha costantemente rivelato un quadro tipico d'ipogonadismo ipogonadotropo. L'origine ipotalamica dell'ipogonadismo ipogonadotropo e dell'i. sembra accertata anche per

quanto concerne la *sindrome di Prader-Willi (HHHO syndrome: Hypotonia-Hypomentia-Hypogonadism-Obesity)*. Quest'affezione, congenita ma non familiare, il cui difetto genetico ancora non è stato individuato, si manifesta già prima della nascita, com'è indicato dagli scarsi movimenti intrauterini del feto e dalla caratteristica ipotonia muscolare, presente già al momento del parto e ingravescente nei primi mesi di vita. Negli anni della prima e seconda infanzia, l'ipotonia muscolare tende a migliorare, mentre si completa il quadro clinico, costituito da obesità, ipostatura, oligofrenia, *facies micrognatica* con aspetto tipico a « muso di pesce », diabete mellito e i. sessuale. Meno convincentemente attribuibile a difetto ipotalamico della regolazione gonadotropinica è l'i. della *progeria* (v.) o *sindrome di Hutchinson-Gilford*, malattia congenita non familiare con distrofie multiple, caratterizzata da senilità precoce con arteriosclerosi e disturbi vascolari, melanodermia, microcefalia a tipo « testa d'uccello », ipostatura, ipogonadismo, normale intelligenza. I tassi di gonadotropine plasmatiche e urinarie sono bassi e l'ipogonadismo pare quindi da attribuire a un difetto funzionale ipotalamo-ipofisario, tuttora non sufficientemente precisato.

Infantilismo da ipogonadismo primitivo

A parte i casi di *castrazione* in età infantile (complicazioni di traumi, neoplasia, processi flogistici destruenti, infarcti emorragici nella torsione funicolare), numerose alterazioni delle gonadi, prevalentemente su base disgenetica, possono causare i. In tutti questi casi, i tassi plasmatici e l'escrezione urinaria di gonadotropine sono sensibilmente elevati e aumentano in genere ulteriormente nell'età successiva alla pubertà (ipogonadismo ipergonadotropo).

Nel *Sesso maschile*, sono stati descritti rari casi di *anorchia* (assenza congenita dei testicoli). Poiché la differenziazione sessuale in senso maschile nella vita intrauterina richiede una certa attività ormonale di provenienza testicolare (con tutta probabilità di tipo steroideo), si deve ammettere che questi soggetti abbiano avuto in realtà strutture secernenti tali da indurre la differenziazione genitale; queste strutture non sono comunque riconoscibili come gonadi, sia pure rudimentali, all'esplorazione chirurgica successiva. I pazienti con anorchia presentano un certo modesto sviluppo pilifero al pube (di genesi surrenalica), i. completo per ogni carattere sessuale, antropometria eunucoide. L'i. è analogo nei pazienti che presentano la *sindrome dei testicoli rudimentali*. In questi casi i testicoli sono presenti all'esplorazione chirurgica al termine dei deferenti, anche se non sono palpabili dall'esterno prima dell'operazione; all'esame istologico queste gonadi presentano cellule germinali indifferenziate ed elementi fibroblastici, talvolta anche qualche elemento leydighiano, che giustifica la corretta differenziazione genitale ed eccezionalmente consente un certo grado di maturazione puberale e, pertanto, un quadro d'i. meno completo. Ipotrofia testicolare con grado variabile d'insufficienza endocrina può anche conseguire ad *interventi chirurgici per ritenzione testicolare*, eseguiti nella prima infanzia e complicati da difetti dell'irrorazione sanguigna delle gonadi. L'i. sarà in questi casi più o meno completo in ragione del danno funzionale all'epoca della pubertà. Un'affezione neuromuscolare che può condurre ad atrofia irreversibile testicolare in età prepubere con i. sessuale è la *distrofia miotonica di Steinert*. La biopsia testicolare di questi soggetti rivela un danno prevalentemente tubulare con fibrosi peritubulare di aspetto talvolta similkline-

felteriano; sono peraltro presenti anche segni di compromissione leydighiana e la secrezione androgena è sempre deficitaria. Poiché i tassi gonadotropinici nella distrofia miotonica sono normali o ridotti, è possibile che al danno primitivamente testicolare si associ anche un danno preipofisario con ipogonadotropinismo. In questo caso, l'i. riconoscerebbe un duplice meccanismo patogenetico.

In un discreto numero di casi di *sindrome di Klinefelter* (v. KLINEFELTER, SINDROME DI) si osserva un difetto maturativo puberale con segni più o meno spiccati d'i. In questi casi, l'ipogonadismo è particolarmente spiccato, lo sviluppo pilifero in sedi extrapubiche è pressoché assente, l'antropometria assume chiare caratteristiche eunucoidi. La presenza di testicoli piccoli e di consistenza aumentata, gli elevati livelli di gonadotropine plasmatiche e urinarie nell'età postpubere, la sterilità con azoospermia, l'eventuale ginecomastia, un certo grado di oligofrenia, la positività della ricerca dell'eterocromatina di Barr e il corredo cromosomico del tipo XXY consentono di porre facilmente la diagnosi di *sindrome di Klinefelter*. L'i. e l'ipogonadismo sembrano ancor più marcati nelle varianti cromosomiche della *sindrome di Klinefelter*, in cui il corredo cromosomico è XXXY, XXXXY, XYY oppure è rappresentato da mosaici di varia composizione (XXY/XXXY, etc.). Nel caso dei mosaici l'i. e l'ipogonadismo sono soprattutto evidenti quando il clono anomalo è ospitato dal testicolo. Il difetto maturativo puberale nella *sindrome di Klinefelter* non è costante; quand'è presente, denuncia una secrezione androgena testicolare insufficiente, inadeguata all'iperstimolazione gonadotropinica (Lipsett e coll., 1965), mentre non può escludersi anche una ridotta recettività all'azione ormonale da parte delle strutture genitali (difetto recettoriale dipendente dall'anomalia citogenetica).

Nel *Sesso femminile*, la causa più frequente di questo tipo d'i. con amenorrea primaria è da ricondurre a un difetto dell'embriogenesi gonadale, associato a specifiche aberrazioni numeriche e strutturali dei cromosomi sessuali. Il cariotipo più frequente (ca. l'80% dei casi) è quello cosiddetto XO, ma non sono rari i mosaici di varia composizione tra i quali quello XO/XX è il più frequente, e le alterazioni morfologiche di uno dei cromosomi sessuali; si tratta d'un gruppo abbastanza eterogeneo di affezioni su base disgenetica, che è comunemente noto sotto il nome di *sindrome di Turner* (v. GONADICHE DISGENESIE). A questa sindrome vengono per lo più ricondotte condizioni morbose variamente definite nella letteratura: *aplasia gonadale*, *disgenesia gonadica*, *agenesia ovarica*, *sindrome dell'ovaio rudimentale*, e simili. Il tratto comune di queste affezioni è l'assenza di strutture gonadiche riconoscibili come ovaie; queste sono sostituite da ispessimenti fibrotici più o meno rilevati, che si dispongono parallelamente alle tube nei legamenti larghi, nei quali, all'esame istologico, può evidenziarsi un aspetto stromale, ma non si osserva pressoché mai la presenza di elementi del tipo germinativo. L'utero e le tube, ancorché riconoscibili nella loro conformazione, sono fortemente ipoplasici; l'i. è completo quasi sempre anche per quanto concerne la vagina e i genitali esterni. Nel quadro classico della *sindrome di Turner*, l'i. si associa all'ipostatura e ad una complessa serie di malformazioni, che per lo più interessano lo scheletro, la cute, l'apparato urinario e quello cardiovascolare. Un modesto sviluppo pilifero in sede pubica sembra di pertinenza corticosurrenalica; le mammelle sono costantemente infantili e la psicosexualità appare depressa. La patogenesi del ridotto accrescimento

staturale non è stata ancora chiarita, ma è certamente legata all'anomalia cromosomica e non dipende da difetti secretori di GH o di ormoni tiroidei. Nell'età post-pubere, l'aspetto caratteristico di queste pazienti, le varie malformazioni associate all'amenorrea primaria, gli elevati livelli di gonadotropine plasmatiche e urinarie, la negatività della ricerca dell'eterocromatina di Barr e il corredo cromosomico del tipo XO consentono di porre facilmente la diagnosi di sindrome di Turner nella grande maggioranza dei casi. Però non sempre la sindrome turneriana si manifesta con un quadro d'i. completo. Occasionalmente, soprattutto in quei casi definiti di « disgenesia gonadica pura » o di « aplasia gonadica semplice », si può avere un discreto sviluppo mammario e dei genitali esterni pur in assenza di strutture gonadiche chiaramente riconoscibili; in genere mancano vistose malformazioni; la conformazione antropometrica non assume però mai caratteristiche eunucoidi e l'amenorrea primaria con ipergonadotropinemia è la regola. I segni di sviluppo maturativo, sia pure deficitario, sembrano più frequenti nei casi con mosaicismo XO/XX o in quelli con cariotipo XX, ma in cui è verosimile un difetto « qualitativo » del cromosoma sessuale presente. Il rilievo che il fenotipo classico turneriano è associato all'aplasia gonadica, ma non ne è la conseguenza, è confermato anche dal fatto che nella maggior parte dei casi descritti di sindrome di Turner maschile, nei quali pur erano presenti molti degli aspetti fenotipici caratteristici (*pterigium colli*, ipostatura, malformazioni scheletriche e renali), lo sviluppo sessuale e la virilizzazione puberale sono risultati sostanzialmente normali (Rosenthal, 1969).

Casi estremamente rari d'i. sessuale con amenorrea primaria in soggetti adulti presentanti ipertensione arteriosa e alcalosi ipokaliemica sono quelli appartenenti alla cosiddetta *sindrome di Biglieri*, nella quale un difetto completo della 17 α -idrossilasi si accompagna a iperplasia congenita del surrene e ad iperproduzione di ormoni mineralocorticoidi quali il corticosterone e il desossicorticosterone (Biglieri e coll., 1966). Il difetto della biosintesi steroidea coinvolge in questi casi anche l'ovaio, con insufficiente sintesi estrogenica; nel sesso maschile un analogo blocco enzimatico ovviamente non può consentire la corretta differenziazione genitale e il fenotipo mostrerà i caratteri non già dell'i. bensì quelli dello pseudoermafroditismo maschile.

Infantilismo da difetto recettoriale all'azione ormonale

Vi sono compresi i difetti dell'organogenesi del tratto genitale, che possono condurre nel sesso maschile a difettoso sviluppo del tubercolo genitale con gli aspetti cosiddetti di *micropene* (sviluppo rudimentario dei corpi cavernosi) e di *microscroto*, quest'ultimo solitamente associato con la ritenzione testicolare bilaterale. Nel sesso femminile vi possono essere eccezionali situazioni di *aplasia congenita vaginale*, mentre con una certa frequenza si può osservare i. incompleto per *ipoaplasia delle ghiandole mammarie*. In questi ultimi casi la normalità endocrina è la regola e il difetto di sviluppo è su base malformativa. Amenorrea primaria con variabile grado d'i. genitale si ha in donne con *sindrome di Rokitsanski-Kuster-Hauser*, le quali presentano una serie di malformazioni a carico dei derivati mülleriani, con vagina corta, ristretta e a fondo cieco, utero generalmente rudimentale e bipartito, costituito da strutture simil-muscolari non canalizzate, ovaie e tube normali, normale corredo cromosomico. La sindrome è comunemente attribuita alla mancata fusione dei segmenti cau-

dali dei dotti di Müller con atresia parziale coinvolgente il collo uterino e la vagina.

Vengono classificate fra gli i., più o meno parziali, dipendenti da alterazioni della responsività periferica agli steroidi sessuali, anche altre forme di malattia da aberrazione cromosomica, oltre le classiche sindromi di Turner e di Klinefelter. Tra queste, la *trisomia 21*, o *mongolismo (sindrome di Down)*, per la quale si ipotizzava un tempo una corresponsabilità patogenetica ipogonadica e ipotiroidica. In realtà la crisi puberale in questi malati avviene abbastanza normalmente, sia nei maschi sia nelle femmine, pur essendo seguita da limitato sviluppo dei caratteri sessuali secondari. D'altro canto la possibilità di gravidanza non è esclusa nel mongolismo. A parte la possibilità che coesistano difetti endocrini e anomalie gonosomiche associate (la frequenza della sindrome di Klinefelter sembra ca. 10 volte superiore alla norma nel mongolismo), si pensa che i segni d'i. dipendano direttamente dall'aberrazione citogenetica negli organi bersaglio, che non consente un'adeguata risposta alla sollecitazione ormonale degli steroidi sessuali.

Infine, va ricordato che un fenotipo femminile con segni d'i. è quello osservabile nella *sindrome della femminilizzazione testicolare* (v. MORRIS, SINDROME DI), che costituisce il caso estremo di pseudoermafroditismo maschile. In questi soggetti, nei quali la costituzione gonosomica è costantemente XY, l'insensibilità recettoriale all'azione ormonale è per ragioni geniche così conclamata che lo sviluppo intrauterino e successivo avviene in senso femminile, forse anche esaltato in questa direzione da una particolare azione della secrezione estrogenica testicolare, che è modesta ma non è « contrastata » da alcun effetto androgeno. Ovviamente, questi casi presentano amenorrea primaria, assenza dell'utero e vagina piccola, ristretta, a fondo cieco; l'incapacità d'azione degli androgeni a livello delle strutture bersaglio è anche la causa della mancanza d'ogni sviluppo pilifero sessuale, almeno nelle forme cosiddette « complete » della sindrome.

Cenni di terapia

La terapia dell'i. si identifica con quella degli stati morbosi responsabili del difetto maturativo; essa è volta essenzialmente alla correzione dell'eventuale disturbo endocrino e deve tener conto dei meccanismi patogenetici in causa. Si rinvia, pertanto, alle voci riguardanti le singole affezioni morbose per quanto riguarda i dettagli delle terapie ormonali possibili. È opportuno qui ricordare che, anche nei casi d'ipogonadismo secondario a ipogonadotropinismo, la sola terapia con gonadostimoline risulta spesso inefficace a promuovere un grado soddisfacente di maturazione sessuale ed è necessario ricorrere alla somministrazione degli ormoni gonadici. Ciò avviene con sempre maggiore frequenza quanto più ci si allontana dall'età pubere e, probabilmente, dipende dall'instaurarsi di una refrattarietà alle gonadotropine delle stesse gonadi, rimaste per troppo tempo prive della stimolazione specifica e divenute irrimediabilmente atrofiche. L'eccezione all'orientamento generale di effettuare una terapia con steroidi sessuali anche nelle forme d'ipopituitarismo sembra essere rappresentata — oltre ai casi d'infantilonanismo primitivamente di genesi extraendocrina — dai casi di difetto unitropinico della secrezione gonadostimolinica e, in particolare, dai casi di sindrome di de Morsier-Kallmann, nei quali da più parti sono stati segnalati risultati soddisfacenti proprio con la somministrazione protratta di gonadotropine, che in qualche osservazione ha permesso anche normali gravidanze (Tagatz e coll., 1970).

Bibliografia

- Bergada C., Cleveland W. W. *et al.*, *Acta Endocrinol.*, 1962, 40, 521.
 Biglieri E. G., Harron M. A., Burst N., *J. Clin. Invest.*, 1966, 45, 1946.
 Jost A., *Embryonic Sexual Differentiation (Morphology, Physiology, Abnormalities)*, in Jones J. W., Scott W. W., *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*, 1958, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 15.
 Lipsitt M. B., Davis T. E. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol.*, 1965, 25, 1027.
 Morey J., Erhardt A. A., *Man and Woman, Boy and Girl*, 1972, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, p. 195.
 Patrono V., *Endocrinologia per la clinica*, 1972, 3 ed., Pensiero Scientifico, Roma.
 Rosenthal I. M., *Sexual Infantilism*, in Gardner L. J. ed., *Endocrine and Genetic Diseases of Childhood*, 1969, Saunders, Philadelphia, p. 564.
 Tagatz G., Fialow P. J. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 1970, 282, 1326.

FRANCESCO CERESA E ALBERTO ANGELI

Infantilismo psichico

Il De Sanctis si è occupato per primo, nel 1902, dell'*i. psichico*, un'entità che, negli anni successivi, è stata distinta sempre più da disturbi psicopatologici come l'ebefrenia, il cretinismo, le insufficienze mentali. Il fuoco diagnostico si è venuto così centrando sempre più su un difetto di maturazione degli aspetti emozionali e caratteriali della personalità (incapacità di identificazioni, rapporti oggettuali labili, persistente dipendenza dalle figure parentali, frigidità, impotenza, etc.).

L'*i. psichico* viene riscontrato soprattutto in corso di: a) endocrinopatie, b) neurosi, c) insufficienze mentali. Seguiremo perciò nella trattazione questi tre diversi tipi di *i.*

a) Le forme gravi di *i. psicosessuale* collegate con *endocrinopatie* (v. sopra) sono caratterizzate dalla combinazione di sintomi psichici e sintomi somatici. Non abbiamo mai osservato un alto grado di *i. sessuale* senza una corrispondente alterazione della personalità; il fenomeno opposto (grave *i. psichico* senza alterazioni fisiche) occorre raramente.

Nelle forme leggere la correlazione è tuttavia irregolare. La maggior parte degli *i. psicosessuali* si distribuiscono lungo certi assi famigliari. Nelle famiglie e parentele di pazienti infantili *completi* (forme somatopsichiche) si osservano molte forme *parziali*, caratterizzate cioè dall'emergere della sindrome solo sul versante fisico o su quello psichico, o, infine, anche solo entro certi settori della personalità. Cioè sembrerebbe, dal punto di vista della patologia costituzionale, che l'*i. psichico* dell'individuo somaticamente sviluppato abbia le stesse radici genetiche dell'*i. somatico*.

È da ricordare che *i. persistente* e *pubertà ritardata* appaiono spesso nelle medesime famiglie.

b) Nell'*i. neurotico* il disturbo è essenzialmente psichico. Fra le sue cause specifiche nell'ambito della neurosi notiamo in particolare:

1) la *repressione* della psicosessualità. Essa provoca sempre, in misura maggiore o minore, un certo grado di *i. psichico*, sia perché la psicosessualità repressa si sviluppa in modo insufficiente e si manifesta in sintomi psicopatologici che sostituiscono la maturazione sessuale, sia perché l'io del paziente viene così privato dell'apporto istintuale al suo sviluppo strutturale.

L'*i. neurotico* è contrassegnato dal predominio dei cosiddetti istinti parziali, ossia delle pulsioni pregenitali in luogo dell'integrazione genitale;

2) oltre alla repressione è stata studiata anche la *regressione* psichica come causa di *i. neurotico*, sia nel contesto biografico di figure parentali dominanti (che inibiscono la progressione psichica del bimbo), sia in quello, appa-

rentemente opposto, di figure parentali deboli, inette, labili, che provocano nei figli disturbi di identificazione e sensi di insufficienza;

c) per quel che riguarda le *insufficienze mentali*, non è solo l'*arresto di sviluppo biologico*, ma anche la *reazione dell'ambiente* a questo, che favorisce l'*i. psichico*. Da un canto, certe esperienze necessarie alla maturazione psicobiologica non possono esser fatte, date certe lacune organiche; d'altro canto, atteggiamenti sia protettivi sia di rifiuto da parte della famiglia ostacolano gli apprendimenti e gli sviluppi autonomi della personalità.

Fra i tre diversi tipi di *i.* summenzionati esistono naturalmente *transizioni*. Così, esiste una correlazione statistica fra insufficienza mentale e *i. sessuale*: nelle famiglie di individui infantili e intelligenti si riscontrano infatti lievi forme di insufficienza mentale con una frequenza maggiore che nella popolazione media. Inoltre, certi casi lievi di insufficienza mentale nell'infanzia raggiungono la norma attraverso la terapia psicologica. Tutto ciò lascia supporre che « le cause costituzionali della deficienza mentale possono essere le stesse che nell'*arresto di sviluppo psichico* » (Bleuler).

Un'altra transizione sta nel fatto che l'*i. neurotico* è talora connesso con quello endocrino. Certo, nella maggior parte dei casi neurotici mancano accurate ricerche endocrinologiche. È stato prospettato, ad es., che le emozioni agiscano sulle gonadi e che lo stress psichico possa favorire una deficienza nella produzione delle gonadotropine. Infine, l'*i. dei genitori* può venire trasmesso contemporaneamente sia per via biologica sia attraverso il disturbo del rapporto personale con la prole.

La relazione fra lo psichico e l'organico è visibile anche nella *terapia*: un trattamento endocrinologico può anche, in certi casi, se l'io del paziente non è preparato psicologicamente alla sua crescita, aumentare la tensione conflittuale fra l'insieme delle pulsioni vitali e il complesso delle difese neurotiche. Da qui l'importanza della *psicoterapia*, soprattutto quale offerta graduale di apprendimenti specifici nel rapporto prevalentemente pedagogico con il terapeuta; e ciò anche nel trattamento delle forme soltanto somatiche dell'*i.*

Bibliografia

- Bleuler M., *Endokrinologische Psychiatrie*, 1954, Thieme, Stuttgart.
 Freud S., *Die infantile Genitalorganisation*, in *Gesammelte Schriften*, XIII, 1940, Imago, London.

GAETANO BENEDETTI

INFARTO

f. infarctus. - *i. infarct; infarction.* - *T. Infurkt.* - *s. infarto.*

SOMMARIO

Generalità (col. 1782): *Infarto arterioso.* - *Infarto venoso.* - **Anatomia patologica** (col. 1784). - **Patogenesi** (col. 1785). - **Manifestazioni generali dell'infarto** (col. 1786). - **L'infarto nei diversi organi** (col. 1786).

Generalità

La parola latina *infarctus*, participio passato del verbo *infarcire* (riempire con, insaccare), veniva usata dalla medicina antica per indicare la lesione di un organo caratterizzata da massiccia infiltrazione di sangue. Oggi il termine infarto è usato per indicare una zona localizzata di necrosi ischemica, in un organo o in un tessuto, causata dal blocco del flusso sanguigno in una sezione limitata del circolo.

Gli i. si distinguono in *rossi* e emorragici e *bianchi*, a seconda che la zona di necrosi sia infarcita o meno di sangue fuoruscito dai vasellini capillari. A rigore, il termine i. dovrebbe essere limitato agli i. rossi; ma poiché non vi è una sostanziale differenza dal punto di vista patogenetico fra i. rossi e i. bianchi, esso viene correntemente usato in senso estensivo, per indicare sia gli uni che gli altri.

La fuoruscita di sangue dai capillari e dalle venule postcapillari si verifica più facilmente e più rapidamente negli organi a struttura lassa come il polmone (dove l'i. è di regola rosso), che non negli organi compatti come il cuore o il rene (dove l'i. è bianco).

Gli i. si distinguono anche in *sterili* e *settici*, a seconda dell'assenza o della presenza di infezione batterica nell'area di necrosi.

Il blocco settoriale del circolo che conduce all'i. può esser dovuto al mancato o ridotto flusso di sangue da parte delle arterie (*i. arterioso*), a blocco del deflusso venoso (*i. venoso*), a causa di alterazioni anatomiche della parete dei vasi rispettivamente arteriosi o venosi, oppure, ad arterie e vene integre, a blocco del flusso sanguigno o per ostruzione del lume vasale (da emboli, trombi, etc.) o per compressione sui vasi dall'esterno (tumori, versamenti pleurici e addominali, etc.).

Infarto arterioso

Gli i. arteriosi sono di osservazione più frequente rispetto a quelli venosi ed hanno una fenomenologia più vistosa. La causa più frequente è l'occlusione embolica dell'arteria, ad eccezione dell'i. miocardico. Cause più rare sono rappresentate da: grosse placche ateromatose (*v. ARTERIOSCLEROSI*), processi granulomatosi della media, vasospasmo prolungato. Si può avere i. sia per obliterazione completa dell'arteria che irrorava il tessuto, sia per riduzione del flusso arterioso al di sotto del minimo indispensabile ad assicurare la sopravvivenza del tessuto stesso.

La formazione di un i. dipende da vari fattori e cioè dalla rapidità con cui si instaura l'alterazione del circolo, dall'entità di tale alterazione e dallo stato del circolo collaterale. Il terzo fattore è il più importante, perché se a valle della chiusura (o della stenosi) l'arteria è fornita di rami anastomotici con le arterie vicine, l'i. di regola non si manifesta, essendo la nutrizione del tessuto assicurata dal sangue proveniente dal circolo collaterale. Se invece l'arteria è priva di collateralì, cioè è *terminale*, la sua chiusura abolisce ovviamente l'apporto sanguigno e il tessuto va incontro alla necrosi ischemica.

Va precisato che vi sono arterie terminali in senso anatomico, come sono le arterie di piccolo calibro della corteccia cerebrale e l'arteria centrale della retina, ed arterie terminali funzionali, nelle quali i rami anastomotici esistono ma sono insufficienti per stabilire un circolo collaterale funzionalmente valido. Esempi del secondo tipo sono le arterie coronarie, le arterie cerebrali di calibro maggiore, i rami dell'arteria mesenterica superiore, le arterie interlobulari del rene e le arterie spleniche.

Una situazione particolare si verifica negli organi a doppia circolazione come il polmone e il fegato (*v. sotto*).

Un fattore di tipo non circolatorio che condiziona la formazione e l'estensione di un i. è la diversa resistenza degli organi a un'ischemia di durata limitata, come può essere quella provocata da uno spasmo arterioso. Notoriamente le cellule nervose sono estremamente sensibili all'anossia, mentre la sensibilità del miocardio a un'ischemia di durata limitata dipende, come vedremo, dal suo contenuto in glicogeno.

Negli organi a circolazione arteriosa di tipo terminale, l'i. può mancare quando la chiusura dell'arteria interessa un vaso di piccolo calibro ed avviene lentamente, in modo che un circolo collaterale si possa sviluppare gradualmente attraverso i vasi capillari che collegano la zona di irrorazione dell'arteria colpita col letto capillare delle arteriole vicine. In tal caso i rami anastomotici capillari si dilatano progressivamente, assumendo alla fine aspetto e funzione di arteriole.

Il tipico i. rosso si ha quando la chiusura dell'arteria terminale si verifica in un organo nel quale preesisteva una stasi venosa; in questo caso la brusca caduta della pressione a valle del punto occluso fa sì che il sangue venoso refluisca nella zona determinando prima un'iperemia passiva e successivamente un infarcimento ematico del tessuto, in seguito a diffusa emorragia per diapedesi (*v.*) attraverso i vasellini fortemente permeabilizzati.

Infarto venoso

L'i. venoso si verifica quando il flusso sanguigno refluo in una sezione del circolo è fortemente rallentato o addirittura bloccato in seguito ad ostruzione delle vene corrispondenti. La causa più frequente è la trombosi. L'occlusione venosa provoca inizialmente una forte iperemia passiva che, prolungandosi, determina la necrosi del tessuto. Data la sua patogenesi l'i. venoso è sempre rosso.

Esempi di i. venosi sono quelli della retina dovuti a trombosi delle vene retiniche associata in genere a trombosi del seno cavernoso e gli i. dell'intestino dovuti a trombosi delle vene mesenteriche.

Un caso particolare è quello dei microinfarti venosi che si hanno nell'anemia drepanocitica allo stato omozigote, dove la falcizzazione delle emazie avviene quando il sangue acquista carattere venoso, cioè nel grande circolo già a livello delle piccole vene, con ostruzione di venule e capillari ad opera di accumuli di eritrociti a falce.

Data la sottigliezza delle pareti venose e la bassa pressione del sangue che in esse fluisce, anche la compressione prolungata di un tessuto finisce per provocare stasi venosa e capillare con conseguente necrosi. Le piaghe da decubito hanno una simile patogenesi. Anche ad un'azione meccanica sono dovuti gli i. intestinali conseguenti a torsione del peduncolo vascolare in caso di volvolo, ad invaginazioni, ad ernie strozzate, ad adesioni fibrocicatriziali.

Anatomia patologica

Gli i. hanno in genere una forma grossolanamente conica, con apice verso l'interno in corrispondenza del vaso occluso e base alla superficie dell'organo interessato.

A poche ore dall'occlusione vasale la zona colpita è mal definita e si distingue dal tessuto sano circostante solo per il colore un po' più scuro e per una maggiore consistenza. Quest'ultima è dovuta alla coagulazione del plasma fuoruscito dai capillari, i cui endoteli sono estremamente sensibili all'anossia, divenendo permeabili sia al plasma che agli elementi figurati del sangue. Dopo 12-24 h l'i. appare meglio definito. Le modificazioni di colore sono ben evidenti; negli organi compatti l'i. è più pallido del tessuto normale (*i. bianco*), mentre negli organi a struttura lassa è rosso (*i. rosso*) per via dell'infiltrazione massiva di sangue. Nei giorni successivi l'i. bianco acquista una tonalità giallastra, mentre l'i. rosso rimane immutato; alla periferia l'i. è demarcato da una stretta zona marginale iperemica; la superficie dell'organo colpito è di solito ricoperta, in

corrispondenza dell'i., da un essudato flogistico per lo più fibrinoso.

A livello cellulare la modificazione tipica della morte da anossia è, in tutti gli organi ad esclusione del cervello, la necrosi coagulativa (v. CELLULARE PATOLOGIA), rilevabile istologicamente solo dopo ca. 24 h. La reazione infiammatoria che delimita l'i. ha il significato di una flogosi reattiva del tessuto sano verso la zona necrotica, ormai divenuta un corpo estraneo; inizialmente si tratta di una flogosi acuta, caratterizzata da iperemia, permeabilizzazione degli endoteli dei capillari arteriosi e delle venule postcapillari, richiamo di granulociti neutrofili dapprima e di monociti in seguito. Alla flogosi acuta segue la costituzione di un tessuto connettivo fibrillare ricco di capillari neoformati, simile nella genesi e nella struttura al tessuto di granulazione (v. GRANULAZIONE, TESSUTO DI), il quale avanzando dalla periferia dell'i. verso il centro colma la zona necrotica. In seguito questo tessuto subisce un'evoluzione cicatriziale. Negli organi compatti la formazione di una cicatrice, talvolta ialinizzata, contenente pigmento emosiderinico, qualche volta parzialmente calcificata, rappresenta l'esito definitivo dell'i. pregresso.

Se l'i. è molto grande possono essere necessari parecchi mesi prima che il processo riparativo della zona interessata sia completo.

Negli i. settici tutta la zona necrotica è trasformata in un ascesso, attorno al quale si ha una più intensa reazione flogistica. L'esito finale è sempre la cicatrizzazione.

Nel S.N.C. la necrosi ischemica è una necrosi colliquativa (si parla anche di *rammollimento ischemico*), entro la quale migrano macrofagi derivati dai monociti del sangue e cellule gliali, ma non granulociti, a meno che il processo non abbia interessato anche le meningi. Come esito si può avere un tessuto neoformato costituito da cellule della glia, oppure una formazione cistica rivestita da tessuto gliale (cisti malacica).

L'i. nel cervello è per lo più bianco, ma può anche essere emorragico (*rammollimento rosso*; v. anche: ENCEFALOPATIE VASCOLARI).

Patogenesi

La necrosi ischemica che si verifica in seguito ad arresto del flusso sanguigno nel microcircolo, indipendentemente dalla causa responsabile dell'arresto, è dovuta alla cessazione della respirazione cellulare, cioè a morte da carenza di energia, considerato che nei tessuti normali la produzione di energia, cioè la sintesi di ATP, dipende dal corretto funzionamento del ciclo ossidativo terminale associato al trasferimento di protoni e di elettroni lungo la catena respiratoria: processi che ovviamente diventano impossibili in mancanza di ossigeno. L'anossia acuta ha come conseguenza immediata l'arresto dei meccanismi di pompa dai quali dipende l'integrità delle membrane cellulari e quindi delle stesse cellule. Si ha di conseguenza una disgregazione della struttura organellare delle cellule con liberazione di enzimi idrolitici che provocano un fenomeno di autodigestione cellulare (v. AUTOLISI).

Come già detto, la necrosi del tessuto infartuato ha il carattere della necrosi da coagulazione. Dalle cellule morte si liberano enzimi capaci di attivare il fattore XII della coagulazione e il complemento (v.) con la liberazione dei fattori C3a e C5a, cioè di sostanze che, attraverso una concatenazione di reazioni, danno luogo a mediatori chimici dell'infiammazione (v. INFIAMMAZIONE), responsabili della reazione flogistica che si sviluppa alla periferia dell'i. (v. sopra).

Manifestazioni generali dell'infarto

Consistono in febbre, leucocitosi neutrofila e aumento della VES. La febbre dipende dalla liberazione del pirogeno endogeno contenuto nei granulociti. La leucocitosi neutrofila è in relazione con l'accumulo di granulociti neutrofili attorno alla zona infartuata ed è interpretata come l'attenuazione di un *feedback* negativo esercitato tramite un calone granulocitico (v. CALONI) capace di reprimere l'espansione clonale delle cellule granuloblastiche del midollo; in altri termini la fuoriuscita di granulociti dal circolo in seguito alla loro diapedesi verso il tessuto infiammato fa aumentare in maniera automatica la produzione di granulociti da parte del midollo.

Notoriamente gli enzimi che si liberano dalla distruzione cellulare passano in circolo, rappresentando un segno diagnostico di notevole utilità.

L'infarto nei diversi organi

La genesi, il tipo e l'evoluzione dell'i. possono presentare aspetti peculiari a seconda dell'organo colpito.

Cuore. - L'i. del miocardio è relativamente frequente dopo i 40 anni, con un'incidenza massima nell'età compresa fra i 50 e i 60 anni e netta prevalenza per il sesso maschile.

Questo argomento è trattato estesamente nella voce INFARTO MIocardico, alla quale si rinvia. In questa sede si vuole solo richiamare l'attenzione del lettore sul fatto che il cuore può continuare a pulsare per diversi min in stato di anossia. Se si misura la liberazione di energia del cuore anossico in funzione del tempo, si osserva che essa è inizialmente dello stesso ordine di grandezza (ca. 100 cal/kg/min) di quella liberata dal cuore in presenza di ossigeno, e che poi diminuisce progressivamente fino a 14 cal/kg/min, valore al quale corrisponde l'arresto del cuore. L'energia ricavata dal cuore anossico deriva sia dalla scissione degli esteri fosforici (ATP e fosfocreatina) sintetizzati nella fase aerobia precedente, sia in maniera prevalente dall'attivazione della glicolisi. Quindi la temporanea sopravvivenza del cuore in anossia dipende dall'elevato contenuto in glicogeno del miocardio (ca. 6,8 g/kg), assai superiore a quello dei muscoli scheletrici. Si può comprendere di conseguenza in seguito a quale meccanismo si possano avere i. del miocardio senza occlusione meccanica dell'arteria afferente. Basta infatti che uno spasmo coronarico prolungato si verifichi in un cuore impoverito precedentemente di glicogeno da precedenti scariche di adrenalina, perché un fenomeno di compenso energetico via glicolisi non sia possibile che per un tempo troppo breve, e porti fatalmente alla morte del tessuto miocardico. I. del miocardio sono stati osservati in cuori con arterie coronarie normali, quando il flusso sanguigno era drasticamente ridotto da fortissima tachicardia o da shock.

Polmone. - Gli i. del polmone si verificano in seguito a chiusura, dovuta generalmente a un embolo proveniente da una tromboflebite degli arti, di un ramo dell'arteria polmonare, purché tale chiusura si verifichi in un soggetto con insufficienza cardiaca. Difatti nei soggetti normali la chiusura di un ramo anche grande dell'arteria polmonare non è seguita da i. in quanto la nutrizione del tessuto polmonare è assicurata dal sangue proveniente dalle arterie bronchiali. L'i. si verifica invece quando esiste un'insufficienza ventricolare sinistra, oppure un ridotto riempimento del ventricolo sinistro provocato da stenosi mitralica, perché in queste condizioni diminuisce la pressione sanguigna nelle arterie bronchiali mentre si ha congestione venosa polmonare. In una si-

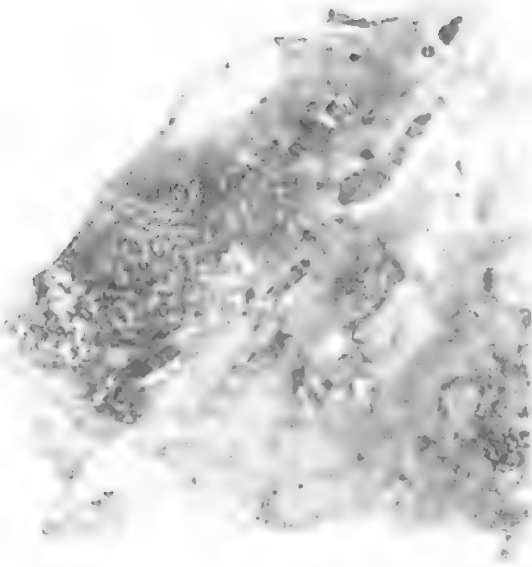


Fig. 1. Sezione di lobo polmonare con esteso i, emorragico. Quasi nel centro della sezione decorrono, dall'alto in basso e da destra verso sinistra, grossi vasi arteriosi ampiamente trombizzati. Il parenchima circostante è fortemente infiltrato di sangue. Intorno alle zone infarctate si notano una reazione cellulare del parenchima e un processo alveolare circostante (zona di maggior compattezza non acrata del parenchima). La parte in alto della sezione corrisponde alle zone ilari del polmone. (Preparato Christeller).

tuazione del genere, se un ramo dell'arteria polmonare viene chiuso da un embolo, il sangue refluisce dalle vene nella zona corrispondente, vi ristagna e blocca il flusso del sangue dalle arterie bronchiali.

Una simile patogenesi dell'i. polmonare è stata confermata sperimentalmente; difatti non si riesce a produrre un i. polmonare introducendo nell'arteria polmonare corpi solidi che fungono da emboli, ma a valle dell'arteriola occlusa si osserva una zona ischemica che successivamente diviene iperemica ed edematosa per riassumere dopo poco tempo l'aspetto del polmone normale. L'i. si verifica invece se contemporaneamente si provoca stasi nel sistema delle vene polmonari.

Data l'origine prevalentemente embolica dell'i. polmonare, se l'embolo proviene da una tromboflebite della vena di un arto vi è la possibilità che tale embolo sia settico e che l'i. si trasformi in ascesso. L'i. polmonare è sempre un i. rosso e il sangue che si raccoglie negli alveoli può essere in parte espettorato (fig. 1).

Fegato. — In un altro organo a doppia circolazione sanguigna come il fegato l'i., peraltro assai raro, si ha unicamente in seguito ad occlusione dell'arteria epatica; infatti la tensione di ossigeno nel sangue portale è troppo bassa perché l'occlusione della vena porta, ad arteria epatica integra, possa abbassare sensibilmente la tensione di ossigeno nei sinusoidi epatici. I. epatici multipli si possono avere in seguito a focolai di poliarterite nodosa dell'arteria epatica. Gli i. epatici sono sempre bianchi.

Intestino. — Dell'i. intestinale, che può essere sia di origine arteriosa che venosa, si è già detto precedentemente. Occorre tuttavia aggiungere che l'i. intestinale è particolarmente pericoloso, perché l'intestino necrosato va rapidamente incontro a gangrena in seguito all'invasione dell'area infartuata da parte della flora batterica

intestinale, seguita da perforazione intestinale e peritonite generalizzata.

Milza. — L'i. splenico è provocato generalmente da emboli che si distaccano da trombi situati all'interno delle cavità cardiache e che vanno ad occludere un ramo dell'arteria splenica. I. splenici si possono avere anche nel corso di leucosi mieloidi croniche per occlusione autoctona di vasellini della milza, che in questa malattia è enormemente aumentata di volume. L'i. splenico è di tipo coagulativo, e all'esame dell'organo *in toto* si presenta come un'area rotondeggiante, rilevata, di colore più chiaro di quello dell'organo normale circostante (fig. 2). Alla sezione l'i. presenta la caratteristica forma a cuneo con la base rivolta verso la superficie della milza. La perisplenite che si manifesta in corrispondenza della base dell'i. provoca in genere forti dolori all'ipocondrio sinistro. Esito dei vecchi i. splenici è una massa cicatriziale. Ovviamente se l'embolo che giunge alla milza è settico, l'i. diviene la sede di una flogosi di tipo purulento.

Rene. — L'i. renale di più comune osservazione, dovuto ad occlusione delle arterie interlobulari, è localizzato nella parte corticale dell'organo, mentre quello provocato da occlusione delle arterie arciformi si può estendere anche alla midollare. Entrambi hanno il carattere degli i. bianchi a evoluzione cicatriziale. Un i. renale pregresso si può riconoscere all'esame del rene per la presenza di un avvallamento biancastro sulla superficie dell'organo. In sezione tali i. hanno la caratteristica forma grossolanamente conica con base rivolta verso l'esterno. Gli i. provocati da emboli distaccatisi da formazioni trombotiche intracardiache o da materiale ateromatoso presente sulla superficie dell'aorta colpiscono di preferenza il rene sinistro, perché l'angolo acuto aperto verso il basso, col quale l'arteria renale sinistra si distacca dall'aorta, rende più probabile il passaggio di un embolo di quanto non accada a destra, dove l'angolo corrispondente è retto. Invece gli i. dovuti a trombosi autoctone, prevalentemente da aterosclerosi e da panarterite nodosa, colpiscono con ugual frequenza i due reni. Più rari gli i. venosi rossi dovuti a chiusura di un ramo della vena renale, sia da trombi neoplastici sia da processi tromboflebitici di natura infettiva; oscura la patogenesi degli i. venosi che si osservano nei lattanti iponutriti e disidratati. Anche la necrosi corticale bilaterale del rene, che si può osservare durante malattie infettive varie,

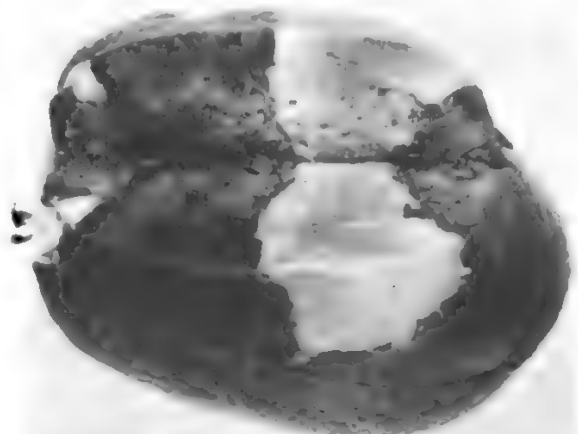


Fig. 2. I. della milza. (Collez. Ist. Anat. Patol. Università di Roma).

nelle gravi ustioni, in alcune intossicazioni ■ assai di frequente nelle gravide in cui si sia verificato il distacco di placenta, si deve considerare come un processo infartuale che si verifica come conseguenza di uno spasmo arteriolare protratto.

Sperimentalmente una necrosi corticale bilaterale si può osservare nel fenomeno generalizzato di Sanarelli-Shwartzman.

Non si devono confondere con gli i. veri e propri i cosiddetti i. di acido urico, costituiti da deposizioni di urato d'ammonio nelle papille della midollare del rene, i quali si possono osservare nel rene dei neonati ed eccezionalmente in quelli dei bambini di pochi anni.

Cervello. - Delle caratteristiche della necrosi ischemica e della sua evoluzione nell'i. cerebrale si è già detto succintamente (v. sopra). Le cause più frequenti dell'i. cerebrale sono la trombosi, che prende origine da una placca ateromatosa di un'arteria, oppure la chiusura di un'arteria da parte di un embolo generalmente di provenienza cardiaca. Se il blocco del flusso sanguigno non avviene bruscamente, l'i. può non formarsi, perché il tessuto a valle della sezione arteriosa, che si sta progressivamente occludendo, può ricevere un apporto sanguigno sufficiente dai rami anastomotici delle arterie vicine. A questo proposito è fondamentale lo stato dell'eptagono del Willis, che consente un compenso circolatorio fra i distretti della carotide interna e della vertebrale, nonché l'esistenza di una pressione sanguigna adeguata alla richiesta del tessuto nervoso. Di conseguenza una caduta pressoria in seguito a insufficienza cardiaca può favorire l'insorgenza di un i. cerebrale. Questo può avere il carattere di una necrosi ischemica totale, ma dato che i pirenofori dei neuroni sono molto più vulnerabili alla carenza di ossigeno di quanto non lo siano le cellule gliali, può accadere che si abbia un i. per così dire parcellare, cioè che un'ipossia non troppo pronunciata porti alla morte dei neuroni e lasci integre le cellule della glia. Questi i. sono i responsabili delle aree di atrofia cerebrale che si osservano nell'età avanzata, mentre gli i. veri e propri provocano focolai di rammollimento cerebrale.

Ugualmente più resistenti all'ischemia, rispetto ai neuroni, sono i nervi periferici e i fasci nervosi all'interno del S.N.C., per cui può verificarsi che una lesione del midollo cervicale, distruggendone i motoneuroni e risparmiando i fasci nervosi che lo attraversano, determini paralisi solamente dei muscoli dell'arto superiore.

La trombosi dei seni venosi può dare i. emorragici.

Arto inferiore. - Va ricordato infine che la chiusura delle grosse o piccole arterie dell'arto inferiore provoca la morte dei tessuti molli con modalità che sono evidentemente identiche a quelle degli i. degli organi, tanto che alcuni parlano di i. degli arti. Anche in questo caso mediatori chimici della flogosi si liberano dal tessuto morto, provocando un'inflammatione del tessuto sano contiguo alla zona infartuata (cosiddetta inflammatione demaricante), mentre il tessuto necrotico, per essere a diretto contatto con l'ambiente esterno, può mummificarsi in seguito a disidratazione (cosiddetta gangrena secca) o andare incontro a putrefazione in seguito a invasione di microrganismi saprofiti (cosiddetta gangrena umida).

Bibliografia

- Ascenzi A., Mottura G., *Trattato di Anatomia Patologica*, 1976, UTET, Torino.
Robbins S. L., *Pathologic Basis of Disease*, 1974, Saunders, Philadelphia.
Walter J. B., Israel M. S., *Patologia Generale*, 1977, EMSI, Roma.

ENRICO CIARANFI

INFARTO MIOCARDICO

F. infarctus du myocarde. - *1. myocardial infarction.* - *T. Herzhinfarkt.* - *s. infarto de miocardio.*

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1790). - **Fattori etiopatogenetici generali** (col. 1790). - **Fisiopatologia** (col. 1793): *Aspetti sperimentali.* - *Aspetti clinici.* - **Anatomia patologica** (col. 1798). **Manifestazioni cliniche** (col. 1800). - **Diagnosi di laboratorio** (col. 1802): *Diagnosi elettrocardiografica e localizzazione dell'infarto.* - *Alterazioni degli enzimi sierici.* - *Reperti radiologici.* - *Studio incurrente della funzione cardiaca.* - *Reperti emodinamici.* - **Terapia dell'infarto miocardico e delle sue complicazioni** (col. 1819): *Fase precoce dell'infarto.* - *Infarto non complicato.* - *Aritmie ventricolari.* - *Tachicardie sopraventricolari.* - *Bradiaritmie e blocco cardiaco.* - *Pericardite, estensione dell'infarto e sindrome postinfartuale.* - *Insufficienza cardiaca congestizia.* - *Shock cardiogeno.* - *Disfunzione e rottura dei muscoli papillari.* - *Rottura del setto interventricolare.* - *Rottura del cuore e falso aneurisma.* - **Prognosi** (col. 1828). - **Riabilitazione del paziente infartuato** (col. 1831).

Definizione e generalità

Viene definita infarto [i.] miocardico acuto una necrosi della parete miocardica prodotta da una riduzione del flusso ematico (ischemia) in un distretto coronarico, riduzione che a sua volta spesso dipende dall'occlusione di un'arteria coronaria o di un suo ramo. Le alterazioni necrotiche del miocardio, tuttavia, non sempre possono essere documentate istologicamente, in quanto l'ischemia può essere causa di morte improvvisa, attraverso l'induzione di gravi disturbi elettrofisiologici, prima ancora che si rendano evidenti alterazioni strutturali di rilievo.

L'i. acuto del miocardio è una delle principali cause di morte dell'adulto. La sua incidenza varia a seconda delle regioni ed è massima nei paesi industrializzati dell'occidente, dove, secondo i dati dell'OMS, le coronaropatie sono responsabili di ca. 1/3 delle morti dei soggetti di sesso maschile di età compresa tra i 45 e i 54 anni (Oliver, 1969). Non si può peraltro escludere che la notevole frequenza della malattia in questi paesi sia da mettere fondamentalmente in rapporto con l'invecchiamento della popolazione.

L'istituzione delle unità di terapia intensiva coronarica (v. CARDIOTERAPIA INTENSIVA) ha diminuito la mortalità ospedaliera per i. acuto del miocardio, specialmente per quanto riguarda i decessi dovuti alle aritmie. Tuttavia tali strutture hanno influito scarsamente sulla mortalità generale della malattia, dal momento che più del 60% delle morti dovute ad i. acuto del miocardio si verificano precocemente, prima del ricovero in ospedale (Gordon e Kannel, 1971). Attualmente, nei soggetti ospedalizzati per i. miocardico acuto, le principali cause di morte sono rappresentate dall'insufficienza cardiocircolatoria e dallo shock cardiogeno.

I costi sociali ed economici della morbidità e della mortalità per i. acuto del miocardio nella popolazione produttiva rappresentano attualmente un problema di dimensioni molto notevoli.

Fattori etiopatogenetici generali

Gli eventi scatenanti che possono immediatamente precedere l'insorgenza dell'i. acuto del miocardio non sono tuttora ben conosciuti. Sembra accertato che in una percentuale notevole di pazienti si verifichino, durante le ultime settimane prima dell'i., sintomi « prodromici » (v. sotto) tali da richiedere a volte un intervento medico

(Solomon *et al.*, 1969). Comunque non appare ancora sufficientemente chiarito il ruolo patogenetico svolto da possibili fattori precipitanti come i *traumi emotivi* e gli *sforzi fisici*, né il significato da attribuire a quelle modificazioni della sintomatologia che in un soggetto sofferente di *angina pectoris* possono preludere all'insorgenza di un i. miocardico.

È al contrario ben noto che in molti casi di morte improvvisa si può riscontrare la presenza di un'*arteriopatia coronarica*. È stato calcolato che nei pazienti con cardiopatia coronarica accertata (pregresso i. miocardico, *angina pectoris* [v. CORONARICA INSUFFICIENZA]) il rischio medio di morte è del 4-5% all'anno. Il fattore di maggiore importanza nel condizionare la prognosi è forse costituito, in questi soggetti, dall'entità delle lesioni coronariche documentabili per mezzo della coronarografia (Reeves *et al.*, 1974).

Tra i fattori predisponenti all'i. del miocardio una fondamentale importanza rivestono tutte le condizioni capaci di favorire l'*aterosclerosi* delle coronarie, che in questa sede saranno discusse solo brevemente (v. anche: ARTERIOSCLEROSI). Il fattore di rischio principale, a questo riguardo, è costituito dalla concentrazione del *colesterolo* nel siero (Epstein, 1973; Kannel, 1964). Sembra infatti accertato che un aumento anche modesto della colesterolemia (250-350 mg/100 ml) sia in grado di predisporre alla malattia coronarica (Kannel *et al.*, 1971 a), e che nella popolazione generale la concentrazione ematica del colesterolo sia direttamente proporzionale all'incidenza dell'*aterosclerosi* (Keys *et al.*, 1958). Questa correlazione non appare esclusivamente imputabile a fattori genetici; infatti individui appartenenti a un gruppo etnico con bassi livelli di colesterolo sierico, qualora emigrino in paesi dove il consumo di esteri di colesterolo è alto, presentano un'incremento della colesterolemia e quindi una maggiore predisposizione alla cardiopatia coronarica (Levi e Ungar, 1967). A parità di livelli sierici di colesterolo, non sembrano esistere differenze nella mortalità per quest'ultima condizione morbosa tra popolazioni urbane e popolazioni rurali, nonostante le diverse abitudini di vita (Fidanza *et al.*, 1970). Meno chiaro è il rapporto tra malattia coronarica e aumento dei soli trigliceridi ematici; taluni AA., anzi, affermano che un'elevata trigliceridemia non può determinare da sola un aumento dell'incidenza della cardiopatia coronarica (Wilhelmsen *et al.*, 1973). È noto comunque che quadri lipidemici differenti possono essere l'espressione di un unico gene autosomico dominante. In una ricerca condotta su 2520 soggetti, parenti e coniugi di 176 pazienti con pregresso i. del miocardio, è stato ad es. riscontrato che il tipo più comune di iperlipemia è costituito da una forma familiare combinata, con aumento del colesterolo, dei trigliceridi o di entrambi.

Recentemente, sulla base di osservazioni condotte in diverse popolazioni, è stata riscontrata l'esistenza di una relazione inversa tra i livelli plasmatici delle lipoproteine ad alta densità (HDL) e la frequenza della malattia coronarica. I pazienti coronaropatici hanno cioè valori plasmatici di colesterolo veicolato dalle HDL inferiori a quelli dei soggetti normali di controllo (Castelli *et al.*, 1977; Miller *et al.*, 1973). La differenza tra i due gruppi, infatti, per quanto piccola (pari in media a 4 mg/100 ml), appare statisticamente significativa. Questa correlazione inversa tra valori plasmatici di colesterolo legato alle HDL e frequenza delle coronaropatie sussiste indipendentemente dai livelli di colesterolo e trigliceridi veicolati dalle lipoproteine a bassa densità (LDL) (Castelli *et al.*, 1977), cosicché si è formulata l'ipotesi che le HDL

esercitino un'azione protettiva nei confronti della cardiopatia ischemica. Esse potrebbero esplicare questo effetto inibendo la captazione delle LDL da parte delle cellule della parete arteriosa (Carew *et al.*, 1976), oppure favorendo il trasporto del colesterolo dalle stesse cellule al fegato e facilitandone così l'escrezione (Miller e Miller, 1975).

L'incidenza della cardiopatia coronarica è più alta nei soggetti di sesso maschile e aumenta rapidamente con l'età (Kannel *et al.*, 1961).

È generalmente ammesso che un aumento persistente della *pressione arteriosa diastolica* predispone all'*aterosclerosi* coronarica e quindi aumenta il rischio di i. acuto del miocardio, la cui insorgenza, del resto, sembra anche facilitata dall'aumento della *pressione sistolica* (Kannel *et al.*, 1971 b).

Anche il *diabete* predispone ad una comparsa precoce della cardiopatia.

È del tutto ampiamente dimostrato che nei *soggetti fumatori* è maggiore il rischio di sviluppare una cardiopatia coronarica e quindi un i. del miocardio (Doyle *et al.*, 1964; Kannel, 1964). Questa osservazione, effettuata dapprima solo in individui di sesso maschile, si è dimostrata in seguito valida anche per le donne. È stato ad es. calcolato che le donne di età inferiore a 50 anni che fumino 35 o più sigarette al giorno presentano un rischio di i. miocardico 20 volte superiore a quello delle non fumatrici (Slone *et al.*, 1978). Gli effetti dannosi del fumo sono stati attribuiti a tutta una serie di sostanze contenute nel tabacco, compresa la nicotina. Le conseguenze anche di basse concentrazioni ematiche di nicotina sono complesse, ma sembra verosimile che questa sostanza induca una liberazione di catecolamine e stimoli direttamente la muscolatura liscia, con conseguente aumento della frequenza cardiaca, delle resistenze vascolari sistemiche e quindi delle richieste di ossigeno del miocardio (Oram, 1968). Inoltre è stato dimostrato che il fumo di sigaretta può comportare *in vivo* un aumento transitorio nel plasma degli acidi grassi liberi, e aumentare *in vitro* l'aggregazione piastrinica (Levine, 1973).

Tali alterazioni, in soggetti predisposti, potrebbero favorire l'*aterogenesi* e quindi l'i. acuto del miocardio.

In assenza dei suddetti fattori di rischio, la probabilità che un individuo di sesso maschile vivente negli U.S.A. subisca un i. del miocardio prima dei 65 anni di età è minore del 5%; se uno solo dei fattori è presente, il rischio è raddoppiato, se sono presenti due fattori esso risulta all'incirca quadruplicato.

Altri fattori che possono predisporre allo sviluppo di una coronaropatia sono l'*obesità*, l'*inattività fisica*, la «frustrazione esistenziale» (Liljefors e Rahe, 1970). È stato sostenuto che i soggetti con personalità cosiddetta *coronary-prone* (Rosenman *et al.*, 1964), tendenzialmente molto combattivi e ansiosi, presumibilmente in conseguenza dello stress della vita quotidiana, sono particolarmente predisposti alla cardiopatia coronarica. Su questo argomento tuttavia i pareri sono ancora controversi.

Sono stati osservati casi di i. del miocardio in individui d'età giovanile affetti da morbo di Hodgkin e sottoposti, a scopo terapeutico, a irradiazione massiva del mediastino (Rodgers, 1976). Si può pertanto ritenere che le lesioni da *radiazioni ionizzanti* costituiscano un fattore capace di facilitare l'insorgenza di una malattia coronarica precoce.

Anche l'uso di farmaci *contraccettivi orali* sembra costituire un importante fattore predisponente nei confronti

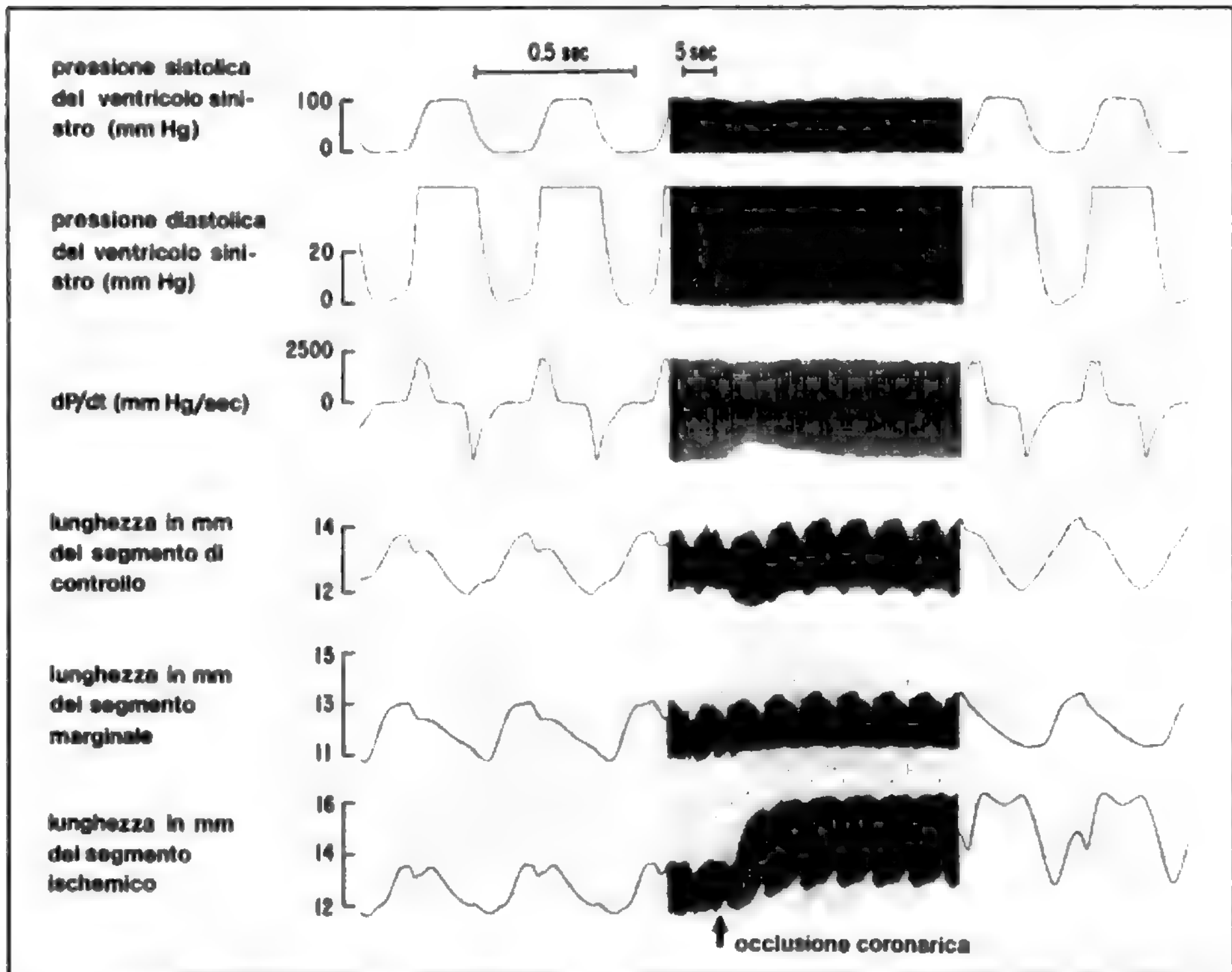


Fig. 1. Registrazione simultanea, durante l'occlusione di una coronaria, della pressione intraventricolare sinistra, della sua derivata rispetto al tempo (dp/dt) e della lunghezza di tre segmenti miocardici situati in regione subendocardica. I tre tracciati posti in basso nella figura si riferiscono rispettivamente a una zona miocardica indenne (segmento di controllo), a una zona marginale rispetto all'area ischemica (segmento marginale) e a una zona situata nel centro di questa area (segmento ischemico). Prima dell'occlusione (freccia) tutti e tre i segmenti si accorciano normalmente. Dopo l'occlusione si verificano rapidamente spiccate alterazioni della dinamica del segmento ischemico, il quale subisce una distensione olosistolica, appunto caratteristica dell'ischemia grave. Il segmento di controllo mostra inizialmente un aumento del grado di accorciamento e, successivamente, anche un aumento della lunghezza telediastolica. Nella zona marginale si osserva invece un'ipocinesia, cioè una diminuzione dell'entità dell'accorciamento sistolico delle fibre. (Per gentile concessione di Thérout et al., *Circ. Res.*, 1974, 35, 896).

dell'i. miocardico (Mann e Inman, 1975; Mann *et al.*, 1976; Engel *et al.*, 1977). A differenza tuttavia di quanto si verifica per altri potenziali rischi del trattamento anticoncezionale, come i fenomeni apoplettici e la malattia tromboembolica, l'i. acuto del miocardio, in donne sane in età feconda che si sottopongono alla contraccezione orale, si verifica quasi esclusivamente nei soggetti dediti al fumo (Ory, 1977; Jick, 1978). L'associazione tra fumo di sigaretta e uso di preparati anticoncezionali dovrebbe essere pertanto evitata (Ory, 1977).

Fisiopatologia

Aspetti sperimentali

L'occlusione acuta sperimentale di un'arteria coronaria provoca un'immediata sospensione dell'attività contrattile nella zona del miocardio irrorata dal vaso ostruito; nella stessa zona si sviluppa durante la sistole cardiaca un abnorme rigonfiamento (Tennant e Wiggers, 1935). Recentemente, la risposta all'occlusione coronarica acuta è stata studiata, in cani

non anestetizzati, valutando la funzione della regione miocardica interessata mediante coppie di cristalli ultrasonici miniaturizzati, collocati nella regione subendocardica del ventricolo sinistro in tre posizioni: 1) al centro della zona ischemica; 2) nella zona marginale immediatamente adiacente alla regione ischemica; 3) in una regione normale distante (Thérout *et al.*, 1974) (fig. 1).

Dopo l'occlusione di un'arteria coronaria nella zona ischemica *centrale*, si osservano, in sostituzione della normale contrazione, entro 30 sec, una distensione olosistolica (discinesia) e un aumento di lunghezza del segmento colpito. Anche la lunghezza delle fibre della zona *marginale*, alla fine della diastole, è aumentata, con riduzione dell'entità e della velocità della contrazione (ipocinesia); tutto ciò dimostra una depressione della funzionalità contrattile anche nella zona adiacente a quella ischemica (fig. 1). Nella zona *distante* normale si osservano un aumento della lunghezza telediastolica delle fibre muscolari e un incremento della loro risposta contrattile, espressione di un meccanismo di compenso secondo la legge di Frank-Starling (Thérout *et al.*, 1974). Prolungando l'osservazione dei cani non anestetizzati per diverse settimane,

si rileva che nelle regioni colpite, la progressiva perdita di tessuto miocardico è accompagnata dalla formazione di tessuto cicatriziale; a questo fenomeno conseguono una proporzionale diminuzione della risposta contrattile regionale e un aumento della resistenza del ventricolo sinistro alla dilatazione diastolica.

Il deterioramento della funzione della zona di miocardio leso precede di poco l'evidenziarsi, nel tracciato elettrocardiografico, del sopraslivellamento del tratto ST. Entro pochi min, un'ischemia grave e continua provoca produzione di lattato, deplezione di glicogeno e perdita di K^+ dalla fibra miocardica. Si è ipotizzato che la rapida perdita iniziale della funzione contrattile del muscolo cardiaco ischemico sia correlata all'acidosi intracellulare e alla sostituzione dello ione idrogeno allo ione calcio, il quale, in condizioni normali, è legato alla troponina, sede dei recettori del calcio che controllano l'interazione tra actina e miosina. È stato dimostrato sperimentalmente che, nella fase precoce dell'ischemia acuta, la ritardata conduzione nel muscolo ischemico con dispersione dei tempi di recupero elettrico, come pure le alterazioni regionali del potenziale di membrana a riposo, possono predisporre, con il meccanismo del rientro, a tachiaritmie ventricolari e anche a fibrillazione ventricolare.

Sono stati compiuti numerosi tentativi di modificare l'estensione dell'i. conseguente all'occlusione sperimentale di una coronaria, basandosi sull'ipotesi che una rilevante zona miocardica confinante con l'area infartuata (Cox *et al.*, 1968), sarebbe solo parzialmente lesa dall'ischemia e potrebbe quindi essere recuperata. È infatti logico presumere che il recupero di quantità significative di tessuto miocardico dopo i. acuto possa ridurre l'incidenza di alcune complicazioni della malattia, come ad es. lo shock e l'insufficienza cardiaca cronica (Maroko *et al.*, 1971). Si è potuto così constatare che le condizioni che provocano incremento del consumo di ossigeno del miocardio (come ad es. l'uso di isoproterenolo, digitale, glucagone, tosilato di bretilio e la tachicardia atriale artificiale) accentuano la gravità e l'estensione del danno miocardico nel cuore non insufficiente. Al contrario la somministrazione di farmaci β -bloccanti (ad es. propranololo e practololo), che diminuiscono il consumo di O_2 del cuore, riduce l'estensione delle lesioni ischemiche. Sebbene la digitale aumenti il danno miocardico nel cuore non insufficiente, in caso di insufficienza cardiaca il danno ischemico viene invece ridotto dalla somministrazione di questo farmaco (Watanabe *et al.*, 1972). Altri numerosi trattamenti terapeutici sono stati ritenuti in grado di esplicare favorevoli effetti sul decorso dell'i. miocardico sperimentale, tra i quali l'associazione glicosio-insulina-potassio (Wildenthal *et al.*, 1973), la ialuronidasi (Maroko *et al.*, 1972 a), l'idrocortisone (Libby *et al.*, 1973 b) e la ricanalizzazione dell'arteria coronaria entro 3 h dall'occlusione acuta (Ginks *et al.*, 1973). Usando la tecnica ultrasonica sopra descritta per valutare la funzione distrettuale del miocardio, si è dimostrato che il propranololo migliora la funzione del muscolo cardiaco nelle zone di confine, malgrado deprima quella delle regioni normali (Theroux *et al.*, 1974).

Il funzionamento dei circoli collaterali nel cuore normale, durante i primi stadi di un i. acuto del miocardio, non è stato ancora perfettamente chiarito (Bloor, 1974). Tuttavia un precedente incremento della circolazione collaterale, quale ad es. si osserva in seguito ad una lenta costrizione dell'arteria coronaria circonflssa praticata sperimentalmente nel cane o come conseguenza di un'arteriosclerosi coronarica evolutiva, ha senza dubbio importanza nel determinare la suscettibilità del miocardio alla fibrillazione ventricolare (Garza *et al.*, 1974).

Aspetti clinici

Le gravi bradi- e tachiaritmie e i casi di morte improvvisa si verificano nell'uomo per lo più entro 1 h dall'occlusione coronarica acuta; le bradiaritmie, compresa la bradicardia sinusale, sono particolarmente frequenti negli i. inferiori del miocardio (Pantridge *et al.*, 1975). Il meccanismo della fibrillazione ventricolare nell'uomo è ancora poco studiato; tuttavia si è ipotizzato che sia un'iperattività simpatica sia un ipertono vagale possano svolgere in proposito un ruolo importante, in quanto

TAB. I. RAPPORTI TRA ASPETTI FISIOPATOLOGICI E INTERVENTI TERAPEUTICI NELL'INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO

Variebi fisiologiche	Implicazioni terapeutiche
Precarico	a) Il mantenimento di un'elevata pressione telediastolica nel ventricolo sinistro può essere necessario per sostenere la portata cardiaca. b) Il mantenimento a livelli ottimali della funzione atriale di sostegno permette di raggiungere un'alta pressione telediastolica ventricolare anche in caso di bassi valori medi della pressione atriale sinistra.
Postcarico	a) Un'elevata pressione sistolica nel ventricolo sinistro e nell'aorta tende a deprimere la portata cardiaca e ad aumentare il consumo di O_2 del miocardio. b) La riduzione della pressione sistolica aortica (postcarico) può far aumentare una portata cardiaca bassa e ridurre una pressione atriale sinistra elevata. c) È necessaria una pressione diastolica normale (> 60 mmHg) per mantenere un'adeguata perfusione delle arterie coronarie.
Attività inotropa	a) L'acidosi, l'ipossia e alcuni farmaci antiaritmici deprimono l'attività inotropa. b) Farmaci ad azione inotropopositiva migliorano le prestazioni cardiache, ma se sono somministrati in dosi eccessive possono far aumentare il consumo di O_2 del miocardio e provocare un'estensione della zona infartuata.
Frequenza cardiaca	a) Un certo aumento della frequenza può contribuire a mantenere adeguata la portata cardiaca, ma un'eccessiva tachicardia può aumentare il consumo di O_2 del miocardio ed estendere la zona infartuata. b) La bradicardia può causare una diminuzione della portata cardiaca e della pressione arteriosa.

entrambe le condizioni sono capaci di causare modificazioni dei tempi di recupero elettrico (Han, 1969).

Le risposte del ventricolo sinistro e della circolazione coronarica in corso di i. acuto del miocardio, e le implicazioni terapeutiche che ne derivano, possono essere esaminate correttamente tenendo conto dei principali parametri che influenzano la funzione cardiaca, e cioè: 1) la lunghezza a riposo della fibra miocardica, dipendente dal precarico (*preload*); 2) il postcarico (*afterload*) ovvero la tensione muscolare che si sviluppa durante la contrazione, la quale è a sua volta correlata alla pressione aortica e alle dimensioni del cuore; 3) la contrattilità intrinseca del miocardio (inotropismo); 4) la frequenza cardiaca che, per il suo effetto sul volume/min può divenire, in circostanze patologiche, il fattore determinante della funzione circolatoria (tab. I; Karliner e Ross, 1972).

Quasi subito dopo l'occlusione coronarica nella re-

gione compromessa viene meno la funzione contrattile (Kazamias *et al.*, 1971), talora con una diminuzione della gittata sistolica, che si verifica a causa della dislocazione di sangue nella regione discinetica (Herman *et al.*, 1967). Il tessuto miocardico risparmiato risponde con un aumento compensatorio della lunghezza della fibra miocardica a riposo (precarico), e si possono osservare anche aumenti transitori della pressione e del volume telediastolico del ventricolo sinistro; i ripetuti possono dar luogo ad un aumento non indifferente del volume telediastolico. Tale aumento del precarico può servire come meccanismo di compenso per mantenere costante la portata cardiaca (tab. I), senza aumentare molto la richiesta di ossigeno da parte del miocardio (Braunwald *et al.*, 1958). Sembra che la pressione ottimale di riempimento del ventricolo sinistro, nella maggior parte dei pazienti colpiti da i. acuto del miocardio, sia compresa tra i 14 e i 18 mmHg (Crexells *et al.*, 1973).

Un'altro fattore molto importante per la funzionalità ventricolare è costituito dal postcarico, che risulta direttamente correlato alla pressione sviluppata durante la sistole e al diametro del cuore (secondo la legge di Laplace) (tab. I). Già nel cuore normale, infatti, quando si mantiene costante il volume telediastolico, un aumento progressivo della pressione aortica causa una diminuzione proporzionale della gittata sistolica (Karliner e Ross, 1972). In condizioni patologiche poi tale fenomeno può produrre una diminuzione della gittata sistolica anche quando la pressione telediastolica risulti aumentata (Ross e Braunwald, 1964). Infatti quando nell'i. acuto del miocardio si impieghino, come si faceva in passato, agenti pressori dotati di sola attività α -adrenergica, si verifica una riduzione della portata cardiaca (Gunnar *et al.*, 1966). La pressione aortica è di notevole importanza anche ai fini di una adeguata circolazione coronarica: quando infatti la pressione di perfusione delle coronarie scende al disotto di 65 mmHg, diviene inefficiente il meccanismo autoregolato della riserva coronarica, e in questi vasi, già dilatati al massimo, il flusso ematico diviene pressione-dipendente (Mosher *et al.*, 1964). In pazienti con i. del miocardio questo fenomeno può verificarsi anche in aree distanti da quella infartuata, irrorate da arterie coronarie aterosclerotiche; a valle della stenosi la pressione di perfusione è più bassa che nell'aorta, per cui il flusso in tale distretto risulta pressione-dipendente. È necessario quindi sottolineare l'importanza che ha sul piano clinico, il mantenimento nei pazienti infartuati, di adeguati livelli di pressione arteriosa diastolica (> 60 mmHg). In pazienti con i. acuto del miocardio complicato da ipotensione o shock, è perciò opportuno ridurre il postcarico durante la contrazione ventricolare per migliorare la gittata sistolica del ventricolo sinistro, nello stesso tempo mantenendo adeguata la pressione di perfusione delle arterie coronarie durante la diastole (Ross, 1967). L'uso di un palloncino intraortico a contropulsazione o di agenti vasodilatatori può permettere di ottenere questi risultati.

Numerosi fattori biochimici, farmacologici e umorali possono modificare l'inotropismo cardiaco, aumentando la forza, la velocità e il grado di contrazione della fibra muscolare. Una preesistente coronaropatia, un'ipossimia da alterazione del rapporto fra la ventilazione e la perfusione polmonari (Kazemi *et al.*, 1970), una condizione di acidosi, esercitano un effetto negativo sull'inotropismo del miocardio risparmiato dall'i. (tab. I). Tra i vari fattori ad azione inotroponegativa, devono essere ricordati anche i farmaci antiaritmici, i betabloccanti, i sedativi e gli analgesici. Le catecolamine e la stimola-

zione delle terminazioni simpatiche del cuore esercitano un effetto inotropo positivo: in pazienti con i. del miocardio non complicato non sembra tuttavia verificarsi un aumento significativo delle catecolamine endogene (Hayashi *et al.*, 1969), a differenza di quanto si verifica nelle forme severe di insufficienza ventricolare sinistra associata a tachicardia, in cui sembra dimostrabile una aumentata escrezione di noradrenalina (Valori *et al.*, 1967). Si deve comunque tenere presente che le catecolamine possono determinare aumento del consumo di ossigeno del miocardio, in quanto capaci di incrementare la frequenza e la contrattilità cardiache (Klocke *et al.*, 1965). Tramite quest'ultimo meccanismo, nonostante i loro effetti sul cuore potenzialmente favorevoli, le catecolamine comportano il rischio di aumentare l'ipossia miocardica: l'impiego dell'isoprotenerolo, ad es., estende le dimensioni di un'area ischemica provocata sperimentalmente (Maroko *et al.*, 1971) (tab. I).

I pazienti che presentano complicanze, ad es. insufficienza ventricolare sinistra, hanno livelli ematici di cortisolo, di acidi grassi liberi e di glucagone più alti di quelli dei pazienti con decorso non complicato (Laniado *et al.*, 1973; Prakash *et al.*, 1972). L'elevata concentrazione di acidi grassi liberi può essere in relazione, secondo alcuni, con la comparsa di gravi aritmie e con il verificarsi di una morte improvvisa (Oliver, 1972; Kurien e Oliver, 1972); tale associazione rimane peraltro oggetto di controversia (Moss *et al.*, 1972). Dopo i. acuto la secrezione d'insulina può invece risultare diminuita (Gupta *et al.*, 1974).

Molti dei suddetti fattori possono influire sfavorevolmente sul rapporto tra richiesta e disponibilità di energia da parte del miocardio ed esercitare quindi un ulteriore effetto negativo sull'inotropismo cardiaco (Henderson *et al.*, 1970).

Anatomia patologica

Ca. il 50% degli i. del miocardio riguarda la parete inferiore del cuore, e l'altro 50% le regioni anteroseptali (Gould e Ioan-

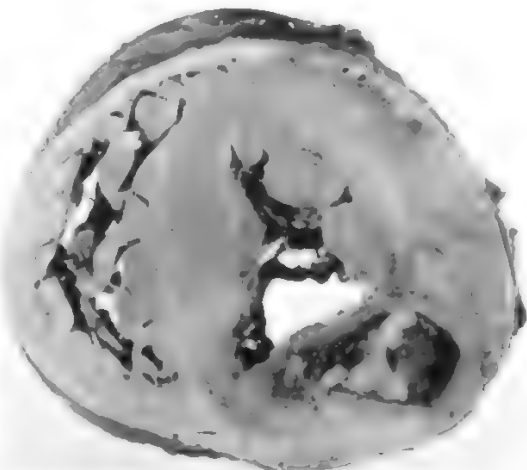


Fig. 2. Sezione trasversale del miocardio ventricolare di un paziente deceduto per i. m. Nella parete anteriore del ventricolo sinistro si osserva un'estesa area di necrosi avanzata, circondata da una zona di confine con segni di ischemia e di flogosi. (Per gentile concessione del dott. Colin Bloor, University of California, San Diego).

nides, 1968). Nei pazienti deceduti per i. acuto del miocardio i reperti macroscopici variano a seconda del tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e la morte. L'esame macroscopico del cuore eseguito tra le 6 e le 8 h successive alla morte, dopo un danno anche rilevante, può essere scarsamente significativo. Tra le 12 e le 24 h si rende invece ben evidente una zona necrotica pallida, circondata da un alone emorragico (fig. 2).

L'esame istologico praticato in 3^a-12^a h dopo l'insorgenza dell'i. mostra una perdita delle striature trasversali nelle fibre muscolari e un'area circoscritta di emorragia con infiltrazione di polimorfonucleati e deplezione delle riserve di glicogeno (Gould e Ioannides, 1968). Alterazioni ultrastrutturali possono apparire invece più precocemente (Caulfield e Kliensky, 1959). Le modificazioni istologiche nei primi due giorni che seguono l'i. consistono nella necrosi e in una reazione infiammatoria con infiltrazione di leucociti polimorfonucleati. Figure mitotiche a carico del tessuto connettivo perivascolare e subendoteliale compaiono intorno alla 24^a h, e a partire dal 5° giorno i fibroblasti costituiscono un vallo ben definito alla periferia dell'i. Dall'11° giorno le cellule necrotiche diminuiscono progressivamente di numero mentre si rende evidente la formazione di tessuto connettivale sostitutivo; al 18° giorno è presente ormai una cicatrice ben definita (fig. 3), con persistenza di cellule infiammatorie. Dopo ca. 6 settimane il processo di cicatrizzazione appare completo. La deplezione di CPK nelle cellule della zona miocardica infartuata comincia ca. verso la 6^a h e la sua entità alla 24^a h è proporzionale a quella della lesione istologica (Kjekshus e Sobel, 1970).

In caso di i. miocardico con esito letale, quasi sempre almeno due arterie delle coronarie maggiori presentano un lume ridotto di più del 75% a causa di placche aterosclerotiche (Roberts, 1972). Inoltre, più della metà dei pazienti morti per i. trasmurale presentano una grossa arteria coronaria ostruita da un coagulo di sangue; la frequenza di questo reperto è proporzionale all'intervallo di tempo trascorso dal momento dell'i. (Spain e Bradess, 1960). Si è dedicata molta attenzione al preciso ruolo svolto dalla trombosi coronarica nella patogenesi dei casi letali di i. del miocardio e delle morti improvvise. Tra i pazienti che vengono a morte rapidamente (entro le prime 6 h dall'inizio dei sintomi), nei quali non si mette in

evidenza istologicamente alcuna lesione necrotica del miocardio o in cui la necrosi è limitata alle regioni subendocardiche, l'occlusione trombotica delle arterie coronarie è poco frequente, per cui è stato messo in dubbio che la trombosi costituisca un fattore di importanza primaria nella genesi dell'i. miocardico (Baroldi *et al.*, 1974). Nell'i. trasmurale, la presenza di un trombo nell'arteria coronaria irrorante l'area infartuata appare in relazione non soltanto con la durata della sopravvivenza del paziente dopo l'inizio dei sintomi, ma anche con il verificarsi dello shock cardiogeno (Roberts, 1974). Su queste basi è stato sviluppato il concetto che la trombosi coronarica possa costituire un semplice evento secondario, dovuto allo stress, e privo di importanza patogenetica. Questa interpretazione è stata sottoposta peraltro ad alcune critiche (Chapman, 1974). Deve essere comunque ricordato che occasionalmente si sono osservati i. trasmurali senza reperti autopsici di ostruzione delle coronarie e perfino senza riduzione del diametro delle arterie (Baroldi *et al.*, 1974; Eliot *et al.*, 1974).

Va rilevato, a questo proposito, che l'arteriografia coronarica eseguita successivamente a un episodio infartuale non permette di evidenziare, in un certo numero di pazienti, alcuna alterazione delle coronarie (Stern *et al.*, 1978; Michaelson *et al.*, 1977).

Per spiegare la patogenesi di questi casi di i. miocardico con reperto coronarografico normale si è attribuita importanza a diversi fattori causali, tra i quali l'intervento di uno spasmo coronarico, l'esistenza di un'alterazione dei rami coronarici di piccolo calibro, l'eventualità di fenomeni tromboembolici a carattere transitorio, la lisi o la ricanalizzazione di un trombo piastrinico. È anche possibile, tuttavia, che la metodica angiografica non sia sempre in grado di visualizzare placche aterosclerotiche effettivamente esistenti (Michaelson *et al.*, 1977). In alcuni casi di questo tipo riferiti in letteratura, comunque, appare plausibile che si sia verificata una trombosi *in situ* con successiva lisi o ricanalizzazione del coagulo (Arnett e Roberts, 1976; Haft e Fani, 1973; Stern *et al.*, 1978). Viene anche spesso riscontrata, come causa di i. miocardico, l'occlusione embolica di un'arteria coronaria (Roberts). Questa eventualità si può verificare in corso di endocardite infettiva o marantica, in presenza di neoplasie o di trombi intracardiaci (stenosi mitralica, fibrillazione atriale, cardiomiopatia congestizia), in soggetti portatori di protesi valvolari e in pazienti sottoposti a cardioversione elettrica o a cateterismo cardiaco, specialmente se con angiografia. Per mezzo della coronarografia è stato dimostrato che la causa dell'i. miocardico può essere costituita da uno spasmo delle arterie coronarie. Esso interessa più frequentemente la coronaria destra e, meno spesso, il ramo discendente anteriore o i rami circonflessi, e può verificarsi in corrispondenza di lesioni aterosclerotiche dei vasi (Oliva, 1978). Anche lo spasmo che si produce in arterie angiograficamente normali può tuttavia essere responsabile di un i. miocardico (Johnson e Detweiler, 1977). La reale incidenza dello spasmo coronarico e il suo effettivo significato patogenetico nell'ischemia miocardica (Maseri *et al.*, 1975) sono peraltro ancora da precisare.

Tra le cause meno comuni di i. miocardico devono essere ricordate la rottura spontanea di un'arteria coronaria (Ciraolo e Chesne, 1978), i traumi contusivi del torace (deFeyrer e Roos, 1977) e la compressione di un ramo coronarico intracardiaco durante una crisi di tachicardia (Endo *et al.*, 1978).

Manifestazioni cliniche

Il tipico paziente con i. acuto del miocardio è un uomo di età media o avanzata, che avverte un'improvvisa sensazione di oppressione toracica, con dolore retrosternale urente o lacerante. I pazienti che hanno precedentemente sofferto di episodi di *angina pectoris* descrivono il dolore dell'i. miocardico come qualitativamente simile a quello anginoso ma di intensità molto maggiore e di più lunga durata. Il dolore è caratteristicamente localizzato alla regione retrosternale ma può irradiarsi alla parete anteriore del torace, ad entrambe le spalle o le braccia, al collo, alle guance o al mento, agli avambracci o alle

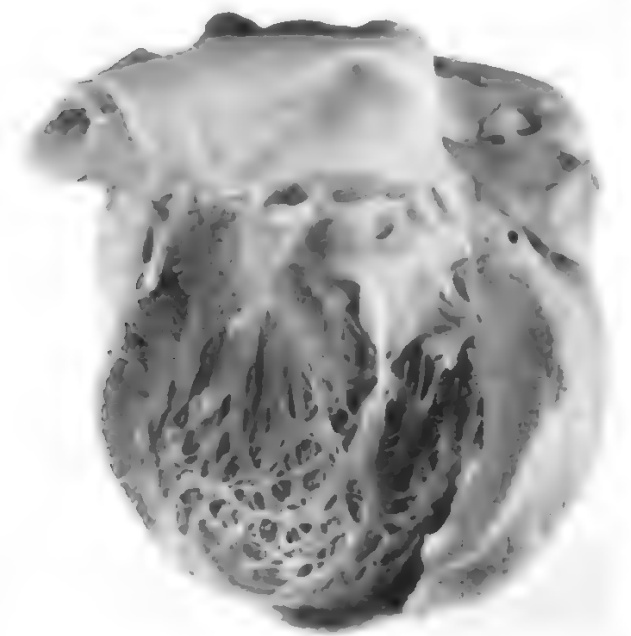


Fig. 3. Esiti di i. della punta del cuore: trasformazione cicatriziale a tutto spessore del miocardio. (Collezione Ist. Anat. Pat., Univ. di Roma).

dita, all'area interscapolare. Occasionalmente esso viene riferito all'epigastrio e, specialmente se si associa a nausea o a vomito, può essere erroneamente ritenuto di origine gastrointestinale. Spesso è accompagnato da sudorazione, dispnea, pallore e da un senso di oppressione, come di «fine imminente». A differenza di quanto si verifica nell'*angina pectoris*, nell'i. il dolore stenocardico compare per lo più a riposo, dura più di 30 min e non è generalmente alleviato dalla somministrazione perlinguale di nitroglicerina.

Possono essere descritte diverse varianti del quadro clinico d'esordio dell'i. miocardico: 1) l'i. può non essere preceduto da sintomi premonitori e colpire il paziente in modo del tutto improvviso e inaspettato; 2) il paziente può sperimentare il violento dolore dell'i. dopo aver subito, nelle ore o nei giorni precedenti, parecchi attacchi ischemici minori, spesso ignorati. Molti soggetti, durante questa fase prodromica, si rivolgono al medico a causa di disturbi non necessariamente riferibili ad una patologia cardiovascolare (Solomon *et al.*, 1969); 3) nei giorni o nelle settimane precedenti l'i. il paziente può subire una serie di attacchi di angina instabile, appunto detta «preinfartuale»; 4) il severo dolore toracico dell'i. acuto del miocardio può manifestarsi improvvisamente in un soggetto già sofferente cronicamente di angina stabile da sforzo; 5) in occasione di uno sforzo fisico, un paziente affetto da angina stabile può andare incontro a manifestazioni anginose progressivamente più gravi, in un crescendo sintomatologico che culmina con l'i.

L'i. acuto del miocardio non si verifica quasi mai senza qualche manifestazione clinica di disfunzione del ventricolo sinistro, che un attento osservatore può riscontrare al letto del malato (Harvey, 1969; Karliner e Ross, 1971a). L'intensità del I tono cardiaco può essere ridotta e la maggior parte dei pazienti presenta un galoppo telediastolico (atriale) (Hill *et al.*, 1969). Si può ascoltare (in ca. la metà dei casi) anche un galoppo protodiastolico (ventricolare), la cui persistenza può presagire una prognosi infausta (Harvey, 1969). La ridotta intensità del I tono cardiaco può essere in relazione con la diminuita contrattilità del ventricolo sinistro, oppure essere espressione di una disfunzione dei muscoli papillari, accompagnata o non da soffio mitralico da rigurgito (Price e Brown, 1968; Burch e De Pasquale, 1963 a). Possono talora ascoltarsi rantoli alle basi polmonari e a volte, anzi, il quadro clinico è dominato dall'edema polmonare acuto, con o senza shock. Nell'i. miocardico si verifica frequentemente una caduta della pressione arteriosa (il cui riscontro può costituire un elemento utile per la diagnosi differenziale con l'*angina pectoris*), mentre un aumento dei valori pressori può osservarsi occasionalmente in alcuni pazienti, esclusivamente come conseguenza del dolore e dell'ansia causati dalla malattia.

L'i. miocardico può dar luogo ad una varietà di sindromi cliniche atipiche che possono ostacolare una diagnosi corretta (Bean, 1977). 1) La più frequente di queste manifestazioni atipiche è la comparsa o l'aggravamento di uno scompenso congestizio, in presenza o in assenza del caratteristico dolore toracico. 2) Non raramente la sintomatologia dolorosa presenta caratteri e distribuzione del tutto insoliti; così, ad es., sono stati descritti casi di i. miocardico accompagnato da dolore localizzato esclusivamente in corrispondenza di un gomito. 3) È stata segnalata la possibilità che il quadro clinico sia dominato da segni di compromissione del S.N.C. Può darsi, ad es., il caso di un classico quadro apoplettico causato da un'embolia secondaria a trombosi intracardiaca o da un'ipotensione arteriosa dovuta

a un i. miocardico «silente». 4) In alcuni pazienti i sintomi preminenti possono essere costituiti da ansia e irrequietezza di estremo grado, tali da oscurare completamente il dolore toracico. 5) In qualche caso la manifestazione d'esordio può essere rappresentata da una crisi sincopale, che può determinarsi con diversi meccanismi, tra i quali sono soprattutto frequenti le aritmie bradicardizzanti e l'ipotensione acuta. Alcuni pazienti che perdono la coscienza subito dopo l'i. possono rinvenire senza aver affatto provato dolore. 6) Anche l'embolia sistemica può costituire la prima manifestazione clinica dell'i. 7) Il paziente può presentare disturbi epigastrici, con nausea, vomito, eruttazione e senso di tensione dei quadranti superiori dell'addome, simulando una sindrome da indigestione acuta. 8) In qualche occasione l'i. può essere completamente «silente», con il paziente che non ricorda alcun sintomo, mentre l'elettrocardiogramma mostra la presenza di un infarcimento subacuto o cronico. Gli i. miocardici «silenti» si verificano soprattutto nei soggetti affetti da diabete mellito o in quelli sottoposti a interventi chirurgici in anestesia generale.

Queste manifestazioni cliniche atipiche si verificano, secondo alcune indagini (Uretsky *et al.*, 1977), in ca. il 25% dei casi di i. miocardico. In genere questo gruppo di pazienti mostra, al momento del ricovero in ospedale, una leucocitosi rilevante e valori particolarmente alti della temperatura e delle frequenze cardiaca e respiratoria; essi inoltre presentano un indice di mortalità durante la degenza (50% ca.) significativamente superiore a quello dei pazienti con sintomatologia stenocardica tipica (18% ca.). Queste differenze sono verosimilmente dovute al ritardo con cui nei casi atipici viene formulata la diagnosi e istituita l'opportuna terapia.

Molti dei pazienti con i. miocardico acuto muoiono nello spazio di tempo compreso tra pochi min e alcune h dall'inizio dei sintomi. È stato ad es. calcolato che il 63% ca. delle morti per i., tra i soggetti di sesso maschile di età inferiore ai 50 anni, si verifica entro la 1^a h (Bainton e Peterson, 1963) e che la maggior parte di questi pazienti muoiono senza soccorso nel luogo dove sono stati colpiti dall'i., prima che sia possibile prestare loro una qualunque assistenza medica (Pantridge *et al.*, 1975). Dove sono in funzione unità mobili di pronto intervento si è potuto constatare che le bradi- e le tachiaritmie sono frequenti in fase iniziale e che la fibrillazione ventricolare costituisce il più comune evento terminale (Lithberson *et al.*, 1974).

Varie condizioni possono simulare il dolore dell'i. acuto del miocardio. Tra le malattie del cuore e dei polmoni sono da ricordare a questo proposito l'embolia polmonare acuta, la pericardite acuta, il pneumotorace spontaneo, l'aneurisma dissecante dell'aorta e l'enfisema mediastinico. Anche alcune condizioni morbose gastrointestinali possono riprodurre il dolore dell'i.; tra queste ricordiamo le dispepsie acute, l'esofagite, l'ernia dello iato esofageo, la colecistite e la pancreatite. Mediante le indagini di laboratorio che descriveremo sotto, si può comunque facilmente pervenire a una sicura diagnosi di i. del miocardio.

Diagnosi di laboratorio

Durante i primi giorni dopo l'i. acuto del miocardio, si riscontrano in genere modica febbre, leucocitosi e aumento della velocità di eritrosedimentazione; tutti questi reperti non si possono peraltro considerare specifici.

Gli elementi essenziali per formulare la diagnosi sono

invece costituiti dalla caratteristica evoluzione delle alterazioni elettrocardiografiche (v. sotto) e dal riscontro di elevati livelli sierici di alcuni enzimi liberati in circolo dalla necrosi cellulare miocardica. È opinione comune che si possa far diagnosi di i. acuto del miocardio se, in presenza di una storia clinica sospetta, si riscontrano le caratteristiche modificazioni elettrocardiografiche, oppure se è presente il tipico quadro sieroenzimatico.

Se l'anamnesi è negativa, invece, per una diagnosi sicura è necessario che le alterazioni elettrocardiografiche e quelle enzimatiche siano presenti contemporaneamente.

È probabile che l'introduzione di nuove metodiche scintigrafiche, basate ad es. sull'uso di tecnezio stannoso pirofosfato radiomarcato (il quale ha la proprietà di accumularsi nel miocardio infartuato a partire dalla 12^a e fino alla 24^a h) potrà ulteriormente migliorare l'accuratezza diagnostica (Parkey *et al.*, 1974).

Diagnosi elettrocardiografica e localizzazione dell'infarto

Le modificazioni elettrocardiografiche conseguenti all'occlusione coronarica si manifestano in tre fasi successive, corrispondenti ad alterazioni di progressiva gravità: *ischemia*, *lesione* e *necrosi*. Generalmente le fasi dell'ischemia e della lesione non sono accompagnate da alterazioni irreversibili della fibrocellula muscolare, mentre il quadro della necrosi implica la presenza di un danno miocardico definitivo. L'occlusione sperimentale di un'arteria coronaria provoca modificazioni del tracciato elettrocardiografico in genere ben correlabili con l'entità delle alterazioni istologiche riscontrabili nel miocardio (Bayley e La Due, 1944). Nell'i. miocardico umano, a differenza di quanto si osserva nei modelli sperimentali della malattia, le fasi suddette non sono sempre ben differenziabili e i reperti elettrocardiografici relativi a ciascuna di esse possono essere più o meno contemporaneamente presenti. Ciò nonostante si è dimostrato concettualmente e clinicamente utile valutare sulla base di questo modello le modificazioni elettrocardiografiche indotte dall'i. miocardico.

L'*ischemia* provoca un ritardo locale dell'inizio della ripolarizzazione, quindi prolunga l'intervallo QT e fa aumentare l'ampiezza dell'onda T. Le derivazioni corri-

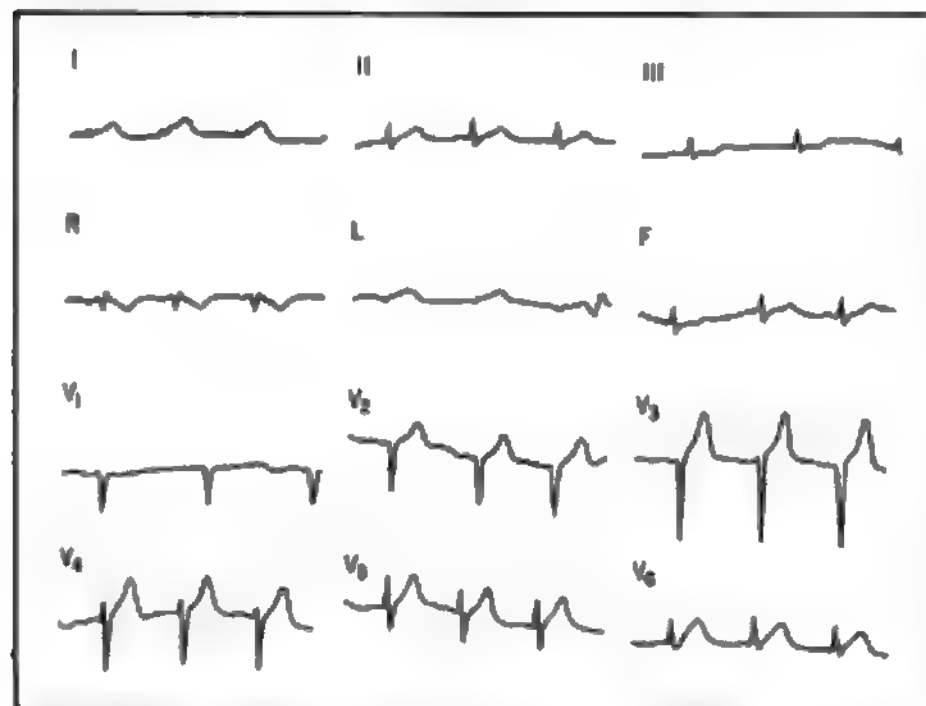


Fig. 4. Quadro elettrocardiografico di un infarto anteriore esteso (fase iniziale). Onde T alte e appuntite (iperacute) in V₁-V₄; incipiente sopraslivellamento del segmento ST (corrente di lesione) in DI e aVL, con sottoslivellamento speculare in DIII e aVF. (Nelle figg. 4-15 le lettere R, L, F indicano rispettivamente aVR, aVL, aVF).

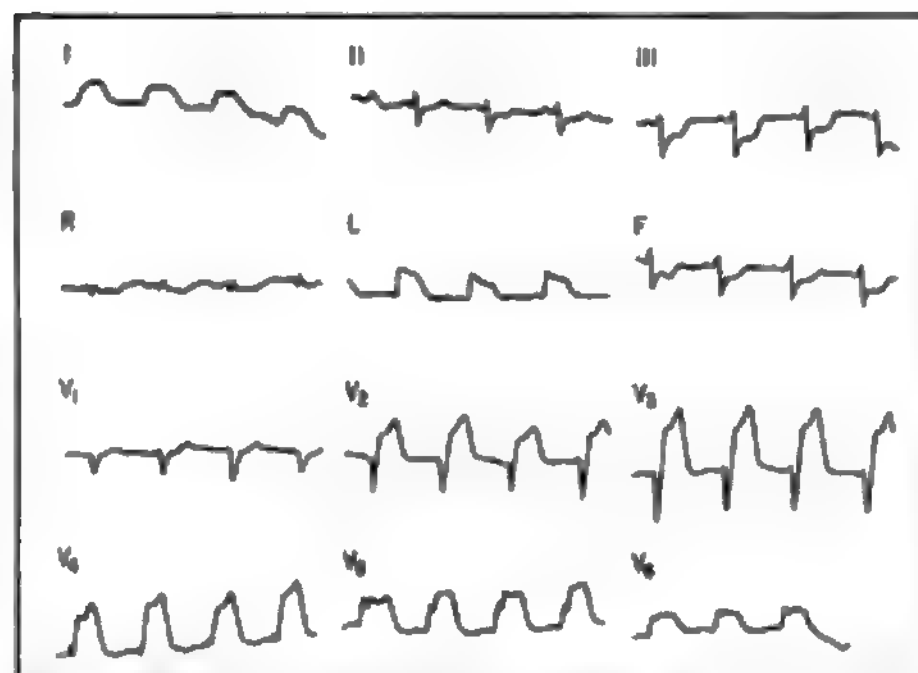


Fig. 5. Stesso caso della figura precedente (30 min più tardi). Spiccato sopraslivellamento del segmento ST in tutte le derivazioni anterolaterali, con evidente depressione speculare nelle derivazioni inferiori. L'asse elettrico del complesso QRS sul piano frontale si è spostato da $+60^\circ$ a -45° , indicando così la presenza di un emblocco anteriore sinistro.

spondenti all'area miocardica interessata registrano onde T di aumentata ampiezza e durata, le quali, a seconda della localizzazione, subendocardica o subepicardica, della zona ischemica, sono rispettivamente positive o invertite (fig. 4). Questa fase iniziale della sofferenza ischemica del miocardio ha carattere transitorio e, nell'i., si verifica solo per pochi min, cosicché non viene per lo più registrata dall'ECG (Cooksey *et al.*, 1977).

La fase della *lesione* miocardica è caratterizzata dalla perdita, da parte della membrana cellulare danneggiata, delle sue proprietà di permeabilità selettiva. Si verifica così un passaggio di ioni sodio, secondo il loro gradiente di concentrazione, dall'esterno all'interno della cellula e, contemporaneamente, una diffusione del potassio intracellulare nel compartimento extracellulare. Il risultato complessivo di questi fenomeni ionici è una diminuzione del potenziale di riposo della membrana cellulare (ipolarizzazione) (Prinzmetal *et al.*, 1968), alla quale consegue la negativizzazione del tratto di tracciato elettrocardiografico compreso tra l'onda T e il complesso QRS (sottoslivellamento del segmento TQ). I comuni elettrocardiografi registrano questo slivellamento in basso del segmento TQ sotto forma di una deviazione positiva (sopraslivellamento) del tratto ST, la quale configura appunto il classico quadro della « corrente di lesione » (fig. 5). Le basi elettrofisiologiche del sopraslivellamento del segmento ST sono comunque ancora oggetto di discussione e sono state proposte anche numerose altre spiegazioni del fenomeno, come, ad es., le teorie della « corrente sistolica di lesione », della « corrente diastolica di lesione » e della « ripolarizzazione precoce » (Goldberger, 1975; Ross, 1976b).

Dal punto di vista clinico è importante tenere presente che lo slivellamento in alto del segmento ST si osserva nelle derivazioni elettrocardiografiche che « guardano » la regione infartuata e che esso costituisce abitualmente il primo segno dell'insorgenza di un i. miocardico. Una depressione speculare del tratto ST può invece comparire nelle derivazioni opposte a quelle in cui si riscontra la corrente di lesione (fig. 5). L'onda T è spesso mascherata dal sopraslivellamento del segmento ST, ma quando è riconoscibile può mostrare una leggera inversione della parte terminale. Questo quadro elettro-

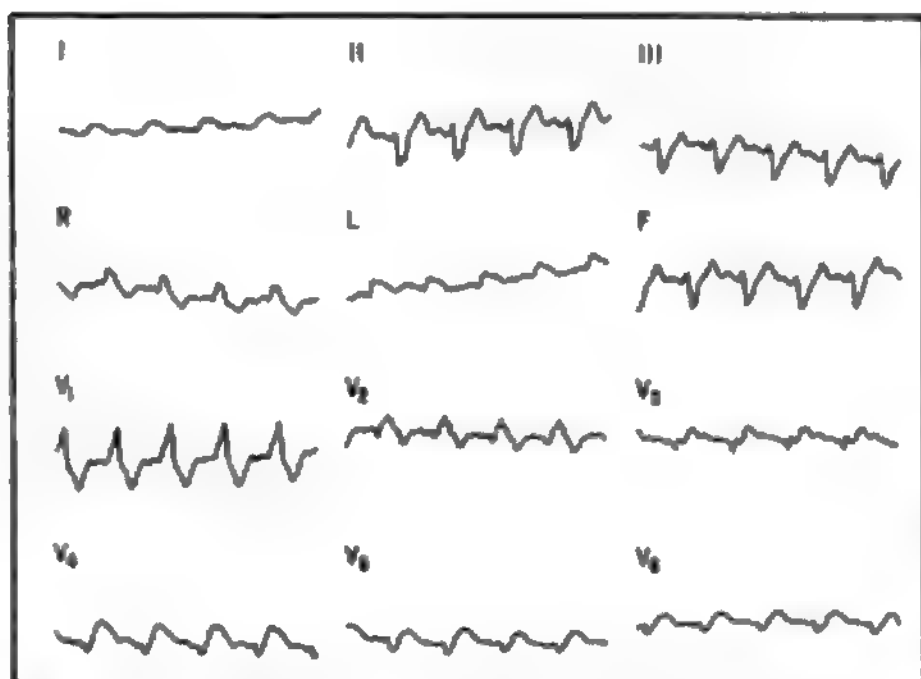


Fig. 6. Stesso caso della figura precedente (7 h più tardi). Corrente di lesione ancora presente ma in via di regressione. Sono comparse onde Q iniziali nelle derivazioni V_1 - V_4 , mentre è diminuita l'ampiezza delle onde R in V_5 e V_6 . È ancora presente l'emiblocco anteriore sinistro, e si è inoltre verificato un blocco di branca destro (blocco bifascicolare).

cardiografico persiste a volte solo per poche ore, ma nella maggior parte dei casi dura parecchi giorni e in qualche occasione si può osservare per diverse settimane. Lo slivellamento positivo del tratto ST che compare nelle derivazioni precordiali destre (i. miocardico antero-settale) persiste in genere più a lungo delle correnti di lesione che si osservano nelle derivazioni degli arti o nelle precordiali laterali. La regressione del quadro elettrocardiografico di lesione segnala la guarigione o, più spesso, la necrosi della zona di miocardio interessata. In quest'ultimo caso il ritorno del segmento ST alla linea isoelettrica si accompagna alla comparsa dei segni elettrocardiografici di necrosi.

La fase della *necrosi* miocardica è caratterizzata dalla comparsa di onde Q patologiche in una o più derivazioni in cui comunemente esse non si riscontrano, e dalla riduzione di ampiezza del complesso QRS. Originariamente le onde Q infartuali erano state interpretate come una registrazione dei potenziali negativi endocavitari da parte dell'elettrodo posto in corrispondenza del miocardio necrotico, il quale avrebbe pertanto costituito una specie di «finestra elettrica». Tuttavia questa spiegazione, basata sulla concezione elettrocardiografica della «derivazione semidiretta», deve ritenersi probabilmente erronea. In termini vettoriali l'onda Q infartuale può spiegarsi in base alla scomparsa delle forze elettriche del miocardio leso, associata al reciproco incremento di quelle orientate in direzione opposta. Per es., l'i. della parete inferiore (diaframmatica) del ventricolo sinistro determina la scomparsa delle forze elettriche iniziali orientate verso il basso che vengono normalmente registrate sotto forma di onde R nelle derivazioni DIII e aVF. In queste derivazioni compaiono invece onde Q, dovute alla registrazione dei potenziali che si allontanano dalla regione infartuata, ora divenuti prevalenti (vettore infartuale).

Le onde Q patologiche o gli equivalenti complessi QS cominciano in genere a rendersi evidenti, nelle derivazioni interessate (v. sotto), da qualche ora a diversi giorni dopo l'inizio dei sintomi, quando il sopraslivellamento del tratto ST è di solito ancora pronunciato. Nella fase della necrosi, dunque, le normali onde R sono sostituite da deflessioni di tipo QR e QS (fig. 6). Negli i. miocardici

non trasmurali, invece, non si verificano quelle modificazioni delle forze elettriche iniziali che causano la comparsa delle onde Q, ma l'ampiezza delle onde R, valutata nelle opportune derivazioni, può risultare diminuita in proporzione alla perdita di tessuto muscolare. Le modificazioni del complesso QRS che riflettono la necrosi del tessuto miocardico possono persistere per mesi o anni, o anche perdurare indefinitamente. Con il tempo, tuttavia esse tendono a divenire meno evidenti, specialmente nel caso delle onde Q causate da un i. miocardico inferiore.

Dal punto di vista clinico è utile prendere in considerazione una quarta fase elettrocardiografica dell'i. miocardico, che può essere definita fase di *evoluzione*, durante la quale, mentre il segmento ST ritorna alla linea isoelettrica, compare nelle derivazioni «diagnostiche» un'onda T invertita, profonda e a branche simmetriche (fig. 7). Queste ulteriori modificazioni dell'ECG riflettono probabilmente la sofferenza ischemica, precedentemente mascherata dalla corrente di lesione, del tessuto miocardico situato tutt'intorno alla zona infartuata. Le alterazioni dell'onda T dovute a un i. trasmurale possono persistere per mesi o per anni, ma possono altresì regredire ed essere sostituite da anomalie di tipo «secondario» della stessa onda. Essa appare in questo caso ugualmente invertita, ma asimmetrica e meno profonda, e sembra riflettere l'assenza di significativi potenziali di ripolarizzazione nella zona elettricamente inerte costituita dalla cicatrice infartuale, mentre le forze di ripolarizzazione del miocardio normale, dirette in senso opposto, determinano una rotazione del vettore T, che sembra quindi «allontanarsi» dalla regione infartuata.

La possibilità di localizzare, per mezzo dell'ECG, la sede dell'i. miocardico, è di rilevante utilità clinica, dal momento che la prognosi della malattia e l'incidenza delle complicazioni differiscono apprezzabilmente a seconda della regione interessata. Va tuttavia tenuto presente che la localizzazione elettrocardiografica dell'i. è soltanto approssimativa, poiché dipende in larga misura dalla distribuzione dell'albero arterioso coronarico, la quale è soggetta a frequenti e notevoli variazioni. Il suo grado di specificità diminuisce inoltre in misura direttamente proporzionale al numero degli i. subiti in precedenza dal paziente. Nonostante queste limitazioni, le

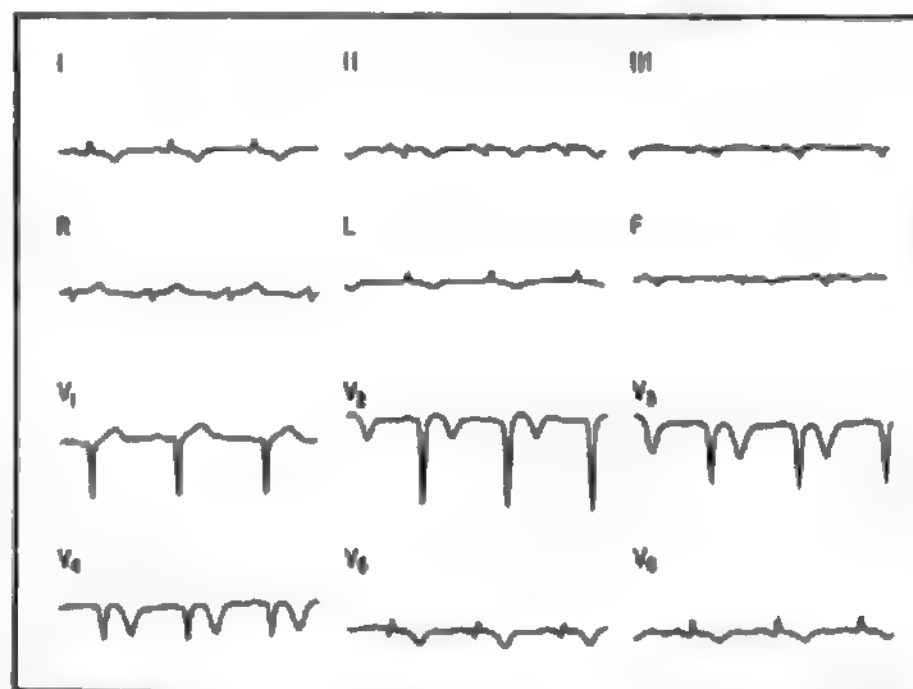


Fig. 7. Quadro elettrocardiografico di un infarto anteriore esteso (14 giorni dopo l'inizio dei sintomi). Le onde T sono invertite e simmetriche (fase di evoluzione). La presenza di una onda R iniziale in aVR denota l'interessamento del miocardio apicale.

TAB. II. CORRELAZIONE TRA LE VARIE LOCALIZZAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE DELL'INFARTO, I DIVERSI VASI CORONARICI INTERESSATI E I DISTURBI DI CONDUZIONE EVENTUALMENTE PRESENTI

Arterie coronarie interessate	Localizzazione elettrocardiografica dell'infarto	Direzione del vettore infartuale	Anomalie del complesso QRS	Eventuali disturbi di conduzione
Discendente anteriore	anterosettale	a sinistra e indietro	QS o QR in $V_1, V_2(V_3)$	BBD, EAS
Diagonale	anteriore	indietro	QS o QR in V_2, V_3, V_4	—
Diagonale, parte distale dell'arteria discendente anteriore e/o arteria del margine ottuso	anterolaterale	a destra e indietro	QR in DI, aVL, V_5, V_6	—
Discendente anteriore, diagonale, arteria del margine ottuso	anteriore esteso	a destra e indietro	QS o QR in DI, aVL, V_1-V_6	BBD, EAS
Intermedia o superiore del margine ottuso	laterale alto	a destra	QR in DI, aVL	—
Coronaria destra e circonflessa	inferiore (diaframmatico)	verso l'alto	QS o QR in DII, DIII, aVF	disfunzione del nodo SA*, disfunzione del nodo AV**, BBS, EPS
Circonflessa, arteria del margine ottuso	inferolaterale	verso l'alto e a destra	QS o QR in DII, DIII, aVF, V_5, V_6	»
Circonflessa	posteriore vero	in avanti	II prominente ($\geq 0,04$ sec) in V_1 o V_2	»
Circonflessa, arteria del margine ottuso o intermedia	posterolaterale	in avanti e a destra	II prominente ($\geq 0,04$ sec) in V_1 o V_2 e QR in V_3, V_4	»

* Il ramo per il nodo senoatriale origina nel 55% dei casi dall'arteria coronaria destra e nel 45% dal ramo circonflesso.

** Il ramo per il nodo atrioventricolare origina nell'85% dei casi dall'arteria coronaria destra e nel 15% dal ramo circonflesso.

tipiche alterazioni elettrocardiografiche dell'i. miocardico trasmurale danno in genere luogo a una serie di quadri topografici sufficientemente specifici (tab. II).

1. *Infarto miocardico inferiore (o diaframmatico).* — L'interessamento della parete diaframmatica del ventricolo sinistro (fig. 8) provoca la comparsa, nella fase acuta, di una corrente di lesione nelle derivazioni DII, DIII e aVF, che guardano appunto la superficie inferiore del cuore. Nelle ore o nei giorni successivi il tratto ST ritorna a essere isoelettrico e le onde T si invertono, mentre nelle stesse derivazioni compaiono abitualmente onde Q di durata uguale o superiore a 0,03 sec. L'evoluzione del quadro elettrocardiografico si compie generalmente in un periodo di 12-72 h.

2. *Infarto miocardico posteriore.* — Le modificazioni dell'ECG che si osservano nell'i. posteriore « vero » (fig. 9) consistono nella comparsa di un'onda II prominente, della durata di 0,04 sec, accompagnata da onde T positive, nelle derivazioni precordiali V_1 e/o V_2 . I reperti elettrocardiografici dell'i. posteriore vero (dorsale) possono coesistere con quelli di un i. inferiore o, meno frequentemente, osservarsi isolatamente.

3. *Infarto miocardico anterosettale.* — Con la necrosi della parete anteriore del ventricolo sinistro e dei 2/3 anteriori del setto interventricolare, la caratteristica sequenza elettrocardiografica (sopraslivellamento del segmento ST, inversione dell'onda T, comparsa dell'onda Q)

si può osservare nelle derivazioni precordiali V_1-V_3 e talora in V_4 (fig. 10).

4. *Infarto miocardico anterolaterale.* — L'interessamento della parete anterolaterale del ventricolo sinistro comporta la comparsa delle tipiche alterazioni elettrocardiografiche nelle derivazioni precordiali V_4-V_6 e nelle derivazioni periferiche DI e aVL (fig. 11).

5. *Infarto miocardico anteriore esteso.* — Il tracciato elettrocardiografico è significativamente alterato in tutte le derivazioni precordiali (V_1-V_6) e anche nelle derivazioni degli arti DI e aVL.

6. *Infarto miocardico laterale alto.* — In questo caso, peraltro non frequente, le modificazioni dell'ECG sono limitate alle derivazioni periferiche DI e aVL.

7. *Infarto miocardico inferolaterale.* — Sono interessate le derivazioni DII, DIII, aVF (parete inferiore) e le derivazioni V_5 e V_6 (parete laterale).

8. *Infarto miocardico posterolaterale.* — In questa localizzazione dell'i. si possono registrare onde R ampie e di lunga durata (0,04 sec) in V_1 e V_2 , in associazione a onde Q patologiche in V_5 e V_6 .

9. *Infarto miocardico apicale.* — Questo termine è stato impiegato da vari AA. con significati differenti. Quando comunque sia effettivamente interessato dall'i. l'apice del ventricolo sinistro, si registrano onde II iniziali nella derivazione aVR, poiché il vettore da i. apicale è orientato in direzione della spalla destra (fig. 7).

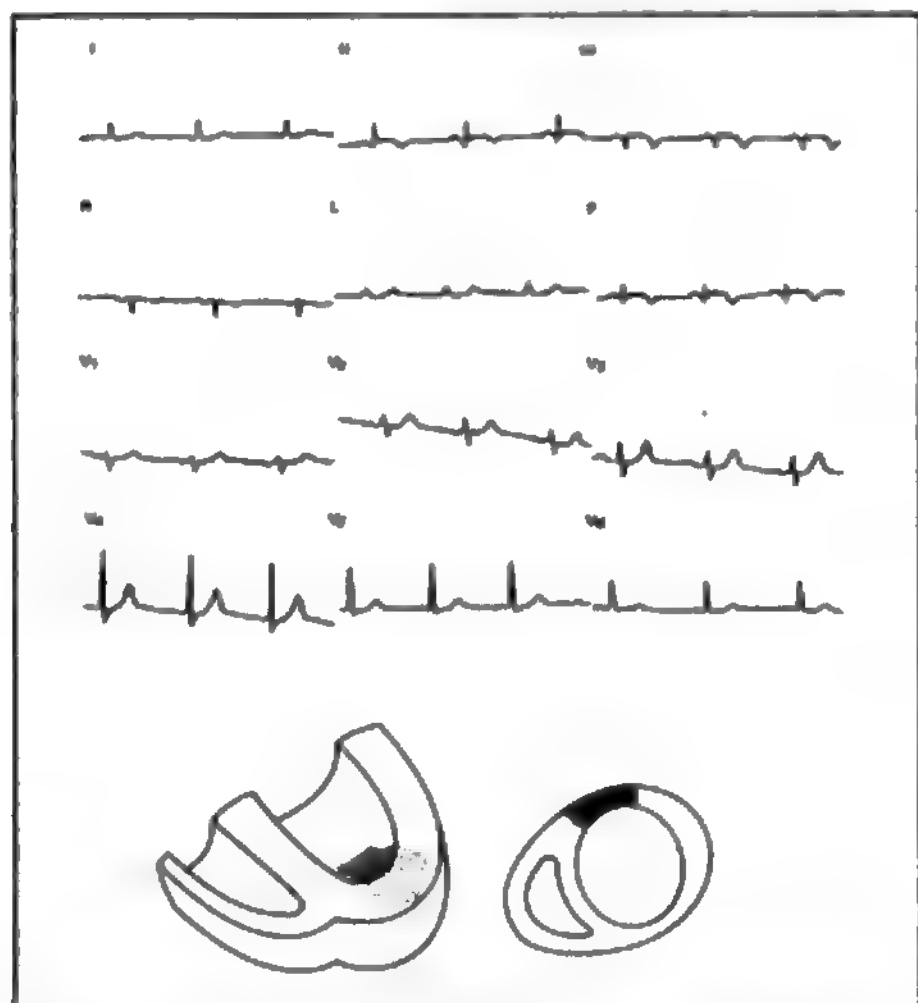


Fig. 8. Quadro elettrocardiografico di un infarto inferiore (diaframmatico) in fase di evoluzione. Nelle derivazioni DII, DIII e aVF si osservano onde Q patologiche e le onde T si presentano invertite. In basso è raffigurata schematicamente la regione miocardica interessata.

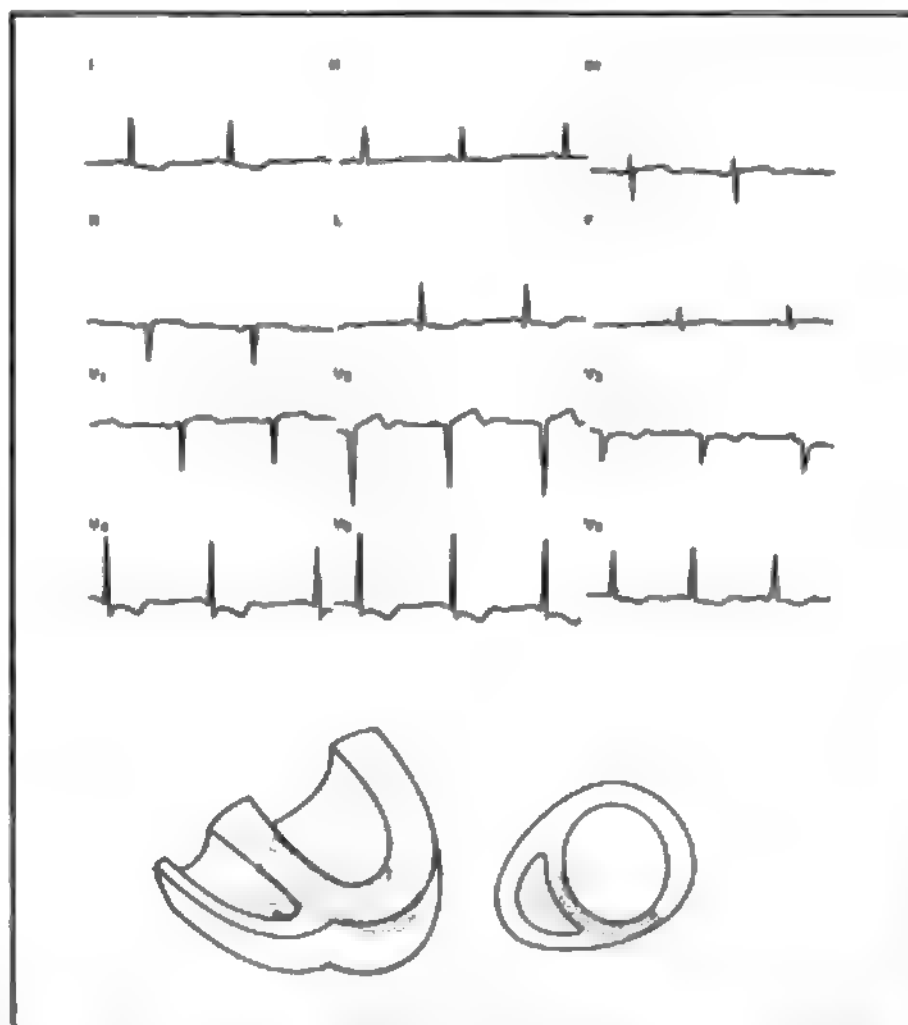


Fig. 10. Quadro elettrocardiografico di un infarto anteroseptale in fase di evoluzione. Onde Q pronunciate e anomalie della ripolarizzazione nelle derivazioni V_1 - V_3 . Una piccola onda Q è presente in V_4 .

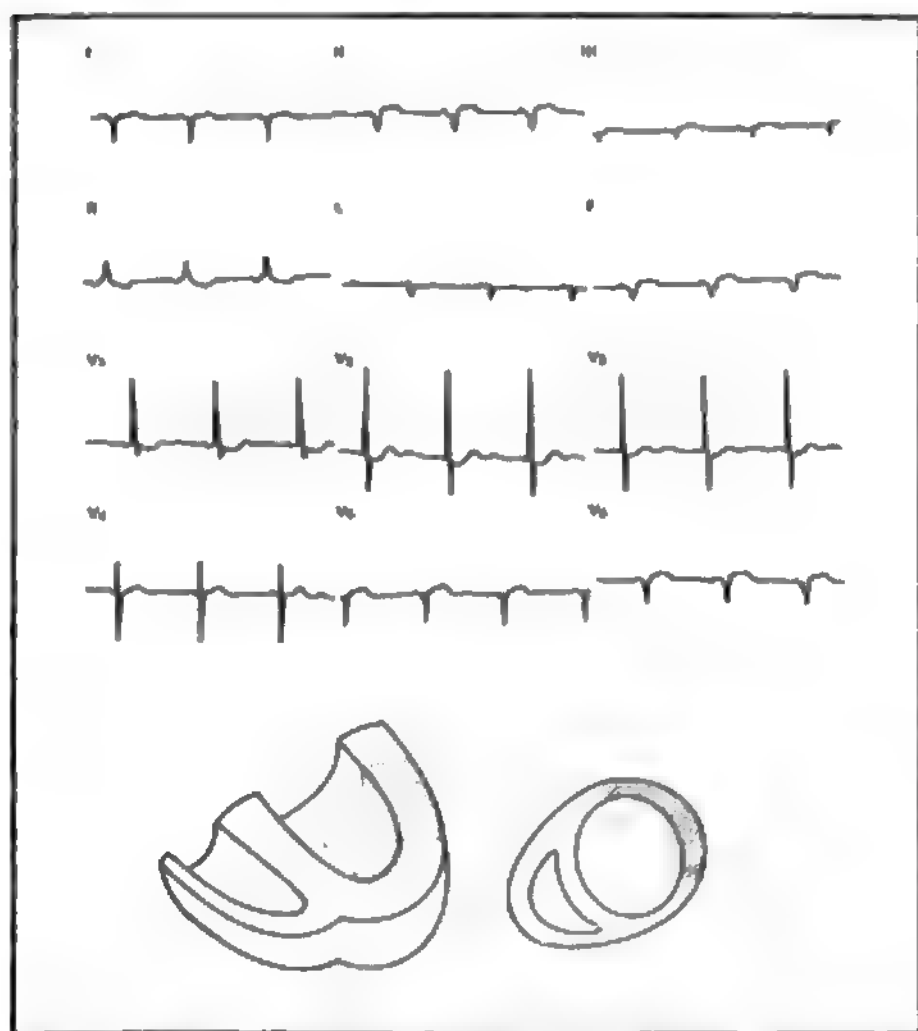


Fig. 9. Quadro elettrocardiografico di un infarto interessante il miocardio laterale, posteriore e inferiore. Nelle derivazioni DI, DII, DIII, aVF e V_6 sono presenti onde Q pronunciate. Una piccola onda Q si può osservare anche in V_3 , e le derivazioni precordiali laterali non registrano onde R. La presenza di ampie onde R nelle precordiali destre e, contemporaneamente, di onde Q patologiche nelle derivazioni orientate verso la superficie inferiore del cuore, indica l'esistenza di un infarto posteriore vero.

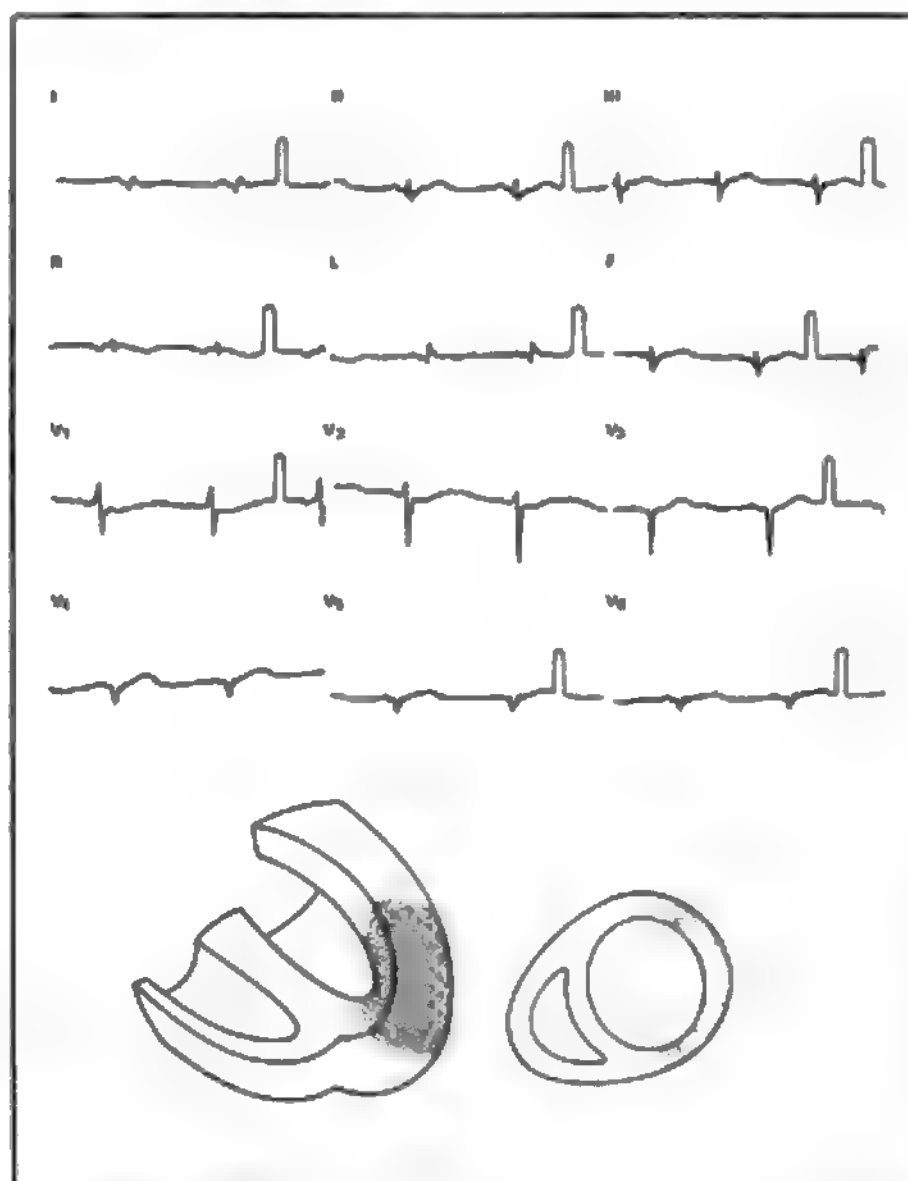


Fig. 11. Quadro elettrocardiografico di un infarto anterolaterale. Onde Q significative nelle derivazioni DI, aVL e V_5 - V_6 . In V_4 - V_6 le onde R sono di dimensioni minuscole.

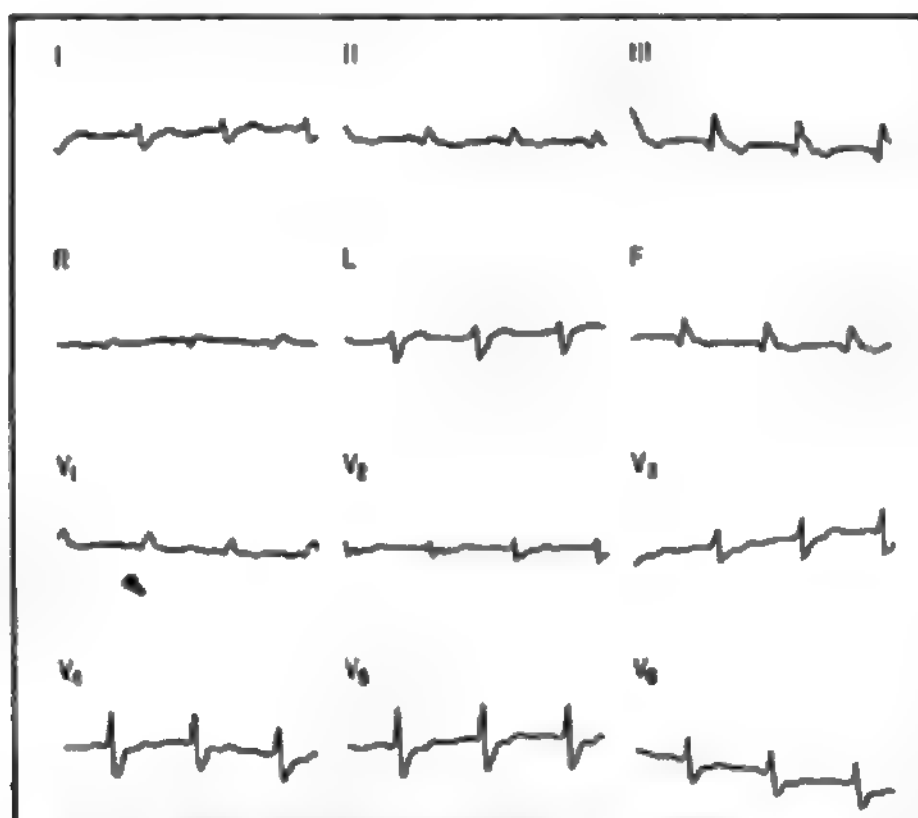


Fig. 12. Quadro elettrocardiografico di un infarto inferiore in fase di evoluzione, in presenza di un preesistente blocco di branca destro. Questa anomalia della conduzione non maschera le modificazioni del complesso QRS e della fase di ripolarizzazione indotte dall'infarto.

Deve in ogni caso essere sottolineato che questi quadri topografici di i. miocardico hanno un significato soltanto approssimativo, che possono essere contemporaneamente presenti più lesioni infartuali e che frequentemente si riscontrano all'autopsia aree di cicatrizzazione miocardica non evidenziate in vita da alcuna alterazione elettrocardiografica. Una volta che siano comparse le onde Q e che i segmenti ST siano tornati alla linea isoelettrica, inoltre, non è più possibile stabilire con sicurezza, in base all'ECG, l'età della lesione miocardica, dal momento che gli i. in atto e quelli in fase cicatriziale possono dar luogo ad analoghe alterazioni del tracciato. Così, per poter formulare una diagnosi circostanziata,

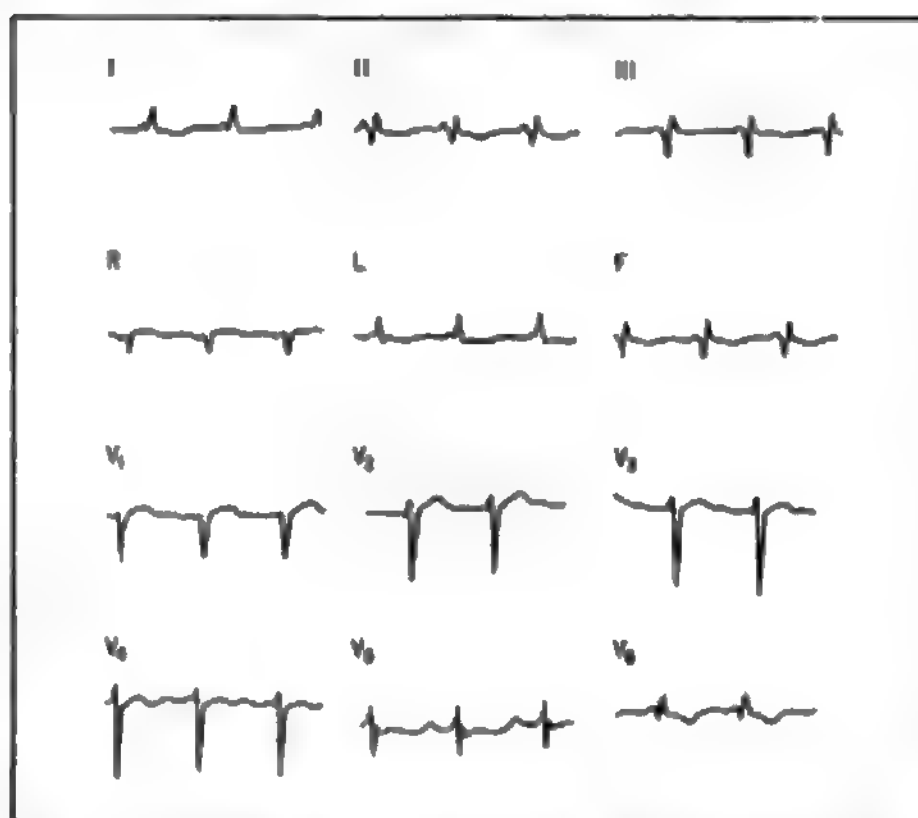


Fig. 13. Quadro elettrocardiografico di una sindrome di Wolff-Parkinson-White di tipo B (intervallo PR breve, complesso QRS allungato, onda δ in V_1). I complessi QR nelle derivazioni DII, DIII e aVF potrebbero erroneamente suggerire una diagnosi di infarto diaframmatico.

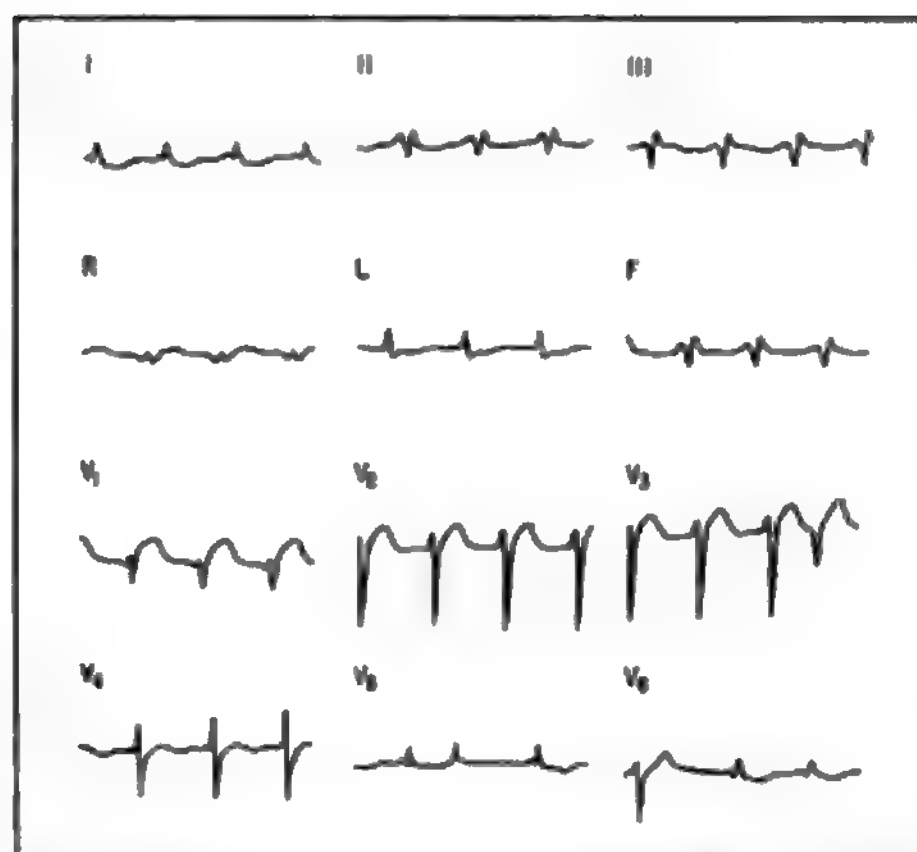


Fig. 14. Stesso caso della figura precedente dopo un infarto anterosettale acuto (con sintomatologia clinica e caratteristiche alterazioni del quadro sieroenzimatico). Le uniche manifestazioni elettrocardiografiche sono costituite da un modesto sopraslivellamento del tratto ST e dall'aspetto « arcuato » di V_1 - V_3 . In questo paziente non si sono verificate alterazioni del complesso QRS né successive modificazioni evolutive dell'onda T.

si rende in ogni caso necessaria la ripetizione dell'esame elettrocardiografico. Va anche tenuta presente la possibilità di una scomparsa precoce delle onde Q anomale, la quale si osserva specialmente nei casi di i. della parete inferiore.

Numerose condizioni possono rendere dubbia o complicata la diagnosi elettrocardiografica di i. acuto del

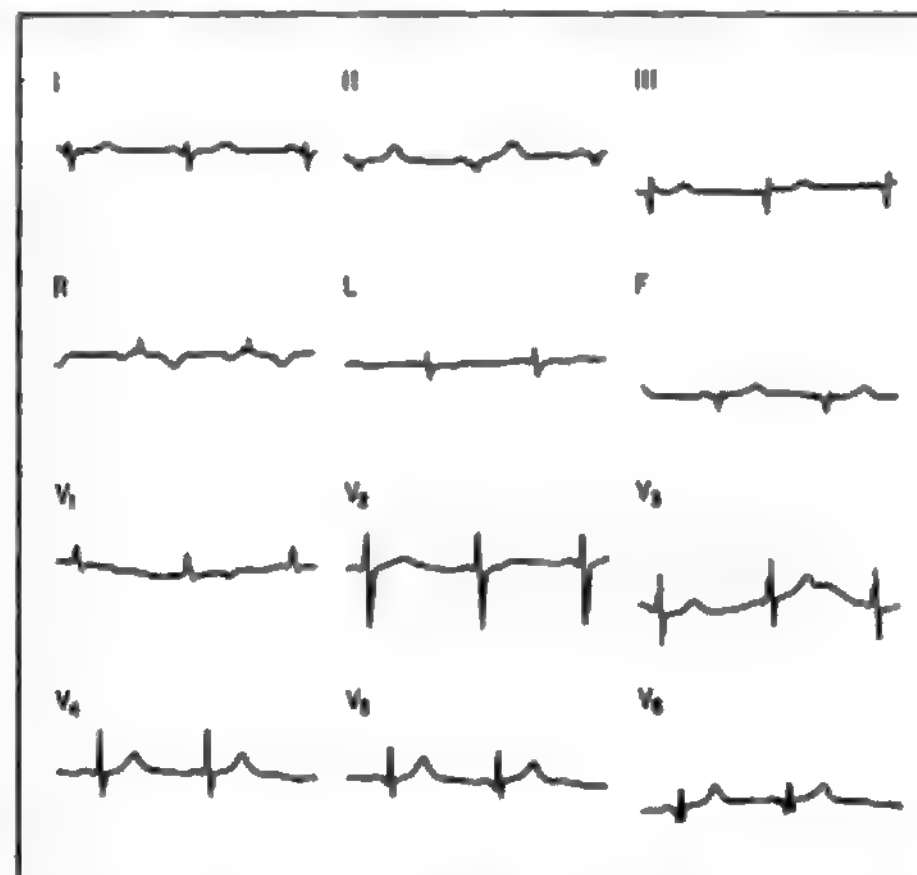


Fig. 15. Quadro elettrocardiografico di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva in una donna di 21 anni. Nelle derivazioni DII, DIII, aVF, V_1 e V_6 sono presenti onde Q patologiche, mentre in V_1 si osserva un'onda R prominente. Questo tracciato potrebbe essere facilmente confuso con quello di un infarto interessante il miocardio inferiore, laterale e posteriore.

TAB. III. CONDIZIONI CHE POSSONO SIMULARE IL QUADRO ELETTROCARDIOGRAFICO DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO

Condizioni	ECG	Commento
DISTURBI DELLA CONDUZIONE		
1) Sindrome di Wolff-Parkinson-White	onde R alte nelle derivazioni precordiali destre o profonde onde Q in DII, DIII e aVF possono simulare un infarto miocardico	le onde Q possono scomparire in presenza di tachicardia sopraventricolare
2) Emiblocco anteriore sinistro	piccole onde Q possono comparire nelle derivazioni V ₁ -V ₃	le onde Q possono essere transitorie, specie se l'emiblocco è dipendente dalla frequenza o se le derivazioni precordiali vengono registrate 1 o 2 spazi intercostali più in alto
3) Blocco di branca sinistro	possono essere presenti onde Q nelle derivazioni precordiali destre	le forze iniziali della depolarizzazione sono dirette in avanti e a sinistra, inducendo la comparsa di onde Q nelle precordiali destre; lo stesso fenomeno si verifica nell'ipertrofia ventricolare sinistra
CARDIOMIOPATIE		
1) Specifiche		
a) Sindrome del prolasso della valvola mitrale (« rumore di clic »)	le onde Q, quando sono presenti compaiono in DII, DIII e aVF	qualsiasi causa di fibrosi può produrre variazioni dell'ECG che simulino un infarto miocardico
b) Stenosi subaortica ipertrofica idiopatica	onde Q possono essere presenti nelle derivazioni degli arti o nelle precordiali	le onde Q sono provocate dalla ipertrofia settale
c) Distrofia muscolare di Duchenne	onde R alte nelle derivazioni precordiali destre	—
2) Non specifiche	sono comuni le onde Q e turbe della ripolarizzazione	—
ALTRE		
Emorragia subaracnoidea	inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali intermedie e laterali	meccanismo sconosciuto, probabilmente centrale
<i>Varianti normali</i>		
a) Maschi giovani, sani, specialmente di razza negra	« ripolarizzazione precoce », con elevazione del segmento ST nelle derivazioni inferiori anteriori e laterali	—
b) Atleti allenati	onde R alte nelle derivazioni precordiali destre; turbe diffuse della ripolarizzazione	—

miocardio. Alcuni pazienti che si rivolgono al medico a causa di un dolore toracico, ad es., mostrano all'ECG, soltanto anomalie della ripolarizzazione (depressione del segmento ST, inversione dell'onda T) senza onde Q. In tali circostanze solo le modificazioni degli enzimi sierici (v. sotto) consentono di formulare la diagnosi di i. «sub-endocardico» o comunque non trasmurale.

In presenza di blocco di branca sinistro, la diagnosi elettrocardiografica di i. acuto del miocardio è spesso difficile; il riscontro di alcune particolari alterazioni può peraltro aiutare a dirimere i dubbi. Tali alterazioni comprendono la presenza di onde T a punta nelle derivazioni precordiali laterali, l'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali anteriori e la comparsa di onde Q nelle derivazioni V₁ e V₂. Il blocco di branca destro, invece, non interferisce con la comparsa di onde Q patologiche, in corso di i. acuto del miocardio (figg. 6 e 12).

La presenza di una sindrome di Wolff-Parkinson-White può simulare o, al contrario, mascherare il quadro elettrocardiografico dell'i. miocardico (fig. 13; tab. III); co-

munque, se durante l'episodio acuto viene effettuata la registrazione di una serie di tracciati, è probabile che si riescano ad evidenziare modificazioni della ripolarizzazione tali da facilitare una diagnosi corretta (figg. 13 e 14).

Parecchie condizioni morbose diverse dall'i. miocardico possono determinare la comparsa di onde Q nel tracciato elettrocardiografico. La loro presenza può, per es., indicare l'esistenza di un disturbo di conduzione, di una fibrosi miocardica o di una ipertrofia ventricolare. È inoltre importante tener presente che nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, i quali soffrono spesso di *angina pectoris*, la comparsa di onde Q anomale dovuta all'ipertrofia settale può far prendere in considerazione un'erronea diagnosi di i. miocardico (fig. 15). Alcune delle condizioni capaci di simulare i reperti elettrocardiografici dell'i. sono elencate nella tab. III.

Alterazioni degli enzimi sierici

Uno dei più importanti reperti di laboratorio in corso di i. è costituito dall'aumento dei livelli ematici di alcuni

enzimi, tra i quali i più utili ai fini diagnostici sono la creatinfosfochinasi (CPK), la latticodeidrogenasi (LDH), e la transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT).

Vari tessuti contengono CPK: il cuore, il muscolo scheletrico, il cervello, il polmone e la tiroide. La CPK sierica tende perciò ad aumentare, oltre che nell'i. miocardico, anche in altre condizioni, tra le quali lo shock di qualunque origine e le lesioni della muscolatura scheletrica, comprese le semplici iniezioni intramuscolari. Nell'i. miocardico la CPK in genere comincia ad aumentare entro 4 h dall'inizio dei sintomi, raggiunge tipicamente il massimo livello dopo 12-18, talora 36 h, e ritorna a valori normali per lo più entro 2-4 giorni. La CPK sierica è composta da tre isoenzimi, separabili mediante elettroforesi, denominati: MM (muscolo scheletrico), BB (cervello) ed MB (isoenzima specifico del muscolo cardiaco). Ca. il 15% della CPK liberata dal miocardio infartuato è del tipo MB, mentre il rimanente è costituito in larga parte dal tipo MM. Si stanno attualmente diffondendo nella pratica clinica metodi capaci di permettere l'identificazione specifica dell'isoenzima MB, caratteristico del miocardio e quindi di elevato significato diagnostico (Roe e Starmer, 1975).

L'LDH è contenuta nei globuli rossi e in numerosi organi tra i quali il cuore, i polmoni e il fegato. Nell'i. del miocardio l'aumento dell'LDH sierica generalmente avviene 48-72 h dopo l'inizio dei sintomi, quindi, più tardivamente rispetto a quello della CPK, e può persistere per molti giorni. D'altronde il riscontro di elevati livelli sierici di LDH può costituire un reperto non specifico. Sono attualmente conosciuti cinque isoenzimi dell'LDH, identificabili peraltro con metodiche non disponibili in tutti i centri (v. LATTATODEIDROGENASI). Un aumentato rapporto LDH₁/LDH₂ sembra essere relativamente specifico per l'i. del miocardio, sempre che si possa escludere la presenza di emolisi, di i. renale corticale e di carcinoma disseminato (Karliner, 1971 b).

La determinazione della GOT sierica è stata il primo test enzimatico ad essere impiegato per la diagnosi dell'i. (Karmen *et al.*, 1954). La GOT aumenta da 12 a 48 h dopo l'inizio della necrosi miocardica, dopodiché diminuisce rapidamente. Anche questo indice non è assolutamente specifico, dato che elevati livelli sierici della GOT si riscontrano anche in conseguenza di alterazioni dei muscoli scheletrici e del fegato.

Per poter formulare una sicura diagnosi di i. del miocardio, è necessario documentare il caratteristico aumento e il successivo decremento di uno o più di questi enzimi sierici. Va tuttavia rilevato che l'intervallo di tempo trascorso tra l'inizio dei sintomi e il prelievo del primo campione di sangue, il numero dei campioni prelevati e l'estensione della necrosi miocardica, sono tutti fattori capaci di interferire con le variazioni del quadro enzimatico comunemente osservate.

Si è tentato, in via sperimentale, di valutare l'estensione dell'i. miocardico integrando rispetto al tempo le curve di concentrazione della CPK presente in campioni di sangue prelevati in rapida successione (Shell e Sobel, 1974); tuttavia l'utilità clinica di questo tipo di indagine non può dirsi sicuramente dimostrata.

Reperti radiologici

L'esame radiografico del torace può fornire una chiara documentazione dell'insufficienza ventricolare sinistra. Sebbene il rilievo di linfatici settali congesti (strie di Kerley) sia relativamente poco comune, quasi nel 75% dei casi di i. acuto del miocardio le vene dei lobi polmonari superiori appaiono distese (Tattersfield *et al.*, 1969).

L'aspetto radiologico della trama vascolare polmonare al momento del ricovero permette una valutazione corretta della pressione capillare polmonare solo nel 40% dei pazienti, mentre la sopravvaluta nel 33% e la sottovaluta nel 25% dei casi. Lo studio radiografico ripetuto del torace consente comunque di riconoscere o di escludere la presenza di ipertensione venosa polmonare in ca. il 60% dei pazienti. Il quadro radiografico si normalizza a volte molte ore dopo che le alterazioni emodinamiche conseguenti all'i. sono state corrette, mentre in altri casi esso può rimanere normale anche per 6-24 h dopo l'aumento persistente della pressione capillare polmonare (Kostuk *et al.*, 1973 a; McHugh *et al.*, 1972).

Le dimensioni del ventricolo sinistro, oltre che per mezzo dell'ecocardiografia (Corya *et al.*, 1975) possono essere determinate con metodiche radiografiche (Kostuk *et al.*, 1973 b). In quest'ultimo caso, effettuando un'opportuna sincronizzazione con il tracciato elettrocardiografico e facendo uso di piccoli *markers* di piombo applicati sulla parete toracica, si può misurare la distanza fra la linea mediana e il punto più sporgente del profilo ventricolare sinistro (emidiametro trasverso sinistro), distanza che nei soggetti normali è uguale o inferiore a 52 mm per m² di superficie corporea (Kazamias *et al.*, 1972). Ripetute determinazioni di questo parametro hanno permesso di stabilire che in corso di i. acuto del miocardio si verifica frequentemente un ingrandimento del ventricolo sinistro e che la persistenza nel tempo di questa alterazione risulta associata a maggiori indici di morbidità e mortalità (Kostuk *et al.*, 1973 a).

Studio incruento della funzione cardiaca

Per mezzo della *radarchimografia*, che permette di valutare il movimento di vari punti del profilo radiologico del cuore (Kazamias *et al.*, 1971), o anche per mezzo dell'*ecocardiografia* (Corya *et al.*, 1975), è possibile dimostrare che già nelle primissime ore seguenti l'i. miocardico si verificano rilevanti alterazioni della motilità della parete del ventricolo sinistro.

Anche la *determinazione dei tempi sistolici* ricavata dalla registrazione simultanea dell'ECG, del fonocardiogramma e del polso carotideo può essere utilizzata per studiare in modo incruento la funzione del ventricolo sinistro (Weissler *et al.*, 1968). In seguito a un i. acuto del miocardio l'intervallo Q-S₂ sembra ridursi in molti pazienti in modo apparentemente correlabile con le condizioni cliniche e i livelli sierici della LDH (Toutouzas *et al.*, 1969). Il periodo di preeiezione (PEP), soprattutto nei pazienti con prognosi infausta, può diventare più lungo del normale come conseguenza della diminuita velocità di incremento della pressione ventricolare sinistra (dp/dt). Il prolungamento del periodo di preeiezione e la riduzione del tempo di eiezione (ET), che può riflettere una diminuzione della gittata sistolica, possono portare ad una notevole alterazione del rapporto PEP/ET (Ross *et al.*, 1973). Tuttavia, giacché la durata dei tempi sistolici risente, oltre che dell'inotropismo miocardico, anche delle modificazioni del precarico e del postcarico, la sua determinazione nel valutare l'attività del ventricolo sinistro in pazienti con i. acuto del miocardio è di utilità limitata.

Un'altra tecnica che si può impiegare nei pazienti con i. acuto del miocardio, senza dover ricorrere al cateterismo cardiaco, è l'*angiografia radioisotopica* effettuata per mezzo di una gamma-camera. Iniettando il radioisotopo in una vena periferica è possibile calcolare sia il volume ventricolare sia la frazione di eiezione. Nella grande maggioranza dei pazienti con i. acuto del mio-

TAB. IV. VALORI DELLA PRESSIONE CAPILLARE POLMONARE NELL'INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO

Classificazione clinica	Percentuale di pazienti	Pressione capillare polmonare media (mmHg)		Percentuale di soggetti con valori anormali di pressione capillare polmonare (> 12 mmHg)
		valori medi	valori limite	
Senza complicanze (I)	30%	10	2-25	25%
Con insufficienza ventricolare sinistra di modico grado (II)	45%	15	5-25	65%
Con insufficienza ventricolare sinistra grave (III)	15%	17	5-30	70%
Con shock cardiogeno (IV)	10%	24	10-30	90%

cardio quest'ultimo parametro si è dimostrato significativamente ridotto (Kostuk *et al.*, 1973 c). Un ulteriore perfezionamento di questa metodica consiste nell'effettuare un'analisi ad alta frequenza della curva scintigrafica del ventricolo sinistro espressa in funzione del tempo, la quale consente un calcolo molto accurato della frazione di eiezione (Steele *et al.*, 1974; Schelbert *et al.*, 1975).

Reperti emodinamici

Nel controllo dei pazienti con i. del miocardio complicato, vengono spesso impiegati cateteri *flow-directed* muniti di un palloncino gonfiabile in punta (Swan *et al.*,

1970), con i quali è possibile misurare le pressioni delle sezioni destre del cuore e la portata cardiaca, effettuare l'incannulazione dell'arteria polmonare, e controllare (gonfiando in modo intermittente il palloncino) la pressione capillare polmonare.

La pressione venosa centrale, pur costituendo un utile indice della pressione di riempimento del ventricolo destro, è un parametro poco attendibile per quanto riguarda la pressione di riempimento del ventricolo sinistro e la pressione capillare polmonare. Infatti, in pazienti con i. associato a una malattia polmonare, la pressione venosa centrale può risultare francamente alterata e quella capillare polmonare può rimanere normale, mentre la pressione venosa può superare quella capillare in pazienti con i. del ventricolo destro (Cohn *et al.*, 1974). Spesso poi la pressione capillare polmonare risulta francamente elevata, mentre quella venosa centrale è normale (Cohn *et al.*, 1969).

La pressione telediastolica del ventricolo sinistro, misurata da Hamosh e Cohn (1971), dopo i. trasmurale del miocardio, risulta spesso elevata (> 12 mmHg), anche quando i segni clinici di insufficienza ventricolare sinistra o di shock sono assenti. Questo metodo di studio, d'altra parte, non viene in genere impiegato nella pratica clinica. In assenza di tachicardia e di malattie polmonari la pressione telediastolica misurata nell'arteria polmonare presenta una buona correlazione con la pressione media atriale sinistra e con la pressione capillare polmonare (Rahimtoola *et al.*, 1972 a), mentre la pressione telediastolica del ventricolo sinistro può presentare valori superiori. Più comunemente, ogni volta che sia necessario il monitoraggio emodinamico, per misurare la pressione capillare polmonare si ricorre al catetere di Swan-Ganz. I livelli medi della pressione capillare polmonare riscontrati dopo i. acuto del miocardio nelle varie categorie cliniche di pazienti sono riassunti nella tab. IV (Ross, 1972). I pazienti appartenenti alla I classe (nessun segno di insufficienza ventricolare sinistra o di altre complicazioni) rappresentano in genere meno di un terzo di tutti i pazienti infartuati ospedalizzati (Ross, 1972); approssimativamente, solo un quarto di tali pazienti mostra una pressione capillare polmonare elevata

TAB. V. RIASSUNTO DEI PRINCIPALI QUADRI EMODINAMICI DELL'INFARTO ACUTO DEL MIOCARDIO

Classificazione clinica	Pressione arteriosa	Portata cardiaca	Resistenze vascolari periferiche	Pressione venosa centrale	Pressione telediastolica del ventricolo sinistro o pressione capillare polmonare
Senza complicanze (I)	normale o leggermente ↓	normale o leggermente ↓	normali	normale	A volte lievemente ↑ Nell'infarto non trasmurale può essere normale
Insufficienza cardiaca congestizia di modico grado (II)	normale (può essere moderatamente ↑)	moderatamente ↓	moderatamente ↑	normale o moderatamente ↑	moderatamente ↑ o ↑↑
Insufficienza cardiaca congestizia grave (III)	moderatamente ↓	↓↓	↑↑	↑	↑↑ o ↑↑↑
Shock (IV):					
1) cardiogeno (di tipo comune)	↓↓↓	↓↓↓	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
2) cardiogeno (di tipo non comune)	↓↓↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑
3) ipovolemico	↓↓↓	↓↓↓	↑↑↑	↓	può essere normale o ↓

(tab. IV). I pazienti con rantoli alle basi polmonari e/o con ritmo di galoppo (*II classe*), che costituiscono la maggioranza dei pazienti ospedalizzati, generalmente presentano una pressione capillare polmonare elevata, con livelli medi attorno a 15 mmHg. Valori ancora maggiori si riscontrano nei pazienti con edema polmonare (*III classe*). In quelli con shock cardiogeno (*IV classe*) la pressione capillare polmonare presenta valori quasi sempre elevati, in media intorno ai 24 mmHg (Ross, 1972).

Quando è possibile effettuare uno studio completo, si possono evidenziare quadri emodinamici diversi associati con i differenti gruppi clinici sopra menzionati (tab. V) (Karliner e Ross, 1971 a). Nei pazienti con i. non complicato la pressione arteriosa e la portata cardiaca sono normali o leggermente diminuite, le resistenze vascolari periferiche e la pressione venosa centrale in genere sono normali. Tali pazienti hanno un indice cardiaco normale, oppure, se questo è inizialmente un poco diminuito, torna a valori normali con la guarigione (Murphy *et al.*, 1963). Controlli ripetuti della portata cardiaca possono essere utili nel valutare la risposta alla terapia, e valori persistentemente bassi dell'indice cardiaco e della gittata sistolica comportano una prognosi sfavorevole (Murphy *et al.*, 1963). Se sono presenti segni di insufficienza congestizia lieve (*II classe*), l'indice cardiaco tende a decrescere, la pressione arteriosa periferica si mantiene normale mentre la pressione capillare polmonare è in genere elevata. In linea generale si può affermare che quanto più severa è l'insufficienza cardiocircolatoria, tanto più basse sono la pressione arteriosa sistemica e la portata cardiaca e tanto maggiori sono invece le resistenze vascolari periferiche e la pressione capillare polmonare (tab. V). In questa prospettiva lo shock cardiogeno (*IV classe*) può essere considerato l'estremo limite di uno spettro di condizioni d'insufficienza ventricolare sinistra conseguenti a i. acuto del miocardio (Karliner e Ross, 1971 a). In presenza di shock l'indice cardiaco è infatti estremamente basso, la pressione capillare polmonare è notevolmente alta e le resistenze vascolari periferiche sono elevate; soltanto in rari casi lo shock si accompagna a resistenze periferiche normali (Shillingford e Thomas, 1967). Lo shock con pressione venosa e pressione capillare polmonare normali costituisce invece un segno di ipovolemia (Loeb *et al.*, 1969) (tab. V).

Poiché la sopravvivenza dei pazienti infartuati dipende in larga misura dalla capacità del miocardio non colpito di mantenere una portata sufficiente, è stata messa a punto una prova di carico con la quale è possibile valutare, in termini di gittata sistolica e di lavoro ad essa associato, la risposta miocardica all'incremento del volume plasmatico. Con l'uso di questo test è stato dimostrato che nei pazienti con diminuita riserva cardiaca la curva che esprime la risposta contrattile ventricolare tende ad assumere un andamento pianeggiante o perfino decrescente per pressioni di riempimento aumentate fino a 20-25 mmHg (Russell *et al.*, 1970; Loeb *et al.*, 1973).

Terapia dell'infarto miocardico e delle sue complicazioni

Fase precoce dell'infarto

Il tempestivo trattamento delle aritmie e le pratiche di rianimazione attuate entro una o due ore dall'insorgenza dell'i. acuto del miocardio, come pure l'uso delle unità mobili di terapia intensiva, hanno permesso di ottenere, negli ultimi tempi, notevoli successi (Cobb *et al.*, 1975; Pantridge *et al.*, 1974). Risultati estremamente positivi

ai fini della sopravvivenza si sono infatti conseguiti trattando precocemente le gravi bradiaritmie con atropina, le tachiaritmie con farmaci betabloccanti, la tachicardia e la fibrillazione ventricolare con lidocaina e con la cardioversione elettrica (Pantridge *et al.*, 1974).

Infarto non complicato

È ormai pratica corrente in molti paesi indirizzare i pazienti con i. acuto all'unità coronarica di terapia intensiva (v. anche: CARDIOTERAPIA INTENSIVA). In tale ambiente è possibile infatti effettuare un monitoraggio elettrocardiografico continuo e adottare tempestive misure terapeutiche, fatto questo che ha notevolmente ridotto la percentuale di decessi per aritmie cardiache. I pazienti che non presentano complicazioni possono essere tenuti in osservazione in queste unità per 24-72 h. Il trattamento iniziale è rivolto a sedare il paziente e ad alleviare il dolore mediante somministrazione endovenosa di morfina o di altri oppiacei. Durante la permanenza nell'unità coronarica, si incannula una vena e la si mantiene pervia mediante una infusione lenta di una soluzione di glucosio, in modo da consentire, in caso di necessità, la rapida somministrazione di farmaci antiaritmici. L'incidenza della fibrillazione ventricolare primitiva decresce in maniera esponenziale col trascorrere del tempo dopo l'i. del miocardio e alcuni AA. hanno potuto dimostrare che la somministrazione a scopo profilattico di farmaci antiaritmici, come ad es. la lidocaina, riduce significativamente la frequenza di questa complicazione. Un trattamento di questo genere può essere indicato particolarmente nelle prime ore, tenendo presente che la fibrillazione ventricolare non è necessariamente preceduta da battiti ventricolari ectopici premonitori (Lie *et al.*, 1975).

In genere è indicata anche la somministrazione di ossigeno, ma va tenuto conto del fatto che nei pazienti con una saturazione arteriosa di O₂ uguale o superiore al 90% l'ossigenoterapia può deprimere la portata cardiaca, presumibilmente per un aumento delle resistenze vascolari sistemiche (MacKenzie *et al.*, 1964) mentre in quelli con saturazione arteriosa minore del 90% la terapia risulta sicuramente utile (Sukumalchantra *et al.*, 1969). La somministrazione di ossigeno non sembra ridurre in maniera significativa l'iperventilazione di questi pazienti, la quale è probabilmente conseguente a un'alterazione della compliance polmonare.

I pazienti che non hanno presentato complicazioni possono venir mobilizzati con cautela già in 4^a-6^a giornata iniziando con una mobilizzazione passiva. In realtà la mobilizzazione precoce, come anche la dimissione dopo due sole settimane di ricovero, presenta indubbi vantaggi di ordine medico, sociale ed economico (Harpur *et al.*, 1971; Tucker *et al.*, 1973; Hutter *et al.*, 1973).

Alcune osservazioni inducono a ritenere che sia utile, nei pazienti infartuati, effettuare una terapia anticoagulante (Drapkin e Merskey, 1972), ma va rilevato che, secondo l'opinione di alcuni AA., essa sarebbe sprovvista di effetti benefici di tipo diretto (Gross *et al.*, 1972). Infatti anche se la terapia anticoagulante riduce l'incidenza di trombosi venose e di embolie polmonari nei pazienti tenuti a letto per periodi prolungati, l'uso di un letto rigido e di calze elastiche e la mobilizzazione precoce del paziente permettono di ottenere gli stessi effetti evitando il rischio di possibili emorragie interne (Wray *et al.*, 1973). La terapia con farmaci anticoagulanti dicumarolici, sia a breve, sia a lungo termine, può inoltre risultare pericolosa o all'opposto, inefficace a causa di possibili interazioni con altri medicinali (Kock-Weser e Seller, 1971 a). Non esiste infine alcuno

studio clinico controllato, che abbia dimostrato in modo sicuro l'efficacia della terapia anticoagulante ai fini della riduzione della mortalità e della prevenzione delle complicanze nel paziente infartuato. Secondo alcuni AA. (Ebert, 1972), l'impiego della terapia anticoagulante nell'i. acuto del miocardio può essere consigliato soltanto in alcune particolari situazioni: 1) i. notevolmente esteso; 2) anamnesi di precedenti i.; 3) insufficienza cardiaca congestizia; 4) complicanze tali da richiedere un lungo periodo di degenza a letto. L'utilità clinica di piccole dosi di eparina, somministrate per via sottocutanea (5000 U. 3 volte al giorno) necessita di una più approfondita valutazione: questo trattamento potrebbe tuttavia rivelarsi utile per i pazienti costretti a lunghi periodi di riposo a letto (Gallus *et al.*, 1973).

È stato suggerito che diminuire le richieste di ossigeno da parte del miocardio e aumentare l'apporto di substrati energetici possano ridurre l'estensione dell'i. nell'uomo (Maroko e Braunwald, 1973), ma l'effettiva utilità clinica di queste misure non è stata ancora definitivamente accertata.

Aritmie ventricolari

Battiti ectopici ed extrasistoli ventricolari si possono riscontrare in quasi tutti i pazienti con i. acuto del miocardio sottoposti a costante monitoraggio elettrocardiografico.

Come detto sopra, la fibrillazione ventricolare non dipendente da precedenti complicazioni (fibrillazione ventricolare primitiva) si presenta con una frequenza che decresce esponenzialmente nelle prime ore successive all'i. acuto del miocardio (Adgey *et al.*, 1971). Può essere suggerito di iniziare un trattamento antiaritmico preventivo quando si rilevino più di cinque extrasistoli ventricolari per min, tre o più battiti ectopici ventricolari consecutivi (tachicardia ventricolare) o quando siano presenti extrasistoli ventricolari isolate multifocali: ognuna di queste condizioni può infatti preludere a una tachicardia ventricolare a elevata frequenza o a una fibrillazione ventricolare. Quest'ultima può comparire durante un episodio di tachicardia ventricolare, in seguito ad un'extrasistole ventricolare (in particolare se precoce e tale da produrre il fenomeno « R su T » o un accorciamento dell'intervallo di accoppiamento [$QR'/QT < 0,85$]), oppure può comparire senza segni premonitori (Lown *et al.*, 1967). È anche evidente d'altronde che la prematurità delle extrasistoli ventricolari non determina necessariamente la loro tendenza a produrre fibrillazione ventricolare, dal momento che il 50% ca. delle extrasistoli che precedono tali episodi presentano lunghi intervalli di accoppiamento (Lie *et al.*, 1975). Anche una tachicardia sinusale può costituire un importante fattore predisponente nei confronti della fibrillazione ventricolare. Alcune ricerche sembrano indicare che la somministrazione sistematica di lidocaina per un periodo di 48 h è in grado di eliminare quasi completamente l'insorgenza della fibrillazione ventricolare primitiva (Lie *et al.*, 1974), cosicché è stato recentemente raccomandato (Harrison, 1978) l'impiego profilattico di questo farmaco in tutti i pazienti ricoverati presso le unità coronariche di terapia intensiva.

La somministrazione di lidocaina per via endovenosa è di uso comune anche nel trattamento dell'extrasistolia ventricolare. Poiché l'emivita plasmatica media della lidocaina in pazienti con normale funzione epatica è di soli 90 min (Boyes *et al.*, 1971), essa viene in genere somministrata in una dose iniziale di 100 mg, il che permette di raggiungere rapidamente una concentrazione ematica efficace, e in seguito per infusione endovenosa continua,

alla velocità di 1-3 mg/min. La comparsa di una nuova salva di extrasistoli ventricolari viene immediatamente trattata con un'ulteriore dose di 50-100 mg. Solo raramente la lidocaina si dimostra inefficace (Alderman *et al.*, 1974), nel qual caso si rende necessario associare la procainamide in dosi di 100-500 mg per via endovenosa. La vecchia opinione che tale farmaco a queste dosi possa produrre una grave depressione dell'attività del ventricolo sinistro si è dimostrata infondata. La procainamide può essere impiegata anche per via orale, ma la sua breve emivita richiede l'uso di almeno 250 mg ogni 3-4 h (Koch-Weser e Klein, 1971 b). Nel trattamento delle aritmie ventricolari susseguenti ad i. acuto del miocardio sono stati impiegati con successo anche il propranololo e altri farmaci β -bloccanti (Van Durme *et al.*, 1972), il verapamil (*per os*, 40-80 mg ogni 8 h; endovena: 5-10 mg, 2-3 volte al giorno) e la disopiramide (*per os*: 400 mg ogni 6 h). Occasionalmente, qualora gli altri farmaci si siano dimostrati inefficaci, può essere fatto un tentativo con la difenilidantoina somministrata per via endovenosa.

Qualora la tachicardia ventricolare non risponda ai farmaci antiaritmici o produca una grave ipotensione, viene eseguita la cardioversione elettrica di emergenza. Per il trattamento della fibrillazione ventricolare sono ugualmente efficaci la scarica elettrica a corrente alternata e quella a corrente continua, regolando il defibrillatore su elevati livelli energetici (da 200 a 400 J). Per la cardioversione elettrica della tachicardia ventricolare si impiega lo shock a corrente continua con sincronizzazione sull'onda R dell'ECG.

È ancora controverso se ai pazienti trattati durante il ricovero con farmaci antiaritmici per via endovenosa debbano o meno essere somministrati, dopo la dimissione, preparati antiaritmici attivi *per os*, come ad es. la chinidina. La necessità di una terapia antiaritmica a lungo termine, comunque, può essere valutata successivamente mediante monitoraggio elettrocardiografico continuo effettuato ambulatorialmente (Holter Monitor®) o per mezzo di prove da sforzo eseguite due o tre mesi dopo la dimissione (Crawford *et al.*, 1974).

Sembra invece ormai accertato che l'uso continuato di farmaci β -bloccanti dopo i. del miocardio riduca l'incidenza di nuovi episodi infartuali (Multicenter Study, 1975).

Tachicardie sopraventricolari

La tachicardia sinusale che si verifica spesso dopo i. acuto del miocardio non richiede uno specifico trattamento; ma per la tachicardia atriale ad alta frequenza, la fibrillazione atriale e il ritmo giunzionale accelerato si rende in genere necessario un intervento terapeutico. La digitale è utile nella fibrillazione atriale ad alta frequenza (Selzer, 1968); a meno che non sia controindicato per altre ragioni, dovrebbe peraltro essere prima effettuato un trattamento con anticoagulanti, per prevenire il pericolo di embolia sistemica (Askey e Neurath, 1945). La tachicardia atriale e quella nodale sono spesso transitorie, e la digitale in genere rappresenta un efficace mezzo profilattico nei loro confronti (Lown *et al.*, 1967). Le forme persistenti di tachicardia e di flutter atriali possono rendere necessaria la cardioversione elettrica in corrente continua sincronizzata sull'onda R, seguita dalla somministrazione di chinidina e di digitale o, in alternativa a questi due farmaci, di betabloccanti, o verapamil o amiodarone.

Bradiaritmie e blocco cardiaco

La bradicardia sinusale e la dissociazione atrioventricolare sono particolarmente frequenti dopo i. acuto del

miocardio inferiore o posteriore. Fattori importanti nella patogenesi di tali turbe del ritmo possono essere rappresentati dall'ischemia e dall'aumento del tono vagale. L'osservazione clinica di pazienti con bradicardia lieve indica che un incremento, anche modesto, della frequenza cardiaca ottenuto somministrando atropina (da 0,3 a 1 mg per via endovenosa) può produrre un netto miglioramento dei sintomi e un aumento della pressione arteriosa sistemica (Shillingford e Thomas, 1968). D'altra parte non appare giustificato l'uso sistematico di atropina nei pazienti bradicardici con pressione arteriosa sistemica normale o elevata; anzi, in alcune condizioni sperimentali, la tachicardia indotta dall'atropina può aumentare il danno ischemico e la predisposizione a gravi aritmie. Sembra infatti che l'aumentato fabbisogno di ossigeno da parte di un cuore che lavora a frequenza troppo elevata possa esercitare un'influenza deleteria sul miocardio (Maroko *et al.*, 1971).

Il blocco atrioventricolare di II o III grado che non abbia risposto alla somministrazione di atropina richiede l'impiego di un *pacemaker* artificiale provvisorio munito di un catetere-elettrodo che, attraverso una vena dell'avambraccio o una femorale, viene sospinto nel ventricolo destro: in questo modo, se l'esecuzione tecnica della manovra è corretta, la frequenza cardiaca può essere mantenuta a livelli soddisfacenti per un periodo di 10-14 giorni.

Le prime esperienze effettuate in materia sembravano indicare che l'impiego del *pacemaker* non fosse in grado di aumentare le probabilità di sopravvivenza dei soggetti trattati. Si riteneva così che la prognosi dei pazienti con blocco atrioventricolare causato da un i. inferiore fosse relativamente buona, a prescindere dall'eventuale impiego del *pacemaker*, e che, al contrario, i pazienti con i. anteriore e blocco atrioventricolare completo, essendo per lo più portatori di una lesione necrotica estesa, venissero spesso a morte per insufficienza cardiaca o per shock cardiogeno, nonostante l'uso di un segnapassi artificiale (Friedberg *et al.*, 1968). Alcune recenti ricerche multicentriche, tuttavia, hanno permesso di chiarire il significato clinico dei vari tipi di blocco, insorti in occasione della lesione infartuale o a essa preesistenti, che possono complicare il decorso di un i. miocardico (Hindman *et al.*, 1978). In uno studio condotto su 432 casi di questo tipo, per es., il blocco di branca sinistro è stato riscontrato nel 38% dei pazienti, mentre nel 34% era presente un blocco di branca destro associato a emiblocco anteriore sinistro (fig. 6) e nel 22% un blocco atrioventricolare «avanzato» (cioè un blocco di II grado del tipo II di Mobitz, o un blocco di III grado). È stato inoltre possibile stabilire che l'indice di mortalità relativo al periodo di degenza in ospedale è molto maggiore nei pazienti con blocco atrioventricolare avanzato (31%) che in quelli senza questa complicazione (2%); questa differenza sussiste anche in assenza di ulteriori eventi complicanti come l'edema polmonare o lo shock cardiogeno, dal momento che quasi tutti i decessi sono dovuti proprio all'improvvisa comparsa del blocco atrioventricolare stesso. Attualmente appare quindi indicato, come tentativo profilattico, l'impiego di un *pacemaker* artificiale provvisorio in tutti i pazienti infartuati con alto rischio di blocco atrioventricolare avanzato, a prescindere dalla localizzazione dell'i. A questo riguardo si possono considerare ad alto rischio i seguenti gruppi di pazienti: 1) quelli con blocco atrioventricolare di I grado, qualora questo si associ a blocco di branca recente o a blocco di branca bilaterale o alternante o, infine, a blocco di branca destro con emiblocco sinistro, anteriore o po-

steriore (in questo caso il rischio di progressione dei disturbi di conduzione è pari al 19-20%); 2) quelli con blocco di branca bilaterale di recente insorgenza, anche in assenza di un blocco atrioventricolare di I grado (rischio di progressione pari al 31-38%). Durante il primo anno successivo all'episodio infartuale, nei pazienti in cui durante la degenza in ospedale si sia manifestato un blocco atrioventricolare avanzato transitorio, il rischio di una morte improvvisa o di una recidiva del blocco è, nel complesso, del 28% ca. Queste evenienze sfavorevoli tuttavia sono nettamente meno frequenti nei soggetti portatori di un segnapassi artificiale che in quelli non sottoposti a questo trattamento (rispettivamente 10% e 65%). In conclusione si può pertanto affermare che nei pazienti colpiti da i. miocardico complicato da blocco atrioventricolare avanzato è necessario l'impiego, in fase acuta, di un *pacemaker* provvisorio e, successivamente, l'impianto di un segnapassi artificiale permanente (Hindman *et al.*, 1978).

Pericardite, estensione dell'infarto e sindrome postinfartuale

Due o tre giorni dopo l'i. acuto del miocardio è frequente ascoltare un transitorio rumore di sfregamento pericardico, che può essere associato al sopraslivellamento del segmento ST dell'ECG. Tale sopraslivellamento richiede la diagnosi differenziale con l'estendersi dell'i.: a questo scopo risulta utile lo studio ripetuto degli enzimi sierici. Quando uno sfregamento dura più di 24 h, è opportuno interrompere la terapia anticoagulante eventualmente istituita, a causa del pericolo di emopericardio. Uno sfregamento pericardico persistente che compare dopo un periodo di latenza variabile (da alcuni giorni fino a due o più settimane), specialmente se accompagnato da febbre, artralgie, versamento pleurico e dolore pleuro-pericardico, dovrebbe far prendere in considerazione una sindrome postinfartuale (Dressler, 1959). Questa complicazione non comune si ritiene dovuta a una reazione di ipersensibilità nei confronti del tessuto cardiaco danneggiato; essa in genere risponde al trattamento con aspirina o corticosteroidi, e, più raramente, a quello con antimetaboliti (Kossowsky *et al.*, 1972); v. anche: DRESSLER, SINDROME DI.

Insufficienza cardiaca congestizia

Questa complicanza si verifica in modo grave soltanto in ca. il 15% dei pazienti, mentre un'insufficienza ventricolare congestizia di modesta entità è presente in ca. il 50% dei casi (tab. III). Nella terapia dell'insufficienza acuta congestizia conseguente a i. acuto del miocardio viene spesso utilizzata la digitale, ma gli studi condotti sull'uomo al fine di valutare l'efficacia di questo trattamento hanno fornito risultati contraddittori. I valori della portata cardiaca misurati dopo somministrazione endovenosa di digitale in pazienti con i. acuto transmurale non complicato non mostrano infatti alcun significativo incremento (Malmcrona *et al.*, 1966) o presentano addirittura una diminuzione (Balcon *et al.*, 1968). La somministrazione endovenosa di glicosidi cardioattivi in tali pazienti, inoltre, si associa talvolta alla comparsa improvvisa di dolore toracico di tipo ischemico (Balcon *et al.*, 1968), presumibilmente a causa di un aumento delle resistenze vascolari periferiche. D'altra parte, la somministrazione endovenosa di ouabaina in pazienti con i. acuto del miocardio non complicato in fase di convalescenza, produce una diminuzione della pressione telediastolica ventricolare precedentemente elevata e anche un significativo aumento del lavoro di gittata del ventricolo sinistro, senza modificazioni dell'in-

dice cardiaco o della frequenza (Rahimtoola *et al.*, 1971; 1972 b).

Anche la digossina somministrata in modo «acuto» produrrebbe, secondo alcuni AA., piccoli ma significativi benefici in pazienti con insufficienza ventricolare sinistra complicante l'i. acuto del miocardio (Ratshin *et al.*, 1971); secondo altri studi, invece, essa risulterebbe in questa situazione clinica, di utilità limitata (Schuren *et al.*, 1970; Dagenais *et al.*, 1973). Sembra che in questi casi la digitale abbia una qualche efficacia più che altro in fase di convalescenza, mentre un suo uso più precoce potrebbe essere di qualche utilità solo in presenza di insufficienza cardiocircolatoria grave. Non esiste alcuna osservazione clinica che dimostri che i pazienti con i. acuto del miocardio sono particolarmente predisposti alle aritmie indotte dalla digitale (Han, 1969; Schenk *et al.*, 1971). Poiché, peraltro, dopo un i. acuto del miocardio si verificano alterazioni dell'emodinamica renale (Hutton *et al.*, 1970), il dosaggio della digitale in questi casi dovrebbe essere adeguatamente ridotto. Bisogna inoltre sottolineare il rischio potenziale della somministrazione endovenosa di glicosidi ad azione rapida, giacché la digitale somministrata in questo modo può aumentare in modo brusco la pressione arteriosa sistemica e compromettere così l'attività funzionale cardiaca.

I criteri abitualmente adottati per decidere di effettuare la terapia digitalica dopo i. acuto del miocardio sono basati sulla presenza di alcuni sintomi come il ritmo di galoppo, i rantoli polmonari, i segni radiologici di edema polmonare interstiziale e la tachicardia sinusale con frequenza maggiore di 110/min (Logue e Hurst, 1970). Poiché comunque molti pazienti con sintomi di scompenso cardiaco possono mostrare un'inadeguata risposta alla digitale, si può rendere necessaria l'adozione di una terapia diuretica (Lown *et al.*, 1967). Secondo un altro schema si può invece tentare all'inizio una terapia diuretica, mediante somministrazione di furosemide (Swan *et al.*, 1969) per via endovenosa o orale, e prescrivere la digossina solo in quei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia che non abbiano risposto adeguatamente al primo trattamento.

Anche l'uso di farmaci vasodilatatori periferici, quali il nitroprussiato di sodio e l'isosorbide dinitrato, trova applicazione nel trattamento dell'insufficienza acuta del ventricolo sinistro complicante un i. acuto del miocardio. Tali agenti tendono a ridurre il postcarico agente sul ventricolo sinistro, aumentando così la portata cardiaca e riducendo la pressione capillare polmonare (Franciosa *et al.*, 1972; Chatterjee e Parmley, 1977).

Shock cardiogeno

Questa complicanza, che si verifica in ca. il 7-10% dei pazienti, costituisce la forma estrema di inefficienza ventricolare sinistra conseguente a i. acuto del miocardio (Ross, 1976 a; 1979). I suoi caratteri emodinamici sono riassunti nella tab. V. Nello shock cardiogeno si riscontrano tipicamente una portata cardiaca molto bassa, una pressione capillare polmonare alta e resistenze vascolari periferiche elevate. La pressione sistolica sistemica è in genere < 90 mmHg (oppure inferiore di almeno 60 mmHg rispetto alla pressione sistolica abituale del paziente), il flusso urinario è inferiore a 20 ml/h e possono comparire segni di insufficiente perfusione delle estremità e del circolo cerebrale. Per formulare una diagnosi di shock cardiogeno deve essere sicuramente esclusa la presenza di una condizione di ipovolemia. La misurazione della pressione venosa centrale costituisce, a questo scopo, una valida guida; la semplice rilevazione

di una bassa pressione venosa centrale (< 7 mmHg) in presenza di shock dopo i. acuto del miocardio costituisce un'indicazione all'uso prudente di *plasma expanders* (Loeb *et al.*, 1969). Il dolore, l'ipossiemia e le aritmie devono essere prontamente trattati anche prima che la diagnosi di insufficienza cardiaca sia posta con certezza. La maggior parte dei pazienti con shock cardiogeno presentano infatti un danno miocardico anche esteso causato da i. ricorrenti.

È stata recentemente suggerita l'adozione del seguente schema di trattamento dello shock cardiogeno (Ross, 1976 a; 1979). Si deve in primo luogo escludere l'eventualità che sia presente una condizione ipovolemica, misurando per mezzo di un catetere a palloncino la pressione capillare polmonare, che non deve risultare inferiore ai 15 mmHg. Successivamente, dopo aver trattato il dolore, l'ipossia, gli squilibri elettrolitici e le aritmie, può essere iniziata la somministrazione di agenti pressori cardiotonici.

La dopamina ha dimostrato una sicura utilità nello shock cardiogeno causato da i. acuto del miocardio (Holzer *et al.*, 1973). Questo farmaco esercita una debole azione α -adrenergica e provoca quindi una costrizione dei vasi periferici «di volume e di resistenza»; esplica inoltre un effetto β -adrenergico, che consiste in un modesto incremento della frequenza cardiaca e in un aumento della contrattilità del miocardio; provoca infine una dilatazione dei distretti vascolari mesenterici e renali non mediata da meccanismi adrenergici (Goldberg, 1972). La dopamina e la terapia diuretica parenterale, usate in associazione, possono, in alcuni pazienti, aumentare il flusso urinario in misura maggiore che se utilizzate separatamente. L'uso della noradrenalina invece non fa aumentare la sopravvivenza dei pazienti con shock cardiogeno, a causa della spiccata azione vasocostrittrice esercitata dal farmaco sul circolo periferico e su quello renale. Il primo effetto causa infatti un aumento del postcarico e il secondo un'ulteriore compromissione della funzione renale. L'isoproterenolo non dovrebbe in genere essere impiegato nella terapia dello shock cardiogeno, a causa della sua tendenza ad aumentare la frequenza cardiaca e la richiesta di O₂ da parte del miocardio e a produrre vasodilatazione periferica. Seguendo lo schema terapeutico suddetto è possibile ridurre la mortalità precoce dei pazienti con shock dopo i. acuto del miocardio dall'85-90% al 65% ca. (Karliner, 1975). Una possibile alternativa è costituita dall'uso di vasodilatatori periferici come il nitroprussiato di sodio o la nitroglicerina. Con questa terapia la mortalità precoce può ridursi a ca. il 60%. La sopravvivenza a lungo termine dei soggetti con shock cardiogeno resta comunque scarsa con entrambi questi metodi (Chatterjee *et al.*, 1973).

Nei pazienti che non rispondono a tali provvedimenti terapeutici, può essere impiegato un palloncino intra-aortico a contropulsazione (Mundth *et al.*, 1972). L'uso del palloncino intra-aortico come unico presidio terapeutico non ha modificato grandemente gli indici di sopravvivenza, ma quando ad esso si fa seguire la rivascolarizzazione d'emergenza delle coronarie in pazienti selezionati, allora si osserva una significativa diminuzione della mortalità. Purtroppo la sopravvivenza a lungo termine di questi soggetti, nonostante i metodi terapeutici descritti, rimane bassa.

Disfunzione e rottura dei muscoli papillari

I disturbi funzionali dei muscoli papillari complicano spesso l'i. del miocardio (Burch e De Pasquale, 1963 a);

essi compaiono in modo transitorio in una percentuale che arriva fino al 60% dei pazienti. Nella maggior parte dei casi, la disfunzione del muscolo papillare è lieve e provoca un soffio apicale telesistolico che è espressione di insufficienza mitralica. La correlazione tra l'intensità del soffio e il grado dell'insufficienza mitralica, è scarsa specialmente quando la funzione del ventricolo sinistro è gravemente compromessa. La disfunzione del lembo posteriore della mitrale può essere associata con un soffio sistolico che si irradia alla base del cuore e può simulare un soffio aortico da ciecione. Il decorso clinico di questi disturbi è del tutto variabile, e nella maggior parte dei casi il grado di funzionalità del ventricolo sinistro costituisce un'indice prognostico più importante che non l'entità della disfunzione del muscolo papillare (Dugall *et al.*, 1974).

La rottura di un muscolo papillare si verifica in ca. l'1% dei pazienti con i. acuto del miocardio. Questo evento catastrofico è annunciato dalla rapida comparsa di edema polmonare acuto dovuto all'improvvisa insufficienza del ventricolo sinistro. Il soffio olosistolico apicale che compare in questa circostanza deve essere differenziato dal soffio prodotto da un evento egualmente grave, la rottura, cioè, del setto interventricolare (Dugall *et al.*, 1974). La rottura del muscolo papillare postero-mediale è 4 volte più frequente di quella del muscolo papillare anterolaterale, perché quest'ultimo possiede un circolo collaterale più esteso. Le manifestazioni cliniche sono determinate in primo luogo dalla sede della rottura; se si produce l'interruzione completa di un muscolo, entrambi i lembi della mitrale sono privati dei loro supporti, interviene una massiva insufficienza mitralica e il paziente viene rapidamente a morte (Dugall *et al.*, 1974). Se si verifica la rottura di una sola estremità di un muscolo papillare l'insufficienza cardiaca congestizia che ne risulta non è in genere così grave. In tali circostanze, se l'attività del ventricolo sinistro non è gravemente depressa, un intervento di sostituzione della valvola mitralica può essere risolutivo; dopo tale operazione gli indici di sopravvivenza sono del 50% ad un anno (DeBusk e Hamson, 1969).

Rottura del setto interventricolare

La frequenza di tale complicanza in pazienti con i. acuto del miocardio è minore dell'1%. In genere essa si osserva nella prima settimana di malattia (Selzer *et al.*, 1969). Sia l'i. miocardico inferiore che quello anteriore possono provocare la rottura del setto interventricolare e a tale evento si associa spesso l'aneurisma della parete anteriore o inferiore del ventricolo sinistro. Lo *shunt* da sinistra verso destra è generalmente cospicuo e si accompagna a ipertensione arteriosa polmonare. Frequentemente si ascolta un intenso soffio sistolico lungo il margine sternale sinistro, senza irradiazione ascellare, e nel 50% dei pazienti si apprezza anche un fremito sistolico. Non tutti peraltro ammettono la specificità di questi reperti (Selzer *et al.*, 1969), cosicché ai fini di una diagnosi sicura può rendersi necessaria la cateterizzazione cardiaca, e la dimostrazione di un aumentato contenuto di ossigeno nel sangue del ventricolo destro.

Poiché la prognosi dei pazienti non trattati è sfavorevole, è consigliata la correzione chirurgica del difetto interventricolare. Nei limiti del possibile, l'operazione dovrebbe essere effettuata da 3 a 6 settimane dopo l'i., in modo da permettere una completa cicatrizzazione della zona lesa (Giuliani *et al.*, 1974); sono stati comunque descritti interventi chirurgici anche precoci (da 5 a 8 giorni dopo la comparsa della lesione) che hanno avuto

buoni risultati (Graham *et al.*, 1973). I principali fattori che condizionano la prognosi *quoad vitam*, sono costituiti, oltre che dalle dimensioni della lesione interventricolare, dalla quantità di miocardio risparmiato e dalle sue condizioni funzionali. L'indice di sopravvivenza, calcolato alla distanza di un anno dall'intervento chirurgico, è di ca. il 50% (Graham *et al.*, 1973).

Rottura del cuore e falso aneurisma

In ca. il 9% delle autopsie di soggetti morti per i. acuto del miocardio si può riscontrare la rottura della parete del ventricolo sinistro, in genere verificatasi entro le prime due settimane (London e London, 1965). Molto spesso è compromessa la parete anteriore, la cui rottura è frequente soprattutto nei pazienti che subiscono un i. per la prima volta (Naeim *et al.*, 1972). La rottura del cuore ha come conseguenze l'emopericardio, lo shock e la morte per tamponamento cardiaco.

Alcune osservazioni anatomopatologiche suggeriscono che, in alcuni casi, si verifichi un lento stillicidio di sangue nello spazio pericardico prima della rottura completa della parete cardiaca (Van Torsel, 1972; Lautsch e Lanks, 1967). Questo processo può occasionalmente culminare nella formazione di un falso aneurisma ventricolare, che può essere visualizzato con la ventricolografia sinistra. Questa condizione patologica può essere suscettibile di correzione chirurgica (Roberts e Morrow, 1967) e sono stati effettuati interventi con esito positivo (Cobbs *et al.*, 1973).

V. anche: CARDIOCHIRURGIA, *chirurgia delle complicazioni dell'infarto del miocardio* (III, 991).

Prognosi

Nel 60% di casi di i. del miocardio ad esito letale la morte avviene prima del ricovero in ospedale; dopo l'ospedalizzazione la mortalità media al 30° giorno è di ca. il 20%; la mortalità media generale al 30° giorno si aggira intorno al 45% (Fulton *et al.*, 1969). D'altra parte, esistono molti fattori che possono modificare tali indici di mortalità dopo l'ingresso in ospedale. Importanti ai fini della prognosi risultano i precedenti anamnestici, le malattie associate, i reperti dell'esame obiettivo, le alterazioni elettrocardiografiche e l'eventuale presenza di disturbi del ritmo (Peel *et al.*, 1962). La mortalità a lungo termine (entro 3 anni dall'i.) può essere messa in relazione con l'età, la grandezza del cuore, il grado di congestione polmonare, e con la presenza di precedenti fatti ischemici (Norris e Mercer, 1974). Nei pazienti che non hanno complicanze e che non presentano insufficienza cardiaca congestizia (*I classe*) la mortalità a 30 giorni è di ca. il 6%; in presenza di insufficienza cardiaca congestizia lieve (*II classe*) la mortalità aumenta al 17%; in presenza di edema polmonare (*III classe*) sale al 38%; in presenza, infine, di shock cardiogeno (*IV classe*) si aggira intorno all'80-90% (Killip e Kimball, 1967).

In uno studio recente è stata effettuata la valutazione di numerosi fattori capaci di modificare la prognosi dei pazienti con i. per ciò che riguarda la mortalità precoce (entro 30 giorni) e quella tardiva (fino a 4 anni) (tab. VI). La mortalità generale nei pazienti condotti in ospedale relativamente tardi (in media dopo 8 h dall'i.) era del 21% al 30° giorno di malattia, e del 31% a distanza di 1 anno. Nel secondo anno di malattia la mortalità subiva un ulteriore aumento, ma successivamente si comportava analogamente a quella generale dei soggetti con malattie delle arterie coronarie (4% all'anno). In tale ricerca sono state inoltre individuate alcune alterazioni emodinamiche

TAB. VI. FATTORI CHE INFLUENZANO LA MORTALITÀ PRECOCE E TARDIVA PER INFARTO ACUTO DEL MIocardIO

(studio di 224 pazienti)

		Morta- lità precoce	Morta- lità totale			Morta- lità precoce	Morta- lità totale
Età	> 60 anni	30%	40%	Età	≤ 60 anni	14%	28%
Anamnesi per prece- dente infarto del mio- cardio	positiva	32%	51%	Anamnesi per preceden- te infarto miocardico	negativa	21%	30%
Anamnesi per insuffi- cienza cardiaca con- gestizia	positiva	44%	56%	Anamnesi per insuffi- cienza cardiaca con- gestizia	negativa	19%	31%
Anamnesi per bronco- pneumopatia cronica ostruttiva	positiva	54%	67%	Anamnesi per bronco- pneumopatia cronica ostruttiva	negativa	18%	32%
Localizzazione dell'in- farto*	anteriore	26%	41%	Localizzazione dell'in- farto*	inferiore	12%	20%
Frequenza cardiaca	> 100 battiti/min	49%	62%	Frequenza cardiaca	≤ 100 batt./min	17%	30%
Pressione arteriosa si- stolica	< 100 mmHg	68%	80%	Pressione sanguigna si- stolica	≥ 100 mmHg	16%	29%
Pressione di riempi- mento del ventricolo sinistro	> 20 mmHg	54%	80%	Pressione di riempi- mento del ventricolo sinistro	≤ 20 mmHg	15%	29%
Indice di gittata sisto- lica	> 20 (ml/min/m ²)	79%	86%	Indice del volume di gittata	≥ 20 (ml/min/m ²)	8%	27%
Differenza arteroveno- sa di ossigeno	> 5,2 ml/100 ml	45%	60%	Differenza arterovenosa di ossigeno	≤ 5,2 ml/100 ml	9%	29%
Dimensioni del cuore sinistro	> 52 mm/m ²	31%	51%	Dimensioni del cuore sinistro	≤ 52 mm/m ²	13%	20%
Dimensioni dell'infarto*	> 40 (U.I. CPK/L.h)	31%	39%	Dimensioni dell'infarto*	≤ 40 (U.I. CPK/L.h)	9%	17%

La mortalità totale del gruppo (224 pazienti) è stata del 35%, la mortalità precoce del 21%, la mortalità tardiva del 14%.

Le rilevazioni dei valori sono state fatte all'ingresso in ospedale.

I pazienti sono stati seguiti in media per 2 anni (fino a un massimo di 4 anni) (Henning).

Tutti i valori sono statisticamente significativi, $p < 0,01$.

* Esclusi i pazienti con precedente infarto del miocardio.

che, se presenti all'ingresso in ospedale (tab. VI), possono far presagire una prognosi infausta, sia in fase precoce che tardiva: 1) frequenza cardiaca superiore a 100 battiti/min; 2) pressione sistolica inferiore a 100 mmHg; 3) pressione di riempimento del ventricolo sinistro superiore a 20 mmHg; 4) indice di gittata sistolica inferiore a 20 ml/m²; 5) differenza di concentrazione di O₂ tra il sangue venoso e quello arterioso maggiore di 5,2 ml/100 ml (Henning *et al.*, 1974). Quando tali anomalie non sono presenti la mortalità precoce e quella tardiva sono invece molto più basse. Anche il semplice aumento di dimensioni del cuore sinistro, dimostrato radiograficamente da un emidiametro trasverso sinistro > 52 mm/m², sembra associarsi ad una maggiore mortalità precoce e tardiva (tab. VI).

Tra gli altri fattori che sembrano poter influire

significativamente sulla mortalità totale, per i. del miocardio, sono da ricordare l'età, la presenza di precedenti infarti o di insufficienza cardiaca congestizia e la localizzazione dell'i. (gli i. anteriori, ad es., hanno una mortalità doppia degli i. inferiori) (tab. VI). Infine anche le dimensioni della zona infartuata, valutate tramite integrazione delle curve ottenute da determinazioni seriate dei valori della CPK sierica, sembrano costituire un fattore capace di influenzare la mortalità (tab. VI) (Shell e Sobel, 1974).

I dati sopra riferiti indicano i fondamentali elementi che permettono di identificare i pazienti con i. miocardico ad alto rischio, sia in fase iniziale che in fase avanzata, la cui conoscenza facilita l'istituzione di un adeguato piano terapeutico inteso a modificare il naturale decorso dell'i. miocardico.

Riabilitazione del paziente infartuato

La mobilitazione precoce e la rapida dimissione dall'ospedale non sembrano peggiorare la prognosi nei pazienti con i. del miocardio non complicato (Harpur *et al.*, 1971; Hutter *et al.*, 1973; Tucker *et al.*, 1973). Esistono attualmente, al di fuori delle strutture ospedaliere, numerosi centri ben attrezzati nei quali è possibile effettuare, in genere con buoni risultati (WHO, 1968; 1971), un razionale programma di riabilitazione fisica dei pazienti convalescenti da i. miocardico.

Uno degli scopi principali dei suddetti programmi è il reinserimento del paziente nell'attività lavorativa. Il reimpiego con buoni risultati dei pazienti che hanno avuto un i. del miocardio almeno negli U.S.A., è più facile per i soggetti al di sotto dei 50 anni di età, che siano compresi nelle classi I o II della classificazione della New York Heart Association, abbiano delle salde motivazioni psicologiche e abbiano avuto un periodo di inattività lavorativa non superiore a un anno (Stein e Altman, 1965). Mentre ca. l'80-90% dei pazienti con i. del miocardio non complicato torna al lavoro nel giro di 6 mesi, nei casi rimanenti il reinserimento si presenta difficile (Croog *et al.*, 1968). Le difficoltà che i pazienti senza inabilità fisica incontrano per ritornare al lavoro sono determinate da varie cause, tra cui, ad es., le restrizioni dell'attività fisica consigliate dai medici, alcuni fattori di ordine personale o psicosociale (Mulcahy *et al.*, 1970), le diminuite opportunità di lavoro, le pensioni di invalidità e la stessa mentalità corrente nei confronti di questi pazienti (Monteiro, 1973). Qualora permangano disturbi cardiaci, poi, la percentuale di pazienti che torna al lavoro è, naturalmente, molto piccola.

Senza dubbio un'attiva partecipazione ad un programma di riabilitazione migliora le condizioni soggettive e oggettive di vita dei pazienti convalescenti da un i. miocardico (Hellerstein, 1972). La pratica degli esercizi fisici riabilitativi può giovare oltretutto a combattere la depressione psicologica. Sono per lo più impiegati esercizi muscolari di tipo isotonico l'intensità dei quali, in genere, raggiunge il 60-80% della capacità massima in aerobiosi (o l'80% della massima frequenza cardiaca raggiungibile) (Zohman, 1973). In molti dei pazienti che partecipano, sotto controllo medico, a tali programmi di riabilitazione si possono osservare una significativa riduzione della frequenza cardiaca a riposo, una più bassa pressione sistolica e diastolica, un evidente incremento della capacità di lavoro fisico (Naughton *et al.*, 1966; Hellerstein e Hornstein, 1966). Risulta pertanto evidente che la funzionalità cardiocircolatoria e le condizioni generali di benessere vengono positivamente influenzate da tali esercizi. Purtroppo però la frequenza dei corsi di riabilitazione tende generalmente a diminuire dopo il primo anno (Jenkins *et al.*, 1971). Non esistono invece dati che indichino con sicurezza se la suddetta attività fisica possa modificare la curva di sopravvivenza di questi pazienti, riducendo il rischio di un nuovo i. e favorendo lo sviluppo di circoli collaterali coronarici.

Per quanto riguarda la ripresa dell'attività sessuale, dopo un i. miocardico, può essere utile tenere presente che essa provoca un incremento della frequenza cardiaca di non eccessiva entità e limitato a un periodo di tempo relativamente breve, cosicché può essere equiparata, da questo punto di vista, ad un esercizio fisico di intensità moderata (Hellerstein e Friedman, 1970).

Nei pazienti con pregresso i. del miocardio è fondamentale un'educazione sanitaria appropriata che permetta la riduzione dei fattori di rischio, tra i quali soprattutto

l'ipertensione, l'uso di tabacco, l'eccessivo peso corporeo, gli stress psicologici e una dieta non controllata, quest'ultima in particolare modo nei soggetti con iperlipidemia.

Lo studio dei problemi sopra menzionati necessita di altri approfondimenti, soprattutto per quanto riguarda il ruolo svolto dalle attitudini individuali nel determinare la possibilità di successo di un programma riabilitativo, e per quanto concerne l'influenza esercitata dalle interazioni con l'ambiente familiare e con le strutture sanitarie e professionali.

Bibliografia

- Adgey A. A. J., Allen A. D. *et al.*, *Lancet*, 1971, 2, 501.
 Alderman E. L., Kerber R. E. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1974, 34, 342.
 Arnett E. N., Roberts W. C., *Circulation*, 1976, 53, 395.
 Askey J. M., Neurath O., *J. A. M. A.*, 1945, 128, 1016.
 Bainton C. R., Peterson D. R., *N. Eng. J. Med.*, 1963, 268, 569.
 Balcon R., Hay J. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1968, 30, 373.
 Baroldi G., Radoce F. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1974, 87, 65.
 Bayley R. H., La Due J. S., *Am. Heart J.*, 1944, 28, 54.
 Bean W. H., *Lancet*, 1977, 1, 1044.
 Bloor C. M., *Am. J. Pathol.*, 1974, 76, 561.
 Boyes R. N., Scott D. B. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1971, 12, 105.
 Braunwald E., Ross J. Jr. *et al.*, *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart*, 1976, 2 ed., Little, Brown, Boston.
 Braunwald E., Sarnoff S. J. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1958, 192, 157.
 Bruyneel K. J. J., Opie L. H., *Am. Heart J.*, 1973, 86, 373.
 Burch G. E., De Pasquale N. P., *Ann. Int. Med.*, 1963 a, 59, 508.
 Burch G. E., De Pasquale N. P. *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 1963 b, 112, 112.
 Carew T. E., Koschinsky T. *et al.*, *Lancet*, 1976, 1, 1315.
 Castelli W. P., Doyle J. T. *et al.*, *Circulation*, 1977, 55, 767.
 Caulfield J., Klionsky B., *Am. J. Pathol.*, 1959, 35, 489.
 Chapman I., *Am. Heart J.*, 1974, 87, 267.
 Chatterjee K., Parmley W. W. *et al.*, *Circulation*, 1973, 48, 1183.
 Chatterjee K., Parmley W. W., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1977, 19, 301.
 Ciraulo D. A., Chesne R. B., *Chest*, 1978, 73, 677.
 Cobb L. A., Baum R. S. *et al.*, *Circulation*, 1975, 51, 52 (suppl.), 223.
 Cobbs B. W., Hatcher C. H. Jr. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1973, 223, 532.
 Cohn J. N., Guiha N. H. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1974, 33, 209.
 Cohn J. N., Tristani F. E. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1969, 48, 2008.
 Cooksey J. D., Dunn M. *et al.*, *Clinical Vectorcardiography and Electrocardiography*, 1977, Yearbook, New York.
 Corya B. C., Rasmussen S. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 1975, 36, 1.
 Cox J. L., Mc Laughlin V. W. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1968, 76, 650.
 Crawford M., O'Rourke R. A. *et al.*, *Circulation*, 1974, 50, 301.
 Crexells C., Chatterjee K. *et al.*, *N. Eng. J. Med.*, 1973, 289, 1263.
 Croog S. H. *et al.*, *Soc. Sci. Med.*, 1968, 2, 111.
 Dagenais G. R., Hooges M. *et al.*, *Arch. Mal. Coeur*, 1973, 66, 477.
 DeBusk R. F., Hamson D. C., *N. Eng. J. Med.*, 1969, 281, 1458.
 deFeyrer P. J., Roos J. P., *Eur. J. Cardiol.*, 1977, 6, 25.
 Doyle J. T., Dawber T. R. *et al.*, *J. A. M. A.*, 1964, 190, 886.
 Drapkin A., Merskey C., *J. A. M. A.*, 1972, 222, 541.
 Dressler A. W., *Arch. Intern. Med.*, 1959, 28, 103.
 Dugall J. C., Pryer R. *et al.*, *Am. Heart J.*, 1974, 87, 577.
 Ebert R. V., *Circulation*, 1972, 45, 903.
 Eliot R. S., Baroldi G. *et al.*, *Circulation*, 1974, 49, 1127.
 Endo M., Lee Y. W. *et al.*, *Chest*, 1978, 73, 431.
 Engel H. J., Hundeshagen H. *et al.*, *Br. Heart J.*, 1977, 39, 477.
 Epstein F. H., *Circulation*, 1973, 43, 195.
 Fidanza F., Puddu V. *et al.*, *Circulation*, 1970, 41, 42, (suppl. I).
 Franciosa J. A., Guiha N. H. *et al.*, *Lancet*, 1972, 1, 650.
 Frank C. W., Weinblatt E. *et al.*, *Circulation*, 1966, 34, 1022.
 Friedberg C. K., Cohen H. *et al.*, *Prog. Cardiovasc.*, 1968, 10, 466.

- Fulton M., Julian D. G. et al., *Circulation*, 1969, **39**, 40 (suppl.), 182.
- Gallus A. S., Hirsh J. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1973, **288**, 545.
- Garza D. A., White F. C. et al., *Basic Res. Cardiol.*, 1974, **69**, 371.
- Ginks W., Sybers H. D. et al., *J. Clin. Invest.*, 1973, **51**, 2717.
- Giuliani E. R., Danielson G. K. et al., *Circulation*, 1974, **49**, 455.
- Goldberg L. I., *Pharmacol. Rev.*, 1972, **24**, 1.
- Goldberger A. L., *Myocardial Infarction*, 1975, Mosby, St. Louis.
- Goldstein J. L., Schrott H. G. et al., *J. Clin. Invest.*, 1973, **52**, 1533.
- Goldstein R. E., Karoh R. B. et al., *Circulation*, 1973, **47**, 1180.
- Gordon T., Kannel W. B., *J.A.M.A.*, 1971, **215**, 1617.
- Gould S. E., Ioannides G., *Ischemic Heart Disease*, in *Pathology of the Heart and Blood Vessels*, 1968, Thomas, Springfield.
- Graham A. F., Stinson E. B. et al., *J.A.M.A.*, 1973, **225**, 708.
- Gross H., Vaid A. K. et al., *Am. J. Med.*, 1972, **52**, 421.
- Gunnar R. M., Cruz A. et al., *Circulation*, 1966, **33**, 753.
- Gupta P. R., Sinha M. K. et al., *Circulation*, 1974, **49**, 357.
- Haft J. L., Fani K., *Circulation*, 1973, **48**, 164.
- Hamosh P., Cohn J. N., *J. Clin. Invest.*, 1971, **50**, 523.
- Han J., *Am. J. Cardiol.*, 1969, **24**, 800.
- Handjani A. M., *Chest*, 1972, **62**, 24.
- Harpur J. E., Conner W. T. et al., *Lancet*, 1971, **2**, 1331.
- Harrison D. C., *Circulation*, 1978, **58**, 581.
- Harvey W. P., *Circulation*, 1969, **40** (suppl. 4), 175.
- Hayashi K. D., Moss A. J. et al., *Circulation*, 1969, **40**, 473.
- Hellerstein H. K., *Hosp. Practice*, 1972, **45**.
- Hellerstein H. K., Friedman E. H., *Arch. Intern. Med.*, 1970, **125**, 987.
- Hellerstein H. K., Hornstein T. R., *J. Rehabil.*, 1966, **32**, 38.
- Henderson A. H., Most A. S. et al., *Circ. Res.*, 1970, **26**, 439.
- Henning H., O'Rourke R. A. et al., *Clin. Res.*, 1974, **22**, 280A.
- Herman M. V., Heinle R. A. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1967, **277**, 222.
- Hill J. C., O'Rourke R. A. et al., *Am. Heart J.*, 1969, **78**, 194.
- Hindman M. C., Wagner G. S. et al., *Circulation*, 1978, **58**, 679; 689.
- Holzer J., Karliner J. S. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1973, **32**, 79.
- Hutter A. M. Jr., Sidel V. W. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1973, **288**, 1141.
- Hutton I., Pack A. Z. et al., *Lancet*, 1970, **2**, 123.
- Jenkins C. D., Zyzanski S. J. et al., *J. Chronic Dis.*, 1971, **24**, 601.
- Jick H., Dinan B. et al., *J.A.M.A.*, 1978, **239**, 1403.
- Johnson A. D., Detweiler J. H., *Circulation*, 1977, **55**, 947.
- Jones A. M., *Br. Heart J.*, 1970, **32**, 583.
- Kannel W. B., *Ann. Intern. Med.*, 1964, **60**, 1103.
- Kannel W. B., Castelli W. P. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1971 a, **74**, 1.
- Kannel W. B., Dawber T. R. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1961, **55**, 33.
- Karliner J. S., Gander M. P. et al., *Chest*, 1971 b, **60**, 318.
- Karliner J. S., *Dopamin. Arbeitstagung über die Klinische Anwendung*, 1975, Schattauer, Stuttgart, p. 13.
- Karliner J. S., Ross J. Jr., *G. Ital. Cardiol.*, 1972, **2**, 595.
- Karliner J. S., Ross J. Jr., *Prog. Patol. Cardiovasc.*, 1971 a, **14**, 197.
- Karmen A., Wroblewski F. et al., *J. Clin. Invest.*, 1954, **34**, 126.
- Katz A. M., *N. Eng. J. Med.*, 1975, **293**, 1184.
- Kazamias T. M., Gander M. P. et al., *J. Appl. Physiol.*, 1972, **32**, 881.
- Kazamias T. M., Gander M. P. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1971, **285**, 83.
- Kazemi H., Parsons E. F. et al., *Circulation*, 1970, **41**, 1025.
- Keith R. A., *J. Chronic Dis.*, 1966, **19**, 1231.
- Keys A., Aravanis C. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1972, **77**, 15.
- Keys A., Kimura M. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1958, **48**, 83.
- Killip T., Kimball J. T., *Am. J. Cardiol.*, 1967, **20**, 457.
- Kjekshus J. K., Sobel B. E., *Circ. Res.*, 1970, **27**, 403.
- Klocke F. J., Kaiser G. A. et al., *Am. J. Physiol.*, 1965, **209**, 913.
- Koch-Weser J., Klein S. W., *J.A.M.A.*, 1971 b, **215**, 1454.
- Koch-Weser J., Seller E. M., *N. Eng. J. Med.*, 1971 a, **285**, 487; 547.
- Kossowsky W. A., Kim K. S. et al., *Am. Heart J.*, 1972, **83**, 1972.
- Kostuk W., Barr J. W. et al., *Circulation*, 1973 a, **48**, 624.
- Kostuk W. J., Ehsani A. A. et al., *Circulation*, 1973 c, **47**, 242.
- Kostuk W. J., Kazamias T. M. et al., *Circulation*, 1973 b, **47**, 1174.
- Kurien V. A., Oliver M. F., *Am. Heart J.*, 1969, **78**, 718.
- Laniado S., Segal P. et al., *Circulation*, 1973, **48**, 797.
- Lautsch E. V., Lanks K. W., *Arch. Pathol.*, 1967, **84**, 264.
- Lester R. M., Wagner G. S., *Acute Myocardial Infarction*, in *Symposium on Cardiac Emergencies*, in *The Medical Clinics of North America*, 1979, vol. 63, n. 3, p. 2-24.
- Levij L. S., Ungar H., *Isr. J. Med. Sci.*, 1967, **3**, 453.
- Levine P. H., *Circulation*, 1973, **48**, 619.
- Libby P., Maroko P. R. et al., *J. Clin. Invest.*, 1973 b, **52**, 599.
- Lie K. I., Wellens H. J. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1974, **291**, 1324.
- Lie K. I., Wellens H. J. et al., *Circulation*, 1975, **52**, 755.
- Liljefors I., Rahe R. H., *Psychosom. Med.*, 1970, **32**, 523.
- Litherson R. R., Nagel E. L. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1974, **291**, 317.
- Loeb H. S., Pietras R. J. et al., *Circulation*, 1969, **40**, 653.
- Loeb H. S., Rahimtoola S. H. et al., *Circulation*, 1973, **47**, 720.
- Logue R. B., Hurst J. W., in Hurst J. W. ed., *The Heart*, 1974, 3 ed., McGraw-Hill, New York.
- London R. E., London S. B., *Circulation*, 1965, **31**, 202.
- Lown B., Vassaux C. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1967, **20**, 494.
- MacKenzie G. J., Taylor S. H. et al., *Lancet*, 1964, **2**, 825.
- Malmcrona R., Schroder G. et al., *Acta Med. Scand.*, 1966, **180**, 55.
- Mann J. I., Inman W. H. W., *Br. Med. J.*, 1975, **2**, 245.
- Mann J. I., Inman W. H. W. et al., *Br. Med. J.*, 1976, **2**, 445.
- Maroko P. R., Braunwald E., *Ann. Intern. Med.*, 1973, **79**, 720.
- Maroko P. R., Kjekshus J. K. et al., *Circulation*, 1971, **43**, 67.
- Maroko P. R., Libby P. et al., *Circulation*, 1972, **46**, 430.
- Maseri A. et al., *Chest*, 1975, **68**.
- McHugh T. J., Forrester J. S. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1972, **76**, 59.
- Michaelson S. P., Karsh D. L. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1977, **297**, 916.
- Miller G. J., Miller N. E., *Lancet*, 1975, **1**, 16.
- Miller R. R., Hilliard G. et al., *Am. J. Med.*, 1973, **55**, 161.
- Monteiro L. A., *Cardiac Soc. Sci. Med.*, 1973, **7**, 555.
- Mosher P., Ross J. Jr. et al., *Circ. Res.*, 1964, **14**, 250.
- Moss A. J., Goldstein S. et al., *Arch. Intern. Med.*, 1972, **129**, 756.
- Mulcahy R. et al., *Scand. J. Rehabil. Med.*, 1970, **2**, 108.
- Multicenter International Study, *Br. Med. J.*, 1975, **3**, 735.
- Mundth E. D., Buckley M. J. et al., *Circulation*, 1972, **45**, 1279.
- Murphy G. W., Glick G. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1963, **11**, 587.
- Naeim F., de la Maza L. M. et al., *Circulation*, 1972, **45**, 1231.
- Naughton J., Shanbour K. et al., *Arch. Intern. Med.*, 1966, **117**, 541.
- Norris R. M., Mercer C. J., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1974, **16**, 455.
- Oliva P. B., *Adv. Cardiol.*, 1978, **22**, 164.
- Oliver M. F., in Morgan Jones A. ed., *Modern Trends in Cardiology*, 11, 1969, Butterworth, London, p. 46.
- Oliver M. G., *Circulation*, 1972, **15**, 491.
- Oram S., *Br. Heart J.*, 1968, **30**, 145.
- Ory H. W., *J.A.M.A.*, 1977, **237**, 2619.
- Ostrander L. D., Francis T. Jr. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1965, **62**, 1188.
- Page D. L., Caulfield J. B. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1971, **285**, 133.
- Pantridge J. F., Adgey A. A. J. et al., *The Acute Coronary Attack*, 1975, Grune Stratton, New York.
- Pantridge J. F., Webb S. W. et al., *Progress in Cardiology*, 1974, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Parkey R. W., Bonte F. J. et al., *Circulation*, 1974, **50**, 540.
- Peel A. A. F., Semple T. et al., *Br. Heart J.*, 1962, **24**, 745.
- Perloff J. K., *Circulation*, 1964, **30**, 706.
- Prakash R., Parmley W. W. et al., *Circulation*, 1972, **15**, 736.
- Price W. H., Brown A. E., *Br. Heart J.*, 1968, **30**, 835.
- Prinzmetal M., Ishikawa K. et al., *J. Electrocardiol.*, 1968, **1**, 161.
- Rahimtoola S. H., Digilro M. M. et al., *Circulation*, 1971, **44**, 866.
- Rahimtoola S. H., Loeb H. S. et al., *Circulation*, 1972 a, **46**, 283.
- Rahimtoola S. H., Sinno M. Z. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1972 b, **287**, 527.
- Ratshin R. A., Russell R. O. Jr. et al., *Clin. Res.*, 1971, **19**, 335.
- Reeves T. J., Oberman A. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1974, **33**, 423.
- Roberts W., *Circulation*, 1974, **49**, 1.
- Roberts W. C., *Circulation*, 1972, **45**, 215.
- Roberts W. C., C. V. Medicine, 1978, **3**, 699.
- Roberts W. C., Morrow A. G., *Am. J. Cardiol.*, 1967, **43**, 639.
- Roe C. R., Starmer C. F., *Circulation*, 1975, **52**, 1.
- Rodgers D. L., *Chest*, 1976, **70**, 675.
- Rosenman R. H., Friedman M. et al., *J.A.M.A.*, 1964, **184**, 15.

- Ross J. jr., *Circulation*, 1967, 35, 611.
- Ross J. jr., in *Cardiologia d'Oggi*, 1976a, 3, p. 205.
- Ross J. jr., in *Cardiologia d'Oggi*, 1979, in corso di stampa.
- Ross J. jr., *Hosp. Practice*, 1972, 7, 125.
- Ross J. jr., *Circulation*, 1976b, 53 (suppl. 1).
- Ross J. jr., Braunwald E., *Circulation*, 1964, 29, 739.
- Ross J. jr., O'Rourke R. A. et al., *Calif. Med.*, 1973, 119, 21.
- Russell R. O. jr., Rackley C. E. et al., *J. Clin. Invest.*, 1970, 49, 1539.
- Schellert H. R., Verba J. W. et al., *Circulation*, 1975, 51, 902.
- Schenk K. E., Schuren K. P. et al., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1971, 96, 663.
- Schuren K. P., Ramdohr B. et al., *Klin. Wochenschr.*, 1970, 48, 591.
- Selzer A., *Prog. Cardiovasc.*, 1968, 10, 518.
- Selzer A., Gerbode F. et al., *Am. Heart J.*, 1969, 78, 598.
- Shell W. E., Sobel B. E., *N. Eng. J. Med.*, 1974, 291, 481.
- Shillingford J., Thomas M., *Prog. Cardiovasc.*, 1967, 9, 571.
- Shillingford J., Thomas M., *Am. Heart J.*, 1968, 75, 834.
- Slone D., Shapiro S. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1978, 298, 1273.
- Solomon H., Edwards A. L. et al., *Circulation*, 1969, 40, 463.
- Spain D. M., Bradess V. A., *Am. J. Med. Sci.*, 1960, 240, 701.
- Steele P. P., Van Dyke D. et al., *Br. Heart J.*, 1974, 36, 122.
- Steen S. W., Altman G. E., *Circulation*, 1965, 31, 1965.
- Stern S., Abraham A. S. et al., *Cardiology*, 1978, 63, 152.
- Sukumalchantra Y., Levy S. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1969, 24, 838.
- Swan H. J. C., Danzig R. et al., *Circulation*, 1969, 40, (suppl.), 277.
- Swan H. J. C., Ganz W. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1970, 283, 447.
- Tattersfield A. E., McNicol N. W. et al., *Br. Med. J.*, 1969, 3, 332.
- Tennant R., Wiggers C. J., *Am. J. Physiol.*, 1935, 112, 351.
- Theroux P., Franklin D. et al., *Circ. Res.*, 1974, 35, 896.
- Theroux P., Ross J. jr. et al., *Circulation*, in corso di stampa.
- Toutouzas P., Gupta D. et al., *Br. Heart J.*, 1969, 31, 462.
- Tucker H. H., Carson P. H. M. et al., *Br. Med. J.*, 1973, 1, 10.
- Uretsky B. F., Farquhar D. S. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1977, 40, 498.
- Valori C., Thomas M. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1967, 20, 605.
- Van Durme J. P., Bossaert L. et al., *Acta Cardiol.*, 1972, 16, 43.
- Van Torsel R. A., Edwards J. E., *Chest*, 1972, 61, 104.
- Watanabe T., Covell J. W. et al., *Am. J. Cardiol.*, 1972, 30, 371.
- Weissler A. M., Harris W. S. et al., *Circulation*, 1968, 37, 149.
- WHO, 1968, *A Programme for the Physical Rehabilitation of Patients with Acute Myocardial Infarction, Report of a WHO Working Group*, Freiburg in Breisgau, EURO 5030 (1).
- WHO, 1971, *Evaluation of Rehabilitation Programmes for Patients with Myocardial Infarction, Report of a WHO Working Group*, Prague, EURO 8206 (6).
- Wildenthal K., Crie J. S. et al., *Cardiovasc. Res.*, 1973, 7, 174.
- Wilhelmsen L., Wedel H. et al., *Circulation*, 1973, 48, 950.
- Williams D. O., Scherlag B. J. et al., *Circulation*, 1974, 49, 1163.
- Wray R., Maurer B. et al., *N. Eng. J. Med.*, 1973, 288, 815.
- Zohman L. R., *Am. Heart J.*, 1973, 85, 706.

JOHN ROSS JR., JOEL S. KARLINER E GABRIEL GREGORATOS

INFESTAZIONE

F. Infection (infestation). - *I. Infection (infestation).* - *T. Infektion; Verseuchung; Parasitenbefall.* - *S. Infestación.*

Nella terminologia medica anglosassone il termine *infection* (e derivati: *infected*, etc.) è usato per indicare tanto quelle che noi chiamiamo «infezioni» quanto le cosiddette «infestazioni». In italiano, e in particolare in medicina, il termine *i.* è usato per indicare quelle tra le «infezioni» in senso inglese che sono determinate da parassiti appartenenti al regno animale (comprese cioè quelle da protozoi), o meglio solo quelle determinate da metazoi endoparassiti.

L'uso di due termini distinti pare opportuno specie se al secondo si dà il significato più limitativo, cioè se nelle *i.* si comprendono solo le infezioni da metazoi endoparassiti. Tra le infezioni e le *i.* così definite vi sono delle differenze fondamentali che giustificano l'uso di termini distinti, tanto più che esse si riflettono sui quadri

morbosi e sull'epidemiologia: nelle infezioni l'agente patogeno si moltiplica indefinitamente nell'organismo infettato, mentre nelle *i.* ciò non avviene; inoltre nelle infezioni la massa dell'agente patogeno (non del singolo microrganismo, ma di tutti i microrganismi) è trascurabile rispetto a quella dell'organismo infettato, mentre nelle *i.* spesso non è così.

Come già detto, la moltiplicazione degli agenti patogeni all'interno dell'organismo ha luogo nelle infezioni, non ha luogo (salvo eccezioni) nelle *i.*: in queste il parassita non può compiere il ciclo adulto-larva-adulto nello stesso ospite; per moltiplicarsi esso compie cicli più o meno complessi. Il parassita adulto, la cui riproduzione di solito è sessuata, è parassita di un ospite di una determinata specie, detto ospite definitivo; le forme larvali invece si sviluppano o nell'ambiente esterno (ad es.: anchilostomi, ascaridi, etc.) o in uno (ad es.: filarie, cestodi ciclofillidei, etc.) o più (ad es.: botriocefalo, molti trematodi) ospiti di specie diversa, detti ospiti intermedi. In qualche caso (ad es., *Trichinella*) sia il parassita adulto che le larve si sviluppano nello stesso individuo: ma le larve si incistano nei muscoli e daranno luogo ad altri parassiti adulti solo in un altro ospite se l'animale parassitato sarà vittima di un predatore (o dell'uomo). In altri casi (ad es., *Hymenolepis nana*) l'ospite (uomo o topo) può infestarsi per l'ingestione di un uovo, e ospita il verme adulto che elimina uova. Ma le uova prodotte non possono completare il loro sviluppo nello stesso ospite, perché l'embrione esacanto contenuto nel primo uovo ingerito si è sviluppato in un villo dell'intestino inducendo una difesa immunitaria che impedisce non solo l'auto-, ma anche la super- e la reinfezione.

Perché i metazoi parassiti non si moltiplicano nello stesso individuo? È facile immaginare che la selezione naturale lo ha drasticamente impedito. I metazoi parassiti sono migliaia, anzi milioni di volte più grandi dei batteri o dei protozoi, sicché la loro massa, se potessero moltiplicarsi liberamente, diventerebbe nel giro di poche generazioni enorme, tale da non essere compatibile con la sopravvivenza dell'ospite. E la morte dell'ospite è inevitabilmente seguita dalla morte dei suoi parassiti. È per questo che ai fini della sopravvivenza della specie ai metazoi parassiti non «conviene» essere tanto patogeni da provocare la morte, mentre essi devono essere enormemente prolifici così da poter disperdere un numero grandissimo di uova (o di larve) all'esterno per riuscire ad infestare altri individui. E la selezione naturale ha lavorato ancora in questo senso, premiando i parassiti non troppo patogeni e molto prolifici. Da qui l'esigenza non solo di completare il ciclo, ma talora anche di moltiplicarsi (in modo agamico) al di fuori dell'ospite definitivo: un uovo di schistosoma dà origine a migliaia di cercarie, così come un uovo di echinococco dà origine a migliaia di protoscolici.

Quale il significato biologico dell'ospite intermedio? Si ammette generalmente che l'associazione del parassita con l'ospite definitivo è più antica di quella tra il parassita e l'ospite intermedio: la selezione naturale deve aver premiato la comparsa dell'ospite intermedio se questo rende più facile alla larva di raggiungere un altro ospite definitivo. Un esempio schematico: il cane (o il lupo) ospita l'adulto di *Echinococcus granulosus* e ne elimina le uova con le feci. Ma cane e lupo sono carnivori, cioè non brucano l'erba che può essere contaminata con le uova eliminate con le feci; a brucare l'erba sono ovini e bovini, vittime abituali dei carnivori predatori: è ovvio il vantaggio che deriva all'embrione contenuto nell'uovo di echinococco dalla capacità di svi-

lupparsi in tali animali, formando larve che completano lo sviluppo in un carnivoro.

In questa chiave interpretativa, il fatto che *Hymenolepis nana* possa completare il ciclo in un solo ospite in quanto l'embrione esacanto contenuto nell'uovo è in grado di svilupparsi in un villo dello stesso intestino nel cui lume poi si svilupperà il verme adulto, deve essere considerato una conquista evolutiva: non perché si ha una semplificazione del ciclo ma perché *H. nana* è parassita del topo prima che dell'uomo, e i topi sono coprofagi: ha avuto un premio notevole (sempre in chiave di selezione naturale) la discendenza di quella arcaica *H. nana* che per una qualche mutazione aveva imparato a formare la larva cisticercioide in un villo dell'intestino oltre che in un insetto.

Pochi metazoi parassiti fanno eccezione alla regola generale secondo la quale essi non si moltiplicano nell'ospite: ad es., *Strongyloides stercoralis* alterna generazioni a vita libera a generazioni a vita parassitaria (v. anche: ANCHILOSTOMIASI), ma può essere considerato un nematode che ancora «sperimenta» la sua adattabilità alla vita parassitaria, e la femmina parassita genera un numero relativamente modesto di larve infestanti.

Altro esempio, *H. nana*: può esservi autoinfestazione, ma solo se ci si infesta non già con l'ingestione di un uovo, ma della larva che si è sviluppata in un artropodo, e la moltiplicazione è limitata perché le prime larve figlie che si sviluppano nei villi determinano già dopo poche ore una valida difesa immunitaria che impedisce lo sviluppo di altri embrioni. Forse ancora *Enterobius vermicularis*: ma la risalita delle larve dalle pliche anali all'intestino crasso, se anche possibile, non è certo la regola; di regola l'i. ha luogo per ingestione di uova embrionate.

Il fatto che i metazoi parassiti non completino il ciclo e perciò non si moltiplichino nello stesso ospite ha conseguenze tutt'altro che irrilevanti per quanto riguarda il quadro morboso che essi determinano. Così, ad es., si stima che ogni anchilostoma sottragga all'organismo parassitato 2/3 di ml di sangue al giorno: è ovvio che la gravità dell'anemia, che domina il quadro morboso, sarà proporzionale al numero dei parassiti: da irrilevante a gravissima. Così, ancora, nella trichinellosi, che talora è praticamente asintomatica, mentre a volte può essere causa di cachessia e morte: la gravità del quadro morboso dipende dal numero dei vermi adulti presenti nell'intestino, e questo a sua volta dal numero delle larve ingerite con la carne infestata. In un caso e nell'altro la malattia non può aggravarsi se non vi sono superinfestazioni: sicché, ad es., un'i. determinata da una mezza dozzina di anchilostomi (con uno scarso numero di uova eliminate con le feci) può essere considerata talmente lieve da non meritare di essere curata.

Questo vale in particolare per le i. da tricocefalo, che stando ad alcune indagini interesserebbero fino al 50% della popolazione, anche in Italia: le i. da pochi parassiti sono evidenziabili solo con particolari tecniche di arricchimento, e il parassita è spesso difficile da eliminare.

È tuttavia da tener presente, in alcuni casi, la possibilità di complicazioni: un unico ascaride, di per sé innocuo, può occludere il dotto pancreatico con conseguenze catastrofiche.

Non si concluda che il danno determinato da 10 o da 100 parassiti è 10 o 100 volte maggiore di quello determinato da un solo parassita. Di fatto si determina un equilibrio tra parassita e ospite per cui nelle i. massive i parassiti sembrano essere più parchi. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei cestodi (v.) che tanto meno si sviluppano quanto più sono numerosi nello stesso intestino: il peso complessivo di 5 o di 10 cestodi è mag-

giore, ma non 5 o 10 volte maggiore, di quello di un cestode che viva in solitudine, e il peso medio di ciascun cestode (riferito sempre al cestode solitario) è tanto minore quanto più i cestodi sono numerosi.

Del fatto che i metazoi parassiti non si moltiplicano nell'ospite si dovrebbe tener conto anche nell'interpretazione dei risultati sperimentali: non è sufficiente (e può essere fuorviante) prendere in considerazione solo il numero dei parassiti che si rinvergono negli animali infestati sperimentalmente, ma bisogna riferire questo numero a quello delle uova o delle larve somministrate, cioè bisogna stimare le probabilità che un uovo o una larva ha, nelle diverse condizioni sperimentali, di dare un parassita che raggiunga un certo grado di sviluppo.

Un discorso analogo andrebbe fatto in relazione alla recettività, in particolare quando ci si riferisce a ospiti di specie o di razze diverse. La recettività non può essere considerata fenomeno di tutto o nulla (la tal specie di ospite è o non è recettiva verso il tal parassita) poiché ben diversa è la situazione se in un determinato ospite attecchisce l'1% o il 100% delle uova o delle larve somministrate.

Non si tratta di disquisizioni naturalistiche più o meno eleganti ma di problemi assai importanti per l'epidemiologia e per la prevenzione delle parassitosi, che sono assai più difficili da combattere quando animali di altre specie sono recettivi ai parassiti dell'uomo.

Ad es., la prevenzione nei confronti di *Schistosoma japonicum* è resa assai più difficile dal fatto che questo trematode si sviluppa normalmente in molti roditori. Il fatto, invece, che un uovo su 1000 di *Echinococcus granulosus* possa svilupparsi nel topo oltre che nella pecora o nel cavallo è epidemiologicamente irrilevante.

In molte i. si hanno reazioni immunitarie da parte dell'organismo ospite, le quali presentano almeno due peculiarità rispetto a quanto siamo abituati a vedere nelle infezioni.

Nelle i., come si è detto, la massa dei parassiti è spesso considerevole rispetto a quella dell'ospite, enormemente maggiore di quella che può aversi nelle infezioni microbiche. La quantità di antigene (o almeno di alcuni antigeni) deve essere pure considerevolmente più grande, talora tanto grande da poter interferire sulla produzione, o comunque sull'evidenziazione degli anticorpi. In alcuni casi, nell'idatidosi, gli esami sierologici sono negativi *prima*, ma diventano positivi *dopo* l'asportazione della cisti.

Ancora: nelle i. lo stesso parassita (lo stesso individuo) che produce gli antigeni che inducono la risposta immunitaria è poi bersaglio della risposta stessa, dalla quale però in genere riesce a difendersi, forse perché si mimetizza con macromolecole dell'ospite, come è stato dimostrato per lo schistosoma, forse perché è meno resistente quando s'impianta e inizia a svilupparsi che non quando è già sviluppato: così, ad es., sia in natura che in animali da esperimento (topi infestati con *Taenia taeniaeformis*) è stato messo in evidenza che il parassita che ha provocato la reazione immunitaria non sembra soffrirne, mentre le superinfestazioni non sono possibili.

Bibliografia

- Cohen S., Sadun E. H. eds., *Immunology of Parasitic Infections*, 1976, Blackwell, Oxford.
 Faust E. C., Russell P. F., Jung R. C., *Craig and Faust's Clinical Parasitology*, 1970, 8 ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
 Ferretti G., Gabriele F. et al., *Riv. Parassitol.*, 1972, 33, 3.
 Smyth J. D., *Introduction to Animal Parasitology*, 1970, 2 ed., The English Universities Press, London.
 Soulsby E. J. L. ed., *Immunity to Animal Parasites*, 1972, Academic Press, New York.
 WHO, *Immunology and Parasitic Diseases*, 1965, WHO Techn. Rep. Ser. n. 315, Geneva.

GIANFRANCO FERRETTI

INFEZIONE

f. *infection*. - i. *infection*. - T. *Infektion*. - s. *infección*.

SOMMARIO

Definizione e concetti generali (col. 1839). - **Accertamento etologico delle infezioni: i postulati di Koch** (col. 1840). - **Sorgenti di infezione** (col. 1841). - **Vie di trasmissione** (col. 1843): *Contatto diretto*. - *Trasmissione congenita*. - *Trasmissione per mezzo di veicoli*. - *Trasmissione mediante alimenti*. - *Trasmissione attraverso artropodi vettori*. - *L'aria come via di infezione*. - **Mecanismi di difesa contro la penetrazione di microrganismi** (col. 1846): *Cute*. - *Apparato digerente*. - *Congiuntiva*. - *Apparato respiratorio*. - *Vie urinarie*. - *Vie genitali femminili*. - **Penetrazione e diffusione** (col. 1849): *Penetrazione*. - *Diffusione*. - **Condizioni condizianti nell'infezione** (col. 1854). - **Condizioni dell'ospite** (col. 1855). - **Condizioni del parassita** (col. 1855): *Virulenza e fattori di virulenza*. - *Carica microbica*. - *Via d'ingresso*. - *Associazione microbica*. - **Tossine batteriche** (col. 1859): *Esotossine*. - *Endotossine*. - **Infezione ospedaliera** (col. 1863): *Fattori predisponenti generici*. - *Fattori predisponenti specifici*. - **Etiologia**. - **Localizzazioni**. - **Batteriemia**. - **Prevenzione**.

Definizione e concetti generali

L'infezione si può definire come l'invasione e la moltiplicazione nei tessuti e/o nel sangue di organismi superiori di microrganismi (batteri, virus, protozoi, miceti) che in qualsiasi modo siano in essi penetrati. Le lesioni anatomiche e funzionali causate da tali microrganismi costituiscono la malattia infettiva. Il termine *infestazione* è invece riservato alla presenza in un organismo di metazoi (v. anche: INFESTAZIONE).

Da un punto di vista biologico generale l'i. è una forma particolare di parassitismo nella quale il parassita può esercitare un'azione dannosa e anche mortale sull'ospite, così da turbare con l'uccisione di questo il suo rapporto di parassitismo e da precludersi la sopravvivenza.

Il parassitismo ideale difatti richiede un compromesso fra la vita di due organismi viventi. Il parassita bene adattato è quello che ha la migliore capacità di sopravvivere poiché usa l'ospite, ma non lo disturba né lo danneggia; all'ospite richiede solo particolari nutrimenti e l'ambiente adatto per la propria moltiplicazione; per propagarsi e perpetuare la specie deve trovare altri ospiti che gli offrano uguali o molto simili condizioni di vita e di proficua associazione; ogni reazione suscitata nell'ospite e tanto più la morte di questo può interrompere questo adattamento. Si può quindi ritenere che ogni singola specie di parassita non abbia certo a disposizione molte varietà o specie di ospiti che le assicurino l'ambiente e il nutrimento utili per la sua vita e per lo stabilirsi e il mantenimento delle condizioni di parassitismo.

Alle regole generali del parassitismo non si sottraggono le i., le quali non sono l'unico tipo di parassitismo che interessa l'uomo nei suoi rapporti con l'ambiente esterno; esse, anzi, sono evenienze non molto frequenti rispetto ai numerosissimi microrganismi che si trovano sulla terra e con i quali l'uomo (e gli animali) viene a contatto costantemente. Si hanno difatti numerosi esempi di associazioni microbiche che sono di mutuo beneficio, anche se possono divenire in particolari condizioni dell'ospite e del parassita causa di gravi i. e di malattia. Si può quindi distinguere un *parassitismo saprofitario* o *commensalistico*, nel quale è evidente il vantaggio o per lo meno l'assoluta mancanza di danno per entrambe le parti, da un *parassitismo patogeno* nel quale di contro al vantaggio del parassita sta il danno dell'ospite.

Di fronte ad i. nelle quali il parassita agisce come un vero aggressore e predatore, ledendo i tessuti e gli organi e sconvol-

gendo tutte le funzioni dell'ospite, ve ne sono altre nelle quali si stabiliscono nuovi equilibri fra l'ospite e il microrganismo, con scarse o nulle reazioni; tali equilibri assicurano prolungati periodi di convivenza fra l'ospite e il parassita. Gli esempi sono numerosi; basterà ricordare l'associazione fago-batterio che si ha nel fenomeno della lisogenia (v. BATTERIOFAGO), nel quale il DNA del fago, detto in questo caso *temperato*, è incorporato nel genoma della cellula batterica ospite, e il parassitismo commensale delle colonizzazioni batteriche non patogene sulla cute e sulle mucose della bocca, della faringe e dell'intestino animale. Forme non manifeste di parassitismo si riscontrano nell'animale e nell'uomo: pipistrelli di molte specie sono infetti dal virus della rabbia pur in assenza della malattia e costituiscono un serbatoio del virus; nell'uomo il virus dell'*herpes simplex* non dà segni di malattia se non intervengono infezioni intercorrenti; altri parassitismi sono indicati dalla presenza di virus nelle cellule dell'organismo umano senza che vi siano segni di malattia.

L'i. è appunto un tipo di *parassitismo patogeno*, cioè un'associazione biologica a tipo di convivenza che ha per base rapporti nutritivi unilaterali fra due organismi di specie diversa, rapporti che riescono più o meno nocivi per uno dei soci (l'ospite), mentre l'altro (il parassita) ne trae vantaggio non solo nutritivo, per la semplificazione funzionale e strutturale verso la quale è evoluto (Vernoni; v. anche: BATTERIOLOGIA, *fisiologia della cellula batterica*, II, col. 2045).

Accertamento etologico delle infezioni: i postulati di Koch

I cosiddetti «postulati di Koch» forniscono i criteri generali per la dimostrazione del rapporto causale fra un dato microrganismo e una data malattia infettiva e possono essere così enunciati:

1) il microrganismo deve essere presente in tutti i casi della malattia in esame e la distribuzione nell'ospite spiega le lesioni e i segni della malattia;

2) il microrganismo deve poter essere isolato e coltivato in coltura pura per molte generazioni al di fuori dell'ospite;

3) il microrganismo così isolato deve poter riprodurre la malattia e le lesioni caratteristiche, una volta introdotto in organismi sani di animali suscettibili. Come corollario i microrganismi responsabili debbono essere isolati in coltura pura dagli animali inoculati sperimentalmente.

«Il procedimento così tracciato, che ha avuto successo nella dimostrazione della natura parassitaria del carbonchio ematico e che ha condotto a conclusioni incontrovertibili, è stato usato come base per le ricerche nell'etiologia della tubercolosi» (Koch, 1884).

Questi postulati costituiscono l'enunciazione in forma organica dei procedimenti concettuali e metodologici elaborati gradualmente da Koch nello studio etologico delle i., i quali figurano come concetti o proposizioni isolati nei lavori sul carbonchio ematico (1876), sulla malattia traumatica infettiva (1880), sulla etiologia della tbc, nel 1882 dapprima e poi nel 1884.

Anche se i postulati di Koch mantengono sempre una loro validità concettuale per molte i., e del resto sono filiazione appunto dello studio etologico di esse, in altre non tutte le condizioni da essi richieste possono essere soddisfatte. Ad es., il bacillo della lebbra non si coltiva in forma pura e non può essere trasmesso ad animali da esperimento. Nelle prime i. virali studiate i virus non potevano essere coltivati e l'etiologia virale è stata accertata solo con l'inoculazione di filtrati in animali sensibili (3° postulato di Koch). Le lesioni negli animali da esperimento possono non essere identiche a quelle dell'uomo, come avviene, ad es., nella febbre tifoide, nelle i. sperimentali con *Str. pyogenes* che nell'uomo dà la scarlattina, o nelle lesioni prodotte nella cavia da filtrati o da colture

di bacillo difterico, poiché nelle tossinfezioni la localizzazione del patogeno non rispetta certo il 1° postulato. Per gli agenti di molte i. non è possibile soddisfare il 3° postulato non essendovi animali da esperimento sensibili.

Criteri immunologici, quale la presenza di anticorpi in alcune i. (salmonellosi, brucellosi, lue, etc.), si sono aggiunti a quelli batteriologici, considerati essenziali per l'accertamento etiologico. Tuttavia anche la presenza di anticorpi può portare a stabilire falsi rapporti etiologici se è dovuta alla penetrazione secondaria di altri microrganismi o ad antigeni comuni con il patogeno (anticorpi contro il *Proteus X 19* nelle rickettsiosi). Importante criterio per l'accertamento etiologico è quello statistico, integrato dalle conoscenze in campo microbiologico ed epidemiologico sviluppatesi nei cento anni intercorsi dalla formulazione dei postulati di Koch e che in questi trovano applicazione.

Sorgenti di infezione

Le specie patogene sono caratterizzate da particolari esigenze ambientali e nutritive che ne condizionano la sopravvivenza e moltiplicazione e ne limitano il campo di parassitismo solo ad alcune specie di ospiti. I microrganismi patogeni sono quasi sempre obbligati a vita parassitaria e solo particolari terreni o tecniche di coltura permettono a certe specie, non a tutte, di vivere e moltiplicarsi in un ambiente che non sia quello particolare dell'ospite. La massima trasformazione del genere di vita che può sopportare una specie patogena è quella del passaggio da commensale a patogeno o da patogeno a commensale, passaggio che molto spesso avviene nello stesso ospite, come nelle i. endogene (v. sotto). È facile comprendere quindi come l'*habitat* naturale dei microrganismi patogeni sia rappresentato dall'uomo e dall'animale, ammalato o portatore, i quali vengono così a costituire la sorgente primaria e i serbatoi dell'i. esogena.

Il quadro della malattia infettiva in queste specie può essere conclamato e grave con abbondanza dei segni clinici o arrivare a forme così lievi da passare clinicamente inosservato. Ai fini epidemiologici non è detto che le forme gravi siano le più pericolose, poiché essendo precocemente accertate permettono una pronta applicazione delle misure di profilassi e di isolamento (v.) e quindi si riduce notevolmente la possibilità di diffusione agli individui sani che le forme subcliniche e non bene accertabili invece permettono.

Le i. possono distinguersi a seconda che gli agenti causali provengano dall'esterno (i. esogene o da contagio) o dallo stesso organismo ospite (i. endogene).

Le i. endogene originano da microrganismi che vivono allo stato di parassitismo commensale o saprofitario, i quali per modificate condizioni dell'ospite vengono ad esercitare azione patogena. In genere queste i. s'iniziano e si sviluppano in distretti o tessuti diversi dall'*habitat* normale del microrganismo commensale e raramente si propagano ad altri individui.

Alcuni esempi di i. endogene sono i seguenti. *Streptococcus viridans*, abitualmente commensale nella bocca e nella faringe dell'uomo, in occasione di estrazioni dentarie, di tonsillectomia in soggetti con pregresse lesioni cardiache valvolari acquisite o congenite può causare una *endocardite batterica subacuta* (v. ENDOCARDITI). Una sepsi puerperale può essere causata da uno streptococco piogene della cavità orale o della faringe della paziente. *Escherichia coli*, ospite commensale dell'intestino, può produrre i. delle vie urinarie (v. sotto, infezioni ospedaliere). In seguito a trattamento con antibiotici a largo spettro si può avere la soppressione della flora intestinale di bacilli coliformi e *Staphylococcus aureus* può provocare *enterocoliti stafilococliche*.

Le i. esogene sono causate da microrganismi che provengono dall'esterno dell'organismo infettato; costituiscono la maggior parte delle i. che colpiscono la specie umana.

Le i. latenti vanno distinte dalle i. endogene poiché sono in genere causate da microrganismi patogeni di provenienza esogena, i quali, penetrati nell'ospite, non hanno causato la malattia non trovando condizioni adatte al loro sviluppo; essi, tuttavia, sopravvivono dormienti nei tessuti dell'ospite per particolari condizioni locali. Il microbismo latente può produrre a volte inaspettatamente la malattia quando si modificano le condizioni locali per trauma, alterazioni circolatorie, etc., o quelle generali dell'ospite per carenze nutritive, altre i., modificazioni dello stato immunitario, azione di medicinali, intossicazioni (alcol, droga), danni da radiazioni, etc.

Le spore del tetano, penetrate in occasione di una ferita, possono rimanere in stato di microbismo latente, ma un intervento chirurgico per asportazione di una vecchia scheggia o di un proiettile ritenuto, o per correzione dei postumi della primitiva ferita, crea le condizioni adatte per lo sviluppo delle forme vegetative (onde la necessità di una profilassi antitetanica, in vista di questi interventi). Gli stafilococchi possono rimanere a lungo in cavità ascessuali non svuotate; le brucelle possono dare i. latenti poiché si mantengono nelle cellule del sistema reticoloistocitario dell'intero organismo e sono quindi protette dall'azione degli anticorpi e dalla terapia chemioterapica. Il virus dell'*Herpes simplex* infetta i bambini producendo una stomatite anche grave; dopo la guarigione rimane localizzato nelle cellule dei tessuti e viene riattivato in seguito ad un processo febbrile, una polmonite, un raffreddore, dall'azione dei raggi solari, etc., dando un *herpes labialis*. I. latenti si hanno nelle cosiddette *reinfezioni endogene* nella tubercolosi, in una forma lieve di tifo esantematico (morbo di Brill) quando *Rickettsia prowazeki* persiste per decine di anni, etc. In altri casi il germe, dopo un episodio acuto, persiste in forma cronica, con manifestazioni così tenui da non essere quasi avvertite dal paziente e dà improvvisamente una riattivazione del processo che sembra una nuova i., come avviene nell'i. gonococcica.

Oltre all'uomo malato sono di estrema importanza i portatori convalescenti e sani. Il *portatore convalescente* è un paziente che ha superato la malattia, ma che tuttora alberga ed elimina i microrganismi responsabili e può trasmetterli ad altri individui. Ad es., in un convalescente di febbre tifoide (v.) *Salmonella typhi* può persistere per mesi nella cistifellea, essendo continuamente eliminata con le feci. Si distinguono portatori convalescenti *temporanei* se si ha eliminazione del parassita per un periodo limitato dopo la guarigione, e *portatori permanenti o cronici* se l'eliminazione perdura per lunghi periodi o per anni. Quest'ultima evenienza costituisce un grande rischio epidemiologico. Tuttavia nel caso, ad es., di *Str. pyogenes* i portatori cronici sono meno pericolosi di quelli temporanei, poiché sembra che il microrganismo tenda a produrre sempre meno proteina M, alla quale è associata la virulenza.

I *portatori sani* sono quei soggetti che, infettatisi con un dato microrganismo, non sviluppano la corrispondente malattia clinica, ma diffondono l'agente patogeno; essi costituiscono un'importante sorgente di i. per la comunità in cui vivono, data la maggiore difficoltà di individuarli rispetto ai portatori convalescenti.

Esempi di malattie trasmesse da portatori sani con una frequenza notevolmente maggiore rispetto alla trasmissione dovuta alla corrispondente malattia clinica sono dati dalla meningite cerebrospinale epidemica (meningococcica), dalle i. respiratorie da pneumococco, streptococco e stafilococco, dalla poliomielite, dall'epatite virale, etc. Anche la difterite,

prima dell'introduzione della vaccinazione di massa, veniva trasmessa prevalentemente con tale meccanismo.

Altri fattori cooperano ad accrescere il rischio rappresentato dai portatori sani: l'età del portatore che può collocarlo in particolari popolazioni suscettibili (scuole, collegi, caserme) e la localizzazione anatomica del patogeno che può essere o meno quella alla quale è legata la massima diffusione: ad es., i portatori nella cavità nasale di *Str. pyogenes* diffondono più facilmente l'i. dei portatori nella gola; *St. aureus* si diffonde prevalentemente dalla cute, specie delle mani e del perineo, sede quest'ultima che in un'alta percentuale di individui (10-20%) costituisce una localizzazione indipendente da quella della cavità nasale.

Una condizione particolare di portatore, se pure di difficile accertamento, è infine quella dell'individuo in periodo di incubazione di una malattia infettiva. Ad es., in caso di i. con *S. typhi* è possibile talvolta reperire il microrganismo nel sangue e anche nelle feci prima dell'insorgenza della malattia clinica.

Fra le sorgenti primarie di i. vanno incluse anche le zoonosi (v.), cioè le i. che colpiscono l'animale e l'uomo e che l'uomo può prendere dall'animale. Esse sono raramente trasmesse direttamente dall'uomo colpito all'uomo sano (peste polmonare); solitamente sono trasmesse dall'animale all'uomo per mezzo di vettori (trickettsiosi, peste bubbonica, tripanosomiasi della Rhodesia, etc.), mediante prodotti dell'animale infetto contaminati (brucellosi, tubercolosi bovina), mediante veicoli (acque contaminate con le urine del ratto nella leptospirosi) oppure direttamente (rabbia, morva, malattia da morso del ratto).

Un certo numero di specie microbiche trova nel suolo il suo habitat: clostridi (*Clostridium tetani*, *Cl. botulinum*, *Cl. welchi*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*), i quali vivono come saprofiti nel terreno e anche nell'intestino di animali e dell'uomo; funghi dei generi *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Coccidioides* e specie giunte nel terreno occasionalmente, ma dotate di spore o di cisti che ne assicurano la sopravvivenza (*Bacillus anthracis*, *Entamoeba histolytica*, etc.). *Pseudomonas aeruginosa* è anch'essa un comune saprofito dell'acqua, dell'intestino e della cute dell'uomo sano. Altre sorgenti di i. quali l'acqua, il cibo, l'ambiente, verranno considerate quando si parlerà delle vie di trasmissione; in tali casi si tratta infatti esclusivamente di una contaminazione con patogeni che provengono dalle sorgenti primarie di i.

Vie di trasmissione

Le vie di trasmissione dell'i. sono molteplici e in stretta dipendenza da queste sono il modo di penetrazione e di disseminazione del parassita nell'ospite e insieme il quadro clinico e le lesioni anatomopatologiche. Alcune i., come quelle trasmesse da vettori e le i. veneree, riconoscono un unico e ben stabilito modo di trasmissione; altre sembrano legate a particolari vie, quali l'inalazione per le i. dell'apparato respiratorio e l'ingestione di alimenti contaminati per quelle dell'apparato gastroenterico. Il quadro clinico può dipendere dalla via attraverso la quale l'ospite si infetta.

Un esempio è offerto dalla i. carbonchiosa; la penetrazione diretta delle spore dell'antrace attraverso la cute per azione di un vettore o per un'abrasione porta al carbonchio cutaneo (pustola maligna); se l'i. avviene per inalazione delle spore contenute nella lana si ha una polmonite carbonchiosa con setticemia fatale, mentre le spore ingerite danno la forma intestinale di carbonchio, anch'essa mortale. Lo stesso può dirsi per *Yersinia pestis*, che dà il quadro clinico della peste bubbonica se trasmessa dalla pulce del ratto e quello della

polmonite pestosa, altamente contagiosa, se trasmessa per via inalatoria.

L'efficacia della trasmissione dei parassiti dipende da vari fattori, quali: numero dei microrganismi emessi dalla sorgente di i., che è in stretto rapporto con l'eliminazione attraverso le vie naturali e con l'evoluzione e lo stato delle lesioni anatomopatologiche (ad es., forme chiuse o aperte della tbc polmonare; contagio per via inalatoria da polmonite pestosa, etc.); capacità dei microrganismi di resistere e sopravvivere nell'ambiente esterno o nei vettori nel periodo di transito fra un ospite e l'altro e ciò in rapporto anche con il ciclo biologico di sviluppo proprio del parassita; proporzione di individui suscettibili ad una data i. in una popolazione. Lo stato di immunità degli ospiti permette a questi di non contrarre la malattia e di diventare portatori sani con una frequenza molto più bassa di quella che si ha nei non immuni. Inoltre una certa percentuale di individui immuni in una popolazione fa diminuire in modo vistoso la percentuale dei portatori anche fra gli individui non immunizzati. Come corollario epidemiologico ne deriva che per ridurre la diffusione di una malattia infettiva non è necessario che tutta la popolazione sia immunizzata.

È evidente inoltre l'importanza dell'esposizione all'i. e di tutte quelle condizioni che facilitano la frequenza dei contatti fra sorgenti di i. e individui suscettibili.

Contatto diretto

È la via abituale di trasmissione delle malattie veneree che avviene attraverso i rapporti sessuali, con localizzazione dell'i. negli organi genitali o in sedi extragenitali. Il gonococco e le spirochete sono estremamente sensibili all'essiccamento e all'azione di blandi disinfettanti e anche altre localizzazioni (oftalmite gonococcica dei neonati, vulvo-vaginite gonococcica delle bambine) avvengono per contagio diretto. Una trasmissione diretta si ha per ferite o per interventi che superano le barriere della cute e delle mucose (rabbia da morso di cane; carbonchio ematico; ittero da siringa; focolai suppurativi da iniezioni; tetano e gangrena gassosa per ferite contaminate con terreno, etc.).

Trasmissione congenita

Si ha per il passaggio diretto attraverso la placenta e per lesioni placentari dalle quali il feto si infetta. Nella specie umana la trasmissione attraverso uova e spermatozoi infetti non è mai stata riscontrata, mentre è possibile in altre specie (uova di zecca nella febbre delle Montagne rocciose).

La sifilide è una classica i. congenita. Anche la toxoplasmosi viene trasmessa durante la gravidanza da una madre infetta, spesso in buona salute, che agisce da portatore sano. I virus possono passare attraverso la placenta; si sono avuti casi di i. congenite da vaiolo e da morbillo; la rosolia, se colpisce la madre entro i primi tre mesi di gravidanza, produce le ben note e gravi malformazioni del feto (cataratta, vizi cardiaci congeniti, sordità).

Trasmissione per mezzo di veicoli

Questo modo di trasmissione per mezzo di oggetti di uso comune contaminati, *fomites*, è strettamente legato alla resistenza dei microrganismi patogeni al di fuori dell'ospite. Alcuni virus (del vaiolo, dell'fta epizootica), i bacilli del carbonchio ematico, quelli della tbc, lo streptococco piogene possono essere trasmessi con questa modalità.

Trasmissione mediante alimenti

Gli alimenti possono essere contaminati sia quando provengono da animali infetti sia quando sono infettati da portatori. Il latte di vacche infette può contenere brucelle o bacilli tubercolari; lo stesso avviene nella brucellosi delle pecore o capre. Le carni di maiale, a parte alcune note infestazioni, possono contenere salmonelle; le carni contaminate di pochi o singoli animali possono contaminare quelle di animali sani nelle rivendite o nelle industrie delle carni. Portatori convalescenti o sani eliminano con le feci salmonelle e bacilli dissenterici e con il muco nasale stafilococchi, contaminandosi le mani e trasmettendo poi i microrganismi agli alimenti, come numerose osservazioni hanno dimostrato. I microbi possono sopravvivere negli alimenti e in adatte condizioni anche moltiplicarsi.

L'acqua, specie se priva di sostanze organiche, non permette la sopravvivenza della massima parte dei microrganismi patogeni e può costituire veicolo di i. solo per quelli che non richiedono un'abbondante carica batterica per produrre la malattia (colera, febbre tifoide, etc.). D'altro canto il vibrione del colera può rimanere vitale per molti giorni in acque contaminate alcaline. Le i. di origine idrica si hanno per una modesta ma continua e diretta contaminazione, il più delle volte per infiltrazione nelle condutture di liquami infetti.

Trasmissione attraverso artropodi vettori

Si dicono vettori quegli artropodi che agiscono come agenti intermedi nel trasferimento di un parassita da un ospite ad un altro. Durante il soggiorno nel vettore i parassiti, a seconda della loro specie, possono moltiplicarsi o no, o passare per fasi obbligate di sviluppo; il vettore quindi può avere una funzione puramente meccanica di trasporto o un ruolo preciso ed essenziale nel ciclo biologico del parassita. Nel trasporto meccanico non vi è periodo di latenza e il vettore acquista immediatamente il potere infettante, che è transitorio e tende a diminuire esponenzialmente nelle ore seguenti; la temperatura non influisce sulla sua infettività perché non viene ad agire su nessun ciclo biologico o moltiplicativo. Il vettore non è specifico per un dato parassita e l'efficacia della trasmissione meccanica dipende dalla quantità di parassiti con i quali si contamina. Si ritiene che certe i. intestinali (colera, dissenteria, febbre tifoide) siano così trasmesse dalla mosca domestica.

La trasmissione attraverso quei vettori nei quali si compiono un ciclo biologico o la moltiplicazione del parassita è certamente la più importante ai fini epidemiologici. Nel primo caso, il periodo di incubazione al di fuori dell'ospite corrisponde al tempo richiesto dal ciclo di sviluppo nel vettore e risente di fattori ambientali, come la temperatura; in genere un tale vettore rimane infettante per tutta la sua vita.

Esempi di parassiti che si moltiplicano nel vettore senza attraversare alcun ciclo biologico sono: *Y. pestis* nella pulce del ratto, *Xenopsylla cheopis*; *R. prowazeki* nel *Pediculus hominis*; l'arbovirus (v.) della febbre gialla (v.) nella zanzara *Aedes aegypti*.

La trasmissione di un'i. per mezzo di vettori richiede situazioni ecologicamente appropriate per la vita di parecchie specie, le quali per le zoonosi, comprendono l'uomo, il serbatoio animale, il parassita e il vettore.

L'aria come via di infezione

L'aria è stata sempre ritenuta, come in effetti è, un'importante via di i. I microrganismi si diffondono per via

aerea in tre forme: come goccioline, come nuclei delle goccioline, come polvere degli ambienti. Goccioline (di muco o di saliva) di vario diametro vengono espulse dal naso, dalla bocca, dalla gola e dai bronchi, in modico grado con gli atti respiratori, di più con la parola e massimamente con i colpi di tosse e gli starnuti e contengono germi patogeni e saprofitari di quei distretti. Le goccioline di diametro maggiore di 100 μ cadono al suolo e ivi si essiccano; il loro contenuto in microrganismi e sostanze solide viene a far parte della polvere degli ambienti. Le goccioline di diametro inferiore ai 100 μ evaporano pressoché immediatamente, lasciando delle particelle secche, i cosiddetti nuclei delle goccioline di Wells, che rimangono a lungo sospese nell'aria; se i nuclei contengono batteri resistenti all'essiccamento, questi possono sopravvivere nell'aria per lungo tempo. Va però tenuto presente che il numero dei microrganismi contenuti nelle goccioline e nei nuclei varia secondo il loro volume. Il 97% dei nuclei delle goccioline ha un diametro da 0,5 a 12 μ ; i diametri di 1-2 μ sono i più comuni. Ciò vuol dire che solo una percentuale molto bassa dei nuclei riesce a contenere uno o più batteri. L'aria può essere contaminata dai patogeni che si trovano nella polvere degli ambienti e che provengono dalle goccioline superiori ai 100 μ di diametro, dalla desquamazione cutanea, dalla dispersione dalle mani e dagli altri distretti dove i patogeni vivono. Nella polvere di ambienti ospedalieri si sono ritrovati streptococchi emolitici e stafilococchi aurei. Si sono potute infettare cavie sollevando la polvere dai letti, dagli abiti, dagli effetti personali di pazienti affetti da tbc polmonare. È difficile tuttavia stabilire l'importanza infettante relativa della polvere, delle goccioline e dei nuclei delle goccioline. Si sono infettati animali producendo aerosol graduati con particelle di varia grandezza veicolanti bacilli tubercolari, streptococchi, brucelle, bacilli del carbonchio, pasteurelle e virus; le particelle di ca. 1 μ di grandezza raggiungono gli alveoli polmonari, mentre quelle di grandezza maggiore si arrestano nelle prime vie respiratorie. Prove epidemiologiche sostengono anche la possibilità di una trasmissione di i. direttamente attraverso gocce umide, poiché l'incidenza dei portatori di uno stesso tipo di meningococco diminuiva fortemente allontanando di ca. 1 m i letti adiacenti di una camerata. È osservazione comune infatti che malattie virali, quali l'influenza, il raffreddore, le malattie esantematiche (morbillo, varicella, rosolia, vaiolo), la parotite epidemica, si diffondano attraverso l'aria con molta probabilità per passaggio diretto da persona a persona, per mezzo di formazione di aerosol. Virus, come quello del vaiolo, che sono infettanti anche allo stato secco, possono trasmettersi attraverso l'aria veicolati dal pulviscolo atmosferico.

V. anche: ARIA; EPIDEMIOLOGIA; INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE.

Meccanismi di difesa contro la penetrazione di microrganismi

Quasi tutte le modalità di trasmissione delle i., eccettuata la trasmissione per via diretta attraverso soluzioni di continuo della cute e delle mucose e quella mediata da vettori, comportano dapprima il trasferimento di microrganismi sulla superficie della cute e delle mucose (contaminazione). Nessuna parte dell'organismo che funge da porta d'entrata si presenta ai microrganismi che vi pervengono dall'esterno come un suolo vergine pronto per una facile colonizzazione. Vi è la stessa probabilità

di svilupparsi per un microrganismo penetrato, ad es., nella bocca, e per pochi semi di frumento gettati in un campo di foraggi in fiorente coltura (Topley e Wilson). La penetrazione dei microrganismi (e la conseguente i.) dipende strettamente dai poteri di difesa della cute e delle mucose, dalla loro integrità e dai poteri di decontaminazione di cui beneficiano e che esamineremo brevemente.

Cute

L'epitelio pavimentoso pluristratificato con abbondante strato corneo rende la cute impermeabile ai microrganismi e la desquamazione naturale dello strato corneo elimina l'insediamento dei microrganismi in superficie. Vi è inoltre un'abbondante flora saprofitaria residente nelle ghiandole sebacee e nei follicoli piliferi, composta da *St. albus*, difteroidi, sarcine, bacilli sporigeni aerobi, spesso anche da *St. aureus* in sedi particolari (mani, viso, perineo), la quale non viene eliminata nemmeno con accurati lavaggi e disinfezioni e che entra in concorrenza con i microrganismi patogeni di origine esogena; il sudore acido fino a pH 3 concorre alla loro eliminazione. Difatti le aree alcaline della cute (ascelle, inguine, spazi interdigitali dei piedi) sono quelle che presentano maggiore incidenza di i. Il sebo prodotto dalle ghiandole sebacee, oltre ad una funzione protettiva sullo strato corneo dell'epidermide, contiene acidi grassi insaturi con azione battericida. Come è stato dimostrato sperimentalmente, germi patogeni, quali streptococchi emolitici e bacilli difterici, posti sulla cute, vengono eliminati in 2-3 h. Solo lesioni della cute e condizioni che le promuovono, quali l'uso di solventi dei grassi e di detergenti e la macerazione dello strato corneo possono permettere la penetrazione di microrganismi.

Apparato digerente

1. *Bocca.* - La mucosa della bocca è rivestita da un epitelio pavimentoso stratificato con scarso strato corneo.

Batteri e particelle estranee introdotte nella bocca aderiscono al muco che ne ricopre l'epitelio e sono trasportati verso la base della lingua con i movimenti di suzione e con la deglutizione. In genere particelle di carbone sono allontanate completamente dopo 15-30 min e i batteri rimangono solo per qualche ora se non diventano parte della flora locale. L'abbondante flora microbica commensale costituita da neisserie, difteroidi, stafilococchi, pneumococchi, spirochete, batteri fusiformi, actinomiceti, candida, streptococchi α -emolitici, costituisce la più importante difesa biologica contro l'insediamento di germi patogeni. Tuttavia, specie patogene (meningococchi, difterici, streptococchi piogeni), possono impiantarsi e divenire parte della flora locale o dare la malattia. La saliva contiene lisozima (v.) ed ha anche un potere battericida riferibile ad alcune specie di streptococchi commensali che producono H_2O_2 . Anticorpi IgA sono presenti nella saliva, come in altri secreti delle mucose, e potrebbero contribuire all'attività battericida della saliva stessa.

2. *Stomaco.* - È rivestito da epitelio prismatico semplice che non assicura grande protezione meccanica. La principale difesa è data dall'acidità del succo gastrico per il contenuto di ac. cloridrico, mentre gli enzimi non hanno azione sui microrganismi. Molti di questi (*Str. pyogenes*, bacillo difterico, pneumococco) sono uccisi dal succo gastrico, mentre l'azione tampone di certi cibi, come il latte, e la diluizione del succo gastrico per introduzione di grandi quantità di bevande permettono il passaggio di brucelle, salmonelle e stafilococchi. I bacilli

tubercolari, *E. coli*, *E. histolytica*, sono resistenti ai succhi gastrici.

3. *Intestino.* - La difesa meccanica dell'intestino è di scarso rilievo. La difesa principale è quella biologica data dai batteri commensali del colon e dell'ileo, che comprendono numerose specie di *E. coli*, *Proteus* e *Pseudomonas*, *Str. faecalis*, *Cl. welchi*, stafilococchi, microbi del gruppo *Bacteroides fusiformis*, che sono predominanti.

Ricerche su animali *germ-free* (v. GNOTOBIOLOGIA) dimostrano che la mancanza della flora normale aumenta grandemente la suscettibilità ad alcune i. e che una resistenza normale è ripristinata dalla contaminazione artificiale con *E. coli*. La somministrazione per via orale di *Shigella flexneri* non infetta cavie con flora normale o cavie *germ-free* contaminate con *E. coli*, ma produce i. nelle cavie *germ-free*.

L'antagonismo microbico fra la flora residente normale non patogena e i microrganismi patogeni è forse dovuto ad una competizione fra queste specie nei riguardi di sostanze nutritive essenziali o al fatto che alcune specie creano un ambiente non adatto allo sviluppo di altre o producono sostanze antibatteriche per altri microrganismi, quali ad es. le *colicine*, proteine specifiche prodotte da bacilli enterici (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*), dotate di azione battericida su altri ceppi di bacilli enterici. L'importanza difensiva della flora intestinale è anche dimostrata dall'effetto di prolungate terapie con antibiotici che possono portare a superinfezioni con *St. aureus* e a pericolose enterocoliti stafilococciche con grave diarrea e lesioni infiammatorie della mucosa intestinale.

La produzione locale di anticorpi IgA nella parete intestinale assicura un'immunità locale nelle mucose. L'azione dei sali biliari sembra abolire l'infettività di virus forniti di rivestimento lipidico (*herpesvirus* [v.], *arbovirus* [v.], *mixovirus* e *paramixovirus* [v.]).

Congiuntiva

La mucosa del sacco congiuntivale è protetta dall'azione di lavaggio delle lacrime che contengono la più alta concentrazione di lisozima di ogni altro liquido biologico.

Apparato respiratorio

La parte superiore delle vie aeree, rappresentata dalla cavità nasale e dal rinofaringe, agisce come condizionatore dell'aria inspirata umidificandola e riscaldandola e anche trattenendo con le vibrisse e le secrezioni mucose dei turbinati le particelle di maggiore grandezza. La corrente d'aria rallenta man mano che si arriva agli alveoli dove l'aria è quasi ferma e le particelle più piccole di 1μ vengono a depositarsi sugli alveoli. Dal naso i microrganismi vengono rapidamente eliminati per il riflusso del muco verso il rinofaringe e di qui allo stomaco. La secrezione nasale ha azione battericida e antivirale e contiene lisozima. Tuttavia meningococchi e bacilli difterici (in soggetti non vaccinati) possono colonizzare la mucosa nasale e il rinofaringe.

Anche nel rinofaringe vi è una flora commensale composta da *Neisseria sp.*, streptococchi, pneumococchi, alcuni stafilococchi, *H. influenzae*, difteroidi, micrococchi e anche *St. aureus* e *St. albus*; questa flora può agire con lo stesso meccanismo competitivo su microrganismi di origine esogena. Nella trachea fino alle prime diramazioni bronchiali la secrezione delle cellule e delle ghiandole mucose costituisce come un tappeto continuo che si muove trasportato dalle ciglia vibratili verso l'esterno. Questa difesa naturale importantissima è annullata da

ogni causa di impedimento al movimento delle ciglia quale la distruzione dell'epitelio per i. virali o batteriche (influenza, morbillo, pertosse), per azione di gas tossici (cloro, fosgene, etc.), del freddo e dell'alcol, per metaplasia dell'epitelio cilindrico ciliato nei bronchitici cronici e nei fumatori. Nei bronchioli e negli alveoli polmonari la difesa è costituita dai macrofagi polmonari.

Vie urinarie

L'acidità e l'azione di lavaggio dell'urina costituiscono le difese principali delle vie urinarie; è noto che ogni tipo di ostruzione al deflusso dell'urina è la principale concausa di i. anche ascendenti. Alla maggiore brevità dell'uretra femminile si attribuisce la maggiore frequenza di i. delle vie urinarie nella donna e la possibilità di una contaminazione dalla vagina.

Vie genitali femminili

Oltre alla difesa meccanica data dall'epitelio pavimentoso pluristratificato, l'ambiente acido della vagina (pH 4,3-5,5) assicura una protezione sufficiente contro le i. esogene. La flora normale della vagina dipende dal contenuto di glicogeno dell'epitelio vaginale, il quale è regolato dall'attività ovarica. Nei primi 2-3 giorni dalla nascita si ha una coltura mista di varie specie di lattobacilli (cosiddetto bacillo di Döderlein; v. LACTOBACILLUS GENERE) dovuta al contenuto di glicogeno in relazione alla temporanea presenza di estrogeni di provenienza materna; cessata l'azione di questi, il bacillo di Döderlein scompare, il secreto vaginale tende all'alcalinità e la flora è formata da stafilococchi, streptococchi, bacilli coliformi e difteroidi. Dalla pubertà fino all'età avanzata il bacillo di Döderlein ritorna ad essere il microrganismo prevalente, accompagnato da molte delle specie sopra ricordate. Dopo la menopausa sono più frequenti le i. vaginali.

Penetrazione e diffusione

I microrganismi possono esercitare la loro azione patogena mediante la produzione di tossine solubili, le quali possono a loro volta provocare lesioni locali dei tessuti e/o lesioni a distanza, dopo assorbimento o trasporto in circolo.

Corynebacterium diphtheriae rimane localizzato nel punto di penetrazione, ove produce una potente esotossina, responsabile di lesioni sia locali che a distanza. La tossina di *Ct. tetani*, invece, agisce solo a distanza. I vibroni del colera si moltiplicano nell'intestino producendo un'esotossina che esercita la sua azione locale sull'epitelio della mucosa inducendo una grande perdita di liquidi e di elettroliti; la necrosi dell'epitelio intestinale è tardiva e secondaria al processo infiammatorio acuto.

Più frequentemente le manifestazioni patologiche dell'i. sono dovute alla moltiplicazione dei parassiti nell'organismo parassitato, sia nella sede di penetrazione che in sedi distanti. Penetrazione e diffusione dei microrganismi sono pertanto d'importanza fondamentale nelle i.

Penetrazione

La penetrazione avviene attraverso gli epitelii della cute e delle mucose o attraverso la parete degli alveoli respiratori. Mentre è evidente il modo di penetrazione attraverso soluzioni di continuo dei tegumenti per ferite, iniezioni di medicamenti, inoculazione da parte di artropodi ematofagi, non è affatto chiarito il passaggio attraverso gli epitelii poiché è difficile riscontrare lesioni negli epitelii di rivestimento. È certo che questi non permettono, finché integri, il passaggio di microrganismi, il quale piuttosto

è facilitato da particolari strutture come le cripte tonsillari e i follicoli piliferi. La maggior parte delle i. avviene attraverso gli epitelii più delicati come quelli delle mucose, una volta superate le suddette difese naturali, chimiche e microbiologiche, di queste.

Gli esempi che seguono illustrano alcune possibilità di penetrazione. Il virus vaccinico non passa attraverso l'epitelio della cute se questa non viene lesa in qualche modo, come si fa in pratica nelle vaccinazioni antivaricellose, ma passa attraverso la mucosa olfattiva poiché sperimentalmente, dopo istillazione nasale, lo si ritrova a distanza di 12 h nella linfa di drenaggio. Il virus influenzale parassita le cellule epiteliali della mucosa delle vie respiratorie, ma non penetra profondamente e le cellule infette desquamanti nel lume liberano, con la loro rottura, virus che infettano altre cellule epiteliali. *Salmonella typhimurium* e *S. enteritidis* attraversano la mucosa intestinale intatta nel topo e compaiono nelle ghiandole mesenteriche dopo 20-30 h. *Treponema pallidum* e la leptospira passano facilmente nei tessuti, probabilmente attraverso minime soluzioni di continuo, senza lasciare lesioni al punto di entrata.

Il progresso dell'i. dal primitivo impianto varia con le specie di parassita e di ospite. È interessante chiedersi perché i microrganismi patogeni si moltiplichino e diano la malattia infettiva e se ciò dipenda da un loro particolare metabolismo o da condizioni dei tessuti dell'ospite che li favoriscono o differenza di quanto accade con i saprofiti e i non patogeni. Si può dire con Dubos che la prima domanda da porsi non è tanto perché i patogeni producano la malattia quanto piuttosto perché i saprofiti, di regola considerati meno esigenti dei patogeni, non si moltiplichino anche essi *in vivo*, dato che i tessuti degli ospiti contengono in effetti quasi ogni tipo di nutrimento essenziale, offrono varie concentrazioni di O_2 e di CO_2 e ampie variazioni di pH che permettono il soddisfacimento delle svariate esigenze di molteplici specie microbiche.

Secondo Dubos i determinanti della patogenicità debbono ricercarsi in modificazioni molto minute e banali dal punto di vista della fisiologia generale. Può forse trattarsi della presenza nei tessuti dell'ospite suscettibile di particolari sostanze che vengono ad agire come fattori di crescita. Per le brucelle, ad es., l'eritritolo è un importante fattore di crescita; le placente delle specie animali sensibili alla brucellosi (bovini, ovini, caprini e suini) contengono eritritolo, mentre quelle delle specie resistenti ne sono prive.

Da un punto di vista sperimentale sembra importante anche l'equilibrio fra i fattori nutritivi essenziali, l'eccesso di alcuni impedendo l'utilizzazione di altri, con sensibilità diversa a seconda dei vari ceppi microbici.

Un eccesso di treonina non inibisce la crescita di ceppi virulenti di *S. typhimurium*, mentre blocca la crescita dei ceppi non virulenti. Se si inocula in una cavia alla quale si somministra treonina una miscela di poche salmonelle virulente e di molte non virulente, si selezionano i microrganismi virulenti e le cavie trattate con treonina muoiono molto più rapidamente di quelle di controllo non trattate con treonina.

Va ricordato inoltre che il mezzo ambiente dei tessuti, considerato come fisiologico, non è più tale al momento dell'instaurarsi di un'i. Il processo infiammatorio diminuisce il tasso di glicoso, aumenta il contenuto di ac. lattico, abbassa il pH, modifica la tensione di O_2 e di CO_2 . L'ac. lattico esercita un'azione batteriostatica e battericida su varie specie microbiche (tubercolari, *Klebsiella* di Friedländer, stafilococchi) e questa azione è esaltata

dall'aumentata concentrazione di CO_2 e dalla diminuita tensione di O_2 .

Le ricerche di Fildes sul tetano hanno chiarito che bassi valori del potenziale di ossidoriduzione (0,01 V rispetto a un valore normale, per la cavia, di 0,12 V) permettono alle spore di *Cl. tetani* di germinare e moltiplicarsi. Un basso potenziale di ossidoriduzione è fattore comune a tutte le condizioni ben note che portano allo sviluppo del tetano: focolai di necrosi, sali di calcio ionizzabili, emorragie, danneggiamento dei tessuti per il trauma, contaminazione con il terreno per azione dei sali di calcio ivi contenuti, diminuita tensione locale di O_2 , associazione microbica. Ciò sembra valere anche per i clostridi anaerobi della gangrena gassosa (*Cl. welchi*, *Cl. septicum*, *Cl. oedematiens*).

Molte specie patogene manifestano uno spiccato organotropismo con localizzazione del processo infettivo in particolari organi. Ad es., il meningococco e lo pneumococco colonizzano entrambi la mucosa nasofaringea dell'uomo, ma solo lo pneumococco si propaga nel resto del tratto respiratorio dando polmonite. *Neisseria gonorrhoeae* invade primitivamente solo l'apparato genito-urinario e la congiuntiva.

Una serie di osservazioni sperimentali di vari AA. e quelle personali riportate da Pudding dimostrano che i microrganismi patogeni trovano nei tessuti in sviluppo dell'embrione di gallina le condizioni nutritive e ambientali favorevoli per la loro proliferazione e che le lesioni si producono seguendo lo sviluppo dei tessuti recettivi e vengono a corrispondere a quelle che si hanno nelle singole i. naturali. *Bordetella pertussis* introdotta nella membrana corionallantoidea o nella cavità amniotica produce lesioni locali dell'embrione, quali emorragie, necrosi e reazione infiammatoria acuta; probabilmente la bocca e il nasofaringe sono porta d'entrata alla trachea e ai bronchi, ma solo verso il 15° giorno di incubazione, quando l'epitelio cilindrico ciliato comincia a svilupparsi nella trachea e nei bronchi, cioè solo quando questa differenziazione cellulare è compiuta, l'embrione sviluppa le lesioni specifiche.

Streptobacillus moniliformis, agente casuale della febbre da morso di ratto, produce nell'uomo e nel ratto una poliartrite migrante. Inoculato sulla membrana corionallantoidea di embrione di pollo di 12-14 giorni, si moltiplica e diffondendosi per via ematica si localizza in varie articolazioni provocando una artrite purulenta e sviluppandosi all'interno delle cellule sinoviali.

Le osservazioni riportate, pur di grande interesse, non danno una spiegazione dell'organotropismo. Una spiegazione viene offerta invece da un altro particolare organotropismo: nell'i. sperimentale con bacillo tubercolare bovino il rene della cavia di solito non viene colpito, siano i bacilli inoculati endovena o nel rene stesso, mentre il rene di coniglio lo è. La grande suscettibilità del rene di coniglio è stata attribuita al fatto che esso non contiene un particolare enzima, la sperminaossidasi, che è invece contenuto nel rene di cavia e che, agendo sulle poliamine spermina e spermidina di tessuti normali, dà luogo ad un prodotto della deaminazione ossidativa dotato di rilevante azione battericida sul bacillo tubercolare.

Diffusione

Nella zona di penetrazione nei tessuti sottoepiteliali si può avere la distruzione dei microrganismi senza alcuna lesione oppure una *reazione infiammatoria* (v. INFIAMMAZIONE). Si hanno anche localizzazioni primitive superficiali in numerose i. delle mucose e della cute, come, ad es., suppurazioni da stafilococchi e streptococchi, infiammazione purulenta delle mucose delle vie genitali da gonococco, infiammazioni catarrali delle

mucose respiratorie, etc. Il processo infiammatorio con l'essudazione di plasma, in particolare di fibrinogeno che formerà un coagulo di fibrina interstiziale, e con la mobilitazione dei fagociti tende a circoscrivere l'i. e ad impedirne la disseminazione, anche se in qualche caso il processo tromboflebitico dei vasi circostanti al focolaio infiammatorio può costituire il punto di partenza di una disseminazione per via ematica. Si è data una notevole importanza alla formazione di fibrina che si riscontra in alcuni processi infiammatori ed è prodotta da enzimi di provenienza microbica (v. sotto, *coagulasi*). La fibrina facilita la fagocitosi di superficie di Wood (v. FAGOCITOSI), ma può anche proteggere i microrganismi dall'azione dei fagociti. D'altro canto si è visto che in certe i., come quelle stafilococciche, impedire, la formazione di fibrina con anticoagulanti e con altri mezzi può portare alla diffusione di un'i. che altrimenti sarebbe rimasta circoscritta; però anche *St. aureus* contiene a volte un enzima fibrinolitico.

1. *Diffusione per contiguità*. - Si realizza quando i microrganismi progrediscono dal punto di penetrazione lungo gli spazi intercellulari e nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo. Un esempio è dato dai flemoni.

2. *Diffusione attraverso canali e cavità naturali*. - È evidente che ogni i. localizzatasi in una cavità naturale tenda a diffondersi per questa via. Una grande cavità sierosa come quella *peritoneale* offre una condizione molto facile per la diffusione di una i. o di un processo infiammatorio in essa localizzati, pur godendo di poteri di difesa rilevanti rappresentati dai macrofagi dell'omento e di tutto il peritoneo e dalla possibilità di circoscrivere le i. con abbondanti essudati fibrinosi. Ascessi appendicolari, ferite della parete addominale, perforazioni intestinali, etc., sono cause ben note di i. del peritoneo. Nella pleura la diffusione avviene a partire da una primitiva i. polmonare (ascessi post-pneumonitici).

La diffusione per via bronchiale è evidente nella bronco-polmonite acuta e nella tbc, nella quale i bacilli tubercolari si diffondono dalla caverna lungo i bronchi. Gli ureteri e la pelvi renale vanno incontro a processi infettivi ascendenti che s'iniziano per un ristagno urinario e per i. vescicali; in altri casi il processo può essere discendente, cioè iniziare per via ematogena e passare dal rene all'uretere e alla vescica (tbc). Un'uretrite anteriore gonococcica tende a diffondersi per tutta l'uretra fino a dare cistite.

Le articolazioni possono infettarsi per un processo osteomielitico in atto nella metafisi endocapsulare o per ferite, ma in genere le artriti infettive derivano da trasporto per via ematica dell'agente infettante.

3. *Diffusione per via linfatica*. - L'ampia rete linfatica rappresenta un'importante via di diffusione delle i.

La struttura dei capillari linfatici permette il riassorbimento del liquido interstiziale e delle grosse molecole proteiche fuoriuscite dalla rete capillare ematica. Nei processi infiammatori i vasi linfatici sono mantenuti dilatati dall'essudato che si forma nel tessuto interstiziale e che stira i filamenti di ancoraggio fra la superficie esterna della membrana basale delle cellule endoteliali e il tessuto interstiziale circostante. Le giunzioni dei capillari linfatici sono lasse poiché gli endoteli capillari sono come sovrapposti anche per ampie superfici, lasciando spazi attraverso i quali avviene il passaggio di grandi particelle e anche di cellule (Leak e Burke) e il flusso della linfa aumenta cospicuamente nelle infiammazioni (Field, Drinker e White).

I microrganismi e i fagociti che li hanno inglobati, ma non distrutti, entrano nei linfatici e arrivano ai linfonodi. Nel loro percorso attraverso i vasi linfatici pos-

sono dare una linfangite, visibile nelle regioni dove detti vasi sono superficiali.

È ben nota la funzione di filtro dei linfonodi dovuta alla loro struttura anatomica e al grande numero di cellule del sistema reticoloendoteliale (S.R.E.). Nei linfonodi gli agenti dell'i. possono essere distrutti, o dare una linfadenite o, se superano il filtro linfatico, entrare nella corrente sanguigna.

4. *Diffusione per via ematica.* - Microrganismi introdotti sperimentalmente per via endovenosa sono rapidamente eliminati dalla corrente sanguigna, in modo analogo a quanto avviene per particelle inerti delle stesse dimensioni, e inglobati dalle cellule del sistema reticoloendoteliale di fegato, milza e midollo osseo. Il fegato agisce come il filtro principale inserito nella circolazione e depura il sangue sistemico e quello portale dai microrganismi, da particelle antigeniche, da complessi antigene-anticorpo. Le cellule di Kupffer costituiscono ca. il 15% delle cellule del fegato e non sono in rapporto con il sistema immunitario, a differenza delle cellule macrofagiche della milza.

Non tutti i microrganismi eliminati dal circolo perché inglobati nei macrofagi vengono distrutti, ma a seconda delle specie e della loro virulenza possono moltiplicarsi dentro i fagociti mononucleati, come si può constatare seguendo il contenuto batterico di campioni di sangue prelevati a vari tempi. Pneumococchi non virulenti inoculati endovena nel coniglio scompaiono definitivamente in poche ore dal sangue circolante, mentre quelli virulenti, dopo una caduta rapida di varie ore, si moltiplicano e portano a morte l'animale. Questo comportamento è proprio di molte specie microbiche (stafilococchi, coli, bacillo della peste, tubercolari, etc.) ed è confermato da quanto avviene *in vitro* nelle colture di macrofagi nelle quali la moltiplicazione endocellulare dei batteri è in rapporto con la virulenza dei ceppi usati.

Oltre all'azione delle cellule del S.R.E., nella distruzione dei microrganismi nel sangue intervengono anche il potere battericida del plasma (dovuto a complemento, opsonine, anticorpi specifici acquisiti) e l'azione dei fagociti del sangue, specie dei granulociti (v. ANTICORPI; COMPLEMENTO; FAGOCITOSI; IMMUNITÀ; INFIAMMAZIONE).

Nonostante l'estesa rete dei capillari e delle venule, la penetrazione di batteri nel sangue dalla primitiva localizzazione nei tessuti non avviene facilmente. Solo alcuni coloranti, sali e proteine di basso p. m. passano agevolmente attraverso i capillari dal liquido interstiziale al plasma. Tuttavia lesioni dei vasi per traumi anche non rilevanti possono permettere il passaggio in circolo di microrganismi presenti in processi infiammatori anche banali, come avviene per estrazioni dentarie in soggetti con infiammazioni alle gengive, per ascessi dentari, per granulomi apicali, per manipolazioni sulle tonsille e in specie per tonsillectomia, oppure per focolai primitivi nella cute da stafilococchi, etc. Queste batteriemie, seppure transitorie e non gravi, possono avere serie conseguenze; batteriemie da streptococchi α -emolitici e da stafilococchi possono causare endocarditi batteriche subacute in individui con valvole cardiache lese da malattia reumatica o da vizio congenito; un trauma in un arto può provocare in un bambino con batteriemia stafilococcica un focolaio osteomielitico nella metafisi delle ossa. Nella *piemia*, consistente nella presenza in circolo d'emboli settici, si ha disseminazione metastatica di focolai suppurativi in vari organi (rene, cervello, miocardio, metafisi ossee). Si può avere anche una *piemia portale* in caso di appendicite e di ascessi dell'intestino, con formazione nel fegato di ascessi multipli dovuti a i.

da coli. La *piemia* è la conseguenza di un processo tromboflebitico formatosi nelle lesioni primitive; frammenti del trombo settico possono appunto essere trasportati dalla corrente sanguigna e dare ascessi secondari negli organi e nei siti nei quali le condizioni della circolazione determinano l'arresto dell'embolo settico. Questa evoluzione può aversi anche con i. da altre specie batteriche gram-negative, quali *Proteus vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Ps. aeruginosa*, *Bacteroides* sp., con batteriemie derivate dai focolai primitivi di localizzazione nelle vie urinarie, nell'apparato intestinale, in i. secondarie ad ustioni, etc.

In certe i. si ha una fase batteriémica per l'arrivo nel circolo dei microrganismi provenienti dalla diffusione primaria per via linfatica (*S. typhi*, *Brucella melitensis*, *Y. pestis*, etc.). Come si è già ricordato, spesso i microbi inglobati dalle cellule del S.R.E. non vengono uccisi, ma si moltiplicano nelle cellule. Nelle setticemie, nelle quali la batteriémia si accompagna ad una grave sindrome clinica, i meccanismi di difesa dell'organismo sono superati dal continuo afflusso di microbi dai singoli focolai. Fuorché negli stadi terminali, non sembra che i microrganismi si moltiplichino nel sangue, ma la grave batteriémia e la conseguente sindrome clinica setticémica appaiono come la conseguenza della massiccia e incontrollata continua invasione dei microrganismi di provenienza dai primitivi focolai di i. È interessante ricordare che negli ultimi decenni si è modificata l'incidenza di certe specie microbiche come causa di setticémia. *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *St. aureus* erano in passato isolati con la massima frequenza dal sangue e lo streptococco emolitico era la più frequente causa di morte per setticémia. Dopo l'avvento della chemioterapia sono molto meno frequenti gli streptococchi e i pneumococchi, mentre lo stafilococco aureo è diventato molto più comune e le i. da batteri gramnegativi sono divenute una importante causa di setticémia. La setticémia si accompagna spesso a grave collasso circolatorio, febbre e brividi, shock con cianosi periferica e ipotensione, come avviene per i. con bacilli coliformi, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*, seguite da un'alta mortalità e dalle disseminazioni metastatiche già ricordate (Topley e Wilson).

5. *Diffusione per via nervosa.* - Interessa alcuni virus, ad es. quello della rabbia. Molti elementi fanno pensare ad un passaggio del virus lungo i nervi dal luogo di inoculazione al S.N.C., anche se non è chiaro se esso avvenga nell'assone o negli spazi periaxsonici.

Riguardo alla tossina tetanica, non sembra che essa passi attraverso l'assoplasma poiché l'alta velocità di trasporto non sarebbe conciliabile con la diffusione di grosse molecole proteiche. La via di trasporto sarebbe extrassonica, nella corrente del liquido interstiziale degli spazi dell'epinervio suscitata dalla grande pressione endomuscolare che si ha durante la contrazione muscolare (Payling Wright).

Condizioni condinanti nell'infezione

I microrganismi penetrati nell'ospite possono essere uccisi essenzialmente mediante fagocitosi (v.) seguita da distruzione intracellulare o mediante l'azione di sostanze antibatteriche presenti in circolo, compresi anticorpi e complemento. Altre azioni degli anticorpi, quali la localizzazione dei microrganismi mediante agglutinazione, la facilitazione della fagocitosi mediante opsonizzazione, l'ostacolo all'adsorbimento dei virus ai recettori cellulari specifici, contribuiscono alla loro attività antiparassitaria. I microrganismi possono superare i meccanismi di difesa dell'ospite producendo sostanze che: ostacolano la fago-

citosi; li rendano resistenti alla distruzione intracellulare; neutralizzino le sostanze antibatteriche circolanti; facilitino la propria diffusione nell'organismo dell'ospite; ostacolino il processo della localizzazione.

Occorre tuttavia rilevare che, da una parte, i microrganismi possono anche produrre enzimi, i quali distruggono i loro antigeni che li proteggono dalle difese dell'ospite e, dall'altra, i fagociti possono non distruggere i germi fagocitati ma diffonderli nell'organismo, proteggendoli dall'azione delle sostanze antibatteriche circolanti.

La malattia infettiva è quindi il risultato dell'interazione dell'agente microbico e dei poteri di difesa dell'ospite. A questa azione concorrono fattori legati al microrganismo in quanto agente diretto di malattia, quali l'intensità del suo potere patogeno (virulenza) e le sue modalità di attacco (dose o carica microbica, via d'ingresso, associazione microbica), e fattori coadiuvanti dati dalle condizioni intrinseche dell'ospite suscettibile.

Condizioni dell'ospite

Poche specie microbiche possono dare i, senza l'intervento di fattori concausali o coadiuvanti. Gli agenti della sifilide, della gonorrea, dell'ulcera molle, di alcune i. protozoarie e batteriche trasmesse da artropodi, quelli delle grandi epidemie (colera, influenza epidemica, malattie esantematiche) possono infettare al primo contatto qualsiasi individuo di una specie suscettibile. La gran parte delle malattie infettive, tuttavia, richiede l'intervento di fattori indiretti o coadiuvanti, che creino nell'individuo la disposizione a contrarre la malattia. Le malattie infettive costituiscono per l'etiologia generale (v. ETIOLOGIA, che prende in esame dettagliatamente questi fattori), l'esemplificazione corrente dell'importanza dei fattori coadiuvanti. Tra i *fattori coadiuvanti fisiologici* vengono qui solo ricordati la razza, la costituzione individuale, l'eredità, il sesso, l'età, le condizioni e abitudini di vita. Tra i *fattori patologici* stanno le malnutrizioni, le malattie concomitanti (diabete mellito, nefrite cronica, anemie, condizioni del circolo locali e generali), l'alcolismo, le malattie infettive pregresse e tutte quelle condizioni patologiche congenite o acquisite che interessano lo stato immunitario dell'individuo, quali le ipogammaglobulinemie, la macroglobulinemia di Waldenström, il mieloma multiplo, i linfosarcomi e le leucemie, l'agranulocitosi e i difetti dei neutrofili (granulomatosi cronica dell'infanzia, malattia di Chediak-Higashi). Vanno qui ricordati i *deficit immunitari iatrogeni*, quali si hanno in conseguenza della terapia immunosoppressiva per il trattamento di malattie autoimmuni e per il mantenimento di trapianti, della somministrazione di corticosteroidi, di farmaci citotossici, di siero antilinfocitario, etc.

Condizioni del parassita

Virulenza e fattori di virulenza

La virulenza indica il grado di patogenicità di un agente microbico. Il termine virulenza è spesso usato come sinonimo di patogenicità, ma questo uso è improprio. La patogenicità è difatti la generica proprietà o attitudine di una specie o di un gruppo di microrganismi ad esercitare un'azione nociva o letale sull'ospite (ad es., *Str. pyogenes* e *Corynebacterium diphtheriae* sono patogeni per l'uomo), ma ciò non significa che tutti i ceppi della specie o del gruppo considerati siano patogeni allo stesso grado. La virulenza indica quindi il grado di patogenicità del ceppo di una specie patogena, saggiato

su un dato ospite in ben determinate condizioni sperimentali.

La virulenza è data dalla presenza in misura variabile di quei fattori di patogenicità che vengono indicati come potere tossico, potere invasivo, resistenza alle difese dell'ospite; l'effetto patogeno nel suo insieme è criterio di valutazione della virulenza di un ceppo. Esso può essere espresso dalla percentuale di mortalità, dalla dose di una tossina o dal numero di microrganismi che danno l'effetto letale o altre conseguenze patologiche ben valutabili (ad es., effetto dermonecrotico della tossina difterica).

La diversa virulenza dei tipi *gravis*, *intermedius* e *mitis* del *C. diphtheriae* è indicata dalla percentuale di mortalità dei casi clinici di un tempo, molto più alta per i ceppi *gravis* e *intermedius* (rispettivamente: 8,1; 7,2 e 2,6%); a ciò corrisponde il test di tossigenicità *in vivo* nella cavia, che è positivo per tutti o quasi tutti i ceppi *gravis* e *intermedius*, e non sempre positivo per i ceppi *mitis*. Ceppi virulenti di *Str. pneumoniae* e di *Str. pyogenes* uccidono il topino per via endoperitoneale con poche unità microbiche; i non virulenti richiedono un numero di unità migliaia di volte superiore.

Poiché virulenza indica il grado di patogenicità, una certa sinonimia fra i due termini sembra sussistere; ma il limite di questa sinonimia è ben stabilito dal concetto espresso da Miles con la frase: «un ceppo non virulento della specie patogena *Bacillus anthracis*». La virulenza non è una qualità costante; al contrario, è estremamente variabile.

È noto da decenni che il passaggio attraverso i terreni di coltura attenua grandemente la virulenza: per uccidere un topino bastano pochissime unità di *B. anthracis* prelevate dal sangue di un animale setticemico, mentre ne occorrono dosi sempre maggiori quanto più aumenta il numero dei passaggi in coltura. Di converso il passaggio in animali recettivi esalta la virulenza verso la specie dell'ospite utilizzato e può attenuarla verso altre specie.

La variazione della virulenza avviene per un meccanismo che agisce *in vivo* mediante selezione dei mutanti virulenti presenti in una coltura di scarsa virulenza. Sono note le dissociazioni microbiche S-R, cioè da forme S virulente a forme R non virulente (*S. typhi*, *B. anthracis*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*), che comportano la perdita di antigeni di superficie (ad es., capsula dello pneumococco, componenti superficiali della parete cellulare della salmonella). Oltre a ciò possono aversi mutanti non virulenti dovuti a modificazioni delle proprietà metaboliche e biochimiche per acquisite dipendenze nutritive verso certi fattori di crescita o per incapacità a resistere a modificazioni della composizione nutritiva del mezzo. Nella popolazione dell'inoculo, che deve essere molto abbondante data la rarità dei mutanti, vengono selezionati quei mutanti virulenti che posseggono gli antigeni atti a contrastare le difese dell'ospite (capsula) o la capacità di resistere a particolari condizioni nutritive del mezzo ambiente dell'ospite.

A parte le proprietà considerate come fattori di virulenza (v. sotto), in genere non è facile stabilire con certezza quali siano le modificazioni dei ceppi di microrganismi che si accompagnano con variazioni della virulenza, né se quanto si osserva sperimentalmente *in vivo* e *in vitro* corrisponda a quanto avviene nell'uomo.

1. *Antigeni e apteni*. La capsula. — Antigeni e apteni prodotti sulla superficie batterica e presenti sulla stessa o in forma di un gel avvolgente (capsula) oppure intimamente legati alla struttura cellulare (ad es., antigene somatico della parete cellulare dei gramnegativi) rendono difficile l'ingestione del microrganismo da parte dei fagociti. Se, tuttavia, gli antigeni superficiali vengono liberati facilmente nell'ospite, essi possono legarsi ad anticorpi specifici circolanti ostacolando l'agglutina-

zione dei batteri e l'opsonizzazione (e di conseguenza anche la fagocitosi). Viceversa la distruzione della capsula per azione enzimatica o l'impedimento alla sua formazione rendono i microrganismi suscettibili ai meccanismi di difesa dell'ospite.

A seconda della specie di provenienza le sostanze prodotte dai microrganismi hanno diversa composizione chimica (polisaccaridi, proteine, glicoproteine); esse corrispondono in genere a quelle che Bail, ai primi del secolo, aveva descritto come *aggressine* (v.) poiché esercitavano un'azione aggressiva sull'ospite favorendo l'i. Sono specifiche per il tipo di batterio da cui provengono: ad es. polisaccaridi di pneumococco di tipo II facilitano lo sviluppo dei pneumococchi del tipo II e non del tipo III.

Anche per *Str. pyogenes* è evidente uno stretto rapporto fra componenti di superficie, virulenza e resistenza alla fagocitosi. Le sostanze associate con la virulenza sono la proteina M e un polimero dell'ac. ialuronico (quest'ultimo non antigene) nella capsula; la resistenza alla fagocitosi scompare per rimozione della proteina M con enzimi proteolitici e anche dell'ac. ialuronico con ialuronidasi (v.). Difatti i portatori convalescenti di *Str. pyogenes* albergano streptococchi che perdono mano mano virulenza, poiché un enzima proteolitico, da essi stessi elaborato, distrugge la proteina M.

Anche per il carbonchio la virulenza è determinata da una capsula composta principalmente da ac. poliglutammico, che si trova libero negli essudati e ha azione aggressiva. *Y. pestis* contiene nel materiale capsulare, associata alla virulenza, una glicoproteina immunogena e altre proteine V e W.

Anticorpi anticapsulari opsonizzano i ceppi capsulati e proteggono il topino verso l'i. con i ceppi capsulati, ma non con quelli senza capsula.

2. *Costituenti o prodotti batterici non tossici.* - Questi prodotti non esercitano un'azione tossica di per sé, ma agendo sui tessuti o sui componenti dei liquidi organici o su substrati dei tessuti animali sembra possano influire sul decorso dell'i. batterica. Il fatto che queste attività siano associate con la virulenza non dimostra che esse costituiscano un vero e proprio fattore di virulenza e che facilitino l'attecchimento e lo sviluppo dell'i.

a) *Coagulasi.* - I ceppi di *St. aureus* virulenti producono una coagulasi che in presenza di un fattore termolabile del plasma umano e di coniglio trasforma il fibrinogeno in fibrina. Una serie di osservazioni fa intravedere una correlazione fra presenza di coagulasi e virulenza dei ceppi di stafilococco: negli stafilococchi che danno i. cliniche la coagulasi si associa alla α -tossina; la stessa coagulasi conferisce resistenza verso la fagocitosi agli stafilococchi in presenza di plasma c, assorbita alla superficie degli stafilococchi che ne sono privi, rende anche questi resistenti alla fagocitosi. La coagulasi non ha questa azione nelle specie poco suscettibili agli stafilococchi (topi, ratti, pollo). Un secondo fattore, detto *clumping factor* o fattore di aggregazione, sembra più direttamente associato alla resistenza verso la fagocitosi. Esso è presente sulla superficie di molti stafilococchi coagulasi-positivi; pur antigenicamente distinto dalla coagulasi, esplica la medesima azione di questa sul fibrinogeno, in conseguenza della quale i microrganismi vengono a trovarsi aggregati in una massa di fibrina.

Sembra tuttavia che non sia questa circostanza ad impedire la fagocitosi, ma che il fattore di aggregazione aumenti l'efficacia di esotossine prodotte dagli stafilococchi, alcune delle quali letali per i leucociti; l'aggregazione quindi agirebbe come fattore secondario, aumentando la concentrazione locale di tali tossine: la distruzione dei leucociti sarebbe la vera causa della mancata fagocitosi.

b) *Fibrinolisi e desossiribonucleasi.* - La fibrinolisi dello streptococco e dello stafilococco (streptochinasi e stafilochinasi) attiva un precursore del plasma umano, il plasminogeno, trasformandolo in un enzima proteolitico attivo, la plasmina. Il precursore sembra assente in altre specie. La plasmina ostacola la coagulazione del fibrinogeno e digerisce i coaguli di fibrina. Non è tuttavia noto in che misura la digestione del coagulo di fibrina che delimita un focolaio d'i. contribuisca alla diffusione di questa. Non sembra che ci sia uno stretto legame tra attività fibrinolitica e virulenza.

La streptodornasi dello streptococco (desossiribonucleasi) fluidifica le preparazioni molto vischiose di ac. desossiribonucleico, compresi gli essudati che debbono al DNA la loro vischiosità.

c) *Ialuronidasi.* - Questo enzima depolimerizza l'ac. ialuronico, che si trova nella sostanza fondamentale intercellulare dei tessuti mesenchimali. È prodotto da molte specie microbiche: *Str. pyogenes*, *St. aureus*; pneumococchi; clostridi della gangrena gassosa e altre specie. La ialuronidasi sembra influire sulla diffusione di un'i. nei tessuti, benché ci siano in proposito molte osservazioni contraddittorie (v. IALURONIDASI). La ialuronidasi è stata trovata da McClean nelle lesioni locali da *Cl. welchi*, *septicum*, *oedematiens*; ma vi sono microbi altamente invasivi che non producono ialuronidasi come avviene in certe i. da *Str. pyogenes* nell'uomo; *B. melitensis*, altamente invasiva, non produce ialuronidasi, mentre la produce in abbondanza *St. aureus* che tende a dare i. circoscritte. A proposito dell'importanza della capsula di ac. ialuronico di *Str. pyogenes*, certi ceppi producono anche ialuronidasi, la quale verrebbe a far diminuire così la loro virulenza. Non si può quindi affermare che la ialuronidasi è sempre associata con la virulenza, anche se la presenza di questo enzima può servire alla diffusione dell'i. sulla quale l'effetto può essere diverso a seconda della grandezza dell'inoculo e della virulenza dei germi. Altri enzimi prendono parte allo sviluppo dell'i.: mucinasi di *Vibrio cholerae*, collagenasi dei clostridi, altre proteasi.

3. *Tossine batteriche.* - Per le tossine batteriche, v. sotto, a col. 1859.

Carica microbica

È estremamente importante per l'attecchimento e la diffusione nell'ospite. Essa può essere influenzata dal modo di trasmissione, dalle condizioni ambientali, dalla resistenza del microrganismo durante il transito dalla sorgente all'ospite; la sua importanza è in stretto rapporto con la virulenza dell'agente microbico. Con organismi molto virulenti bastano pochi germi per dare un'i. Una carica microbica più o meno costante si può avere nelle i. trasmesse da artropodi ematofagi.

Via d'ingresso

Ogni microrganismo ha la sua via di penetrazione preferita e la sua sede di localizzazione. Con vie diverse di penetrazione o non si ha i. o questa può rimanere abortiva o addirittura avere un'efficacia vaccinante.

Vi sono molti esempi. Un'i. colerica nell'uomo è efficace per via digerente, inefficace per inoculazione sottocutanea; le spore del tetano introdotte per via digerente non danno tetano. Il gonococco è infettante se introdotto per via genitale o nella congiuntiva; il virus rabbico, divenuto virus fisso, inoculato sottocute perde quasi tutta la sua virulenza e diviene adatto per la vaccinazione. Il micoplasma della pleuropolmonite bovina è mortale se inoculato sperimentalmente sottocute, dà la pleuropolmonite per via inalatoria, serve a vaccinare gli

animali se inoculato all'estremità della coda. Nel topino pochissimi pneumococchi per via endoperitoneale danno una peritonite mortale, mentre per via endovenosa ne occorrono parecchie migliaia per produrre una setticemia pneumococcica, la quale d'altra parte non si avrà mai per via inalatoria.

Associazione microbica

Le i. associate in susseguentisi sono molto più gravi. L'influenza di solito non è malattia grave, ma lo diventa se si sovrappone una broncopolmonite secondaria causata da varie forme batteriche (*H. influenzae*, streptococchi, stafilococchi). Lo stesso può dirsi per il morbillo e la pertosse. L'i. associata è prevalentemente dovuta alla presenza dei germi responsabili, come saprofiti, nelle vie respiratorie alte.

Un altro tipo di associazione microbica, che produce localmente le condizioni per le quali può svilupparsi l'agente principale della malattia, è dato dalle infiammazioni suppurative da piogeni aerobi nelle ferite che sono causa di tetano.

A questo proposito, come interessante richiamo storico, si può ricordare che nel 1883 Carle e Rattone in Torino riuscirono per la prima volta a trasmettere il tetano in un coniglio inoculando il pus di una suppurazione che un tetanico grave presentava al collo per aver scalfito in precedenza una pustola di acne. Un caso analogo si ha negli ovini nei quali *Cl. oedematiens* dà un'i. latente, ma produce la malattia conclamata, l'epatite necrotica infettiva o *black disease*, se si creano aree necrotiche nel fegato per infestazioni con *Fasciola hepatica*.

Bibliografia

- Barnes J. M., Trueta J., *Lancet*, 1941, 1, 623.
 Brock T. D. ed., *Milestones in Microbiology*, 1961, Prentice Hall, Englewood Cliffs.
 Buddingh G. I., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1952, 55, 282.
 Carle A., Rattone G., *G. Accad. Med. Torino*, 1884, 3 ser., anno XLVII, 32, 174.
 Dubos R., *Biochemical Determinants of Microbial Diseases*, 1954, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.
 Field M. E., Drinker C. K., White J. C., *J. Exp. Med.*, 1932, 56, 363.
 Florey H. W., *Patologia generale*, 1977, Piccin, Padova.
Harrison's Principles of Internal Medicine, 1977, 8 ed., McGraw-Hill, New York.
 Leak L. V., Burke J. F., in Zweifach B. W., Grant L., McCluskey R. T. eds., *The Inflammatory Process*, 1, 1974, 2 ed., Academic Press, New York, p. 163.
 Miles A. A., *The Meaning of Pathogenicity*, in *Mechanisms of Microbial Pathogenicity*, 5th Symposium of the Society for General Microbiology, 1955, Univ. Press, Cambridge, p. 1.
 Passmore R., Robson J. S. eds., *A Companion to Medical Studies*, II, 1970, Blackwell, Oxford, chaps. 18, 19.
 Payling Wright G., *Botulinum and Tetanus Toxins*, in *Mechanisms of Microbial Pathogenicity*, 5th Symposium of the Society for General Microbiology, 1955, Univ. Press, Cambridge, p. 78.
 Vernoni G., *Trattato di patologia generale*, 1954, Sansoni, Firenze.
 Walter J. B., Israel M. S., *Patologia generale*, 1977, EMSI, Roma.

EUGENIO BONETTI

Tossine batteriche

I batteri possono provocare uno stato morboso nell'organismo parassitato, oltre che invadendo i tessuti, mediante la produzione e la liberazione di tossine.

L'idea che i microrganismi patogeni potessero provocare i loro effetti dannosi per mezzo di veleni fu quasi contemporanea all'isolamento e allo studio dei batteri. Nel 1884 Loeffler, osservando che il bacillo della difterite rimaneva localizzato nella sede dell'i. mentre la malattia decorreva con gravi sintomi generali, propose che « un veleno, prodotto nella sede dell'inoculazione, deve essere presente e circolante nel sangue ». Negli anni immediatamente successivi furono isolate le principali tossine batteriche: nel 1888 fu isolata la tossina difterica ad

opera di Roux e Yersin e nel 1890 quella tetanica ad opera di Faber; nel 1896 van Ermengem isolò *Cl. botulinum* e ne scoprì la tossina.

Si affermò inizialmente il concetto di esotossine, cioè di sostanze tossiche prodotte da microrganismi patogeni, facilmente separabili dai corpi batterici, capaci di riprodurre il quadro morboso generale tipico di una malattia infettiva indipendentemente dalla inoculazione di batteri vivi.

Più tardi, con il progresso delle ricerche microbiologiche, fu constatato che non tutti i microrganismi patogeni esplicavano la loro azione per mezzo di esotossine. Fu inoltre osservato che molti batteri gramnegativi erano tossici anche se uccisi al calore; da essi poteva essere estratto un materiale parzialmente idrosolubile, di natura chimica complessa, termostabile, capace di provocare negli animali un marcato stato morboso. Tali sostanze furono denominate endotossine. Queste sono prodotte da batteri gramnegativi, mentre le esotossine sono generalmente prodotte dai grampositivi.

Secondo Raynaud e Alouf si deve riservare il termine endotossine esclusivamente ai veleni batterici di natura lipopolisaccaridica, che sono costituenti della parete cellulare dei batteri gramnegativi (gruppo I della tab. I), ed estendere il termine esotossine a tutti i veleni batterici di natura proteica, sia quelli liberati extracellularmente (esotossine *stricto sensu*, gruppo III della tab. I), sia quelli a localizzazione endocellulare dei batteri grampositivi durante la fase logaritmica di crescita (gruppo IV della tab. I), e inoltre a quei veleni di natura proteica a localizzazione intracitoplasmatica di alcuni batteri gramnegativi (gruppo II della tab. I).

Esotossine

1. *Proprietà chimiche e immunologiche.* - Le esotossine sono tutte di natura proteica, spesso dotate di complessità molecolare; molte infatti non sono costituite da una sola catena peptidica. Ad es. la leucocidina stafilococcica è costituita da due frammenti di p. m. 32.000 e 38.000, inattivi singolarmente, ma capaci insieme di danneggiare i leucociti. Alcune esotossine sono escrete come protossine inattive e sono convertite in tossine attive da enzimi proteolitici presenti nel liquido colturale o più spesso nei tessuti dell'organismo parassitato. Esempi di ciò sono le tossine A, II ed E di *Cl. botulinum* ed epsilon e iota di *Cl. welchi*. Come tutte le proteine, le esotossine sono termolabili, sensibili all'azione degli acidi forti e degli enzimi proteolitici. Le esotossine sono antigeni completi. I corrispondenti anticorpi specifici (antitossine) neutralizzano l'azione tossica per l'animale e per le cellule isolate, per quanto la combinazione tossina-antitossina non sia sempre in grado di sopprimere l'effetto della tossina su sistemi subcellulari. Ad es., la tossina difterica neutralizzata da una dose equivalente di antitossina è inattiva per l'animale e per le cellule coltivate *in vitro*, mentre può ancora inibire la sintesi proteica di estratti subcellulari. Si può da ciò ritenere che i gruppi molecolari responsabili della tossicità non siano necessariamente gli stessi interessati nel legame con l'anticorpo e che nel fenomeno della neutralizzazione abbiano importanza sia la fagocitosi del complesso tossina-antitossina, che ha luogo *in vivo*, sia l'impermeabilità delle membrane cellulari integre nei confronti del complesso.

Un'importante proprietà, comune a tutte le esotossine e di grande interesse pratico, è quella di poter essere trasformate in tossoidi, cioè in sostanze del tutto prive di potere tossico ma dotate di potere e specificità antigenici,

TAB. I. CLASSIFICAZIONE DELLE TOSSINE BATTERICHE *

classe	gruppo	batteri	tossina	natura chimica	tossicità relativa alla stricnina
Tossine cellulari	I. Legate alla parete cellulare	gramnegativi	endotossine	lipopolisaccaridi	0,1
	II. Intracitoplasmatiche	gramnegativi: <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Pasteurella pestis</i> <i>Vibrio cholerae</i>	neurotossina esotossina della peste tossina colerica	proteina proteina proteina	1.000.000 — —
Tossine extracellulari	III. Esotossine propriamente dette	grampositivi: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	tossina difterica	proteina	2000
			α -tossina	proteina	350
			enterotossina	proteina	—
		<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Clostridium welchii</i>	leucocidina streptolisina α -tossina	proteina proteina proteina	— — 200
	IV. Tossine parzialmente endocellulari	grampositivi: <i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium botulinum</i>	tossina tetanica tossina botulinica	proteina proteina	1.000.000 3.000.000

* Dato il fine puramente esemplificativo della tabella, sono elencate solo le tossine più importanti e dimostrative.

capaci di stimolare nell'animale la produzione di anticorpi specifici che si combinano sia con il tossoide sia con la tossina attiva, neutralizzandola (v. ANATOSSINA).

2. *Azione biologica.* — Le esotossine agiscono in dose estremamente piccola. La dose minima letale (DML) della tossina difterica per la cavia (cioè la dose che uccide una cavia del peso di 350 g in 4 giorni) è ca. 60 ng; la DML della tossina botulinica (per il topo) è 0,008 ng; quella della tetanica (per il topo) 0,04 ng.

Le esotossine hanno sull'ospite sensibile un'azione farmacologica definita e caratteristica o un'affinità elettiva per alcune sue cellule, così che la sindrome morbosa da esse provocata o il reperto autoptico possono consentire l'identificazione di una tossina.

Le varie specie animali sono diversamente sensibili alle diverse tossine e diverse sono le lesioni biochimiche elementari prodotte da ognuna. La specificità d'azione può essere spiegata dalla circostanza che la maggior parte delle esotossine sono o enzimi o inibitori specifici di sistemi enzimatici.

Il meccanismo d'azione a livello molecolare è noto per alcune esotossine, specialmente per quelle ad effetto citopatico, delle quali è stato possibile studiare l'azione su colture di cellule *in vitro* o su sistemi biochimici semplificati. Per altre, sia a causa delle difficoltà della purificazione e dell'isolamento, sia per l'impossibilità di riprodurre *in vitro* gli effetti patologici, la comprensione del meccanismo d'azione è ancora insoddisfacente.

Per il *meccanismo d'azione* delle singole esotossine, v. TOSSINE.

Endotossine

Le endotossine sono macromolecole complesse; come già accennato, sono parte integrante della parete cellulare dei batteri gramnegativi e si liberano spontaneamente, quindi, nel terreno di coltura solo quando l'integrità cellulare sia compromessa (autolisi). Possono essere isolate con vari trattamenti: congelamento e scongelamento alternati, ultrasuoni, riscaldamento, uso di vari solventi, etc.

1. *Proprietà chimiche e immunologiche.* — Dal punto di vista chimico l'endotossina è un lipopolisaccaride, che ricopre la parte basale rigida, glicopeptidica, della parete cellulare e rappresenta il 20-30% della parete stessa. La sua parte fosfolipidica, nota come lipide A, è responsabile dell'azione tossica, mentre la parte polisaccaridica, la quale contiene deossiesosi (non noti altrove in natura), determina la specificità antigenica della molecola.

Il fosfolipide è costituito da poliglicosamina-fosfato esterificata con acidi grassi. Il polisaccaride con il lipide e la proteina costituisce l'antigene «O» della cellula batterica.

L'endotossina è immunogena: l'anticorpo che si ottiene, tuttavia, non ha proprietà neutralizzanti del potere tossico, ma solo azione antibatterica. Ne consegue che l'immunità nelle i. causate da microrganismi endotossici è prevalentemente antibatterica e previene le manifestazioni dell'azione tossica in quanto previene lo sviluppo dei batteri.

2. *Azione biologica.* — Le endotossine, sebbene differenti l'una dall'altra per origine e per specificità antigenica, determinano effetti patologici tra loro identici; non hanno cioè azione specifica. Inoculate in quantità sufficienti nell'animale da esperimento, determinano, entro 1-2 h, uno stato di shock irreversibile, accompagnato da grave diarrea. All'autopsia possono riscontrarsi solo emorragie nella parete dell'apparato gastroenterico. A dosi inferiori provocano ipertermia, leucopenia seguita da leucocitosi, iperglicemia, disturbi circolatori di varia natura e iperreattività vasale ai farmaci adrenergici. In particolari condizioni si può avere anche il fenomeno di Sanarelli-Schwartzman. Inoculazioni ripetute di endotossina possono indurre uno stato di tolleranza; gli animali, cioè, diventano relativamente resistenti sia all'azione pirogena che agli altri effetti biologici; la tolleranza non è specifica nel senso che anche la risposta ad altre endotossine ne è influenzata; essa in parte è dovuta ad un'aumentata eliminazione dell'endotossina ad opera delle cellule del sistema reticoloendoteliale.

Nonostante le molteplici attività biologiche dell'endo-

tossina, il suo ruolo nella patogenesi delle malattie infettive, non è affatto definito.

Per l'effetto pirogeno dell'endotossina, v. FEBBRE. Per maggiori dettagli sugli altri effetti biologici, v. TOSSINE.

Bibliografia

- Ajl S. J., Kadis S., Montie T. C., *Microbial Toxins - Bacterial Protein Toxins*, I, 1970, Academic Press, New York.
 Cuatrecasas P., *The Specificity and Action of Animal, Bacterial and Plant Toxins*, 1977, Chapman & Hall, London - Wiley, New York.
 Dubos R. J., *Biochemical Determinants of Microbial Diseases*, 1954, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.
 Kadis S., Montie T. C., Ajl S. J., *Microbial Toxins - Bacterial Protein Toxins*, II, 1970, Academic Press, New York.
 Kadis S., Weinbaum G., Ajl S., *Microbial Toxins - Bacterial Endotoxins*, V, 1971, Academic Press, New York.
 Landy M., Braun W., *Bacterial Endotoxins: Proceedings of a Symposium*, 1964, Inst. of Microbiology, State Univ., Rutgers.
 Montanaro L., *Il meccanismo dell'azione patogena degli schizomiceti, miceti, protozoi, spirochete*, in Favilli G. ed., *Patologia generale*, 1977, 7 ed., CEA, Milano.
 Montie T. C., Kadis S., Ajl S. J., *Microbial Toxins - Bacterial Protein Toxins*, III, 1970, Academic Press, New York.
 Urbaschek B., Urbaschek R., Neter E., *Gram-negative Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions*, 1975, Springer, Wien, New York.
 Weinbaum G., Kadis S., Ajl S., *Microbial Toxins - Bacterial Endotoxins*, IV, 1971, Academic Press, New York.

LUCIO MONTANARO

Infezione ospedaliera

L'i. ospedaliera colpisce il paziente spedito, indenne da i. prima del ricovero, e trova la sua sorgente nell'ambiente ospedaliero. Essa costituisce un tipo particolare di i. per la grande preminenza che acquistano nel determinarla i fattori predisponenti a carico del paziente, per l'ambiente che viene ad agire insieme come sorgente di i. e come fattore di esposizione, per l'etiologia che comprende una gamma abbastanza costante di specie microbiche, alcune frequenti, altre più rare nella patologia comune.

Si distinguono i. *esogene* o *da contagio* (*cross-infections* degli AA. inglesi) se l'agente di malattia deriva da sorgenti esterne al paziente, e i. *endogene* (*auto-infections*) se l'agente deriva dal paziente stesso. Si tratta spesso di i. *opportunistiche*, termine trasferito dall'inglese *opportunistic infections*, cioè di i. causate da microrganismi normalmente di scarsa virulenza, i quali approfittano dello stato di ridotta difesa e di particolari condizioni dell'organismo per causare gravi malattie. Si parla di *superinfezione* quando, in corso di terapia antimicrobica, insorge una i. non etiologicamente in rapporto con quella sotto trattamento.

Fattori predisponenti generici

Sono quelli intrinseci del paziente, già indicati come fattori patologici (v. sopra: *condizioni dell'ospite*) e che interessano in uguale misura sia l'ospite generico sia il paziente ricoverato, anche se per quest'ultimo il peso dei fattori patologici è in genere più grave che non per ospiti suscettibili fuori dell'ospedale. Inoltre condizioni proprie degli ambienti ospedalieri, i quali spesso raccolgono una popolazione di pazienti con un certo grado di omogeneità per età, per sesso, o per condizioni fisiopatologiche, o per tipi di malattia comuni, o per trattamento, concorrono ad aumentare il rischio dovuto all'esposizione.

In una corsia pediatrica, ad es., i virus della varicella o del morbillo, una volta introdotti, possono diffondersi a tutti i ricoverati; nei reparti di lattanti e d'overzi si possono avere epidemie di gastroenterite da *E. coli*, da *Salmonella* e *Shigella*; nei reparti di chirurgia e in quelli ostetrici si ha grande incidenza di i. esogene perché i pazienti presentano facili vie di

ingresso date dalle ferite chirurgiche, dalle superfici ustionate, dalle manipolazioni a scopo diagnostico o terapeutico, etc.

Fattori predisponenti specifici

1. *Diminuzione delle difese*. - Ancora più importanti sono i fattori che alterano la resistenza dei pazienti: trattamento con corticosteroidi, antimetaboliti, radio-mimetici, siero antilinfocitario, etc.

Soggetti che hanno subito trapianti di rene e sono stati sottoposti a terapia antirigetto con siero antilinfocitario, prednisone, etc., sono andati incontro, in ca. un terzo dei casi, a i. causate da *Nocardia*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus* (Bach et al.).

La terapia con corticosteroidi non solo favorisce l'instaurarsi di nuove i., ma può portare alla riattivazione e disseminazione di i. latenti.

2. *Trattamento chemioterapico e antibiotico. Superinfezioni*. - Il trattamento chemioterapico e antibiotico, sia a scopo terapeutico sia a scopo profilattico, può portare a i. con altri agenti microbici. Ciò avviene nel 2% di tutti i pazienti trattati con antibiotici, soprattutto in caso di elevato dosaggio e di uso di antibiotici ad ampio spettro. In seguito alle terapie antibatteriche si hanno in generale modificazioni ecologiche della flora batterica normale residente nell'organismo e specie, con alcune di esse, di quella intestinale. La riduzione della popolazione batterica normale può essere sostituita da una flora esogena resistente al trattamento in corso o più comunemente da una flora endogena. In genere questo nuovo equilibrio può non portare a manifestazioni cliniche, ma se la quantità dei microrganismi colonizzanti è molto grande si può avere una superinfezione clinicamente evidente.

I ceppi di batteri resistenti agli antibiotici sono molto diffusi negli ospedali e tendono ad aumentare, mentre il quadro di antibiotico-resistenza dei batteri patogeni riscontrati nella pratica medica domiciliare è rimasto pressoché immutato, anche se il maggior numero di prescrizioni di antibiotici si ha a domicilio.

Una spiegazione di questa diversità potrebbe essere riportata all'ambiente nel quale si somministrano gli antibiotici: il paziente domiciliare è circondato da familiari che fanno parte del suo stesso sistema ecologico batterico e quindi dopo il trattamento antibiotico viene ricolonizzato da ceppi e specie della propria flora normale. Ciò non avverrebbe per il paziente in ospedale, il quale vive in un ambiente ricco di batteri sopravvissuti e resistenti ai numerosi trattamenti antibatterici. Oltre a ciò in ospedale il paziente vive a contatto con altri malati, a volte portatori di lesioni infette, con oggetti contaminati e con il personale che può essere portatore sano di patogeni resistenti agli antibiotici (Scott). Dopo due settimane di ricovero in ospedale, la ricerca di *Klebsiella sp.*, uno dei più comuni batteri gramnegativi, ha dato esito positivo con una frequenza, rispetto al momento dell'ammissione, 4 volte maggiore nelle mani e 2 volte nella gola. Questo aumento della colonizzazione con *Klebsiella* si aveva in quasi tutti i pazienti che ricevevano antibiotici, e un quarto dei ceppi di *Klebsiella* si dimostrava resistente ai vari antibiotici (Pollack et al.).

Le superinfezioni possono comparire, dopo 4-5 giorni dall'inizio del trattamento chemioterapico, specialmente in pazienti con polmonite, malattie polmonari ostruttive, i. dell'apparato urinario da cateterismo permanente, malattie infettive virali, ad es. influenza, quando vengano somministrati antibiotici per prevenire complicazioni. Sono quasi sempre dovute a microrganismi resistenti al chemioterapico in corso di somministrazione e causate da stafilococchi e soprattutto da enterobatteri gramnegativi.

3. *Trattamenti diagnostici e terapeutici.* - Indagini diagnostiche e trattamenti terapeutici costituiscono uno dei più specifici fattori di i. ospedaliera. Comprendono: applicazione di cateteri, specie uretrali; indagini endoscopiche: punture esplorative; aspirazioni dalle cavità articolari; interventi chirurgici (che vanno incontro al 2-3% di i.); uso di apparecchi d'inalazione e di lavaggio. In queste condizioni, più che di fattori predisponenti, può trattarsi di un'aumentata esposizione alle sorgenti di i.

Etiologia

Gli agenti microbici che più di frequente si rinvencono nelle i. ospedaliere sono i gramnegativi del gruppo enterobatteri (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*), *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Str. faecalis*, *St. aureus*, clostridi; fra i funghi, *Candida*, *Nocardia*, *Aspergillus*.

Localizzazioni

1. *Infezioni dell'apparato urinario.* - Sono associate a tutte le pratiche strumentali a carico dell'uretra, della vescica, degli ureteri e molto spesso all'inserimento di cateteri in permanenza, i quali permettono l'entrata di batteri dall'esterno. L'uso di questi strumenti e le manipolazioni relative si possono ritenere condizione essenziale per queste i. Le conseguenze possono essere batteriurie anche asintomatiche, cistiti, pielonefriti, queste a volte associate con batteriemia. I microrganismi più frequenti sono: *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, enterococchi. *Pseudomonas* è stato ricercato in substrati disparati quali soluzioni disinfettanti, acqua delle condutture e degli scarichi, perfino fiori e cibi come sorgenti di un'eventuale localizzazione intestinale dalla quale potrebbe derivare l'i. endogena.

2. *Polmoniti e broncopolmoniti.* - Sono una complicanza abbastanza comune nei ricoverati per varie malattie mediche e chirurgiche in seguito ad aspirazione endobronchiale per molteplici cause, quali tracheostomie, terapie con medicamenti che deprimono la respirazione, interventi di cardio- e neurochirurgia, nebulizzazioni con soluzioni contaminate (*Pseudomonas*), respirazione assistita.

I polmonari con esito letale sono molto frequenti nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di organo, per il trattamento immunosoppressivo che ricevono, e sono sostenute da stafilococchi, *Pseudomonas*, enterobatteri gramnegativi, *Klebsiella* e inoltre *Candida*, *Aspergillus*, etc.

3. *Infezioni postoperatorie.* - Le i. postoperatorie consistono principalmente in infiammazioni purulente delle ferite chirurgiche. Esse rappresentano ca. il 18% di tutte le i. nosocomiali, con un'incidenza del 7,5% su 15.613 casi in una statistica del 1964 negli U.S.A., del 5,1% su 40.662 nel 1975 in Canada. La maggiore frequenza si ha nella chirurgia generale, nella chirurgia vascolare e in quella ortopedica.

A seconda del tipo di intervento chirurgico si ha un diverso rischio di i. delle ferite: le operazioni sull'apparato respiratorio, gastroenterico e genitourinario, specie se si operano resezioni o si fanno altre manipolazioni che comportino fuoriuscita del contenuto, gli interventi per perforazione di visceri e su focolai purulenti portano alla contaminazione delle ferite (*ferite contaminate e sporche*) con una frequenza da 5 a 9 volte superiore a quanto avviene negli interventi che non sono di questo tipo e che non interessano questi apparati (*ferite pulite*) (*Postoperative Wound Infections Report*, 1964). È stata osservata un'incidenza di i. dell'1% negli interventi su cuore e grossi vasi; del 16% in quelli su stomaco e duodeno e del 50% in quelli su colon e retto, unitamente

alla presenza di batteri gramnegativi, che è 0,5 volte minore rispetto allo stafilococco nelle operazioni su stomaco e duodeno e 3,5 volte maggiore negli interventi su colon e retto, facendo supporre l'origine endogena dell'i. (Shaw *et al.*). Analoga frequenza di queste specie batteriche è stata riscontrata da Kippax *et al.* La durata dell'intervento è anche un fattore di grande importanza; si ritiene che l'incidenza dell'i. raddoppi per ogni ora di durata, specie negli interventi che non sono di per sé così altamente contaminanti.

Le i. delle ferite chirurgiche avvengono nel 90% dei casi nella camera operatoria e per il restante 10% nelle corsie e nelle sale di medicazione. Si può avere un'i. endogena con batteri gramnegativi di provenienza dalle cavità naturali (intestino, colon, vie urinarie) oppure con microrganismi della flora batterica della cute, che riveste un ruolo importante per le i. delle ferite da stafilococco. Lo stafilococco aureo risiede nella cavità nasale anteriore dei portatori, molti dei quali lo albergano stabilmente (portatori permanenti), ed è presente nella cute di molte regioni, specie delle mani, provenendo dalla cavità nasale, e nel perineo, colonizzato indipendentemente. I pazienti possono essere già portatori di stafilococco o essersi contaminati durante la degenza preoperatoria, la quale aumenta grandemente il numero dei portatori sani. Nella popolazione degli ospedali è endemica la presenza di ceppi di stafilococco aureo resistenti ai vari antibiotici, selezionatisi rispetto agli altri ceppi mediante diffusione da paziente a paziente. Le i. esogene da stafilococchi derivano dal personale medico e non medico per contaminazione diretta delle ferite, attraverso piccole usure dei guanti chirurgici, per inquinamento dei camici bagnatisi con il sangue del paziente e il sudore degli operatori (Charnley e Eftekhari) e anche per i. dai portatori (dai capelli, Dineen e Drusin).

L'altra importante sorgente d'i. esogena è la contaminazione per mezzo dell'aria da parte di batteri gramnegativi che arrivano alla camera operatoria da varie sorgenti e anche da parte di stafilococchi che vengono dispersi nell'ambiente dalla cute dei portatori, con le cellule desquamate e in stretto rapporto con la densità della colonizzazione microbica sulla cute. Lo stesso può avvenire nelle corsie e nelle sale di medicazione per trasporto diretto con il pulviscolo atmosferico dei germi degli abiti, lenzuola, coperte, etc., disseminatisi nell'ambiente.

Oltre alle i. delle ferite, che costituiscono gran parte delle i. superficiali, si possono avere altre localizzazioni quali ascessi della cute, del sottocutaneo e dei muscoli, in seguito ad iniezioni medicamentose o per fuoriuscita di soluzioni iniettate per via endovenosa; sono causate molto spesso da stafilococco aureo, ma altresì da enterobatteri gramnegativi che infettano anche ulcere da decubito e da stasi.

Le ustioni vanno molto facilmente incontro ad i. secondarie, spesso da *Pseudomonas*, dopo che il trattamento chemioterapico a scopo profilattico ha soppresso la flora grampositiva. *Pseudomonas* deriva dall'ambiente esterno e sopravvive nei pavimenti, sulle pareti, negli strumenti in uso e anche in soluzioni medicamentose.

Batteriemia

Molte delle i. postoperatorie e specie quelle dell'apparato urinario danno batteriemia (v.). Altra causa di batteriemia è rappresentata da cateteri endovena mantenuti a lungo, per oltre 48 h, che provocano una flebite che precede la batteriemia; sono in causa stafilococchi, ma anche batteri gramnegativi. Sono state riscontrate pure

INFEZIONE

forme setticemiche da *Candida* nell'alimentazione per via parenterale. La somministrazione per via endovenosa di soluzioni a scopo terapeutico può produrre batteriemia da *E. coli*, *Klebsiella* e altri gramnegativi, da stafilococchi, etc.

Prevenzione

La prevenzione dell'i. ospedaliera si basa su una serie di misure che ci limiteremo ad elencare: scrupolosa pulizia dei pavimenti e dei mobili; disinfezione periodica delle corsie e delle suppellettili (biancheria, coperte, tendaggi); rispetto di norme igieniche fondamentali (uso di camici, guanti e mascherine sterilizzati da parte del personale addetto alle medicazioni; eliminazione dei materiali da medicazione in appositi contenitori da bruciare; sterilizzazione, dopo l'uso, degli strumenti impiegati; etc.); isolamento di pazienti con estese lesioni suppurative; isolamento dei pazienti particolarmente esposti alle i. (ad es., trapiantati e immunosoppressi in genere).

La medicazione dei pazienti con i. in atto in ambienti distinti e separati, la ricerca e il controllo di eventuali portatori, specie tra il personale medico e di assistenza a più diretto contatto con i pazienti, una certa prudenza nelle pratiche terapeutiche e diagnostiche che comportano un elevato rischio d'i. (cateterismi, respirazione assistita, fleboclisi, etc.), cautela nell'uso di antibiotici a scopo profilattico per limitare il rischio di superinfezioni, sono anch'essi criteri e misure valide per la prevenzione.

Particolari precauzioni devono essere prese nei riguardi dell'i. delle ferite chirurgiche che, come su riferito, avviene per il 90% già nella camera operatoria. È bene far presente in questa sede, pur senza entrare in particolari che saranno trattati altrove (v. OSPEDALE; ANTISEPSI E ASEPSI), che un mezzo fondamentale di prevenzione è costituito dalla rispondenza della camera operatoria a determinati requisiti di isolamento (dalle corsie e da locali di transito) e di ventilazione (aria sterile filtrata in soprapressione) e a peculiari caratteristiche strutturali (rapporti con i locali di sterilizzazione e di anestesia; attrezzature) e funzionali (norme igieniche e di comportamento per il personale addetto). Questi elementi concorrono tutti all'efficienza della stessa camera operatoria e alcuni devono essere tenuti nella massima considerazione sin dal momento della costruzione.

Ovviamente è importantissima anche una diagnosi precoce, con il riconoscimento dell'etiologia e delle vie di i.

La letteratura degli anni recenti riporta i risultati di indagini statistiche ed epidemiologiche e degli studi di commissioni sulla prevenzione delle i. postoperatorie, ai quali si rimanda per una informazione più approfondita sull'argomento.

Bibliografia

- Bach M. C., Sahyoun A. et al., *Lancet*, 1973, 1, 180.
 Charnley J., Efrickhar N., *Lancet*, 1969, 1, 172.
 Cruse P. J. E., *Surg. Clin. North Am.*, 1975, 55, 1269.
 Cruse P. J. E., Foord R., *Arch. Surg.*, 1973, 107, 206.
 Dincen P., Drusin L., *Lancet*, 1973, 2, 1157.
Harrison's Principles of Internal Medicine, 1977, 8 ed., Mc Graw-Hill, New York.
 Kippax P. W., Thomas E. T., *Lancet*, 1966, 2, 1297.
 Pollack M., Charache P. et al., *Lancet*, 1972, 2, 668.
Postoperative Wound Infections Report of an ad hoc Committee, *Ann. Surg.*, 1964, 160, suppl. 2, 1.
Report to the Medical Research Council, *Lancet*, 1968, 1, 705; 763; 831.
 Scott C. C., *Lancet*, 1972, 1, 1012.
 Shaw D., Doig C. M., Douglas D., *Lancet*, 1973, 1, 17.
 Walter J. B., Israel M. S., *Patologia generale*, 1977, EMSI, Roma.
 Williams R. E. O. et al., *Hospital Infection*, 1966, Lloyd - Luke, London.

EUGENIO BONETTI

INFIAMMAZIONE

Sin.: flogosi. - *f. inflammation.* - *i. inflammation.* - *T. Entzündung.* - *s. inflamación.*

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI	RIMANDI
Angioflogosi	INFIAMMAZIONE
Cascosi	CASEIFICAZIONE (III, 1116); CELLULARE PATOLOGIA (III, 1491); TUBERCOLOSI; SIFILIDE; INFIAMMAZIONE
Cellule dell'infiammazione	INFIAMMAZIONE (con relativi rinvii)
Cellule epitelioidi	INFIAMMAZIONE; TUBERCOLOSI; GRANULOMA; GRANULAZIONE, TESSUTO DI
Cellule giganti	INFIAMMAZIONE; GRANULOMA; GRANULAZIONE, TESSUTO DI; GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI; TUBERCOLOSI; SIFILIDE
Chemiotassi	INFIAMMAZIONE
Cicatrice	CICATRICE E CICATRIZZAZIONE (III, 2193); INFIAMMAZIONE
Complemento e infiammazione	INFIAMMAZIONE
Diapedesi	DIAPEDESI (V, 35); INFIAMMAZIONE
Essudato	ESSUDATO (VI, 331); INFIAMMAZIONE
Fagocitosi	FAGOCITOSI (VI, 640); INFIAMMAZIONE
Flogosi acute	INFIAMMAZIONE; ESSUDATO
Flogosi croniche	INFIAMMAZIONE; GRANULAZIONE, TESSUTO DI; GRANULOMA; GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI
Flogosi granulomatosi	INFIAMMAZIONE; GRANULAZIONE, TESSUTO DI; GRANULOMA
Flogosi interstiziale	INFIAMMAZIONE
Flogosi specifiche	LEBBRA; MICOSI; SARCIDIOSI; SIFILIDE; TUBERCOLOSI
Granuloma	GRANULOMA; GRANULAZIONE, TESSUTO DI; GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI; INFIAMMAZIONE
Iperemia	INFIAMMAZIONE
Istioflogosi	INFIAMMAZIONE
Kinine e infiammazione	INFIAMMAZIONE; v. anche: ANAFILASSI
Linfociti	IMMUNITÀ; LINFOCITI
Mediatori della infiammazione	INFIAMMAZIONE
Necrosi	INFIAMMAZIONE; CELLULARE PATOLOGIA (III, 1486); CASEIFICAZIONE (III, 1116)
Rigenerazione tessutale	INFIAMMAZIONE; CELLULARE PATOLOGIA (III, 1494)

SOMMARIO

INTRODUZIONE col. 1869
 Etiologia (col. 1870). - Significato (col. 1871). - Patogenesi (col. 1871).
 EVENTI VASCOLO-ESSUDATIVI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA col. 1872
 Modificazioni vascolari (col. 1872): Vasocostrizione iniziale. - Iperemia attiva. - Iperemia passiva e stasi. - Formazione del-

l'essudato (col. 1874): *Aumento della permeabilità. - Modificazione delle forze che regolano la formazione del liquido interstiziale. - Migrazione dei leucociti* (col. 1877): *Fasi della migrazione. - Tipi di globuli bianchi che migrano. - Chemiotassi. - Meccanismi responsabili della migrazione nell'infiammazione.*

LA RISPOSTA ANGIOFLOGISTICA A LIVELLO BIOCHIMICO col. 1882

Attivazione dei sistemi polimolecolari plasmatici e formazione di mediatori (col. 1883): *Sistema delle kinine. - Mediatori derivati dall'attivazione del complemento. - Mediatori del sistema della plasmina. - Mediatori derivati dal sistema della coagulazione. - Interrelazione tra i vari sistemi plasmatici che producono mediatori. - Mediatori di origine cellulare* (col. 1886): *Amine vasoattive. - Composti del sistema prostaglandinico. - Fattori rilasciati dai granulociti e monociti. - Fattori linfocitari. - Altri fattori. - Meccanismi di innesco e di mantenimento della reazione angioflogistica* (col. 1890).

LE FUNZIONI DELL'ESSUDATO col. 1891

Parte liquida (col. 1891). - *Cellule dell'essudato* (col. 1893): *Granulociti neutrofili. - Granulociti eosinofili. - Granulociti basofili. - Monociti. - Linfociti. - Piastrine. - Efficienza dei meccanismi difensivi che condizionano l'evoluzione del processo infiammatorio* (col. 1903): *Alterazioni funzionali dei leucociti.*

PROCESSI DEGENERATIVI CHE SI VERIFICANO NEL FOCOLAIO INFIAMMATO col. 1905

ASPETTI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA col. 1905

EVOLUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA col. 1906

Guarigione (col. 1906). - *Persistenza con i caratteri della flogosi acuta* (col. 1908). - *Evoluzione in flogosi cronica* (col. 1909).

FLOGOSI CRONICA col. 1909

Meccanismi di cronicizzazione (col. 1910). - *Reazioni istogene in senso stretto* (col. 1911): *Flogosi cronica interstiziale diffusa. - Flogosi granulomatosa. - Funzione della reazione istogena propriamente detta. - Fenomeni degenerativi della flogosi cronica* (col. 1918). - *Reazione istogena connettivale* (col. 1919). - *Tipi di flogosi cronica* (col. 1921). - *Evoluzione della flogosi cronica* (col. 1921).

EFFETTI SISTEMICI DELL'INFIAMMAZIONE col. 1922

INTRODUZIONE

L'infiammazione, o flogosi, può definirsi come la risposta di un organismo vivente ad agenti o situazioni che provocano un danno in una sua qualsiasi sede. Essa consiste in una serie di eventi biochimici e morfologici che coinvolgono attivamente sistemi polimolecolari del plasma e dell'interstizio (sistemi del complemento, della coagulazione, delle kinine, della plasmina), elementi cellulari del sangue (globuli bianchi, piastrine), cellule di origine mesenchimale libere nei tessuti (mastociti, macrofagi, fibroblasti) e cellule organizzate in strutture (endotelio dei vasi sanguigni e linfatici, cellule muscolari lisce, cellule del reticolo e dei seni degli organi linfatici).

La risposta infiammatoria si svolge schematicamente secondo il seguente modello fondamentale. In corrispondenza di un danno locale si verifica una duplice reazione, vascolare e cellulare. Si instaurano rapidamente un'ipermia (congestione) e una modificazione della permeabilità vasale a livello della microcircolazione con fuoriuscita di materiali plasmatici e migrazione di globuli bianchi nell'interstizio. Il risultato è quello di concentrare in una sede extravasale vari tipi di proteine plasmatiche e globuli bianchi molto attivi, quali sono i granulociti neutrofili. Se la risposta non si esaurisce, in quanto l'agente etiologico non è rapidamente eliminato, l'i. evolve progressivamente. Gli eventi vascolari ed essudativi possono attenuarsi o rimanere costanti, mentre i fenomeni cellulari

si modificano profondamente nel senso che prevale o diventa esclusiva la migrazione delle cellule mononucleate (monociti e linfociti).

Queste cellule, a differenza di quelle della serie granulocitica, non sono terminali, per cui, se la causa non viene eliminata e l'i. non si spegne, la reazione cellulare evolve ulteriormente assumendo aspetti diversi caratterizzati, oltre che da una continua migrazione, da processi di divisione e di trasformazione verso altre forme cellulari. Le varie classi di linfociti evolvono verso forme plasmacellulari e linfoblastiche, mentre i monociti si moltiplicano e maturano dando origine a macrofagi con aspetti morfologici e attitudini funzionali diversi. Nelle fasi tardive, pertanto, la reazione infiammatoria tende ad attenuare i fenomeni vascolari ed essudativi mentre mantiene attivi i processi cellulari, che vengono ad assumere quadri diversi che vanno dal semplice infiltrato mononucleato al granuloma (v.), cioè alla formazione di un tessuto compatto composto prevalentemente da un ammasso di macrofagi. A queste fasi tardive partecipano, oltre alle cellule di origine ematogena, anche macrofagi fissi e mobili dei tessuti e fibroblasti. La neoformazione di tessuto connettivo con migrazione e proliferazione di fibroblasti e neoformazione di vasi è un ulteriore fenomeno di reazione istogena e rappresenta la fase di circoscrizione e di riparazione con cui spesso si spegne la reazione infiammatoria; la sua intensità è generalmente in rapporto diretto con l'entità dei processi degenerativi e necrotici, che spesso interessano sia il tessuto colpito sia le stesse cellule migrate dal sangue.

Si suole distinguere l'i. acuta dall'i. cronica. Questa distinzione ha un duplice significato, temporale e biologico. In senso temporale l'i. acuta è un processo che si instaura rapidamente, raggiunge un certo grado di intensità e poi si spegne, con una durata complessiva dell'ordine di ore o di pochi giorni; l'i. cronica è invece un processo che dura settimane, mesi o anni. In senso biologico l'i. acuta coincide con intensi fenomeni vascolo-essudativi e con la migrazione prevalente di granulociti (angioflogosi), mentre l'i. cronica corrisponde alla prevalenza di fenomeni cellulari riguardanti le cellule mononucleate di origine ematica, i macrofagi dei tessuti e la proliferazione connettivale (istoflogosi).

L'i. viene indicata aggiungendo il suffisso *-ite* al nome dell'organo o del tessuto colpito: polmonite, appendicite, nefrite, pleurite, sinovite, arterite, linfadenite, encefalite, nevrite, cistite, miosite, miocardite, etc.

Etiologia

Gli agenti etiologici dell'i. sono i più diversi; possono essere distinti in esogeni ed endogeni, e in fisici, chimici e biologici.

Gli agenti fisici sono le radiazioni, le alte e basse temperature, i traumi, gli ultrasuoni, le correnti elettriche, i corpi estranei inerti. Gli agenti chimici sono di natura esogena ed endogena, naturali e artificiali. I più comuni sono quelli che producono degenerazione e necrosi agendo su specifici settori strutturali e funzionali delle cellule; tutte le sostanze denaturanti; il silicio, l'asbesto, lo zirconio; i cristalli di urato; sostanze chimiche usate per produrre i. sperimentali, quali trementina e olio di croton (il cui principio attivo è il forbol-miristato); la carragenina (polisaccaride solforato estratto da un'alga marina), il calomelano, l'adiuvante di Freund, sospensioni lipidiche, soluzioni di glicogeno, soluzioni saline ipertoniche. Gli agenti biologici sono le più comuni cause di i. della patologia spontanea. Sono distinti in *viventi* e

non viventi. I primi comprendono tutti gli agenti infettanti e infestanti (virus, micoplasmi, batteri, miceti, protozoi, metazoi), i secondi tutti i prodotti elaborati dai vari tipi di agenti viventi (esotossine, endotossine, enzimi), tossine animali e vegetali, complessi immuni, enzimi liberati da cellule, molecole diventate estranee in seguito a processi degenerativi e necrotici, cellule eterologhe (trapianti), cellule anomale (tumori).

Nella patologia spontanea l'i. può rappresentare l'espressione morbosa primitiva fondamentale, come nel caso delle malattie infettive e di quelle a meccanismo immunologico (immunopatologia), oppure essere secondaria a danni provocati da eventi diversi, come ad es. l'i. che si sviluppa attorno ad una zona di necrosi (infarto), o in un organo danneggiato da agenti tossici (alcol, tetracloruro di carbonio, etc.), o attorno ad una proliferazione neoplastica, etc.

Significato

L'i. è un fenomeno essenzialmente difensivo. La finalità difensiva viene realizzata con meccanismi diretti e indiretti. I primi, a breve termine, consistono nella fagocitosi e pinocitosi e nella secrezione da parte dei granulociti, dei monociti e dei macrofagi. I secondi, più complessi e a più lungo termine, consistono nella riparazione di un danno tessutale da parte del tessuto connettivo e nel potenziamento della fase di induzione della risposta immunitaria.

Tutte queste operazioni hanno tuttavia un costo talora elevato per il tessuto interessato e per l'organismo. Infatti le modificazioni circolatorie e le attività delle cellule infiammatorie provocano spesso fenomeni degenerativi e necrotici del tessuto che comportano alterazioni funzionali di organi, con manifestazioni cliniche anche gravi.

L'i. ha inoltre delle conseguenze di ordine generale, consistenti in alterazioni della crasi ematica, febbre, modificazioni cardiovascolari e metaboliche sistemiche. Esse sono il risultato di un'espansione di reazioni biochimiche a livello del plasma circolante, di emissione in circolo di mediatori e del riassorbimento di composti tossici.

Patogenesi

Tutti gli eventi dell'i. sono indotti e regolati da una serie di modificazioni biochimiche che coinvolgono il plasma, il connettivo interstiziale, le cellule del sangue, del connettivo e dei vasi, mediante la formazione di composti dotati di azioni biologiche più o meno specifiche, i quali sono responsabili delle modificazioni vascolari, dell'aumento di permeabilità, della chemiotassi, delle trasformazioni cellulari della fase istogena, della proliferazione di fibroblasti e vasi. Alcune di queste modificazioni biochimiche sono comuni a tutte le i., altre dipendono dal tipo di causa e dall'evoluzione del processo. La sequenza di eventi biochimici è molto complessa. Il meccanismo di scatenamento iniziale rimane uno dei grandi problemi non ancora risolti. Esso viene definito in termini generici come « danno al tessuto » e segna l'inizio di una serie di modificazioni biochimiche a cascata, che coinvolgono sistemi polimolecolari solubili, cellule infiammatorie e cellule del tessuto in una rete di interrelazioni che si regolano e si influenzano reciprocamente.

L'espressione morfologica e l'evoluzione del processo infiammatorio sono influenzate da fattori endogeni propri del soggetto colpito. Tra questi sono importanti situazioni genetiche (difetti delle cellule infiammatorie, del complemento, dei sistemi di controllo della produ-

zione di mediatori, difetti e anomalie della risposta immunitaria) e acquisite (malattie in atto, trattamenti farmacologici, etc.).

EVENTI VASCOLO-ESSUDATIVI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA

L'i. acuta comprende tre grandi fenomeni: 1) *modificazioni vascolari che interessano il calibro e il flusso sanguigno nelle arteriole, nelle venule e nei capillari*; 2) *formazione di essudato, dovuta a modificazioni della barriera sangue-interstizio*; 3) *migrazione di globuli bianchi dall'interno dei vasi verso l'interstizio*.

Questi tre fenomeni costituiscono la cosiddetta angioflogosi e rendono ragione dei classici segni cardinali conosciuti fin dai tempi antichi e codificati da Celso (30 a. C. - 38 d. C.) in *rubor* (arrossamento dovuto all'iperemia), *calor* (aumento della temperatura locale dovuto anch'esso all'iperemia), *tumor* (turgore dovuto all'essudazione), *dolor* (dovuto all'irritazione delle terminazioni nervose).

Modificazioni vascolari

La più completa descrizione degli eventi vascolari della flogosi è quella data da Cohnheim (1867) che completò una serie di osservazioni precedenti iniziate nel 1700 da John Hunter e via via confermate da altri. Distendendo sotto il microscopio il mesentere o la lingua di una rana e applicando un debole stimolo irritativo, Cohnheim osservò, dopo una fase transitoria e non costante di vasocostrizione, una dilatazione delle arteriole, poi delle venule e dei capillari, che si sviluppava nello spazio di pochi minuti con marcata accelerazione della velocità del sangue (iperemia attiva), seguita da un progressivo rallentamento della stessa (iperemia passiva) fino alla stasi (v. IPEREMIA). Proseguendo nell'osservazione microscopica egli poté osservare un aumento progressivo del liquido interstiziale (essudazione), la marginazione dei leucociti nello strato plasmatico periferico delle venule e la loro fuoriuscita dai vasi (migrazione). Questa sequenza di eventi, magistralmente descritta nel trattato « *Lectures on General Pathology* » del 1889, è, nelle sue linee generali, completa. Gli studi successivi, soprattutto in seguito alla precisazione della struttura e della funzione della microcircolazione, hanno meglio evidenziato lo svolgimento, la natura e la sequenza dei vari eventi vascolari.

Vasocostrizione iniziale

Interessa le arteriole precapillari della zona irritata e quelle situate nelle vicinanze, dura pochi secondi e non è costante. La patogenesi è da ricondurre ad una contrazione delle cellule muscolari lisce per azione dell'agente irritante e, in parte, a liberazione di catecolamine che avverrebbe a livello delle arteriole più grandi, dove arriva l'innervazione simpatica. La transitorietà del fenomeno, interpretato come una fase anti-risposta infiammatoria, dipende dalla breve durata della contrazione delle cellule muscolari lisce e dalla rapida distruzione enzimatica delle catecolamine.

Iperemia attiva

S'inizia con una dilatazione delle arteriole che provoca un aumento del flusso nella microcircolazione, inizialmente attraverso i canali preferenziali e le venule dilatate, e successivamente, con l'apertura progressiva degli sfinteri precapillari, attraverso gli altri capillari (cosiddetti canali collaterali). L'iperemia attiva è quindi caratterizzata da una dilatazione delle arteriole, dei canali

preferenziali e delle venule e da un aumento del numero di capillari pervi. La quantità di sangue nel letto circolatorio terminale e la sua velocità sono in questa fase notevolmente aumentate, arrivando anche a valori 10 volte superiori alla norma.

All'aumento del flusso di sangue arterioso coopera anche una vasodilatazione delle arteriole della zona vicina a quella direttamente interessata dall'agente etiological. Questo evento è leggermente più tardivo e, quando si verifica sulla cute, dà origine ad una zona iperemica circostante ben visibile (eritema).

I meccanismi responsabili dell'iperemia attiva sono molteplici e agiscono con importanza diversa a seconda del tipo di causa e del tessuto (v. anche: IPEREMIA).

a) Il principale responsabile della dilatazione delle arteriole terminali e anche di arteriole più grandi di zone adiacenti è la produzione locale di mediatori chimici tipo istamina, serotonina, kinine, anafilossine, prostaglandine, etc.

b) La vasodilatazione delle arteriole delle zone adiacenti può essere in parte riconducibile ad un riflesso assonico messo in moto a livello delle terminazioni sensitive direttamente dall'agente irritante o indirettamente dai mediatori tipo istamina e kinine. Si tratta di un'inibizione riflessa degli impulsi vasocostrittori, cioè del tono vasale, col risultato di una vasodilatazione. Questo riflesso assonico si verifica solo nei tessuti dotati di terminazioni sensitive, e non ha quindi un'importanza rilevante.

c) La vasodilatazione arteriolare, venulare e capillare innescata dai mediatori è da ricondurre, in tempi successivi, anche a meccanismi meno specifici, quali la produzione di metaboliti, l'accumulo di CO_2 , lo squilibrio ionico.

d) L'allargamento del letto capillare, cioè l'aumento del numero di capillari pervi, dipende dall'allargamento degli sfinteri precapillari che inizialmente è dovuto all'aumento del flusso e quindi di pressione nelle arteriole terminali e nelle metarteriole e successivamente ad un rilasciamento delle cellule muscolari sfinteriali, il cui meccanismo è poco noto; potrebbe essere dovuto all'azione di mediatori e alle modificazioni biochimiche del tessuto.

e) Una patogenesi neurogena dell'iperemia attiva, salvo il caso del riflesso assonico, non è oggi più accettabile, in quanto è noto che la modificazione del calibro dei vasi avviene prevalentemente nei distretti microcircolatori non innervati.

Iperemia passiva e stasi

La fase di iperemia attiva può durare da qualche minuto a qualche ora. Successivamente, nella zona interessata la velocità del sangue comincia a decrescere progressivamente e si può arrivare alla stasi. Una serie di fattori è responsabile di questo cambiamento del flusso sanguigno.

a) C'è anzitutto da considerare un fattore idraulico consistente in un enorme aumento del letto capillare.

b) Un secondo fattore molto importante è la fuoriuscita di liquido plasmatico, iniziata già durante l'iperemia attiva e dovuta all'aumento di pressione idrostatica e all'aumento di permeabilità. Ciò provoca una compressione dall'esterno sulle pareti venulari e una profonda modificazione della composizione e del comportamento del sangue all'interno dei vasi, con aumento di viscosità e difficoltà della circolazione e quindi dello scarico venoso.

Le modificazioni del sangue consistono in una diminuzione della componente plasmatica rispetto alla componente cellulare, nella scomparsa dello strato plasmatico periferico (o corrente plasmatica) con occupazione di tutto il lume, soprattutto a livello delle venule, da parte

della fase cellulare del sangue, nel progressivo impacchettamento dei globuli rossi che formano un aggregato denso e melmoso (*sludged blood*).

c) Un terzo fattore, che ostacola lo scorrimento del sangue, è l'adesione dei globuli bianchi alla parete endoteliale a livello delle venule (pavimentazione dell'endotelio). Col passare del tempo intervengono inoltre più o meno profonde alterazioni dello strato mucopolisaccaridico che ricopre le cellule endoteliali e delle cellule endoteliali stesse, con formazione di microtrombi piastrinici e di fibrina, dapprima nelle venule e successivamente nelle arteriole e nei capillari.

Formazione dell'essudato

Le variazioni del calibro dei vasi e del flusso sanguigno sono accompagnate da un progressivo aumento di volume del liquido interstiziale. Il fenomeno è molto precoce; si constata già nella fase di iperemia attiva e continua durante l'iperemia passiva.

Il liquido interstiziale in condizioni fisiologiche si forma a livello della microcircolazione. Il passaggio di acqua e di piccole molecole avviene per diffusione, regolata dai gradienti di concentrazione e dal coefficiente di diffusione. Il volume di scambio è regolato dall'equilibrio tra pressioni idrostatiche e pressioni osmotiche intra- ed extracapillari (v. EDEMA).

I capillari sono generalmente impermeabili alle proteine, salvo quelli discontinui. Il passaggio di queste molecole tuttavia avviene, sia pure in misura molto ridotta, attraverso la formazione di vescicole di pinocitosi e loro trasporto dal lato interno al lato esterno della cellula endoteliale.

Quando in condizioni patologiche di varia natura si modificano gli equilibri delle forze che regolano i volumi di scambio tra sangue e interstizio, si verifica un aumento di liquido interstiziale che ha una composizione uguale o simile a quella del liquido interstiziale fisiologico, soprattutto per quanto riguarda il basso contenuto di proteine. Questo liquido si chiama *trasudato* (v. anche: ESSUDATO).

Nel caso dell'i. il liquido che aumenta nell'interstizio o si versa in cavità preesistenti ha una composizione diversa, soprattutto per quanto riguarda l'elevato contenuto di proteine. Ciò significa che deve esistere una modificazione qualitativa della barriera rappresentata dalle pareti vasali. Il liquido che si accumula in queste condizioni si chiama *essudato*.

Nella patogenesi dell'essudato si individuano due ordini di fattori: un aumento di permeabilità e una modificazione delle forze che regolano la formazione del liquido interstiziale.

Aumento della permeabilità

È un fenomeno complesso come livello a cui si verifica, come meccanismi che lo determinano e come andamento nel tempo.

Si è visto sperimentalmente che, in rapporto all'intensità dello stimolo, l'inizio dell'aumento di permeabilità può essere immediato o ritardato, l'andamento monofasico, bifasico e anche trifasico e le varie fasi di breve o di lunga durata.

L'aumento di permeabilità è stato sperimentalmente distinto in tre tipi, diversi per la sede in cui si verifica e per il meccanismo patogenetico (fig. 1).

Tipo immediato-transitorio. - S'inizia rapidamente ed è di breve durata. I vasi interessati sono le venule, dove si verifica un allargamento delle giunzioni intercellulari. Questo tipo è inibito da un preventivo trattamento con

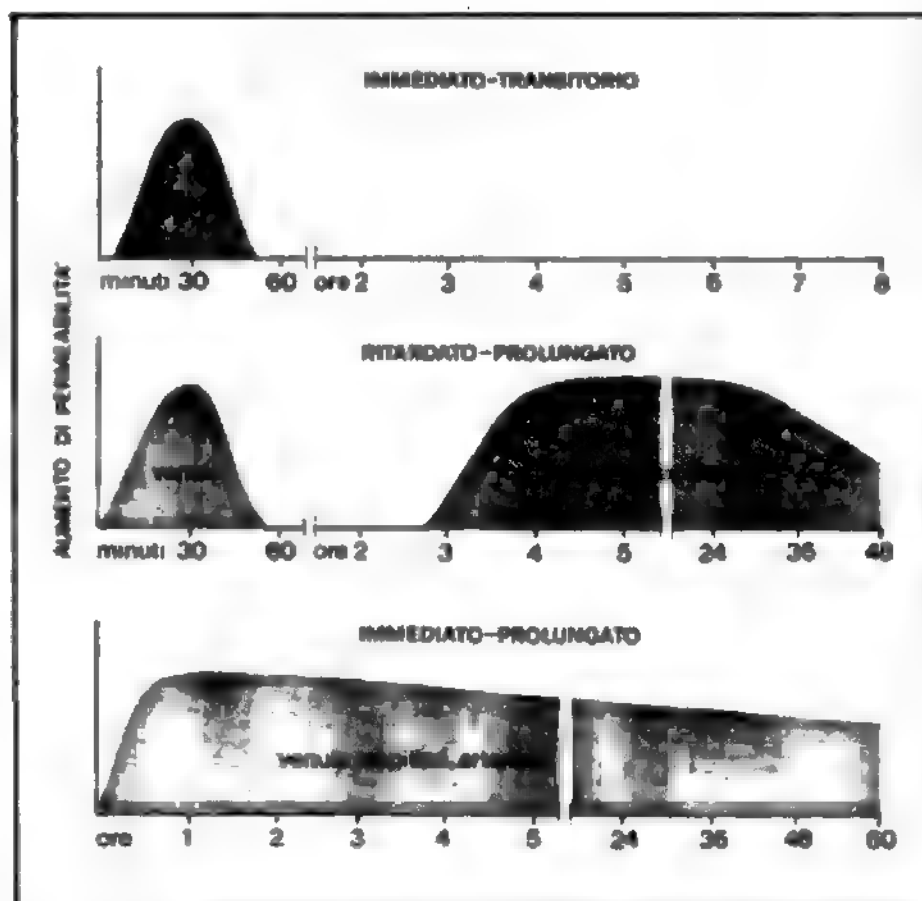


Fig. 1. Tipi di aumento di permeabilità. In alto: tipo immediato-transitorio; patogenesi: mediatori tipo istamina. Al centro: tipo ritardato-prolungato; patogenesi: molteplici mediatori, danno diretto e indiretto. In basso: tipo immediato-prolungato; patogenesi: danno diretto e indiretto.

antistaminici ed è perfettamente riproducibile con istamina, bradikina, serotonina. Si tratta pertanto di un fenomeno legato all'azione di mediatori e viene indicato anche come *tipo istamina*.

Il meccanismo che determina l'allargamento delle giunzioni è stato chiarito dal gruppo di Majno e consiste in un'attiva contrazione delle cellule endoteliali indotta dall'istamina e dagli altri mediatori vasoattivi. L'azione esclusiva a livello delle cellule endoteliali delle venule può essere spiegata con l'esistenza sulla membrana di queste cellule di recettori specifici, con la maggior presenza di microfilamenti o con una minore forza di adesione a livello delle giunzioni.

Tipo ritardato-prolungato. - Comincia dopo un certo lasso di tempo dall'applicazione dello stimolo (2-4 h) e dura 24-48 h e più. Generalmente è preceduto dalla fase immediata transitoria. I vasi interessati sono le *venule* e i *capillari*, che presentano alterazioni morfologiche consistenti in allargamenti delle giunzioni e aspetti degenerativi delle cellule endoteliali, che vanno dal rigonfiamento alla presenza di vacuoli, alla scomparsa di strutture intracellulari, sino alla scomparsa, in alcune zone, delle stesse cellule endoteliali. Questo tipo di aumento di permeabilità non è inibito da antistaminici.

Il punto fondamentale che deve essere spiegato per una corretta interpretazione patogenetica è il ritardo d'insorgenza dal momento d'intervento del fattore etiologico. La spiegazione più probabile è l'esistenza di due tipi di meccanismi, diretto e indiretto. Il primo consisterebbe in un'azione sulla parete vasale diretta ma di debole intensità, tale da produrre effetti prevalentemente di tipo regressivo, che si instaurano lentamente. Il secondo coinvolgerebbe una complessa serie di eventi biochimici che interessano la componente macromolecolare del plasma e dell'interstizio, le cellule migrate, le cellule endoteliali e quelle del tessuto. Questi eventi sono in parte di tipo regressivo, in parte di tipo attivo e consistono in modificazioni metaboliche, escitosi, produzione di metaboliti e di radicali liberi, attivazione di enzimi proteolitici del plasma e dell'essudato. Si modificano pertanto profonda-

mente le condizioni biochimiche locali (modificazione del pH e della concentrazione ionica, formazione di mediatori, fuoruscita di enzimi dalle cellule), che agiscono progressivamente sulla parete vasale producendo risposte attive (contrazione) e fenomeni degenerativi. Se le modificazioni sono di modesta entità le risposte e i danni endoteliali sono reversibili.

Tipo immediato-prolungato. - Questo tipo di aumento di permeabilità si verifica nei modelli sperimentali quando la causa irritante è particolarmente intensa. S'inizia rapidamente e coinvolge tutti i vasi, cioè *venule*, *capillari* e *arteriole*, che presentano evidenti segni di processi degenerativi con rigonfiamenti cellulari, necrosi, scomparsa di estesi tratti di endotelio e alterazioni strutturali della membrana basale. L'importanza dei mediatori è molto modesta, trattandosi di un danno diretto e immediato da parte dell'agente flogogeno, a cui si associa nel tempo un danno indiretto secondo quanto proposto per le fasi tardive del tipo precedente.

I vari tipi di aumento di permeabilità possono verificarsi allo stato puro (come è il caso delle fasi precoci di alcuni modelli sperimentali) o, più probabilmente, coesistere in rapporti diversi a seconda della fase e del tipo di agente etiologico.

Quale è la situazione delle manifestazioni infiammatorie della patologia spontanea? La conoscenza dei meccanismi che operano in questi casi è certamente di grande interesse medico in quanto ne può derivare la possibilità di un controllo farmacologico. Certamente tutto quanto è stato detto per la patologia sperimentale può essere applicato a quella spontanea. Sul piano pratico, però, ci si trova di fronte a situazioni non iniziali, non seguibili e regolabili sperimentalmente, in un certo stadio di evoluzione e quindi già complicate sul piano patogenetico, per cui ogni eventuale programma di intervento terapeutico inteso a diminuire l'entità del processo deve tener conto della molteplicità di meccanismi patogenetici in corso. Il processo infiammatorio che arriva all'osservazione del medico è per lo più in una fase nella quale l'aumento di permeabilità è già esteso a tutti i distretti, *venulare*, *capillare* e *arteriolare*, ed è *dipendente sia da produzione di mediatori che da alterazioni dirette o indirette delle pareti vascolari*, con prevalenza dell'uno o dell'altro meccanismo, a seconda dello stadio e del tipo di causa.

Modificazione delle forze che regolano la formazione del liquido interstiziale

Un fattore di una certa importanza nella formazione dell'essudato è l'aumento di pressione idrostatica intravasale che si verifica sia nella fase di iperemia attiva che in quella di iperemia passiva: comporta una maggiore uscita di liquido simile al fisiologico (trasudato) nei distretti non interessati dall'aumento di permeabilità, e un aumento di essudazione nei distretti dove si sono instaurati i fenomeni caratteristici dell'aumento di permeabilità.

Un secondo fattore è rappresentato dall'aumento della pressione osmotica interstiziale. Questo fattore varia nel tempo e tende a diventare rilevante man mano che si complica la situazione biochimica locale per l'arrivo di cellule infiammatorie, per l'instaurarsi di processi regressivi nel tessuto, per il progressivo aumento di proteine e altre macromolecole fuoruscite dai vasi. In sintesi i meccanismi responsabili sono i seguenti: 1) la fuoruscita di proteine dai vasi; 2) la scissione di queste ad opera di enzimi proteolitici attivati da precursori plasmatici o escitati attivamente o liberati passivamente dalle cellule; 3) l'accumulo di metaboliti; 4) la presenza di mole-

cole derivate da necrosi del tessuto; 5) la depolimerizzazione dei componenti la sostanza fondamentale del connettivo (ac. ialuronico); 6) la presenza di prodotti di digestione del collagene, del fibrinogeno e della fibrina.

Migrazione dei leucociti

Il terzo importante fenomeno caratteristico dell'i. è l'infiltrazione del tessuto extravasale da parte di globuli bianchi provenienti dal sangue. In una prima fase predominano i granulociti, specie neutrofili, nelle fasi successive i monociti e i linfociti.

Il processo di migrazione si svolge indipendentemente, sia come meccanismi che come sequenza temporale, dalle modificazioni vascolari sopra descritte, anche se una certa migrazione si osserva già nelle primissime fasi.

In linea generale si può affermare che un'intensa migrazione è un fenomeno abbastanza tardivo, che coincide col rallentamento del circolo e può durare molte ore e anche giorni. Si tratta di un fenomeno attivo basato sulla capacità di movimento dei globuli bianchi dipendente da energia. Si parla di *migrazione* per indicare appunto che si tratta di un evento riguardante cellule mobili, mentre il termine *diapedesi* (v.) viene usato, in una più larga accezione, per qualsiasi tipo di passaggio, compreso quello passivo di cellule non mobili (globuli rossi) o di particelle inerti.

La migrazione di elementi corpuscolati del sangue durante l'i. fu osservata già più di due secoli fa (von Haller,

1757); la descrizione più completa rimane quella di Cohnheim recentemente integrata sul piano morfologico dalle stupende immagini al microscopico elettronico della scuola di Florey (fig. 2).

Fasi della migrazione

Il processo può essere suddiviso in quattro fasi: *marginazione*; *adesione o incollamento alla superficie endoteliale*; *passaggio attraverso la parete*; *movimento nell'ambiente extravasale*.

a) *Marginazione*. - Si verifica soprattutto nelle venule e consiste nella comparsa di un numero sempre crescente di globuli bianchi nello strato plasmatico periferico. L'evento pare dovuto non tanto ad un'attrazione chemotattica, quanto piuttosto al processo di impaccettamento progressivo dei globuli rossi lungo l'asse del vaso con spinta dei globuli bianchi verso la periferia.

b) *Adesione o pavimentazione*. - I leucociti marginati progressivamente aderiscono alla superficie endoteliale, ricoprendone zone più o meno estese: ciò avviene inizialmente nelle venule, ma negli stadi avanzati anche nei capillari e nelle arteriole. In coincidenza di lesioni vasali estese, aderiscono anche le piastrine.

I meccanismi ipotizzati per spiegare questa adesione sono molteplici.

1) *Modificazioni dell'endotelio*. - All'origine del fenomeno è da tutti riconosciuta una modificazione dell'endotelio in accordo con la primitiva ipotesi di Cohnheim, che già un secolo fa sosteneva che una modificazione « molecolare » delle cellule endoteliali fosse l'evento critico di tutto il processo infiammatorio.

Secondo l'opinione di alcuni AA. potrebbe trattarsi di una modificazione dello strato mucopolisaccaridico che ricopre la superficie endoteliale. Sfortunatamente fino ad ora non si è riusciti a mettere in evidenza modificazioni significative, neanche con le tecniche più raffinate. Altri AA. ipotizzano modificazioni delle forze elettrochimiche tra superficie endoteliale e superficie dei leucociti.

2) *Modificazione dei leucociti*. - Si è trovato recentemente che la capacità di adesione dei leucociti è un fenomeno attivo che richiede energia e movimento e può variare in condizioni patologiche e in seguito a trattamenti farmacologici. È probabile che alla primitiva alterazione endoteliale, che condiziona l'evento di adesione nelle fasi precoci, segua una modificazione della superficie del leucocita che potenzia e amplifica il fenomeno. Questa modificazione avverrebbe sia a carico dei leucociti adesi, consentendo una successiva adesione ad essi di altri leucociti, sia a carico dei leucociti marginati e stazionanti nella zona dove nel frattempo è intervenuta una iperemia passiva o una stasi. Si tratterebbe in altre parole di modificazioni secondarie dei leucociti in seguito all'adesione e in rapporto a modificazioni plasmatiche locali.

3) *Specificità dell'adesione*. - Nei termini nei quali è stato esaminato e descritto, il processo di adesione di leucociti all'endotelio si presenta *del tutto aspecifico* nel senso che i meccanismi invocati operano indifferentemente su tutti i tipi di globuli bianchi. Tuttavia, dato che questa fase è indispensabile per la successiva migrazione, e dato che esistono situazioni in cui la migrazione interessa prevalentemente un tipo o l'altro di leucociti (v. sotto), è legittimo chiedersi se già all'inizio o nelle fasi successive della flogosi esista una specificità di adesione (ad es. a carico dei neutrofili, o dei monociti o degli eosinofili). In via di ipotesi si può suggerire, in attesa di conferme sperimentali, che possono essere implicati fattori chemiotattici specifici prodotti localmente o nell'interstizio e in qualche modo trasferiti sulla superficie delle cellule endoteliali. Questa ipotesi sarebbe la più interessante in quanto legherebbe il fenomeno dell'adesione a quello della chemiotassi.

c) *Passaggio attraverso la parete vasale*. - Alla fase di adesione segue il passaggio attivo dei leucociti attra-

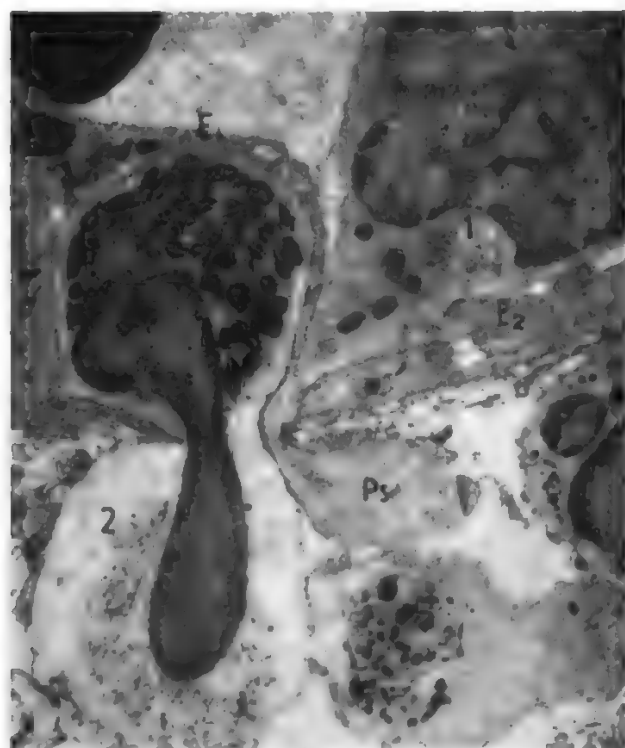


Fig. 2. L'immagine mostra un eosinofilo (2) e un monocita (1) mentre passano attraverso la parete di una venula. L'eosinofilo, già all'esterno dell'endotelio, sta affiorando nel tessuto circostante, mentre il monocita ha appena iniziato la penetrazione dell'endotelio. Notare che lo pseudopodo dell'eosinofilo contiene solo granuli di piccole dimensioni, mentre i granuli specifici (di grandi dimensioni) sono raggruppati nella porzione posteriore della cellula. Il monocita è quasi privo di granuli; le immagini grigie sono mitocondri. E₁-E₂ Cellule endoteliali. Ps) Pseudopodo del monocita. 8500 x. (Da Marchesi, in Florey).

verso la parete vasale, passaggio che avviene prevalentemente a livello delle venule, delle vene di piccolo calibro e solo occasionalmente a livello dei capillari. Le vie di passaggio sono le giunzioni tra le cellule endoteliali. Il leucocita adeso emette uno pseudopodo che s'incasta in una giunzione, l'allarga progressivamente e avanza lungo essa trascinandosi dietro tutto il corpo cellulare. Il tempo di passaggio di un neutrofilo va da 2 a 9 min.

Con questo meccanismo passano tutte le cellule bianche del sangue: neutrofili, eosinofili, basofili, monociti. Per i linfociti era stato ipotizzato un attraversamento delle cellule endoteliali (emperipoiesi; v. DIAPEDESI), ma recenti ricerche hanno dimostrato che anche queste cellule passano attraverso le giunzioni (Schäef). Una volta superata la giunzione, il leucocita può incastrarsi tra l'endotelio e la membrana basale e spostarsi in questa sede lungo il vaso o, più frequentemente, oltrepassare la membrana basale. Questo evento è facilitato da alterazioni di questa struttura prodotte in parte dall'agente etiologico, ma prevalentemente dall'azione disgregante meccanica e biochimica del leucocita stesso. Un ruolo attivo del leucocita nell'attraversamento della membrana basale è dimostrato dal fatto che particelle inerti possono passare attraverso giunzioni allargate ma non oltrepassano, se non raramente, la membrana basale.

In tempi più tardivi, il passaggio viene facilitato dalle lacune che si formano nelle pareti per necrosi delle cellule endoteliali. In questo modo possono fuoriuscire passivamente anche globuli rossi (v. DIAPEDESI).

d) *Migrazione nell'interstizio.* - Una volta oltrepassata la parete i leucociti migrano verso il centro del focolaio cioè verso l'agente etiologico (ammassi di batteri) o verso la zona di più intensa lesione tissutale. Arrivati in questa zona i leucociti vengono in gran parte immobilizzati *in loco* dove esercitano la loro funzione (fagocitosi, esocitosi, attività battericida, etc.) e dove possono andare incontro a degenerazione, morte e disfacimento, se si tratta di granulociti, e ad una serie di trasformazioni se si tratta di cellule mononucleate.

Tipi di globuli bianchi che migrano

Nelle prime fasi dell'i. migrano prevalentemente i neutrofili. Questa prevalenza dura ca. 24 h; in seguito cominciano a comparire nell'essudato linfociti e monociti, cellule che diventano prevalenti (80-90%) dopo un paio di giorni.

Il fenomeno del cambiamento della cellularità è stato estesamente indagato sperimentalmente iniettando nel peritoneo o nel cavo pleurico sostanze flogogene e osservando l'essudato prelevato a vari tempi. L'andamento della cellularità può dipendere tuttavia dal tipo di agente etiologico usato per produrre l'i. Per es., iniettando una sospensione di *Klebsiella pneumoniae* nel cavo pleurico di ratto continua per tempi molto lunghi un'intensa migrazione di granulociti neutrofili, mentre quella dei monociti è insignificante.

Nelle i. della patologia spontanea l'andamento della cellularità segue fondamentalmente quello visto sperimentalmente, anche se è meno schematizzabile e quantificabile nel tempo. Il passaggio verso una cronicizzazione è certamente associato ad una prevalenza di linfociti e monociti. Ci sono tuttavia situazioni in cui permane per lungo tempo la migrazione di neutrofili (i. purulente), altre in cui questa è brevissima o addirittura assente (i. da virus, salmonelle, brucelle, reazione tubercolinica).

Il cambiamento della cellularità è dovuto ad un duplice ordine di fattori. Il primo fattore è una *migrazione sequenziale*, cioè prima i granulociti e poi le cellule mononucleate. Ciò

dipende: a) dal fatto che i granulociti rispondono più attivamente e sono rappresentati nel sangue in numero maggiore; b) dalla maggiore attività di fattori chemiotattici specifici per i granulociti nelle fasi iniziali e per i mononucleati nelle fasi tardive. Il secondo fattore è la *durata della sopravvivenza delle cellule*. I granulociti sopravvivono nel focolaio infiammatorio solo per alcune ore, mentre i linfociti e i monociti possono sopravvivere in un essudato anche per giorni e mesi.

Chemiotassi

Il meccanismo della migrazione è stato sempre impostato in termini di chemiotassi. Prima di discutere l'importanza di questo fenomeno nell'i., è opportuno richiamarne alcune nozioni alla luce delle scoperte più recenti.

La chemiotassi può essere definita operativamente come *attrazione di cellule mobili verso sostanze chimiche* (fattori chemiotattici; v. anche FAGOCITOSI).

Il movimento chemiotattico non è una caratteristica esclusiva dei leucociti ma è proprio di molte altre cellule (batteri, anche, spermatozoi animali e vegetali, cellule tumorali, fibroblasti). La prima osservazione in proposito è di Theodor Leber (1888), che nel corso di studi sulle i. sperimentali nella camera anteriore dell'occhio del coniglio, per primo avanzò l'ipotesi che la chemiotassi rappresentasse il meccanismo responsabile della migrazione dei leucociti nell'i. Il fenomeno fu successivamente studiato *in vitro* e *in vivo* da Metchnikoff (1890), da Bordet (1891) e più recentemente, con tecniche sempre più raffinate, come l'osservazione diretta e cinematografica, da Comandon (1917), Clark (1920), Menkin (1938), Harris (1953).

Un importante sviluppo alla conoscenza della chemiotassi è venuto con l'introduzione di nuovi metodi di indagine *in vitro* e *in vivo*. Tra i primi i più usati sono la tecnica della camera di Boyden, quella su piastre di agar, e quella della visualizzazione diretta (Zigmond).

Con queste metodiche sono stati scoperti molti fattori chemiotattici ed è stato verificato con certezza che i leucociti rispondono con un movimento chemiotattico purché la sostanza attiva formi un *gradiente di concentrazione*; il movimento avviene dalla zona di più bassa verso quella di più alta concentrazione. Qualora le sostanze attive non formino un gradiente, ma siano presentate ai leucociti in concentrazione uniforme, ne attivano il movimento casuale (chemiocinesi).

In vivo il fenomeno è studiato col metodo della finestra cutanea (Rebuck, 1955), che consiste nel produrre una scarificazione cutanea controllata e nel seguire l'andamento della cellularità del processo infiammatorio mediante applicazione di vetrini coprioggetto, che vengono sostituiti ogni una o due ore per periodi di tempo vari a seconda delle necessità sperimentali.

I *fattori chemiotattici* possono interagire direttamente con le cellule mobili (*citotassine*), oppure possono indurre la formazione di sostanze chemiotattiche dal plasma (complemento, coagulazione) e da cellule (*citotassinogeni*). Le più note sostanze classificate come citotassine e citotassinogeni, esogene ed endogene, sono riportate nella tab. I.

Le cellule più attive dal punto di vista della chemiotassi sono i granulociti neutrofili e gli eosinofili, seguiti dai monociti, dai macrofagi e dai fibroblasti. Recentemente si è visto che anche i linfociti possono rispondere ad un'attrazione chemiotattica. Di particolare interesse è la chemiotassi di linfociti sensibilizzati verso l'antigene sensibilizzante.

Molti fattori chemiotattici sono attivi su tutti i leucociti, altri esercitano un'azione prevalente su alcuni e altri ancora sono specifici per l'uno o l'altro tipo (chemiotassi specifica). Ciò renderebbe ragione dell'esistenza di processi infiammatori nei quali alcuni tipi cellulari predominano su altri.

TAB. I. FATTORI CHEMIOTATTICI

CITOTASSINE:

esogene proteine e polipeptidi di derivazione batterica; lipidi di derivazione batterica; proteine eterologhe; peptidi di sintesi; antigeni (per leucociti dotati di anticorpi citofili);

endogene fattori del complemento attivato (frammenti del C3, del C5, complesso C567); prodotti dei sistemi della coagulazione, della fibrinolisi e delle kinine; prodotti da cellule (granulociti, monociti, linfociti, mastociti, piastrine); sostanze derivate dai tessuti danneggiati (da scissione di proteine, composti del sistema prostaglandinico come endoperossidi ciclici, trombassani, prostaglandine E₁, idrossiacidi).

CITOTASSINOGENI:

esogeni enzimi batterici; endotossine; esotossine; fattori batterici vari;

endogeni enzimi lisosomali (o non) rilasciati da cellule infiammatorie; proteine cationiche; immunocomplessi; fattore Hageman attivato; enzimi proteolitici plasmatici; C3-convertasi; trombina; prodotti elaborati da cellule infettate da virus; proteine denaturate; veleno di cobra; plasmina; enzimi rilasciati dalle cellule danneggiate del tessuto

Meccanismo della chemiotassi. - Il fenomeno si realizza in due fasi: il riconoscimento, cioè l'interazione dei fattori chemiotattici con la superficie della cellula, e gli eventi intracellulari.

Il riconoscimento è in alcuni casi specifico, cioè il fattore chemiotattico interagisce con recettori di superficie.

La modificazione del movimento da parte delle cellule è casuale, cioè in tutte le direzioni (chemiocinesi), o direzionale (chemiotassi) a seconda che esista o meno un gradiente di concentrazione del fattore attivante. Il gradiente può essere letto con due meccanismi, *temporale* e *spaziale*. Col primo la membrana cellulare campiona l'ambiente a intervalli di tempo e paragona la concentrazione della sostanza attivante in tempi e luoghi diversi. Col secondo la cellula paragona la concentrazione della sostanza in due o più sedi della sua superficie allo stesso tempo. Questo sarebbe il meccanismo di lettura dei leucociti (Zigmond).

Gli eventi intracellulari non sono ancora ben noti. Per analogia con la contrazione muscolare è probabile che l'interazione tra la membrana cellulare e la sostanza attivante il movimento provochi una serie di eventi a cascata che s'iniziano con un aumento di disponibilità di calcio intracellulare e coinvolgono l'intervento delle proteine e delle strutture contrattili; vi sarebbero implicate anche modificazioni della concentrazione e del metabolismo dei nucleotidi ciclici. Rimane inspiegato, però, come questa serie di eventi porti ad un movimento direzionale, che implica una polarizzazione di effetti biochimici e strutturali. È opportuno inoltre ricordare che l'interazione tra fattori chemiotattici e membrana dei leucociti produce altre modificazioni delle cellule, cioè un'attivazione della secrezione di enzimi o di altri fattori (esocitosi) nonché della respirazione e del metabolismo glicidico. Il leucocita attivato nel movimento, cioè, è una cellula eccitata che scarica all'esterno enzimi e fattori di varia natura quali

proteine biologicamente attive, radicali liberi e acqua ossigenata. Queste sostanze interagiscono col mezzo circostante producendo effetti diversi: danni alle varie strutture, attivazione del complemento e di altri sistemi, con formazione di nuovi mediatori e amplificazione del processo infiammatorio. A titolo di esemplificazione si può citare il fatto che i prodotti della respirazione dei leucociti (acqua ossigenata e radicali liberi) determinano una depolimerizzazione dell'ac. ialuronico e gli enzimi proteolitici esocitati (collagenasi) scindono il collagene. Si producono così modificazioni del connettivo che possono facilitare il movimento dei leucociti attraverso l'interstizio e la membrana basale dei vasi.

Meccanismi responsabili della migrazione nell'infiammazione

Le prove che la chemiotassi è importante nel determinare la migrazione dei leucociti nell'i. sono di due ordini, indirette e dirette. Le prove indirette consistono nella constatazione della migrazione chemiotattica *in vitro* e *in vivo* per azione di fattori chemiotattici purificati di vario tipo e di agenti in grado di produrre i. (batteri, tessuti necrotici, prodotti batterici, etc.). Le prove dirette consistono in osservazioni di un movimento unidirezionale di leucociti verso la zona dove è stato prodotto un micro-trauma (Buckley) e nell'individuazione della presenza di fattori chemiotattici nei focolai infiammatori ■ negli essudati sperimentali e spontanei.

Rimane tuttavia da chiarire in quale fase della migrazione operi la chemiotassi.

Non esiste una dimostrazione sicura che fattori chemiotattici siano importanti nelle fasi dell'adesione e dell'attraversamento della parete vasale. Tuttavia, dato che esistono situazioni nelle quali la migrazione interessa l'uno o l'altro tipo di leucociti, è legittimo supporre che qualche meccanismo specifico possa essere in gioco anche in queste fasi. Per ammettere che si tratti di fattori chemiotattici è necessario postulare che essi si formino dentro i vasi oppure che penetrino nei vasi creando fra l'altro gradienti di concentrazione lungo le giunzioni. In attesa di una dimostrazione di questo tipo, si pensa che l'adesione provochi uno stato di eccitazione dei leucociti con attivazione del movimento che si svilupperebbe seguendo la superficie delle cellule endoteliali secondo una specie di guida da contatto.

Un meccanismo chemiotattico è ampiamente accertato per il movimento del leucocita nell'interstizio, cioè dopo la fase dell'attraversamento della parete vasale. La concentrazione dei leucociti in una certa zona ■ regolata oltre che da una migrazione direzionale anche da fenomeni di *immobilizzazione*. Le cellule arrivate nella sede di massima concentrazione si fermano in quanto non esiste più un gradiente e perché le alte concentrazioni di fattori chemiotattici ne inibiscono il movimento (Zigmond e Hirsch). Inoltre è stato dimostrato che nel focolaio infiammatorio si formano sostanze immobilizzanti le cellule migrate.

LA RISPOSTA ANGIOFLOGISTICA A LIVELLO BIOCHIMICO

Tutti gli eventi dell'angioflogosi, sopra descritti in termini morfologici, hanno origine e sono regolati da una complessa serie di modificazioni biochimiche innescate dall'agente etiologico e propagate da reazioni a cascata che coinvolgono sistemi polimolecolari plasmatici (complemento, kinine, coagulazione), cellule infiammatorie e cellule dei tessuti. In seguito a queste modificazioni biochimiche si hanno due conseguenze: 1) la formazione di molecole dotate di azione diretta sui vasi e sulle cellule infiammatorie, indicate col termine *mediatori* perché responsabili direttamente delle modificazioni vascolari ■ della chemiotassi; 2) la liberazione da parte delle cellule di fattori

TAB. II. PRINCIPALI MEDIATORI CHIMICI DELL'INFIAMMAZIONE

Mediatori dell'iperemia e dell'aumento di permeabilità:	
istamina	
serotonina	
kinine	
C3a, C5a (mediante liberazione di istamina)	
fibrinopeptidi	
prostaglandine	
proteine cationiche (mediante liberazione di istamina e indipendentemente dall'istamina)	
alcune linfochine	
fattore di permeabilità linfonodale (LNPF)	
sostanze a reazione lenta (SRS-A)	
sostanze P	
Mediatori della chemiotassi:	
frammenti del complemento (del C3, del C5) e C567	
callicreina	
fibrinopeptidi	
prodotti di degradazione della fibrina	
prostaglandine (PGE1)	
proteine cationiche	
fattore chemiotattico per eosinofili (ECF-A)	
alcune linfochine	
frammenti del collagene	

TAB. III. RAPPORTI TRA MODIFICAZIONI BIOCHIMICHE ED EVENTI VASCOLO-ESSUDATIVI

1. Formazione di mediatori	<i>diretta:</i>	azione dell'agente etiologico per attivazione dei precursori plasmatici o liberazione diretta da cellule;
	<i>indiretta:</i>	conseguente a modificazioni metaboliche delle cellule (esocitosi, necrosi)
2. Effetti diretti sulle strutture vasali da parte di enzimi liberati dalle cellule, per accumulo di metaboliti, di radicali dell'ossigeno, per squilibrio ionico, pH acido, ipossia, ipercapnia:	a)	risposte attive di cellule endoteliali e muscolari lisce;
	b)	risposte passive, cioè danno delle cellule dei vasi (rilassamento delle cellule muscolari lisce, degenerazione delle cellule endoteliali e della membrana basale

(enzimatici o non) che agiscono: a) su precursori provocando la formazione di mediatori, b) direttamente sulle strutture vasali inducendo risposte attive o provocando fenomeni regressivi. La tab. II riporta le principali sostanze che agiscono come mediatori, e la tab. III uno schema dei meccanismi che provocano modificazioni vascolo-essudative e la chemiotassi.

Attivazione dei sistemi polimolecolari plasmatici e formazione di mediatori

Nel corso della reazione infiammatoria vengono attivati il sistema generante kinine, il complemento, la fibrinolisi, la coagulazione.

Sistema delle kinine

L'idea che prodotti di degradazione di proteine ad opera di proteasi plasmatiche attivate nel corso dell'i. fossero responsabili di fenomeni vascolari quali l'iperemia e

l'essudazione fu avanzata da Friedberger nel 1909 e sviluppata da Menkin negli anni 1940. Tra questi prodotti sono da annoverare le kinine, una famiglia di polipeptidi comprendente la bradikina (nonapeptide), la callidina (decapeptide) e la metionil-lisil-bradikina (undecapeptide). Le kinine mediano la vasodilatazione, l'aumento di permeabilità, il dolore e, a certe dosi, la chemiotassi.

Sono formate per azione di enzimi chiamati *kininogenasi* su precursori plasmatici proteici. La kininogenasi più nota è la *callicreina*, che si trova nel plasma e nell'essudato allo stato inattivo (precallicreina); una volta attivata acquisisce proprietà proteolitiche ed esterolitiche e agisce su un substrato specifico, un α_2 -globulina (kininogeno), con produzione di bradikina. La callidina si forma nel plasma con lo stesso meccanismo per azione di enzimi tissutali (callicreine tissutali). La metionil-lisil-bradikina non è stata trovata nel plasma umano.

Le kinine sono rapidamente distrutte per azione di kininasi contenute nel plasma, nei leucociti e nelle cellule di vari organi.

I meccanismi che in seguito al danno prodotto dall'agente flogogeno scatenano la formazione di kinine sono molteplici. È stato dimostrato *in vivo* e *in vitro* che attivazione della callicreina può essere indotta da proteasi batteriche e del tessuto, da fibrinolisi, da immunocomplessi, da diluizione del plasma. Tra questi meccanismi è da includere l'attivazione del fattore Hageman.

È stato dimostrato che kininogenasi (proteasi acide) sono liberate dai granulociti e agiscono su un kininogeno plasmatico, diverso dalla α_2 -globulina, dando origine a polipeptidi vasoattivi chiamati leucokinine.

Mediatori derivati dall'attivazione del complemento

Il complemento è un insieme di proteine plasmatiche, le quali per azione di fattori di vario tipo si modificano assumendo proprietà enzimatiche. Questo processo è indicato col termine di *attivazione* ed è stato descritto in dettaglio nella voce COMPLEMENTO, alla quale si rinvia.

L'attivazione del complemento è uno degli eventi più precoci che si verificano nell'i. Essa coinvolge il complemento del plasma, quello dell'interstizio e quello fuoriuscito dai vasi durante l'essudazione. Nelle sequenze di attivazione si liberano frammenti che mediano l'aumento di permeabilità, la chemiotassi, l'immunoaderenza, l'attivazione del metabolismo e l'esocitosi delle cellule infiammatorie.

I fattori complementari che aumentano la permeabilità vasale sono il C3a (p. m. 8000) e il C5a (p. m. 15.000) e vengono indicati col termine anafilotossine. Iniettati per via intradermica producono eritema ed edema a concentrazione bassissima. Agiscono stimolando la secrezione di istamina da parte dei mastociti e dei granulociti basofili. Una funzione permeabilizzante è stata riconosciuta anche ad un frammento derivato dal C2.

I fattori ad attività chemiotattica sono frammenti del C3 e del C5 (a struttura simile ma non identica a C3a e C5a) e il complesso C567. Questi frammenti esercitano anche l'importante azione di stimolare il metabolismo e l'attività secretoria dei granulociti e dei macrofagi.

Altri frammenti (tipo C3b) sono importanti nella opsonizzazione (tramite immunoaderenza). È opportuno ricordare inoltre che l'attivazione del complemento può provocare la lisi di batteri e di cellule.

La partecipazione del complemento nella patogenesi dei fenomeni infiammatori si basa sulle seguenti prove: 1) i vari fattori riproducono (*in vitro* o *in vivo*) l'iperemia, la chemiotassi, l'aumento di permeabilità, l'attivazione metabolica e secretoria dei leucociti; 2) le condizioni e

i fattori che attivano il complemento *in vitro* corrispondono a quelli che si trovano nel focolaio infiammatorio (immunocomplessi, aggregati di immunoglobuline, endotossine, proteasi batteriche, proteasi lisosomiali, fattore Hageman attivato, plasmina, trombina, etc.); 3) fattori del complemento attivati si trovano nel focolaio infiammatorio; 4) lo sviluppo del processo infiammatorio è prevenuto o attenuato da trattamenti che producono la scomplementazione dell'animale.

Nella patologia umana i fattori del complemento sono particolarmente importanti nei fenomeni infiammatori da immunocomplessi.

È opportuno inoltre ricordare che l'attivazione del complemento è una reazione a catena che ha dei controlli intrinseci ed estrinseci in grado di regolare l'intensità della cascata e quindi di impedire un'estensione del processo che potrebbe avere conseguenze dannose sul tessuto. La mancanza o l'inefficienza di questi controlli può modificare la risposta infiammatoria.

Mediatori del sistema della plasmina

Nel plasma e nell'essudato durante l'i. si attiva un enzima proteolitico (plasmina o fibrinolisin) che agisce sulla fibrina e su altre proteine. I fattori attivanti sono il fattore Hageman, enzimi batterici (streptochinasi, stafilocinasi) nonché fattori prodotti dalle cellule infiammatorie, soprattutto i macrofagi, e dalle cellule endoteliali (*Plasminogen Activating Factor*). La plasmina attivata provoca la formazione di mediatori dell'i. attraverso tre azioni principali: a) digerendo la fibrina e il fibrinogeno produce frammenti ed attività chemiotattica e permeabilizzante; b) attivando il complemento attraverso la via classica e scindendo direttamente il C3 e il C5; c) attivando il fattore Hageman che a sua volta può catalizzare la formazione di kinine.

Mediatori derivati dal sistema della coagulazione

I sistemi della coagulazione estrinseca e intrinseca possono venire attivati durante l'i. da diversi meccanismi: 1) attivazione del fattore Hageman; 2) esposizione del fattore piastrinico 3 (lipoproteina) sulla membrana delle piastrine aggregate e adese alle cellule endoteliali; 3) liberazione di tromboplastina dalle cellule del tessuto; 4) callicreina (v. anche: COAGULAZIONE DEL SANGUE).

Il meccanismo più importante nell'i., soprattutto in ordine cronologico, è quello che coinvolge il fattore Hageman, che può assumere il significato di mediatore polivalente. *In vitro* esso è attivato nel plasma in seguito al contatto con superfici estranee quali vetro, particelle di caolino, di carbone attivato, di cristalli di urato, aventi tutte la caratteristica di essere cariche negativamente; è attivato inoltre da fattori biologici (collagene, cartilagine, membrana basale, lipopolisaccaridi endotossici, complessi antigene-anticorpo, tripsina, callicreina, plasmina), dalla diluizione e dall'acidificazione del plasma. È evidente come queste condizioni possano verificarsi durante l'i.

Il fattore Hageman attivato attiva a sua volta direttamente la coagulazione, il sistema della plasmina, il sistema delle kinine e, indirettamente, il complemento; quindi attraverso la sua attivazione possono formarsi mediatori da tutti i sistemi polimolecolari solubili presenti nel plasma e nell'essudato.

Interrelazione tra i vari sistemi plasmatici che producono mediatori

Da quanto è stato detto è chiaro che l'attivazione di un sistema è sempre seguita da attivazione degli altri in una serie di interrelazioni reciproche alle quali Ratnoff ha dato il nome di

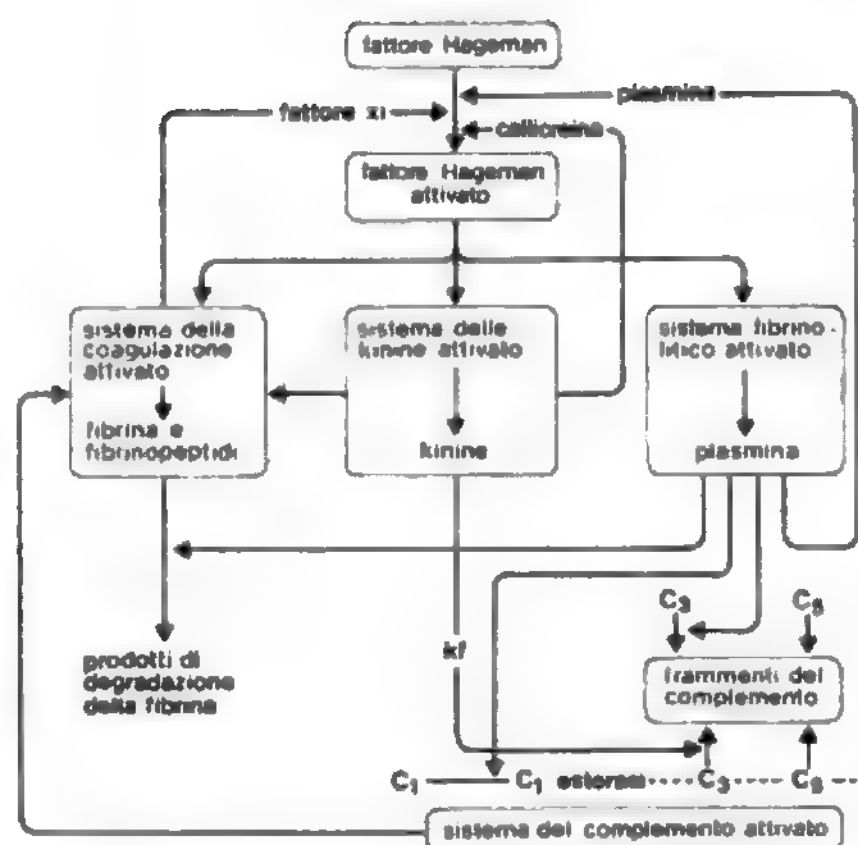


Fig. 3. Relazioni tra sistemi delle kinine, della coagulazione, del complemento e della plasmina (*tangled web*, secondo Ratnoff).

tangled web, cioè rete intrecciata (fig. 3). Ogniqualvolta si attiva la plasmina, o il fattore Hageman o la callicreina, anche le altre cascate vengono attivate col risultato di una rapida e notevole amplificazione. Questa rete di interrelazioni opera con i seguenti meccanismi: 1) prodotti attivati da un sistema attivano altri sistemi. Ad es., il fattore Hageman attivato attiva, oltre alla coagulazione, il sistema delle kinine e la plasmina; la plasmina attiva il fattore Hageman e la via classica del complemento, scinde il C3, dando fattori chemiotattici, e la fibrina, dando mediatori permeabilizzanti e chemiotattici; l'attivazione del sistema delle kinine attiva il complemento e il fattore Hageman; l'attivazione del complemento attiva il sistema della coagulazione; 2) alcuni fattori sono comuni a più sequenze. Ad es., il fattore di Fletcher e il fattore di Fitzgerald, necessari per le primissime fasi della via intrinseca della coagulazione, corrispondono rispettivamente alla callicreina e a un kininogeno; 3) i sistemi nelle loro sequenze di attivazione sono controllati da fattori comuni. Ad es., l'inibitore del C1 attivato inibisce contemporaneamente il fattore Hageman attivato, l'attivazione del kininogeno e della precallieina in callicreina, la plasmina e altri meccanismi della coagulazione diversi dal fattore Hageman; l' α_1 -antitripsina inibisce la coagulazione e la plasmina, l' α_2 -macroglobulina inibisce l'attivazione del plasminogeno, l'attività della callicreina e della plasmina, e alcune fasi della coagulazione.

Al di là delle singole interazioni e delle reazioni da cui dipendono, è importante che il lettore colga il concetto che nel processo infiammatorio, in dipendenza diretta dalla causa (batteri, endotossine, immunocomplessi) o per altre condizioni obbligate (diluizione del plasma essudato, contatto col collagene, liberazione di enzimi proteolitici), queste catene di eventi realizzano un sistema unitario di mediazione che si autoamplifica e si autoregola.

Mediatori di origine cellulare

Una serie di fattori biologicamente attivi viene liberata dai mastociti, dalle cellule che migrano nel sito infiammatorio (leucociti), dalle piastrine, da cellule del tessuto.

I meccanismi responsabili della liberazione di questi fattori sono di tipo attivo, cioè veri e propri fenomeni secretori, e di tipo passivo, dipendenti da danni cellulari.

I meccanismi attivi sono di due categorie. Il primo riguarda la secrezione di sostanze preformate e immagazzinate nelle varie cellule. Per azione di stimoli di varia natura (fagocitosi, mediatori solubili derivati dal complemento, sostanze tensioattive presenti nel focolaio infiammatorio, immunocomplessi, etc.) che agiscono a livello della membrana cellulare, si scatena una serie di modificazioni metaboliche e strutturali che portano allo scarico all'esterno di materiali (enzimi o altri fattori) contenuti nelle granulazioni citoplasmatiche. Questo processo, che non comporta danno cellulare, è indicato col termine *esocitosi* e avviene nei granulociti neutrofili, eosinofili, basofili, nei monociti e nei macrofagi, nei mastociti, nelle piastrine. Con questo meccanismo vengono rilasciate amine vasoattive, enzimi dei lisosomi e di altre granulazioni non lisosomali, proteine cationiche, fattori chemiotattici.

Il secondo meccanismo riguarda fattori che non esistono preformati nelle cellule ma che vengono sintetizzati *ex novo*. Tra questi i più significativi sono i pirogeni, i composti prostaglandinici, le linfochine. I meccanismi sono più complessi e più lenti. Si tratta in ogni caso di stimoli di varia natura che agiscono a livello della membrana cellulare, in parte identici ai precedenti, in parte di tipo diverso (ad es. mitogeni, antigeni).

I meccanismi di rilascio passivi sono chiamati *citotossici* in quanto dipendono da situazioni di danno o addirittura dalla morte delle cellule. In questo caso vengono rilasciate tutte le sostanze contenute nelle cellule, alcune ancora attive, altre denaturate. Questi meccanismi sono importanti negli stadi tardivi della risposta infiammatoria.

Amine vasoattive

Istamina. - L'istamina 2-(4-imidazolil)etilamina è stata indicata come mediatore dei fenomeni di angioflogosi da Lewis (1927). È presente nell'uomo in tre sedi: nei mastociti (cellule che risiedono nel connettivo in vicinanza dei vasi), nei granulociti basofili e in alcune cellule non ben identificate della mucosa gastrica e intestinale. È sintetizzata nelle cellule che la contengono per decarbossilazione dell'istidina e poi immagazzinata nei granuli, dove risiede per parecchie settimane in un complesso eparina-proteine-istamina.

Nell'i. viene rilasciata dai mastociti e dai basofili mediante un processo attivo di secrezione.

I meccanismi di questo rilascio sono due: *citotossico* e *secretorio*. Il citotossico è indotto da traumi, radiazione, calore, sostanze chimiche irritanti, tossine e da fattori immunologici (lisi da complemento). Il secretorio è provocato da svariati agenti attivi a livello della membrana. Tra questi i più importanti sono: reazioni IgE-allergene, proteine cationiche, fattori derivati dal complemento (C3a, C5a, frammento del C2), enzimi proteolitici dei tessuti e dei leucociti, kinine e altri polipeptidi, endotossine, lectine, ionofori. L'attività secretoria dipende dal calcio e dai nucleotidi ciclici.

Accanto all'istamina i mastociti secernono eparina e il fattore chemiotattico per gli eosinofili. L'istamina è un sicuro mediatore delle fasi precoci dell'i.: iniettata localmente produce vasodilatazione (iperemia) e aumento di permeabilità (edema); è reperibile nell'essudato nelle fasi precoci; nella sede dell'i. si trovano mastociti degranulati; il trattamento con antistaminici sopprime o ritarda le modificazioni vascolari e l'essudazione.

L'istamina agisce sulle venule, provocando la contrazione delle cellule endoteliali e allargando le giunzioni intercellulari. Non tutti i distretti dell'organismo sono

sensibili all'azione dell'istamina: esistono venule sensibili e venule insensibili. Essa agisce non solo sulle cellule endoteliali e sulla muscolatura liscia, ma anche su altre cellule.

In base a risultati recenti l'istamina agisce legandosi a recettori di due tipi: H1 e H2 (Lichtenstein). Quando si lega alle cellule tramite i recettori H1 essa ha un'azione proinfiammatoria producendo aumento di permeabilità ed eritema, probabilmente attraverso un aumento del GMP ciclico intracellulare. Quando si lega ai recettori H2 (basofili, neutrofili, linfociti) vengono prodotti altri effetti: inibizione della liberazione di enzimi lisosomali, della produzione di MIF e, addirittura, della liberazione della stessa istamina (meccanismo di autocontrollo della secrezione), probabilmente attraverso un aumento di AMP ciclico.

I concetti circa il ruolo dell'istamina nell'i. si vanno profondamente modificando. Essa agisce con azione proinfiammatoria nelle prime fasi e antinfiammatoria (o modulante) dopo un certo tempo (diminuendo e controllando la sua stessa produzione e la liberazione di enzimi lisosomali).

Serotonina. - È la 5-idrossitriptamina scoperta da Erspamer nel 1952. Viene sintetizzata dal triptofano mediante idrossilazione e successiva decarbossilazione. Nei mammiferi il 90% della serotonina è contenuto nelle cellule enterocromaffini della mucosa intestinale, il rimanente nelle piastrine e nel S.N.C. Per quanto riguarda roditori e bovini essa è contenuta anche nei mastociti e nei basofili.

Agli effetti dell'i. nell'uomo è importante la serotonina delle piastrine, le quali non la sintetizzano ma l'assumono dal sangue e la tengono in deposito nei granuli con ATP e calcio. Essa produce iperemia e aumento della permeabilità. La sua azione proinfiammatoria è quindi dipendente da situazioni nelle quali si abbiano adesione e aggregazione piastrinica per fenomeni di trombosi e nelle quali le piastrine possano essere coinvolte in processi di tipo immunologico (immunocomplessi).

Composti del sistema prostaglandinico

In seguito a stimoli ormonali, chimici, meccanici, tossici, batterici, immunologici, quasi tutte le cellule dell'organismo rispondono con l'attivazione di sistemi enzimatici che catabolizzano acidi grassi insaturi a 20 atomi di carbonio, il più noto e più rappresentativo dei quali è l'ac. arachidonico. La catena di reazione parte con l'attivazione di una fosfolipasi A₂ (o altre acilidrolasi), che libera l'acido grasso insaturo. Questo può essere metabolizzato attraverso due vie, una delle quali porta alla formazione di una serie di composti tra cui le vere e proprie prostaglandine.

Le prostaglandine (PG) vengono distinte in 6 gruppi (E, F, A, B, C, D). Le PGE e le PGF sono le più rappresentate, le prime formate e le più importanti.

L'importanza dei composti del sistema prostaglandinico nella mediazione dei fenomeni dell'i. è molto dibattuta e, allo stato attuale, non si può assegnare ai singoli composti un ruolo preciso e univoco.

Esistono molte prove circa un ruolo *proinfiammatorio*. In primo luogo alcune prostaglandine (PGE₁ e PGE₂) riproducono fenomeni infiammatori, quali eritema e aumento di permeabilità *in vivo* e sono chemiotattiche *in vitro*. L'azione, secondo alcuni AA., è diretta, secondo altri è mediata da liberazione di istamina. Altri dati indicano che le PGE producono dolore e potenziano l'effetto permeabilizzante di altri mediatori.

Un secondo gruppo di prove è dato dalla presenza di

composti prostaglandinici in focolai infiammatori degli animali e dell'uomo, e dalla loro produzione da parte di cellule che partecipano al processo infiammatorio, in particolare piastrine, granulociti e macrofagi durante la fagocitosi e per azione di altri stimoli di membrana.

Un terzo gruppo di prove è l'effetto antinfiammatorio di molti farmaci (ad es.: indometacina e ac. acetilsalicilico) che inibiscono la sintesi di composti prostaglandinici e l'attenuazione della risposta infiammatoria in animali messi a diete che impoveriscono i tessuti di precursori (ac. arachidonico).

Da questi fatti risulta che composti del sistema prostaglandinico possono essere considerati mediatori dell'i., ad azione diretta o indiretta. Il loro intervento sarebbe più tardivo e coinciderebbe con la presenza di leucociti, che ne sarebbero perciò la fonte principale.

Esistono tuttavia anche prove di un *effetto antinfiammatorio* di alcuni composti del sistema. Ad es., è stata dimostrata *in vitro* un'inibizione da parte di PGE dell'esocitosi di granulociti (Weissmann) e della secrezione di istamina da parte dei mastociti. Questi effetti sarebbero diversi in rapporto alla dose usata: ad alte concentrazioni inibirebbero, a basse concentrazioni stimolerebbero. Con gli stessi meccanismi le PGE inibiscono l'attivazione dei linfociti e la produzione di linfocine (Gordon). Ci sono anche prove di un effetto antinfiammatorio *in vivo*.

Da tutto ciò appare che i composti del sistema prostaglandinico, certamente prodotti nel focolaio infiammatorio soprattutto dai leucociti, esercitano un ruolo molto complesso. Essi infatti possono essere in grado sia di attivare che di spegnere gli eventi dell'angioflogosi. L'azione complessiva che ne risulta è quella di *modulare* la reazione infiammatoria. Varie circostanze e differenti meccanismi possono condizionare l'azione prevalente.

Fattori rilasciati dai granulociti e monociti

Sono enzimi lisosomali, enzimi contenuti in granuli non lisosomali, sostanze non enzimatiche come le proteine cationiche, che vengono secreti attivamente; enzimi o sostanze derivate da processi degenerativi e necrotici; sostanze sintetizzate *ex novo* (prostaglandine e pirogeni); composti derivati da attivazione del metabolismo respiratorio (acqua ossigenata, radicali liberi dell'ossigeno) e glicolitico (ac. lattico; v. sotto).

Agli effetti di una mediazione dei fenomeni dell'angioflogosi questi fattori hanno una duplice azione, *indiretta e diretta*.

L'azione indiretta si esplica tramite l'attivazione della produzione di fattori vasoattivi, permeabilizzanti e chemiotattici da parte di sistemi polimolecolari solubili e di altre cellule. Ad es., gli enzimi proteolitici attivano il fattore Hageman, il sistema delle kinine, il complemento, il sistema della coagulazione, agiscono sul collagene e sulla fibrina. Le proteine cationiche, oltre ad esercitare attività battericida, stimolano la liberazione di istamina e attivano il complemento.

Le azioni dirette si esplicano in vario modo: tramite liberazione di fattori chemiotattici per i monociti, di alcune proteine cationiche, e l'interazione di enzimi e composti altamente reattivi (ad es. H_2O_2) con le strutture vasali che rispondono attivamente o vanno incontro a processi degenerativi.

Fattori linfocitari

Linfociti sensibilizzati stimolati dall'antigene, o linfociti non sensibilizzati stimolati da agenti mitogeni, sintetizzano e liberano una serie di fattori biologicamente attivi

chiamati *linfocine*. Tra queste alcune mediano fenomeni caratteristici dell'angioflogosi. Sono i fattori chemiotattici per neutrofili, eosinofili, basofili, monociti, e un fattore che produce eritema ed edema (*Skin Reactive Factor*). Tra i fattori proinfiammatori prodotti dai linfociti è da ricordare il cosiddetto fattore di permeabilità linfonodale (LNPF), estratto da linfonodi di animali sensibilizzati e non sensibilizzati, che provoca aumento di permeabilità, migrazione chemiotattica di neutrofili e monociti e deposizione di materiale fibrinoide.

Altri fattori

Altri fattori vengono prodotti e liberati nel focolaio infiammatorio acuto. Alcuni derivano dalle cellule del tessuto degenerate e necrotiche, altri sono sintetizzati dalle cellule infiammatorie e attivi a distanza, quali pirogeni, fattori che provocano leucocitosi (fattori rilascianti i neutrofili dal midollo, fattori che stimolano la proliferazione di precursori midollari, etc.), fattori che stimolano la proliferazione dei fibroblasti e dei vasi.

Meccanismi di innesco e di mantenimento della reazione angioflogistica

Vista la complessità degli eventi biochimici, è possibile stabilire l'evento iniziale che innesci la reazione infiammatoria, e la sequenza degli eventi biochimici nel tempo? Nonostante la difficoltà un tentativo di risposta è possibile.

Tutta la sequenza di reazioni a livello biochimico può essere suddivisa in un modello composto di tre fasi.

I fase. - L'evento iniziale è quasi sempre la liberazione di istamina, che può avvenire per un danno diretto dei mastociti o per un'azione indiretta tramite enzimi o sostanze liberate da altre cellule danneggiate e da molecole dell'interstizio modificate dall'azione dell'agente etiologico. Quest'azione indiretta può a sua volta essere dovuta ad un effetto di queste molecole sui mastociti, o ad un effetto mediato da attivazione del complemento.

La prima fase porterebbe quindi a una piccola produzione di istamina, che darebbe avvio alle modificazioni vascolari e alla formazione di essudato.

II fase. - La situazione evolve e si amplifica perché s'iniziano le serie di reazioni a cascata a carico dei componenti polimolecolari solubili del plasma che fuoriesce. Il contatto con le sostanze dell'interstizio provoca un'attivazione del fattore Hageman, del complemento, del sistema delle kinine, della coagulazione con amplificazione della produzione di mediatori vasoattivi e chemiotattici. È probabile che le reazioni di innesco in questa fase coinvolgano soprattutto il complemento e il fattore Hageman. In questa seconda fase comincia già la produzione di fattori cellulari da parte dei granulociti e delle piastrine attivati dal processo di adesione e dall'abnorme situazione dell'essudato e del connettivo interstiziale.

III fase. - La situazione evolve ulteriormente. Continuano i processi delle fasi precedenti e si sovrappongono gli eventi mediati dai leucociti che via via si accumulano. In seguito alla fagocitosi (v.), al movimento chemiotattico e per l'azione di sostanze presenti nel focolaio si attivano l'esocitosi, la sintesi di prostaglandine, la produzione di fattori dipendenti dalla stimolazione della respirazione. Si ha allora formazione diretta e indiretta di altri fattori vasoattivi e progressiva amplificazione del processo. A quest'azione amplificante possono partecipare anche le piastrine che aderiscono alle zone vasali lese, e fattori liberati dalle cellule danneggiate.

In questa III fase tutti gli eventi si espandono ulte-

riormente e s'influenzano reciprocamente. È ovvio che, passando dalla I alla II e alla III fase, la complessità del sistema aumenta e non è possibile attribuire responsabilità preminenti all'uno o all'altro gruppo di mediatori o di meccanismi.

C'è una tendenza da parte di diversi AA. a costruire degli schemi di interventi precoci o tardivi di mediatori. Ciò può essere valido in qualche modello sperimentale. Allo stato attuale l'unica sequenza che può essere ipotizzata, con una certa probabilità di essere nel vero, è quella che prevede all'inizio un prevalente intervento dell'istamina, seguita dai mediatori dei sistemi polimolecolari solubili e successivamente dai mediatori diretti e indiretti di origine cellulare.

È chiaro che la distinzione nelle tre fasi è un modello teorico, ■ che nella pratica gli eventi si possono sovrapporre in rapporto al tipo e all'intensità dello stimolo. Agli eventi biochimici scatenati nel tessuto sono da aggiungere quelli propri dell'agente etiologico (tossine, virus) e quelli di tipo immunologico, che si sovrappongono a quelli previsti dal modello su esposto come fattori di amplificazione e di regolazione.

LE FUNZIONI DELL'ESSUDATO

In senso lato per essudato s'intende tutto ciò che esce dai vasi durante il processo infiammatorio secondo i meccanismi e le sequenze descritte, e, in aggiunta, sostanze, fattori e cellule di derivazione del tessuto. Per analizzare funzione e destino dell'essudato è opportuno distinguere questo nelle sue componenti *liquida* o *acellulare* e *cellulare* (v. anche: ESSUDATO).

Parte liquida

La composizione della parte liquida è molto complessa. Benché vari a seconda dello stadio, dell'agente etiologico e del distretto interessato, si possono indicare alcuni caratteri di validità generale. Il contenuto di proteine, libere o coniugate, è elevato, non è mai inferiore al 2,5-3,0% e può raggiungere valori del 5-6%, cioè molto vicini a quelli del plasma. Le singole classi di proteine plasmatiche sono rappresentate grosso modo nelle stesse percentuali riscontrabili nel plasma intravasale. Contiene inoltre polipeptidi, aminoacidi, glicosio, metaboliti, acidi grassi, ioni inorganici di derivazione plasmatica, sostanze derivate da alterazioni del tessuto quali enzimi, cataboliti, proteine cellulari, acidi nucleici, prodotti di scissione del collagene e di depolimerizzazione di mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale del connettivo, prodotti di secrezione di elementi mucipari (muco); contiene inoltre tutte le sostanze definibili come mediatori, derivate sia da componenti macromolecolari solubili sia dalle cellule infiammatorie. Nell'essudato sono anche reperibili esotossine batteriche, prodotti tossici e non tossici di derivazione e di degradazione dell'agente etiologico (endotossine, polisaccaridi, lipidi). L'osmolarità è piuttosto elevata, in ogni caso superiore a quella del liquido interstiziale. Talora, a seconda della sede e della natura dell'agente etiologico, possono essere presenti emoglobina e altri pigmenti.

L'essudato può essere limpido o torbido in rapporto al contenuto di sostanze non idrosolubili, di aggregati o di fibrina. Quando la flogosi colpisce certe sedi può contenere prodotti di secrezione sierosi o mucosi. A seconda delle caratteristiche l'essudato assume aspetti diversi: sieroso, fibrinoso, purulento, sieromucoso, sierofibrinoso, emorragico, etc. (v. ESSUDATO e le relative figg. 1-4). Il pH è in genere acido (6,5-6,0 e anche meno).

Localizzazione. - L'essudato può infiltrare il tessuto, può localizzarsi in cavità neoformate per necrosi (ascesso) o per scompaginazione del tessuto (bolle, vescicole), può versarsi in cavità preformate (cavi pleurico, pericardico, peritoneale, sinoviale; spazi meningei; ventricoli cerebrali) o in organi cavi (cistifellea, vescica, intestino, etc.); può rimanere localizzato a ricoprire le superfici sierose o mucose, può creare canali comunicanti con l'esterno o con cavità preesistenti (fistole). Una parte dell'essudato, soprattutto acqua e piccole molecole, viene riassorbita attraverso le venule e i capillari, ma la via principale di riassorbimento è rappresentata dai linfatici, che anche in condizioni fisiologiche rappresentano la via di drenaggio di macromolecole (proteine) che non rientrano attraverso i vasi sanguigni. È noto che il flusso della linfa da zone infiammate è molto elevato, potendo arrivare a valori 7-8 volte superiori alla norma.

Una volta penetrato nei capillari linfatici, il liquido essudato, con tutte le sostanze ■ materiali che contiene (cellule, batteri, detriti, antigeni), attraverso i dotti collettori arriva ai linfonodi e al sistema venoso.

I linfonodi rappresentano un'importante stazione che risponde secondariamente alla presenza di un focolaio infiammatorio nella zona tributaria e nella quale avvengono importanti fenomeni di fagocitosi (v.) e di detossificazione, associati a fenomeni di iperplasia del sistema fagocitario, delle cellule endoteliali che ricoprono i seni linfatici, delle cellule reticolari, dei follicoli linfatici (centri germinativi).

Il coinvolgimento dei vasi linfatici può estendere pertanto l'i. a queste strutture con segni clinici (linfangite, linfadenite) e istologici evidenti, comprendenti sia fenomeni istogeni di iperplasia, sia iperemia ed essudazione. Ciò si verifica quando gli agenti etiologici hanno un'azione particolarmente intensa. Quando l'i. del tessuto e la causa che la determina sono di modesta entità, il linfonodo si limita ad una funzione di filtro che si attua attraverso la fagocitosi e la pinocitosi senza o con scarsi fenomeni di linfadenite. Anche in questi casi, se filtrano materiali antigenici, le strutture immunoreattive del linfonodo (centri germinativi, zone T-dipendenti, macrofagi) presentano le modificazioni caratteristiche dei processi di elaborazione della risposta immunitaria. Parte dei prodotti arrivati ai linfonodi non vengono fagocitati o comunque detossificati e arrivano al circolo sanguigno.

Effetti. - L'essudato e le sostanze in esso contenute esercitano i seguenti effetti positivi. 1) Nell'essudato viene concentrata tutta una serie di fattori difensivi, naturali e acquisiti, specifici e aspecifici (anticorpi, complemento, lisozima, properdina, enzimi idrolitici), di derivazione plasmatica ad azione diretta e indiretta, antitossica, antibatterica e anti-agenti estranei. 2) Nell'essudato si realizzano molti dei fenomeni biochimici che portano alla formazione di mediatori, che mantengono e amplificano i fenomeni vascolo-essudativi e il richiamo ■ la funzione delle cellule infiammatorie. 3) L'essudato favorisce la diluizione di prodotti tossici connessi con l'agente etiologico o derivati dal tessuto e il loro drenaggio via linfatici. 4) Favorisce anche la circoscrizione del processo mediante la formazione di fibrina. 5) Il suo elevato contenuto di sostanze tampone (proteine) limita i danni che deriverebbero dalla presenza di un notevole numero di cellule infiammatorie concentrate in una determinata zona, cellule che notoriamente producono una cospicua quantità di ac. lattico. 6) Il suo contenuto di proteine, sali, aminoacidi, glicosio e di fattori specifici favorisce la sopravvivenza, la proliferazione e i pro-

cessi di differenziazione di fibroblasti, monociti, macrofagi, linfociti e i fenomeni rigenerativi da parte del tessuto parenchimale e dei vasi.

L'essudato può tuttavia rappresentare un danno in quanto crea condizioni ambientali sfavorevoli per le cellule del tessuto, a causa dell'imbibizione dell'interstizio che ostacola gli scambi gassosi e nutritivi tra sangue e cellule del tessuto, dell'elevata concentrazione molecolare con connesso squilibrio ionico, del pH acido, della presenza di enzimi idrolitici.

Cellule dell'essudato

Granulociti neutrofili

Rappresentano il 50-75% dei leucociti del sangue; sono prodotti nel midollo osseo da una cellula staminale e rilasciati in circolo ad un ritmo di ca. 100 miliardi al giorno in un uomo di 70 kg. In circolo restano poche ore, poi vengono eliminati attraverso l'intestino, i bronchi, i polmoni, la cavità orale.

Allo stadio maturo i granulociti neutrofili hanno un nucleo polilobato, pochi mitocondri, un piccolo apparato di Golgi, frammenti di reticolo endoplasmatico, pochi ribosomi. Con particolari metodi si mettono in evidenza i microtubuli e microfilamenti (v. CELLULA). La principale caratteristica di queste cellule è quella di possedere un ricco corredo di granulazioni, che costituiscono con il corpo di Golgi l'apparato secretorio. Nella specie umana (Bainton *et al.*, 1971; Baggiolini *et al.*, 1978) i granuli sono di due tipi, azzurrofilici e specifici, nel rapporto di 1:2-3.

I granuli azzurrofilici sono veri e propri lisosomi e contengono idrolasi acide, proteasi neutre, lisozima, mieloperossidasi, proteine cationiche e mucopolisaccaridi (tab. IV). I granuli specifici non sono considerati lisosomi e contengono gran parte del lisozima, collagenasi e lattoferrina.

Funzioni dei neutrofili. - I neutrofili sono cellule terminali strutturalmente organizzate in modo da fornire una prestazione rapida e intensa. Sono dotati sulla superficie

TAB. IV. CONTENUTO DEI GRANULI AZZURROFILI E DI QUELLI SPECIFICI DEI GRANULOCITI NEUTROFILI UMANI

Azzurrofilici	Specifici
Idrolasi acide: β - glicerofosfatasi N - acetil- β -glicosaminidasi β - glicuronidasi α - mannosidasi α - fucosidasi arilsulfatasi β - galattosidasi proteasi acide (cathepsine D e B)	
Proteasi neutre: cathepsina G proteinas 3 elastasi	metalloproteinasi, collagenasi
Enzimi microbicidi: mieloperossidasi lisozima (1/3)	lisozima (2/3)
Fattori non enzimatici: mucopolisaccaridi acidi, proteine cationiche	lattoferrina, proteine leganti la Vit. B ₁₂

TAB. V. CONSEGUENZE DELL'ATTIVAZIONE DEL METABOLISMO OSSIDATIVO DEI LEUCOCITI

Segnale di membrana	rilascio all'esterno del leucocita e danno al tessuto circostante		
attivazione della respirazione		rottura di membrana; slatentizzazione di enzimi; lisi lisosomi; morte della cellula; produzione di mediatori	danno al tessuto; amplificazione del processo infiammatorio
produzione di O ₂ ⁻ , OH ⁻ , H ₂ O ₂ → e singlet oxygen	danno alle strutture del leucocita		
		attività battericida nel fagosoma e all'esterno diretta e mediata da perossidasi e alogeni	
		detossificazione da SOD, da perossidasi, da scavengers, dal ciclo del glutatione	
		attivazione dell'HMS (via ciclo glutatione)	

di sensibilissimi sistemi di riconoscimento con cui regolano il metabolismo cellulare e il comportamento. In sintesi le funzioni fondamentali dei neutrofili sono: 1) chemiotassi; 2) fagocitosi; 3) capacità di uccidere agenti infettanti fagocitati, tramite lo scarico nel vacuolo di fagocitosi (fagosoma) di enzimi, proteine cationiche, superossido anione (O₂⁻), radicale idrossile (OH⁻), H₂O₂ e mieloperossidasi; 4) capacità di degradare batteri uccisi e altri materiali ingeriti; 5) secrezione all'esterno, durante tutte le prestazioni funzionali, del contenuto dei granuli; 6) produzione di composti del sistema prostaglandinico; 7) produzione di pirogeno.

Esaminiamo in breve alcune di queste funzioni, che, sia pure con intensità diverse, possono essere attribuite ad altri leucociti e ai macrofagi.

1. **Fagocitosi.** - È l'atto di inglobamento di materiali corpuscolati e avviene attraverso fasi successive che sono state descritte in dettaglio nella voce FAGOCITOSI, alla quale si rinvia anche per gli eventi di attivazione metabolica che si verificano nei granulociti durante la fagocitosi. Le conseguenze di tale attivazione metabolica sono in rapporto con la formazione di acqua ossigenata e altri prodotti intermedi della riduzione dell'ossigeno, i quali in virtù della loro notevole reattività come ossidanti o riducenti interagiscono con strutture cellulari e acellulari (proteine, lipidi, acidi nucleici, etc.), producendo lesioni biochimiche e strutturali anche di notevole grado, responsabili dei fenomeni degenerativi che si verificano nel focolaio infiammatorio. Scaricati nel vacuolo di fagocitosi o anche all'esterno questi prodotti altamente reattivi hanno un'attività battericida diretta o indiretta.

La tab. V riassume gli effetti dell'attivazione del metabolismo ossidativo dei leucociti.

La gravità degli effetti dei prodotti del metabolismo respiratorio è diversa nei vari tipi di globuli bianchi, è in rapporto diretto con l'intensità della loro formazione e con la quantità rilasciata e in rapporto inverso con la capacità intracellulare dei sistemi di detossificazione.

2. **Esocitosi.** - È noto da lungo tempo che il leucocita perde molti granuli dopo la fagocitosi. È noto inoltre

TAB. VI. CONSEGUENZE DELLA ESOCITOSI



che i leucociti nel focolaio infiammatorio sono spesso privi di granulazioni. In questi ultimi anni è stato chiarito che durante la fagocitosi le granulazioni vengono espulse dalla cellula con un meccanismo attivo chiamato *esocitosi*. Questa secrezione attiva si verifica non solo in associazione con la fagocitosi ma in molte altre circostanze indipendenti da questa. È oggi ampiamente accertato che molti fattori, alcuni di grande significato biologico, interagendo con la membrana dei fagociti provocano esocitosi. Tra questi vanno ricordate le endotossine, i fattori chemiotattici C3a, C5a, C567, il C3b, gli immunocomplessi, le lectine, le sostanze tensioattive, gli acidi grassi. È importante sottolineare che fattori di questo tipo sono sempre ritrovabili in un focolaio infiammatorio.

Questa attività secretoria dei leucociti è alla base di due importanti gruppi di fenomeni: 1) le sostanze e gli enzimi scaricati nel fagosoma esercitano un potente effetto battericida o virocidico o comunque un'azione digestiva sul materiale fagocitato; 2) la secrezione all'esterno della cellula provoca, da una parte, una serie di danni al tessuto per azione di enzimi idrolitici (collagenasi, proteasi), dall'altra una serie di interazioni con fattori polimolecolari solubili (complemento, sistema della coagulazione, sistema generante kinine) e con altre cellule, col risultato di una nuova produzione di mediatori, del reclutamento e stimolazione di altre cellule infiammatorie (tab. VI). Tutto ciò realizza meccanismi di automantenimento e di amplificazione del processo infiammatorio. Molti antinfiammatori agiscono inibendo l'esocitosi.

L'esocitosi attiva può essere diversa da cellula a cellula, a seconda dei meccanismi biochimici da cui è controllata. In termini biochimici il fenomeno è indotto da una modificazione della membrana cellulare in analogia, ma probabilmente con eventi molecolari diversi, con quanto avviene per la stimolazione metabolica, e da una cascata di eventi che coinvolgono variazione dei flussi ionici (soprattutto Ca^{++}), nucleotidi ciclici, microtubuli e microfilamenti.

Rilascio passivo di componenti cellulari. - È da sottolineare che la liberazione all'esterno dei leucociti di fattori contenuti nei granuli e anche di sostanze del cito-

plasma e del nucleo avviene per fenomeni tossici, cioè per eventi passivi. Questi possono essere determinati: da lisi intracellulare di lisosomi per modificazioni della membrana degli organuli con autodigestione del leucocita; da effetto tossico diretto di materiale fagocitato (ad es.: cristalli di urato, biossido di silicio) sulla membrana del fagosoma nel quale si erano precedentemente scaricati enzimi per esocitosi; da danni sulla membrana dovuti all'azione di enzimi scaricati da altre cellule o attivati nell'essudato; da azione di tossine batteriche. Uno dei meccanismi di autointossicazione (suicidio) è legato alla produzione e alla reattività dei radicali liberi prodotti dalla respirazione del leucocita. Queste situazioni di rilascio passivo producono ovviamente gli stessi effetti descritti per la secrezione attiva, e sono molto evidenti in certi tipi di i. da agenti particolarmente irritanti (i. purulente).

La presenza di danni a carico delle cellule infiammatorie si constata anche con i comuni metodi istologici. Leucociti che soggiornano per un certo numero di ore in un essudato o in una sede infiammatoria presentano segni di degenerazione quali presenza di vacuoli, picnosi, carioli, carioressi, degranulazione, formazione di goccioline lipidiche (lipofanerosi). Questo quadro morfologico è particolarmente evidente negli essudati purulenti.

Granulociti eosinofili

Rappresentano l'1-4% dei leucociti del sangue. Sono ben distinguibili alla colorazione con May Grünwald Giemsa, perché il citoplasma contiene molti grossi granuli acidofili colorabili con l'eosina.

Gli eosinofili maturi hanno un nucleo bi- o trilobato, un apparato di Golgi ben sviluppato, un numero di mitocondri superiore a quello dei neutrofili. Le strutture più importanti sono i granuli, di due tipi: granuli di piccole dimensioni (0,1-0,5 μ), rotondeggianti e omogenei, e granuli specifici. Questi sono ovoidali, hanno grandi dimensioni (0,5-1,5 μ), sono molto più numerosi e caratteristici perché contengono una struttura cristallina. L'acidofilia di questi granuli è dovuta all'alto contenuto di una proteina basica ricca di arginina, del p.m. di ca. 11.000 (Gleich), probabilmente concentrata nella parte cristallina.

I granuli degli eosinofili contengono catepsine, β -glucuronidasi, arilsulfatasi, ribonucleasi, fosfatasi acida, fosfolipasi e perossidasi. Il contenuto di quest'ultima è particolarmente elevato. Si tratta di un enzima che ha proprietà biochimiche e genetiche diverse da quelle dei neutrofili. Il contenuto di arilsulfatasi è 8 volte superiore a quello dei granuli dei neutrofili.

Funzione. - Gli eosinofili hanno *attività chemiotattica*. Rispondono con altre cellule a molte citotassine, ma è chiara l'esistenza di fattori che agiscono specificamente sugli eosinofili. Un'azione chemiotattica specifica è esercitata da fattori liberati dai linfociti T e da un tetrapeptide liberato dai mastociti e dai granulociti basofili (ECF-A). Un'azione chemiotattica specifica è stata dimostrata anche dall'istamina e da prodotti del suo catabolismo. Questi fatti rendono ragione dell'eosinofilia che si ritrova localmente quando c'è una degranulazione dei mastociti.

È nozione molto vecchia che gli eosinofili sono presenti in alto numero in i. sperimentali o spontanee indotte da immunocomplessi, soprattutto nelle fasi croniche. Il meccanismo di questa eosinofilia locale, che è spesso accompagnata da un aumento di eosinofili anche nel sangue, è legato ad una risposta immunitaria umorale con elevata formazione di IgE, che provoca degranulazione dei mastociti con liberazione di istamina e di ECF-A, e ad una risposta cellulare con produzione di fattori chemiotattici specifici da parte dei linfociti T. I casi più comuni sono le reazioni anafilattiche pure tipo I da allergeni comuni e le infestazioni (da nematodi, elminti, etc.) nelle quali si verifica una notevole risposta immunitaria a IgE.

Gli eosinofili *fagocitano* batteri, virus e sostanze particolate con efficienza un po' minore dei neutrofili. Durante la fagocitosi presentano le stesse modificazioni metaboliche descritte per i neutrofili. In questa situazione presentano anche un'attività di *esocitosi* sia nel fagosoma, sia all'esterno.

Le funzioni attribuite agli eosinofili nelle i. sono le seguenti:

1) fagocitosi di batteri, virus e immunocomplessi, con attività battericida e digestiva; 2) azione detossificante dovuta all'alto contenuto di perossidasi; 3) funzione inibitrice dei mediatori attraverso vari meccanismi: a) mediante esocitosi di arilsulfatasi e di istaminasi che inattivano la SRS-A (*Slow Reacting Substance of Anaphylaxis*; v. ANAFILASSI) e l'istamina; b) mediante produzione di inibitori (probabilmente composti del sistema prostaglandinico) del rilascio di istamina dai mastociti.

Da tutto ciò si può ricavare il concetto che gli eosinofili, oltre ad esercitare funzioni difensive analoghe a quelle dei neutrofili, tramite fagocitosi e attività battericida, hanno un'attività di regolazione del processo infiammatorio, soprattutto di quello indotto da meccanismi coinvolgenti anticorpi IgE, attenuando l'azione e la produzione di mediatori.

Granulociti basofili

Rappresentano una piccolissima quota dei leucociti circolanti (0,5-1%). Poco si sa sulla produzione midollare, sulla distribuzione, sulla durata della loro vita. Sono caratterizzati dalla presenza nel citoplasma di grosse granulazioni che presentano affinità per i coloranti basici e metacromasia e contengono eparina, ac. ialuronico, istamina. Sono molto simili come struttura ai mastociti dei tessuti, da cui differiscono perché questi contengono nei granuli anche enzimi idrolitici e perossidasi; anche come funzioni presentano analogie con i mastociti.

La funzione principale dipende dalla proprietà di legare in superficie anticorpi omocitotropici (IgE) e di secernere all'esterno, con un meccanismo simile a quello dei mastociti, il contenuto delle granulazioni in risposta alla reazione allergene-IgE e a molti altri stimoli (proteine cationiche, fattori complementari, anafilotosine, enzimi proteolitici, stimoli termici), con liberazione di amine vasoattive e di eparina. La loro funzione è principalmente in rapporto a fenomeni infiammatori dipendenti da ipersensibilità anafilattica e, in certe condizioni, anche da ipersensibilità ritardata. Si riscontrano infatti in flogosi sperimentali e spontanee (fenomeno di Jones-Mote, dermatiti da contatto, ipersensibilità a virus, fotosensibilità) e dipendono dalla produzione di mediatori specifici da parte dei linfociti timodipendenti.

Monociti

Rappresentano il 3-7% dei leucociti circolanti. Sono cellule di 16-18 μ di diametro che alle colorazioni convenzionali mostrano un nucleo reniforme con cromatina finemente dispersa, citoplasma grigio-azzurro e un piccolo numero di granulazioni azzurre. Al microscopio elettronico sono evidenti uno o due nucleoli e la cromatina nucleare addensata in periferia, un reticolo endoplasmatico rugoso consistente in piatte cisterne prive di materiale elettrondenso, pochi ribosomi liberi, un certo numero di mitocondri, un ben sviluppato apparato di Golgi con centriolo, vescicole di pinocitosi e, con appropriati trattamenti di fissazione, microtubuli e microfilamenti. Ben netto appare inoltre il corredo di granulazioni, le quali sono di due tipi (Nichols e Bainton), uno perossidasi-positivo (60%) e uno perossidasi-negativo (40%). I granuli perossidasi-positivi sono formati durante la maturazione nel midollo allo stadio di promonociti e risultano contenere, oltre alla perossidasi, altri enzimi idrolitici di tipo lisosomale (idrolasi acide, proteasi neutre, lisozima, etc.), per cui sono identificabili come lisosomi primari. La loro formazione cessa allo stadio di monocita maturo nel sangue e nel midollo, quando si forma la seconda popolazione di granuli. Di questi è ancora ignoto sia il contenuto sia il meccanismo di formazione.

I monociti si formano nel midollo da una cellula staminale attraverso 3-4 divisioni. Dato che il tempo di generazione medio è di ca. 22 h, il tempo globale di formazione dalla cellula staminale è dell'ordine di 2-3 giorni (Whitelaw). Il numero totale di monociti prodotti e messi in circolo in un giorno in un uomo di 70 kg è di ca. 1 miliardo (Whitelaw). Essi rimangono in circolo per un certo numero di ore e poi migrano nei vari tessuti dove maturano e si differenziano ulteriormente dando origine ai macrofagi. Il rapporto numerico macrofagi dei tessuti/monociti del sangue è di 25:1.

Il monocita pertanto non è una cellula terminale, ma quando è nel sangue rappresenta una fase intermedia di quel sistema cellulare denominato M.P.S. (*Mononuclear Phagocyte System*), già descritto nella voce FAGOCITOSI, alla quale si rinvia anche per i rapporti tra i monociti e i macrofagi dei tessuti.

Funzione dei monociti (Tab. VII). - Esamineremo più avanti la funzione complessiva del sistema macrofagico mononucleato; ci limitiamo per ora a considerare i monociti del sangue e le funzioni che esercitano come tali nel focolaio infiammatorio. I monociti sono dotati sulla superficie di recettori immunologici per il complemento e per gli anticorpi. Rispondono alla chemiotassi, soprattutto a fattori specifici. Fagocitano batteri, virus e altro materiale corpuscolato, con un'efficienza minore di quella

TAB. VII. FUNZIONI DEI MONOCITI



dei neutrofili, li uccidono e digeriscono. Presentano modificazioni metaboliche, sia durante la fagocitosi che in altre circostanze, analoghe a quelle dei neutrofili. In queste situazioni hanno anche un'attiva esocitosi. Possono, come i neutrofili e i linfociti, uccidere batteri e cellule estranee indipendentemente dalla fagocitosi ma tramite l'adesione mediata da anticorpi (*antibody mediated cytotoxicity*).

In sostanza i monociti, appena arrivati dal sangue, esercitano tutte le funzioni difensive dei neutrofili, con efficienza però piuttosto modesta. La loro funzione diventa molto più attiva e complessa in seguito a maturazione a macrofagi, processo a cui vanno incontro qualora perduri l'i.

Linfociti

Rappresentano il 20-40% dei leucociti del sangue, e sono distinguibili in piccoli (8-10 μ) e grandi (12-15 μ). I linfociti del sangue rappresentano una popolazione molto più eterogenea di quanto appaia dalla distinzione morfologica in piccoli, medi e grandi. Questa eterogeneità riguarda non solo l'esistenza di stadi più o meno avanzati di differenziazione, ma soprattutto la sede di origine, i controlli della divisione e differenziazione, l'assunzione di competenze, la preferenzialità di localizzazione periferica, la durata di vita, la ricircolazione, le funzioni (tab. VIII). Questo argomento è trattato nelle voci IMMUNITÀ e LINFOCITI. In questa sede sarà presa in considerazione solamente la funzione dei linfociti nell'i.

I linfociti si ritrovano nel focolaio infiammatorio, dove migrano in gran parte dal sangue durante gli stadi tardivi di un'i. acuta e nella flogosi cronica, nella quale rappresentano una consistente aliquota delle cellule infiammatorie. Le funzioni che i linfociti esercitano dopo migrazione in un focolaio infiammatorio dipendono dal tempo di residenza nel focolaio stesso e dalla classe o sottoclasse alla quale appartengono. Per quanto riguarda questo punto non disponiamo di informazioni su un'eventuale differenza e velocità di migrazione delle varie subpopolazioni in differenti stadi e in rapporto a differenti stimoli infiammatori. Nonostante ciò possiamo dire che

le funzioni che i linfociti svolgono nel focolaio infiammatorio sono di natura immunitaria e riguardano sia la fase di induzione che la fase effettrice della risposta (v. IMMUNITÀ).

Nel focolaio infiammatorio possono realizzarsi le interazioni tra linfociti B e T vergini con eventuali antigeni, direttamente o con la cooperazione di altri linfociti o di macrofagi, e iniziare così i fenomeni di blastizzazione e generazione di cellule B o T attivate. Se migrano nel focolaio i linfociti memorizzati o sensibilizzati, la reazione con l'antigene provoca blastizzazione e trasformazione in plasmacellule o in linfociti produttori di linfocchine. In questi casi nella sede dell'i. la presenza di linfociti comporta la realizzazione di un importante meccanismo difensivo mediato da anticorpi e da linfociti T con i loro prodotti. Gli anticorpi aumentano la difesa agendo direttamente su tossine, su virus, o indirettamente col meccanismo citolitico del complemento e attivando la fagocitosi mediante opsonizzazione; gli immunocomplessi attivano il complemento generando fattori chemiotattici o proinfiammatori col risultato di un'amplificazione dell'essudazione e della migrazione cellulare; i linfociti T producono linfocchine con cui amplificano la risposta infiammatoria, attivano i fagociti, reclutano altre cellule. Altri linfociti T possono esercitare azioni citotossiche o citostatiche e altri ancora modulare l'intervento di tutte le classi di linfociti.

Ovviamente questi fenomeni sono tanto più intensi quanto più è lungo il tempo di residenza del linfocita nella sede infiammatoria e consistente la presenza e l'immunogenicità di eventuali antigeni. Pertanto in un'i. acuta, che si risolve cioè entro un paio di giorni, potranno agire solo linfociti già sensibilizzati (fase effettrice dell'immunità), mentre la maggior parte degli eventi della fase di induzione dell'immunità non avranno il tempo di realizzarsi.

In ogni caso è da considerare la funzione dei linfociti residenti nei linfonodi tributari e di quelli che dal focolaio infiammatorio rientrano nei linfatici. Materiali antigenici dal sito infiammatorio vengono drenati ai linfonodi e in queste sedi si realizzeranno tutti gli eventi

TAB. VIII. CARATTERISTICHE DEI LINFOCITI UMANI

	B	T
Cellula progenitrice	cellula staminale linfoide	cellula staminale linfoide
Luogo di maturazione	midollo osseo (sistema linfatico intestinale)	timo
Ricircolazione	no (o molto lenta)	sì
Durata di vita	la maggior parte corta, alcuni lunga	la maggior parte lunga (T ₂), alcuni corta (T ₁)
Localizzazione	centri germinativi e midollare dei linfonodi, follicoli della milza	aree paracorticali dei linfonodi, manicotti periarte- riolari della milza, aree interfollicolari delle tonsille e placche di Peyer
Presenza nei tessuti (in per cento)		
sangue	15-30	70-85
dotto toracico	10	90
linfonodi	20	80
milza	35	65
midollo osseo	90-95	5-10
timo	5	95
tonsille	50	50
marcatori di membrana	antigeni B (HBLA)	antigeni T (HTLA)
recettori per emazie di montone (rosette spontanee)	no	sì
recettori per Fc di IgG	sì	solo alcuni (soppressori)
recettori per Fc di IgM	no	solo alcuni (<i>helpers</i>)
recettori per C3b, C3d	sì	no
recettori per antigeni	immunoglobuline in alta densità (ca. 100.000 per cellula); reazione positiva con anticorpi antimmunoglobuline fluore- scenti	scarso numero di immunoglobuline (ca. 100 per cellula), insufficiente per dare reazione positiva con anticorpi fluorescenti; recettori per antigeni sono frammenti costituiti di parti variabili agganciate alla superficie tramite catene pesanti
<i>Blastizzazione con mitogeni</i>		
Fitoemagglutina (PHA) solubile	no	sì
Concanavalina A (ConA) solubile	no	sì
Fitolacca americana (PWM) solubile	sì	alcuni
Proteina A dello stafilococco aureo insolubile	sì	no

Funzioni

B	T
sintetizzano e secernono anticorpi memoria	non producono anticorpi mediano i fenomeni di immunità cellulare (ipersensibilità ritardata, rigetto trapianti, rigetto tumori, malattie infettive tipo tbc); effetto <i>killer</i> , indipendente da anticorpi, di cellule tumorali, trapianti, cellule infettate da virus; effetto facilitante (<i>helper</i>) la risposta dei linfociti B e dei <i>killers</i> ; effetto sopprimente (<i>suppressor</i>), cioè controllo negativo della risposta umorale e cel- lulare memoria

della fase afferente e della fase efferente della risposta immunitaria, che a sua volta potrà influenzare l'andamento del processo infiammatorio.

Piastrine

La partecipazione delle piastrine alla reazione infiammatoria può avvenire con due meccanismi, immunologico e non immunologico. Il primo meccanismo si verifica in due circostanze: 1) se nel focolaio infiammatorio si formano immunocomplessi, si può stabilire un'aderenza tra piastrine e anticorpo dell'immunocomplesso, seguita dal rilascio dalle piastrine di serotonina, di ADP e di altri fattori con successiva aggregazione piastrinica; 2) se nel focolaio infiammatorio avviene una reazione tra basofili sensibilizzati da reagine e antigene, dai basofili si libera, oltre all'istamina, un fattore (PAF = *Platelets Activating Factor*) che stimola l'aggregazione piastrinica e il rilascio dalle piastrine di serotonina e di altre sostanze.

Il meccanismo non immunologico di partecipazione delle piastrine è più frequente, dipende dall'entità e dall'estensione delle lesioni endoteliali e consiste in adesione alla zona lesa, aggregazione e liberazione di serotonina e di altri fattori.

Le conseguenze di questi fenomeni sono formazione di microtrombi con ostacolo al circolo (iperemia passiva e stasi) e produzione di mediatori (serotonina, composti prostaglandinici) che amplificano gli eventi vascolo-essudativi dell'i.

Efficienza dei meccanismi difensivi che condizionano l'evoluzione del processo infiammatorio

Come già visto, nel focolaio infiammatorio si realizzano le condizioni più favorevoli per un'efficace difesa contro l'agente etiologico (virus, batteri, tossine, etc.) e contro i danni da esso prodotti, tramite i meccanismi umorali e cellulari, specifici e aspecifici.

L'*attività citocida* (battericida, virocidica, citocida) è svolta dalle cellule dell'essudato con i meccanismi schematizzati nella tab. IX ■ da sostanze solubili presenti

TAB. IX. ATTIVITÀ CITOCIDA DELLE CELLULE INFIAMMATORIE

1. Associata a fagocitosi (facilitata o non da meccanismi immunitari):
 - a) nel fagosoma:
 - ossigenodipendente mediata da perossidasi: H_2O_2 , alogeni (cloro);
 - non mediata da perossidasi ma per effetto diretto di H_2O_2 , superossido anione, radicale idrossile, *singlet oxygen*, ascorbato- H_2O_2 , metalli
 - ossigenoindipendente: pH acido; scarico nel fagosoma di fattori battericidi quali lisozima, enzimi lisosomali, lattoferrina, proteine cationiche
 - b) nell'ambiente extracellulare l'attività è dovuta ai prodotti del metabolismo ossidativo (attività diretta o mediata da perossidasi) e ai fattori scaricati per escocitosi da cellule fagocitanti o attivate da altri fattori
2. Indipendente da fagocitosi:
 - citotossicità mediata da anticorpi (linfociti K, granulociti, monociti);
 - citotossicità da linfociti *killer* (KT)

TAB. X. ATTIVITÀ ANTITOSSICA E CITOCIDA DI FATTORI PRESENTI NELL'ESSUDATO

1. Anticorpi neutralizzanti tossine
2. Anticorpi + complemento (opsonizzazione, lisi)
3. Fattori complementari attivati indipendentemente da anticorpi (opsonizzazione, lisi)
4. pH acido
5. Enzimi e fattori rilasciati da cellule infiammatorie, dalle cellule del tessuto, o attivati da precursori plasmatici

nell'essudato con i meccanismi schematizzati nella tab. X.

L'andamento e l'evoluzione del processo infiammatorio dipendono essenzialmente dall'efficienza di questi meccanismi. Tutte le condizioni genetiche e acquisite che riguardano: a) una modificazione in difetto o in eccesso della risposta immunitaria; b) una modificazione dei fattori aspecifici della difesa; c) un'alterazione della funzione delle cellule infiammatorie, si ripercuoteranno sull'efficacia dell'i. e sull'evoluzione del processo.

Alterazioni funzionali dei leucociti

Comprendono svariate situazioni genetiche e acquisite, primitive o secondarie ad altri processi morbosi (tab. XI). Riguardano anomalie della differenziazione (leucemie), modificazioni della produzione (neutropenie), difetti funzionali dipendenti da modificazione di fattori di controllo ■ di potenziamento (difetti di opsonizzazione, difetti di formazione di fattori chemiotattici, presenza di inibitori della chemiotassi) o alterazioni cellulari vere e proprie. Tra queste ultime sono da ricordare i difetti dell'attività battericida. Accanto a forme transitorie non ancora inquadrabili patogeneticamente (neonato, mongolismo, malnutrizione, deficit di ferro, etc.), esistono delle sindromi genetiche abbastanza chiare caratterizzate da ricorrenti processi infiammatori infettivi, talora tendenti alla cronicizzazione. Le più note sono: 1) la sindrome di Chediak-Higashi consistente in modificazioni dei lisosomi (lisosomi giganti) con difettosa secrezione nel fagosoma; 2) la malattia granulomatosa cronica o maligna (CGD), il cui difetto consiste nell'assenza di stimolazione metabolica durante la fagocitosi per mancata attivazione della NADPH-ossidasi, e quindi in un difetto di formazione di importanti fattori battericidi quali l' H_2O_2 , il superossido anione (O_2^-) e il radicale idrossile; 3) la deficienza grave di glicoso-6-fosfato deidrogenasi, con

TAB. XI. ALTERAZIONE DELLE FUNZIONI DEI LEUCOCITI

1. Alterazione della differenziazione
2. Neutropenie
3. Difetti dell'adesione
4. Difetti della chemiotassi:
 - cellulari veri e propri;
 - della formazione di fattori chemiotattici;
 - presenza di inibitori della chemiotassi
5. Difetti della fagocitosi:
 - di fattori umorali;
 - cellulari veri e propri
6. Difetti dell'attività battericida:
 - di escocitosi (Chediak-Higashi);
 - del metabolismo ossidativo (CGD, G-6-P-DH);
 - di mieloperoxidasi;
 - eterogenei

manca stimolazione del catabolismo glicidico attraverso la via dei pentosi e conseguente difettoso rifornimento di NADPH, il substrato per la NADPH-ossidasi; 4) la deficienza di mieloperossidasi, cioè dell'enzima che utilizza l'H₂O₂ come fattore battericida.

PROCESSI DEGENERATIVI CHE SI VERIFICANO NEL FOCOLAIO INFIAMMATORIO

Nella sede di un processo infiammatorio è frequente ritrovare fenomeni degenerativi di vario tipo e intensità a carico del parenchima, del connettivo, delle pareti vasali e anche delle cellule infiammatorie. È questa una delle conseguenze negative dell'i. dalle quali dipendono gran parte degli effetti clinici. I meccanismi responsabili dei danni locali sono molteplici.

1) Anzitutto, tali meccanismi sono in rapporto diretto con la causa che ha scatenato l'i. (calore, radiazioni, sostanze tossiche, tossine batteriche). Si tratta di danni diretti talora aspecifici, altre volte specifici, come nel caso di tossine dotate di una precisa azione biochimica (tossina difterica, tossine degli stafilococchi, degli streptococchi, dei clostridi, etc.) o di infezioni virali con effetto citopatico a carico della cellula nella quale il virus è ospite obbligato. In molte i. acute ad etiologia batterica i fenomeni degenerativi e necrotici assumono aspetti caratteristici.

2) La presenza dell'essudato crea condizioni non idonee al normale svolgimento dei processi metabolici del tessuto. Il pH acido, l'iperosmolarità, l'anormalità della composizione ionica, le alterazioni del connettivo e delle sue funzioni di filtro modificano qualitativamente e quantitativamente gli scambi gassosi e nutritivi tra sangue e tessuti e tra compartimenti intra- ed extracellulari, con conseguenti alterazioni dapprima metaboliche e poi strutturali (degenerazioni delle cellule del tessuto).

3) L'ipossia è un altro fattore importante soprattutto negli stadi avanzati, dell'iperemia passiva e della stasi, in coincidenza con lo stabilirsi di fenomeni trombotici.

4) L'azione distruttiva sul connettivo e sulle cellule del tessuto da parte di enzimi lisosomali e non lisosomali (collagenasi, elastasi, proteasi acide, glicosaminidasi, fosfatasi acide, fosfolipasi, etc.) liberati dalle cellule infiammatorie o dal tessuto stesso. A questi vanno aggiunti i prodotti del metabolismo ossidativo dei leucociti, che sono altamente reattivi come ossidanti e riducenti e interagiscono con proteine, lipidi (lipoperossidazione a livello delle membrane), acidi nucleici, con l'ac. ialuronico, con composti tiolici, etc.

5) Azione di enzimi proteolitici attivati da precursori plasmatici.

6) Sostanze tossiche appartenenti alla categoria delle linfocine prodotte dai linfociti.

I processi degenerativi possono portare alla necrosi. La necrosi può essere circoscritta, come nell'ascesso, o progredire interessando altro tessuto, o aprirsi all'esterno o in una cavità preformata (fistolizzazione).

ASPETTI DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA ACUTA

L'andamento di un processo infiammatorio dipende da molti fattori. Tra i più significativi sono da considerare i seguenti.

1) Il tipo, l'intensità di azione e la durata della causa. Se si tratta di batteri o altri organismi infettanti sono importanti la carica batterica, la virulenza, la tossigenicità, la selezione di mutanti, l'antibioticoresistenza, la

resistenza all'attività battericida, l'antigenicità. Se si tratta di cause non viventi sono importanti la reattività chimica, la digeribilità e quindi l'eliminabilità, lo stato corpuscolato, la solubilità, il tipo e la dose di radiazione, etc.

2) L'organo e il distretto interessati (vascolarizzazione, mobilità, comunicazione con l'esterno, importanza funzionale, tessuto a cellule labili, stabili o perenni).

3) La reattività del soggetto, a sua volta in rapporto all'età, al sesso, alla razza, alla situazione genetica, soprattutto in ordine alla reattività immunologica (stati di immunodeficienza, stati di ipersensibilità, tendenza a fenomeni autoimmunitari, anergia, preesistenza di uno stato immunitario, rapidità della risposta immunitaria), allo stato di nutrizione (iponutrizione, disnutrizione), alla presenza di altri processi morbosi in atto o latenti (tumori, leucemie, diabete mellito, insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, insufficienza renale, endocrinopatie, emopatie, coagulopatie, difetti funzionali dei leucociti, difetti dei meccanismi di difesa aspecifici a livello dei fattori complementari o dei sistemi di controllo della formazione di mediatori plasmatici), all'equilibrio neurovegetativo, ai trattamenti terapeutici (antinfiammatori, anestesie, antiblastici, irradiazioni, immunosoppressori, vaccinazioni, sieroterapia).

4) Il sovrapporsi di altri agenti etiologici (infezioni secondarie).

5) L'intensità e l'estensione dei processi degenerativi e necrotici che s'instaurano nel focolaio infiammatorio.

6) Il tipo di essudato, ricco o meno di cellule, liquido o solido (fibrinoso), e la sua localizzazione (interstiziale, in cavità preformate o neoformate, su superfici comunicanti con l'esterno o direttamente esposte all'esterno).

7) I rapporti nei quali si sono espressi i fenomeni vascolari, essudativi, migratori (per es., prevalenza dei fenomeni iperemici, intensa essudazione e scarsa migrazione cellulare e viceversa).

Aspetti. — Una volta innescata la risposta infiammatoria, i fenomeni vascolari, essudativi e migratori possono evolvere singolarmente o combinati tra loro con modalità e intensità variabili, per cui il processo complessivamente viene ad assumere aspetti clinici e anatomicopatologici diversi. Tutto ciò è in rapporto fondamentalmente alla causa, alla sua intensità di azione e alla reattività del tessuto. In base all'intensità delle reazioni, al tipo di essudato, alla presenza di fenomeni degenerativi, le i. acute vengono distinte in eritematose, sierose, fibrinose, purulente, catarrali o desquamative, emorragiche, necrotizzanti, siero-fibrinose, mucopurulente, fibrinoso-necrotiche, etc.

EVOLUZIONE DELL'INFIAMMAZIONE ACUTA

Le possibili evoluzioni di un'i. acuta sono la guarigione, la persistenza con i caratteri della flogosi acuta, cioè vascolo-essudativa, la cronicizzazione (tab. XII).

Guarigione

La completa risoluzione del processo si verifica quando l'agente etiologico viene completamente eliminato per azione dei fattori difensivi o quando, per la natura stessa dell'agente, la sua azione è di breve durata. La guarigione può avvenire con completa *restitutio ad integrum* o con fenomeni riparativi (organizzazione, rigenerazione).

1. *Risoluzione completa con restitutio ad integrum.* — Questa evoluzione si ha quando la causa ha agito con modesta intensità e la risposta infiammatoria è stata so-

TAB. XII. EVOLUZIONE DELLA FLOGOSI ACUTA

guarigione	con <i>restitutio ad integrum</i> ;
	con organizzazione dell'essudato;
	con riparazione (organizzazione o rigenerazione) del tessuto necrotico.
permanenza	con caratteri di flogosi acuta con o senza suppurazione;
	con caratteri di flogosi cronica.

stanzialmente a carattere vascolare e vascolo-essudativo con danni cellulari relativamente lievi e reversibili. Cessato lo stimolo, le reazioni di produzione si attenuano e prevalgono le reazioni di degradazione o di inibizione dei mediatori. La migrazione di leucociti si arresta; il calibro dei vasi, il flusso sanguigno e la permeabilità tornano normali. La parte liquida dell'essudato viene drenata dal sistema linfatico, le cellule infiammatorie scompaiono attraverso i linfatici e muoiono con disintegrazione sul posto e i residui cellulari vengono autodigeriti o fagocitati e asportati. Il tessuto colpito torna perfettamente normale e non residuano conseguenze di nessun genere.

2. *Risoluzione con organizzazione.* — Qualora la causa abbia agito con una certa intensità e si siano verificati estesi processi di necrosi, e quando l'i. abbia colpito organi composti di cellule incapaci di rigenerarsi, lo spegnimento del processo attivo, cioè la cessazione dei

fenomeni vascolo-essudativi e migratori, è seguito da fenomeni riparativi a carico del tessuto connettivo. La sostituzione di perdite del tessuto da parte del connettivo è indicata col termine *organizzazione*. Essa è preceduta da una fase demolitrice, cioè da una degradazione e digestione completa del materiale necrotico ad opera dei fagociti (in genere macrofagi), da neoformazione di vasi, da migrazione e proliferazione di fibroblasti (v. GRANULAZIONE, TESSUTO DI).

Guarigione con organizzazione si può avere anche in assenza di fenomeni necrotici. È il caso di una flogosi fibrinosa di notevole entità, quando siano insufficienti le reazioni di demolizione ad opera di enzimi proteolitici. In questi casi la guarigione avviene con sostituzione della massa solida di essudato fibrinoso con tessuto connettivo. Questa evoluzione si verifica con una certa frequenza nelle i. delle sierose (pleura, pericardio, peritoneo), ed è causa delle cosiddette aderenze fibrose riscontrabili in tali sedi.

Persistenza con i caratteri della flogosi acuta

Qualora la causa non venga eliminata il processo può permanere mantenendo i caratteri di angioflogosi. Persistono i fenomeni di iperemia, l'essudazione plasmatica e la migrazione, che tende ad essere prevalentemente a carico di cellule mononucleate. Se la causa è blanda i processi degenerativi e necrotici possono non verificarsi o essere modesti e l'i. esprimersi solo con modici segni di iperemia, di essudazione e di migrazione. In alcuni casi si può avere un'abbondante e continua essudazione plasmatica, per cui l'i. sarà caratterizzata da un abbondante essudato liquido, come si verifica frequentemente nelle sierose. Questi processi potranno spegnersi in tempi più lunghi, ma in modo sostanzialmente analogo a quello

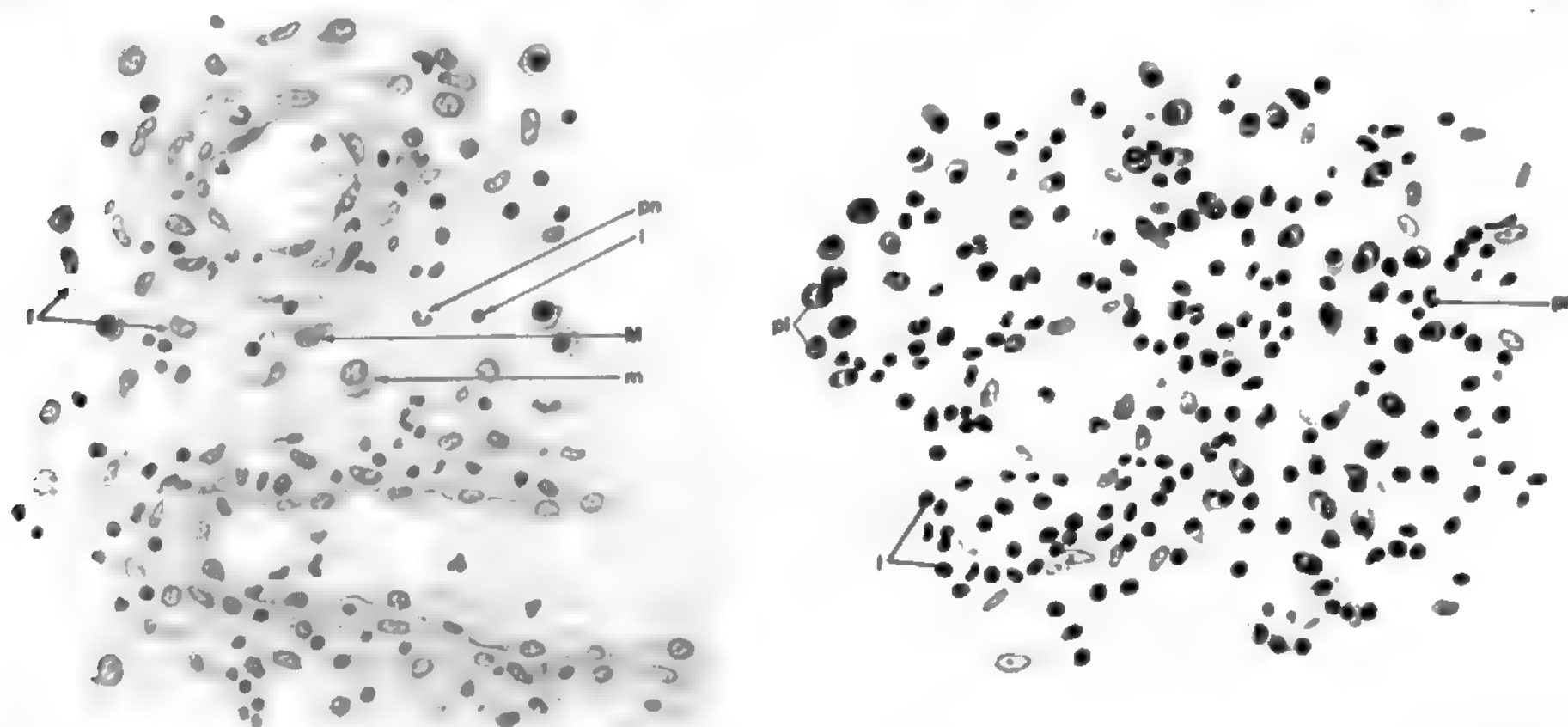


Fig. 4. Aspetti diversi di comune tessuto di granulazione. A sinistra: due ampi capillari di recente formazione, come mostra l'endotelio festonato ricco di cellule. Attorno ai capillari si addensa un connettivo avventiziale infiltrato di cellule di vario tipo (fibroblasti e loro derivati, linfociti [l], scarsi polinucleati [pn]). Le fibre di questo connettivo e di quello assai più rado tra i capillari sono — come si vede nei preparati *ad hoc* — di natura argento-fila. Nelle maglie del reticolo fibrillare intercapillare si vedono cellule macrofagiche libere (M) a margini sfrangiati (f). Alcuni di questi elementi sono di forma globosa e a limiti netti: sono macrofagi in riposo (m). Nel preparato a destra (a minore ingrandimento) i capillari hanno pareti quasi indistinguibili, il connettivo interstiziale reticolare è alquanto edematoso (aspetto lacunare) e gli elementi cellulari di infiltrazione sono quasi esclusivamente linfociti (l) e plasmociti (pl) a tipica struttura (nella fig. di sinistra i plasmociti hanno nucleo picnotico). Anche in questo preparato i polinucleati (pn) sono scarsi. (Da Vernoni).

sopradescritto, con una completa *restitutio ad integrum* o con modesti fenomeni riparativi connettivali.

Quando la causa permane a lungo perché costituita da una carica batterica notevole, o da agenti notevolmente virulenti e tossinogenici, o perché si sovrappone un'infezione secondaria particolarmente virulenta, fenomeni di angioflogosi di accentuata intensità permangono a lungo con i caratteri di flogosi purulenta (*suppurazione*). Tale condizione è esemplificata dall'infezione stafilococcica (il ben noto foruncolo).

Una regressione di questo tipo di flogosi non avverrà con *restitutio ad integrum* ma con fenomeni di riparazione connettivale e, se possibile, di rigenerazione del tessuto.

Evoluzione in flogosi cronica

Un altro tipo di evoluzione si verifica quando la causa permane e non è tale da mantenere intensi i processi vascolari, l'essudazione plasmatica e la migrazione di granulociti. Cambiano allora le caratteristiche dell'i., nel senso che essa evolverà con una prevalenza di fenomeni di proliferazione, di differenziazione o comunque di permanenza di cellule mononucleate. Questo processo di cronicizzazione in senso biologico oltre che cronologico assumerà poi aspetti differenti a seconda della causa.

FLOGOSI CRONICA

Un'i. che persiste per settimane o mesi viene comunemente definita *cronica*. Tuttavia se consideriamo i vari processi che caratterizzano la risposta infiammatoria e il loro susseguirsi nel tempo, troviamo che certe i. mantengono a lungo accentuati i fenomeni vascolari e essudativi e la migrazione dei granulociti caratteristici della risposta precoce e acuta (i. purulenta). In altri casi i fenomeni vascolo-essudativi mancano o sono torpidi fin dall'inizio e la risposta migratoria è prevalentemente a carico delle cellule mononucleate (ad es., reazione tubercolinica e molte i. ad etiologia virale). In altri casi ancora, a molta distanza dall'inizio del processo, la migrazione delle cellule mononucleate, caratteristica della fase tardiva, è accompagnata dal permanere dei fenomeni essudativi caratteristici della risposta precoce (ad es. certe flogosi delle sierose e delle mucose). Da tutto ciò si deduce che la cronicizzazione, intesa in senso temporale, comporta evoluzioni o combinazioni di eventi diversi.

È opportuno pertanto dare al termine cronicizzazione un significato più biologico, cioè basato sul tipo di fenomeni morfologici e biochimici che seguono la fase angioflogistica e che sono di tipo eminentemente cellulare (istogeno). In senso biologico per i. cronica si intende quel processo nel quale, per il persistere della causa e per il sovrapporsi di meccanismi patogenetici diversi, la reazione del tessuto cambia venendo a predominare la migrazione di cellule mononucleate dal sangue (seguita o meno da fenomeni proliferativi e di trasformazione), la partecipazione dei macrofagi del tessuto e la proliferazione di elementi connettivali. La tab. XIII schematizza le differenze tra un'i. biologicamente acuta e un'i. cronica.

Gli eventi essenziali dell'i. cronica riguardano i linfociti e i monociti, la loro funzione e le loro trasformazioni, le modificazioni iperplastiche e iperfunzionali degli elementi connettivali, fibroblasti e vasi. L'insieme di tutti i processi in cui intervengono queste cellule viene designato come *reazione istogena*. Il termine sta ad indicare

TAB. XIII. DIFFERENZE TRA INFIAMMAZIONE ACUTA E INFIAMMAZIONE CRONICA

Flogosi acuta	Flogosi cronica
prevalenza di fenomeni vascolo-essudativi	prevalente migrazione di linfociti e monociti;
prevalenza di granulociti	frequente presenza di fenomeni di trasformazione e di proliferazione di monociti, di macrofagi e di linfociti;
elevata produzione di mediatori vasoattivi e chemiotattici per i granulociti	proliferazione connettivale (fibroblasti e vasi);
	prevalenza di produzione di fattori chemiotattici per cellule mononucleate e di fattori di attivazione di monociti e linfociti;
	fenomeni vascolo-essudativi generalmente più modesti;
	assente o minore la produzione di mediatori vasoattivi o prevalenza della loro distruzione o inattivazione;
presenza di fenomeni regressivi; variabile	presenza di fenomeni regressivi; molto frequente;
durata: di solito breve; può permanere come tale; può risolversi o trasformarsi in cronica	durata: lunga; si risolve con fenomeni riparativi;
	deriva da una i. acuta o può essere cronica <i>ab initio</i>

l'esistenza di fenomeni di proliferazione e di trasformazione che danno origine a nuovo tessuto.

Questa reazione istogena va distinta nei due tipi nei quali si esprime. Uno riguarda le cellule mononucleate migrate dal sangue e i macrofagi dei tessuti (*reazione istogena in senso stretto*), l'altra riguarda i fibroblasti e i vasi (*reazione istogena riparativa*) e darà origine, nella sua espressione completa, a tessuto di granulazione.

Accanto alla reazione istogena possono essere presenti in grado variabile i fenomeni vascolari (iperemia), l'essudazione, gli eventi degenerativi e la necrosi. A seconda della presenza o meno di questi processi e della loro combinazione, e a seconda delle caratteristiche della reazione istogena, si hanno i. croniche di aspetto diverso.

Meccanismi di cronicizzazione

La causa principale della cronicizzazione è la *persistenza dell'agente etiologico* o di materiali da esso derivati. Ciò può avvenire per le caratteristiche dell'agente stesso o per inefficienza dei meccanismi di eliminazione.

Alla persistenza dell'agente etiologico si sovrappongono meccanismi di cronicizzazione di tipo immunitario, umorale e cellulare. Gli agenti infettanti che persistono come tali, o sostanze derivate dalla loro digestione, i materiali inerti indigeribili, le reazioni immunitarie primitive o secondariamente intervenute, mantengono attiva la migrazione di mononucleati, stimolano i processi di trasformazione delle cellule infiammatorie e la proliferazione del connettivo.

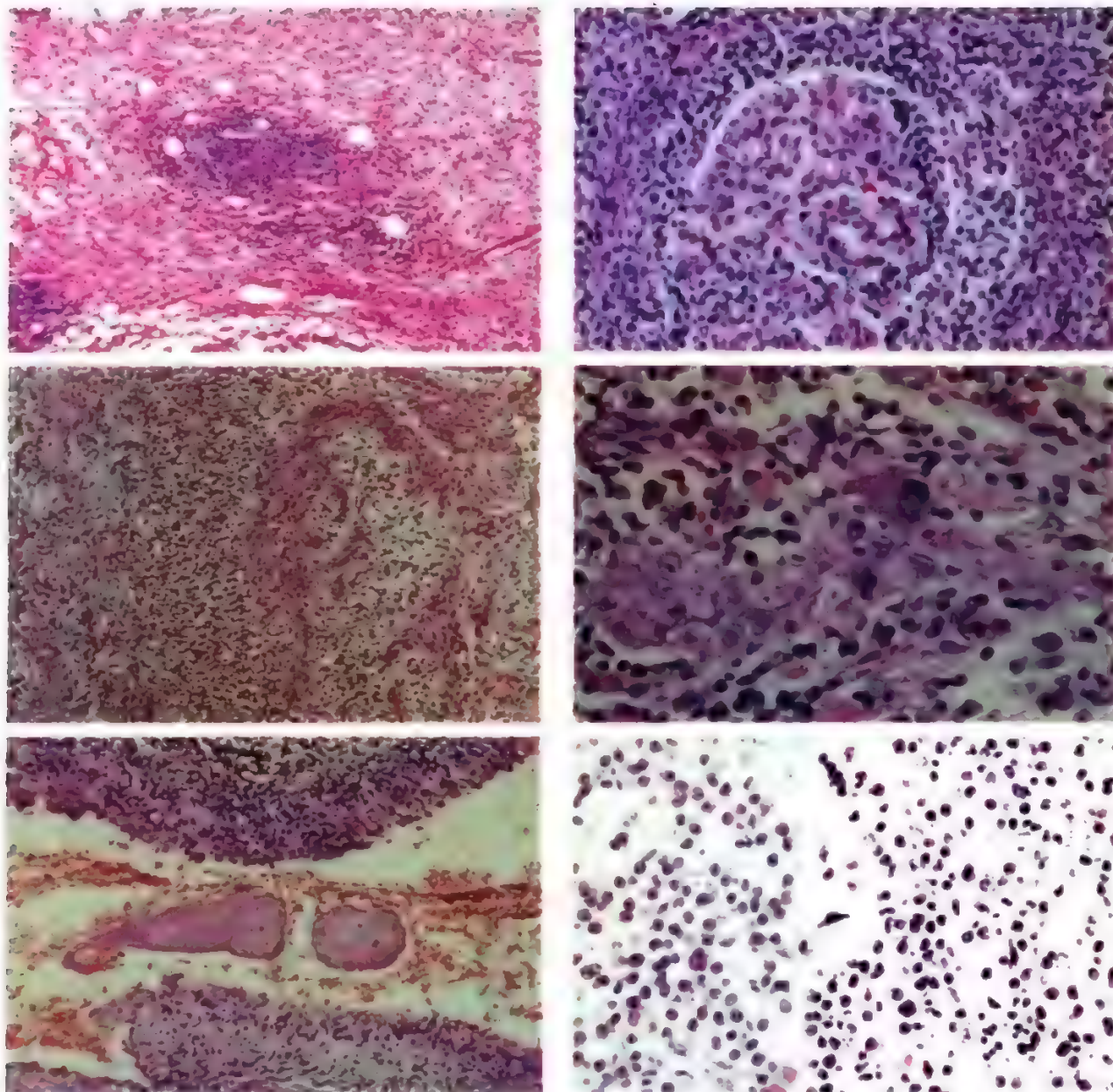


Fig. 5. *In alto, a sinistra*: infiltrati aspecifici (nel senso non granulomatoso) in un rene tubercolare. *In alto, a destra*: infiltrazione in parte granulocitaria, in parte di macrofagi e linfociti intorno e dentro la camera glomerulare in un rene colpito da affezione piogena a distanza dal campo qui fotografato: si tratta della infiltrazione flogistica cronicizzante postuma a quella acuta purulenta. *Al centro, a sinistra*: infiltrazione del derma di un labbro ulcerato. Si nota anche una proliferazione « irritativa » dell'epitelio sovrastante (piccoli zaffi epiteliali in una parte del campo microscopico). *Al centro, a destra*: stesso preparato della figura precedente a maggiore ingrandimento. *In basso, a sinistra*: artrite cronicizzata. Infiltrazione flogistica della membrana sinoviale. Presenza di masserelle di fibrina addensata e ialinizzata all'interno della cavità articolare. *In basso, a destra*: infiltrazione cronica diffusa della mucosa nasale, in un caso di rinoscleroma. Numerose cellule dello stato infiammatorio, dove però sono assai scarsi i polimorfonucleati; abbondanti invece i macrofagi, linfociti e plasmacellule. Sul margine compaiono due corpi ialini eosinofili di Russell, liberati da plasmacellule. Nel centro, e altrove, diverse cellule estremamente chiare con nucleo picnotico che rappresentano elementi macrofagici ripieni di materiale lipidico (disciolto nel preparato) onde il loro aspetto schiumoso. Di questi elementi ne compare uno molto grande al centro del campo. (Osservazioni Aloisi).

Reazioni istogene in senso stretto

La risposta di tipo cronico s'instaura in due circostanze. Può essere l'evoluzione di un'i. acuta (*i. cronica cronicizzata*) o può essere cronica fin dall'inizio (*i. cronica ab initio*), senza o con scarsa fase acuta. Nell'una e nell'altra circostanza il processo biologico dell'i. cronica s'ini-

zia nel momento in cui si accentua e diventa prevalente la presenza delle cellule mononucleate.

È stato chiaramente dimostrato, usando la marcatura delle cellule con timidina tritiata, che la maggior parte di queste cellule è di origine ematogena. Solo una modesta quota deriva da linfociti e da macrofagi (istiociti) presenti nel tessuto. La loro caratteristica è di non essere

cellule terminali, di realizzare molte funzioni e per lungo tempo, e di potersi trasformare in tipi funzionalmente più attivi.

Gli aspetti principali della reazione istogena in senso stretto sono due: il tipo *interstiziale diffuso* e il tipo *granulomatoso*. Tutti gli aspetti che si riscontrano in patologia sono varianti dell'uno o dell'altro.

Flogosi cronica interstiziale diffusa

Le cellule dell'infiltrato si dispongono in maniera diffusa nell'interstizio, talora con tendenza a formare manicotti perivascolari. Sono modesti o assenti i segni di trasformazione di monociti in macrofagi, mentre vi può essere trasformazione dei linfociti in blasti e in plasmacellule. Questo tipo, che viene indicato generalmente coi termini infiltrato parvicellulare o infiltrato linfo-monocitico, è molto frequente. Alcuni esempi sono le flogosi interstiziali da virus (epatite, poliomielite, morbillo, encefalite da arbovirus, polmonite interstiziale, etc.), da rickettsie, da micoplasmi, da reazioni di ipersensibilità ritardata (tubercolina e altre), le fasi iniziali delle flogosi che si associano a processi degenerativi (epatite da alcol e da agenti tossici), la lesione primaria della sifilide.

La flogosi interstiziale diffusa si presenta con molte varianti a seconda del tipo di cellule che prevale, della contemporanea presenza di eosinofili o di basofili, della intensità di altri fenomeni quali essudazione (assente o abbondante, sierosa e fibrinosa), necrosi cellulare, alterazioni regressive del connettivo acellulare (necrosi fibrinoide, modificazioni della sostanza fondamentale, alterazioni delle fibre collagene), proliferazione di connettivo con presenza di abbondante tessuto fibroso.

Flogosi granulomatoso

Questo tipo rappresenta la forma più caratteristica ma anche più complessa delle i. croniche. L'elemento caratterizzante e prevalente dell'i. granulomatoso è rappresentato dal granuloma, che è costituito da un ammasso organizzato di macrofagi. Elementi accessori, nel senso che si trovano anche nella flogosi cronica interstiziale diffusa, sono i linfociti e le cellule da essi derivate (blasti e plasmacellule), talora eosinofili e basofili. Attorno a questa reazione istogena si trovano fibroblasti e talora vasi neoformati (reazione connettivale).

Istogenesi del granuloma. - Il processo nasce come una forma infiltrativa diffusa, sostenuta in gran parte da una migrazione di linfociti e monociti dal sangue e in piccola parte dai macrofagi del tessuto. A questo punto la reazione può prendere due strade: rimanere come tale o dare origine ad un granuloma. Perché possa formarsi il granuloma debbono verificarsi le seguenti condizioni: a) deve persistere un elevato grado di migrazione di monociti; b) debbono essere presenti all'inizio o formarsi fattori che stimolano la maturazione dei monociti in macrofagi e la loro aggregazione; c) debbono essere presenti all'inizio o formarsi fattori che stimolano la proliferazione dei macrofagi.

La continua migrazione viene assicurata da una costante formazione di fattori chemiotattici specifici per i monociti, derivati dall'agente etiologico, dalla sua interazione con i precursori presenti nell'essudato, dalle stesse cellule migrate in precedenza, dalla produzione di linfocine. In alcuni granulomi la migrazione è molto elevata, in altri è più lenta e modesta.

La maturazione dei monociti è il processo essenziale del granuloma. Sotto l'azione di particolari stimoli, i monociti migrati nel focolaio infiammatorio e quelli

residenti normalmente nel tessuto vanno incontro alle seguenti modificazioni. Sul piano morfologico aumentano le dimensioni soprattutto per ingrandimento del citoplasma, si sviluppano l'apparato di Golgi e il reticolo endoplasmatico liscio e rugoso, si formano più mitocondri e soprattutto lisosomi primari e secondari. Il contorno della cellula si presenta più movimentato con emissione di pseudopodi di varie dimensioni e con formazione di vescicole.

Sul piano biochimico si hanno un aumento di RNA, di proteine, di enzimi respiratori, citoplasmatici e soprattutto lisosomali, un arricchimento delle glicoproteine di superficie, una maggiore stimolabilità metabolica.

In termini funzionali le modificazioni strutturali e biochimiche connesse al processo di maturazione si traducono in una maggiore capacità di adesione, in una più efficiente fagocitosi e pinocitosi, in una più elevata capacità battericida e digestiva. Per questa ragione la maturazione viene indicata anche col termine « attivazione ».

La maturazione impiega alcuni giorni e non interessa tutti i macrofagi in maniera uniforme (v. sotto).

Una volta maturati, i macrofagi vanno incontro a destini diversi. Possono morire in seguito a fagocitosi e ad intossicazione da parte dell'agente etiologico; possono migrare lontano dal sito infiammatorio, prevalentemente via linfatici, se lo stimolo cessa e la reazione si spegne; possono trasformarsi in altri macrofagi ad attività più specializzata (cellule epiteloidi) e fondersi dando origine a cellule giganti; possono essere immobilizzati e risiedere nel focolaio per lungo tempo; possono andare incontro a divisione, dando origine a piccole cellule, simili in dimensioni e morfologia ai medi e grandi linfociti, le quali, a loro volta, rimaturano in macrofagi, cooperando al mantenimento del granuloma.

Sulla base dell'entità e dei rapporti reciproci dei tre fenomeni fondamentali, migrazione, maturazione e proliferazione, si individuano due tipi di granulomi: ad alto e a basso turnover.

I granulomi ad alto turnover sono caratterizzati da un costante alto livello di immigrazione di monociti dal sangue e di proliferazione di macrofagi, che in questo caso sono prevalentemente a vita corta e a non elevato grado di maturazione (meno citoplasma, meno mitocondri, lisosomi e vacuoli). Questi granulomi ad alto turnover sono tipici delle infezioni da agenti ospiti intracellulari facoltativi (tbc, listeriosi, brucellosi, lebbra) e delle i. da sostanze particolarmente irritanti quali olio di paraffina, estratti lipidici del bacillo di Koch, silicio, materiali plastici, zirconio, berillio.

I granulomi a basso turnover sono caratterizzati da scarsi fenomeni di immigrazione e proliferazione e dalla prevalenza di macrofagi a vita lunga, dell'ordine di settimane e anche di mesi. Questi macrofagi sono più maturi, con citoplasma abbondante e più ricco di organuli, di vescicole di pinocitosi e di vacuoli di fagocitosi contenenti l'agente etiologico. Questi granulomi sono prodotti da agenti indigeribili (tipo carbone, carragenina, corpi estranei inerti) dotati di scarso potere irritante.

La tendenza naturale dei granulomi ad alto turnover è di trasformarsi nel tipo a basso turnover in seguito ad una selezione naturale dei macrofagi e all'eliminazione delle parti più tossiche e digeribili dell'agente etiologico.

I fattori che inducono la maturazione e attivazione dei macrofagi sono *aspecifici* e *immunologici*. Tra gli stimoli aspecifici si possono includere materiali fagocitabili e difficilmente degradabili, batteri ospiti intracellulari facoltativi, polisaccaridi, peptidoglicani, lipidi batterici, polianioni, policationi, lectine, endotossine.

Gli stimoli immunologici sono gli immunocomplessi e le linfocine attive su macrofagi. Gli immunocomplessi possono essere fattori di cronicizzazione e di attivazione

qualora si formino in eccesso di anticorpi e quindi siano insolubili, fagocitabili e difficilmente digeribili. Le linfocine sono prodotte dai linfociti T sotto lo stimolo antigenico ■ per l'eventuale presenza nel focolaio di fattori mitogeni.

Fattori che inducono la formazione di granulomi in vivo. - Sulla base di quanto si osserva nella patologia spontanea ■ nei modelli sperimentali, gli agenti che possono causare un'i. granulomatosi debbono rispondere ad alcune caratteristiche: a) anzitutto debbono essere persistenti, cioè difficilmente eliminabili e non degradabili; b) debbono creare condizioni di prevalente chemiotassi delle cellule mononucleate; c) è preferibile che siano in forma particolata; d) debbono contenere o produrre o stimolare la produzione di fattori aspecifici o immunologici, che inducano l'attivazione di macrofagi. Tra i più noti fattori aspecifici sono i lipidi (cere, glicolipidi) del bacillo di Koch. La reazione granulomatosi viene inoltre potenziata se alle precedenti caratteristiche si aggiunge la capacità di stimolare una risposta immunitaria cellulo-mediata.

Flogosi con aspetti granulomatosi nella patologia umana. - Flogosi granulomatosi (eventualmente complicate da presenza di altre cellule infiammatorie, necrosi, proliferazione connettivale, o fenomeni acuti) si trovano in molti casi di patologia umana. Alcuni esempi: infestazioni da macroparassiti (cisticerco della *Taenia solium*, cisti da echinococco, filarie, schistosomi); infezioni da protozoi (leishmanie, toxoplasmi), da miceti (*Madura* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*), da schizomiceti (micobatterio tubercolare, micobatterio della lebbra, brucelle, salmonelle, *Treponema pallidum*), da clamidie (linfogranuloma venereo, tracoma), da agenti ignoti (sarcoidosi, morbo di Crohn [enterite regionale]), da agenti non viventi (berillio, silicio, asbesto, zirconio); malattie immunologiche (reumatismo, artrite reumatoide, *lupus* eritematoso sistemico, poliarterite nodosa, granulomi dentari, stadio cronico dell'alveolite allergica da immunocomplessi o polmone del contadino, granulomatosi di Wegener).

Eterogeneità dei macrofagi nei granulomi. - Nell'ambito di un processo granulomatoso le cellule macrofagiche non appaiono uniformi nelle caratteristiche morfologiche e funzionali, esibendo ampie variazioni nella grandezza, nel rapporto nucleo-citoplasma, nel corredo lisosomale, nella regolarità o irregolarità del contorno cellulare. A questi aspetti polimorfi probabilmente corrispondono gradi diversi del processo di maturazione sul piano quantitativo e forse anche qualitativo. Le più evidenti espressioni di eterogeneità sono le cellule epitelioidi e le cellule giganti, che però non si trovano in tutti i granulomi.

1. Cellule epitelioidi. - Sono macrofagi di dimensioni piuttosto grandi che al microscopio ottico appaiono di forma poligonale allungata, con nucleo chiaro e citoplasma con zone eosinofile o diffusamente eosinofilo. Non si trovano isolate tra gli altri macrofagi ma a gruppi spesso circondanti la zona centrale. Si presentano tra loro strettamente aderenti, spesso a palizzata, quasi ad assumere una disposizione simile a quella delle cellule di un epitelio, da cui il termine epitelioidi. Al microscopio elettronico appaiono come cellule allungate e con superficie ricca di estroflessioni sottili e filiformi e di pseudopodi più grandi, che danno luogo ad una fitta interdigi-tazione con le cellule epitelioidi vicine. Il nucleo ovale presenta una rima di cromatina densa e il citoplasma appare più abbondante e più corredato da organuli rispetto ai comuni macrofagi. I lisosomi sono molto più

numerosi, l'apparato di Golgi più sviluppato, i mitocondri più numerosi e più grandi e più sviluppato anche il reticolo endoplasmatico. Il citoplasma è inoltre molto vacuolizzato ad indicare un'attiva pinocitosi. È frequente la presenza di microfilamenti talora isolati, ma più spesso in fasci che circondano il nucleo e il citocentro. Le cellule epitelioidi hanno una durata di vita di 1-4 settimane e mantengono la capacità di dividersi.

La trasformazione di monociti e macrofagi comuni in macrofagi epitelioidi è stata riprodotta sperimentalmente *in vitro* (Sutton e Weiss) e *in vivo* (Spector, Epstein). Nella patologia umana si trovano granulomi contenenti cellule epitelioidi nella tbc, nella lebbra, nella sarcoidosi, nella linfadenite da graffio di gatto, nei granulomi da brucelle, da zirconio e in molti altri casi.

Il significato della funzione delle cellule epitelioidi è molto discusso. Secondo un'opinione diffusa esse sono caratteristiche di granulomi sostenuti da meccanismi di immunità cellulo-mediata. In questi casi sarebbero una particolare forma di maturazione e di attivazione più accentuata, provocata da fattori linfocitari. Il fatto però che possano ottenersi trasformazioni in cellule epitelioidi *in vitro* e *in vivo* anche in assenza di immunità cellulare, indica che lo stato immunitario non è necessario per un'evoluzione epitelioidi.

Sulla base dell'attivissima pinocitosi, di un ricco corredo lisosomale e di una notevole attività secretoria, secondo Spector esse rappresenterebbero uno stadio di alta specializzazione nella digestione e nella detossificazione, mediante un'elevata assunzione di materiali tossici solubili con la pinocitosi e un'attiva secrezione nelle vescicole pinocitiche e all'esterno della cellula. Sarebbero quindi cellule nelle quali la maturazione ha portato ad una minore capacità fagocitaria, ma ad una specializzazione in senso pinocitario e secretorio.

2. Cellule giganti. - La presenza di cellule giganti nella tbc fu osservata per la prima volta da Rokitsky nel 1855 e descritta dettagliatamente da Langhans nel 1868. Si tratta di cellule di grandi dimensioni contenenti da pochi a qualche centinaio di nuclei, le quali si formano per fusione di più macrofagi. Esistono molti tipi di cellule giganti; i più comunemente rappresentati sono il tipo *corpo estraneo*, con nuclei sparsi casualmente in tutta la cellula e senza una disposizione ordinata e regolare delle altre substrutture cellulari, e il tipo *Langhans* nel quale i nuclei sono raggruppati alla periferia (a corona) o a un polo (a ferro di cavallo) e gli organuli (Golgi, centrioli, fibrille, microtubuli) disposti ordinatamente. Nella fusione si forma prima il tipo corpo estraneo; esso poi tende a trasformarsi in tipo Langhans in rapporto alla contrazione dei microtubuli, che spingono i nuclei alla periferia, o in certe zone, ■ i vari organuli ad assumere posizione più ordinata.

Funzionalmente le cellule giganti mantengono la capacità fagocitaria, pinocitaria, secretoria e battericida, sia pure in grado minore rispetto ai comuni macrofagi. È frequente trovare nel loro interno microrganismi singoli o a gruppi (ad es. bacilli di Koch). La durata di vita delle cellule giganti è breve.

Per le illustrazioni relative alle cellule epitelioidi e alle cellule giganti, v. le figure delle voci GRANULAZIONE, TESSUTO DI; GRANULOMA.

Rapporto tra immunità, formazione del granuloma e attività dei macrofagi. - La presenza di uno stato immunitario non è essenziale per lo sviluppo di un granuloma. Lo dimostrano tutti i casi (corpi estranei) in cui gli agenti etiologici non sono immunogeni. Tuttavia lo stato immunitario può essere importante per l'evoluzione granulomatosi.

1. Immunità cellulo-mediata. - La presenza di un'im-

munità cellulo-mediata può evocare lo sviluppo di un granuloma solo quando l'antigene viene presentato in forma corpuscolata e difficilmente eliminabile.

La maggior risposta granulomatosa d'individui o animali portatori di uno stato di immunità cellulo-mediata dipende dalla presenza di linfociti T e dalla produzione di linfocine, che stimolano la proliferazione e la maturazione di macrofagi e mantengono la chemiotassi delle cellule mononucleate.

Macrofagi isolati da lesioni granulomatoze indotte, o potenziate, da uno stato di immunità cellulo-mediata hanno dimostrato una più elevata capacità fagocitaria sia specifica che aspecifica, una maggior attività battericida e tumoricida, maggiore stimolabilità metabolica e attività secretoria. Anche morfologicamente essi mostrano note di maggior maturità (più ricco corredo di lisosomi e di enzimi) e maggiore mobilità della membrana plasmatica. La esaltata attività deriverebbe da un grado ulteriore di maturazione indotto da particolari linfocine (fattori blastizzanti per i macrofagi) e dall'arricchimento sulla superficie di dispositivi di riconoscimento specifici e molto efficienti, quali anticorpi citofili e fattori particolari come lo SMAF (*Specific Macrophage Arming Factor*; Alexander). Tra le linfocine è da ricordare il MIF (*Migration Inhibitory Factor*), al quale verrebbe attribuita la funzione di immobilizzare e di tenere aggregati i macrofagi nel granuloma.

I granulomi della patologia umana, nei quali sicuramente esiste uno stato di immunità cellulo-mediata, sono la tbc, la lebbra tubercoloide e altre infezioni da ospiti intracellulari facoltativi, la sarcoidosi, i granulomi da zirconio (presente nei deodoranti) e da berillio.

2. Immunità umorale. Anche l'immunità umorale può essere responsabile della formazione dei granulomi. Il meccanismo principale è la precipitazione di immunocomplessi indigeribili o perché l'antigene è costituito da materiale difficilmente degradabile (peptidoglicani, polisaccaridi polimerici) o perché formati in eccesso di anticorpi.

Esperimenti di Spector e Henson hanno dimostrato che in seguito all'iniezione sperimentale intradermica di immunocomplessi in eccesso di anticorpi o all'equivalenza, ad una fase di i. acuta segue un'i. granulomatosa con macrofagi, cellule epiteloidi, cellule giganti, linfociti.

Molte forme di patologia umana cronica da immunocomplessi si esprimono con reazioni granulomatoze.

Funzione della reazione istogena propriamente detta

L'ammasso delle cellule infiammatorie tipiche della flogosi cronica è da considerare come un nuovo tessuto nel quale si compiono complesse funzioni. Il granuloma in particolare costituisce una nuova struttura altamente organizzata anche sul piano istologico, che operativamente circonda l'agente nocivo e il danno da esso prodotto.

Nella sede della flogosi cronica, soprattutto granulomatosa, si realizzano una serie di funzioni positive molto più sofisticate e più efficienti di quelle che avvengono nel focolaio acuto. Tutto ciò dipende dalle azioni svolte dalle cellule della serie linfocitaria e dai macrofagi. In presenza di un agente non antigenico i fenomeni principali sono la fagocitosi, la digestione e la secrezione di enzimi e di altri fattori da parte dei macrofagi attraverso i quali l'agente può essere eliminato. Nel caso di agenti antigenici e se la risposta immunitaria, umorale o cellulo-mediata, è già in atto, i meccanismi difensivi sono notevolmente potenziati in quanto nella sede del focolaio infiammatorio si possono realizzare tutte le fasi effettrici dei due stati immunitari. In presenza di antigeni immunogeni nel focolaio infiammatorio possono svolgersi anche

fenomeni connessi con l'induzione della risposta immunitaria (umorale o cellulare), anche se la sede principale del montaggio della risposta immunitaria sono gli organi linfatici periferici, cioè linfonodi e milza.

Le funzioni che generalmente si attribuiscono ai macrofagi sono le seguenti: la fagocitosi, la pinocitosi, la capacità battericida e digestiva, la stimolabilità metabolica con produzione di composti tossici, e l'attività secretoria.

Quest'ultima funzione necessita di un breve cenno in quanto è connessa con: a) l'attività battericida; b) la digestione e i danni al tessuto; c) la funzione di altre cellule, in particolare linfociti e fibroblasti; d) i meccanismi difensivi aspecifici.

I macrofagi secernono i seguenti gruppi di sostanze: 1) enzimi; 2) fattori che interagiscono con i linfociti o con altre cellule; 3) sostanze tossiche; 4) complemento (C2, C4, C3); 5) interferone; 6) pirogeno.

Gli enzimi secreti sono tutti gli enzimi lisosomali (fosfatasi, β -glicuronidasi, glicosidasi, etc.), collagenasi ed elastasi, attivatore del plasminogeno e lisozima. Mentre la secrezione di tutti gli altri enzimi è indotta da stimoli particolari, come la fagocitosi, quella del lisozima è una funzione costante esercitata dai macrofagi indipendentemente dallo stato di attivazione. L'attività secretoria ha una funzione notevole: attività battericida e digestiva, azione sulle cellule del tessuto, digestione del collagene e della sostanza fondamentale, interazione con fattori polimolecolari solubili con produzione di mediatori chemiotattici e amplificanti la reazione infiammatoria (v. quanto detto a proposito dell'esocitosi).

Nel secondo gruppo sono da includere il fattore mitogeno per i linfociti B e T (LAF), un fattore che stimola i linfociti B a differenziarsi in plasmacellule, un fattore che regola l'attività dei linfociti soppressori e degli helpers, un fattore che stimola la maturazione dei linfociti T, sostanze ad effetto citostatico (timidina, adenosina, guanosina e sostanze tossiche non ben definite), un fattore chemiotattico per i linfociti T.

Quindi il focolaio infiammatorio cronico, e soprattutto granulomatoso, potenzia l'induzione della risposta immunitaria. Per la funzione dei macrofagi in relazione a tale risposta, v. IMMUNITÀ.

Fenomeni degenerativi della flogosi cronica

Nel focolaio infiammatorio cronico si trovano in molti casi processi di necrosi e altre alterazioni regressive a carico del parenchima, delle cellule infiammatorie e del connettivo.

L'intensità e gli aspetti della necrosi e di altri processi regressivi variano nelle diverse forme di i. cronica. La necrosi è quasi sempre presente, ed è l'evoluzione costante, delle reazioni istogene della tbc, della lebbra, della sifilide, dell'actinomicosi, del granuloma da graffio di gatto, del linfogranuloma venereo, della toxoplasmosi, della salmonellosi, mentre è assente nei granulomi della sarcoidosi e da corpi estranei inerti.

I meccanismi responsabili dei processi degenerativi e dell'evoluzione necrotica delle reazioni infiammatorie istogene sono molteplici. 1) Effetti tossici dell'agente etiologico. 2) Azione provocata da spasmi vascolari, da fenomeni trombotici, dalla presenza di essudato liquido o fibrinoso. 3) Secrezione da parte dei macrofagi di enzimi lisosomali e, in particolare, di proteasi, attive sul collagene e l'elastina, e di fosfolipasi. 4) Liberazione di prodotti derivati da attivazione del metabolismo respiratorio dei macrofagi (acqua ossigenata, radicali liberi). 5) Stato di ipersensibilità ritardata. C'è, per es.,

uno stretto parallelismo tra l'insorgenza di un'immunità cellulo-mediata e lo sviluppo della necrosi nel granuloma tubercolare. I meccanismi probabili sono: a) l'azione delle linfocine, alcune delle quali (linfotossina) tossiche per molte cellule; b) un'ipersecrezione da parte dei macrofagi attivati dalle linfocine; c) l'azione tossica dell'antigene su macrofagi specificamente attivati (Dannenberg).

I processi necrotici assumono talora aspetti particolari. Necrosi di tipo colliquativo, o prevalentemente di tipo colliquativo, si trova nei granulomi della sifilide, della lebbra, dell'actinomicosi, della tularemia, della morva, nel granuloma da graffio di gatto. Nel granuloma tubercolare la necrosi è di tipo coagulativo (caseosa).

Nella necrosi colliquativa sono molto attivi gli enzimi lisosomali liberati dalle cellule infiammatorie. Il meccanismo di formazione della necrosi di tipo caseoso non è ancora del tutto chiaro. La soluzione del problema sta nel capire le ragioni per cui, in questi casi, non funzionino gli enzimi lisosomali dei macrofagi. Tra le cause più probabili sono indicati il pH (6,7-8), superiore a quello che consente il funzionamento di enzimi lisosomali, e la presenza di inibitori quali acidi grassi, fosfolipidi derivati dal tessuto e dai bacilli di Koch. Secondo Dannenberg, la morte dei macrofagi e delle cellule epitelioidei sensibilizzate, prodotta dal contatto con la tubercolina, non è seguita da autolisi.

Un altro aspetto particolare dei processi degenerativi della flogosi cronica è quello che viene chiamato *necrosi fibrinoide*. S'intende con questo termine la presenza nel connettivo di alcune aree di materiale necrotico amorfo, omogeneo o finemente granulare, eosinofilo, PAS-positivo e metacromatico. Il nome deriva dal fatto che frequentemente esso ha le proprietà tintoriali della fibrina. La composizione del materiale è varia potendo contenere fibrina, proteine plasmatiche, anticorpi e complemento. Nella zona dove si trovano questi materiali ci sono un aumento e una modificazione qualitativa della sostanza fondamentale e rigonfiamento, frammentazione e lisi di fibre collagene, oltre a frammenti di cellule morte.

Questo tipo di fenomeno degenerativo si trova spesso nei focolai infiammatori cronici da immunocomplessi (glomerulonefriti, lupus eritematoso sistemico, poliarterite nodosa, reumatismo), da ipersensibilità cellulo-mediata (reazione tubercolinica, dermatiti da contatto) e in molti granulomi. È un aspetto che vengono ad assumere certi tipi di essudato in connessione con fenomeni degenerativi della sostanza fondamentale e del collagene.

È da sottolineare, tuttavia, che la necrosi fibrinoide non è esclusiva dei processi infiammatori, ma si può trovare anche in altre circostanze come nella parete delle piccole arterie e delle arteriole nell'ipertensione, nei vasi dei margini dell'ulcera gastrica, nei vasi della placenta, etc.

Reazione istogena connettivale

La reazione infiammatoria coinvolge anche una risposta iperplastica di altre cellule connettivali. In tutti i processi infiammatori che durano un certo tempo, alla periferia del focolaio si trovano fibroblasti e vasi neoformati. Si tratta della reazione istogena connettivale, che viene considerata la fase riparativa che chiude il processo infiammatorio (*flogosi produttiva riparativa*).

Il modello più comune, in cui si può chiaramente vedere questa fase riparativa connettivale, è la guarigione di una ferita. Sul piano pratico la situazione più facilmente analizzabile è quella di una ferita cutanea, che ricalca sostanzialmente quello che avviene in tutti gli altri casi in cui il tessuto connettivo ripara un tessuto

necrotico, sostituisce un trombo, una raccolta di sangue, un essudato fibrinoso, etc.

Appena formatasi una soluzione di continuità, intervengono i processi di emostasi (piastrine, fibrina) e una reazione infiammatoria acuta con iperemia, essudazione e migrazione di granulociti. La soluzione di continuità è all'inizio occupata da un essudato fibrinoso, da aggregati piastrinici, da sangue coagulato e da cellule infiammatorie. Successivamente compaiono linfociti, monociti e macrofagi. Queste cellule fagocitano e digeriscono materiali necrotici, frammenti di cellule, fibrina, compiendo un'opera di ripulitura e di digestione dei materiali del focolaio. In questa fase l'aspetto della reazione è quello di un'i. con abbondanti fenomeni essudativi e presenza di granulociti, linfociti, monociti e macrofagi. Successivamente s'iniziano i processi connettivali veri e propri consistenti in due eventi contemporanei, la vascolarizzazione e la proliferazione fibroblastica.

La vascolarizzazione parte dalle cellule endoteliali dei vasi circostanti che vanno in mitosi proliferando verso l'esterno e dando origine a gemmazioni che avanzano nella zona da riparare. Queste gemmazioni vengono successivamente canalizzate e si formano capillari a parete sottile e molto permeabile. I vasi capillari avanzano, si anastomizzano con altri vasi neoformati e si forma una rete vascolare molto fitta. A livello di questi vasi neoformati sono intensi i processi di essudazione e di migrazione di leucociti. Ad occhio nudo la zona di intensa neoformazione vasale si presenta arrossata, edematosa e a superficie irregolare. In tempi successivi molti vasi scompaiono, altri si differenziano in vasi a parete più strutturata con membrana basale e, eventualmente, cellule muscolari lisce. La proliferazione vascolare non riguarda solo vasi sanguigni ma anche i linfatici.

Il secondo evento, che è fondamentale per l'evoluzione riparativa, riguarda i fibroblasti. Quelle cellule migrano dal connettivo circostante verso il focolaio da riparare, proliferano e accentuano l'attività di sintesi della componente acellulare del connettivo, sostanza fondamentale e collagene. Esse appaiono di forma allungata o stellata, con citoplasma ricco di reticolo endoplasmatico, ribosomi e mitocondri e di fibrille contrattili simili a quelle delle cellule muscolari lisce (miofibroblasti; Gabbiani, 1971). Sul piano biochimico presentano le note di intensi processi di sintesi.

Il tessuto connettivo neoformato viene chiamato *tessuto di granulazione*. Per una trattazione dettagliata dell'argomento e per l'evoluzione del tessuto di granulazione, v. GRANULAZIONE, TESSUTO DI.

La proliferazione connettivale è in ogni caso l'evento finale che chiude il processo infiammatorio, ripara il tessuto in presenza di inadeguati fenomeni rigenerativi epiteliali, e sostituisce essudati che non vengono riassorbiti.

È opportuno a questo punto esaminare quali sono i rapporti tra le fasi precedenti e quella connettivale. Allo stato attuale, questo problema è impostato in termini biochimici. Seguendo il principio che una fase dell'i. condiziona l'evoluzione delle successive attraverso fenomeni di mediazione biochimica, umorale e cellulare, stanno emergendo alcuni dati molto importanti. L'istogenesi del connettivo è sostenuta da fenomeni di migrazione, di differenziazione (attivazione) e di proliferazione di fibroblasti e di vasi. Questi fenomeni sono indotti e regolati da fattori prodotti durante le fasi essudativa e istogena che precedono la fibroplasia. I dati attualmente disponibili riguardano fattori chemiotattici,

fattori attivi sui fibroblasti e fattori che promuovono l'angiogenesi.

Fattori chemiotattici per i fibroblasti sono prodotti dai linfociti sensibilizzati e dalla degradazione del collagene da parte di enzimi proteolitici (collagenasi; Postlethwaite, 1976, 1978).

Stimoli alla proliferazione e all'attivazione dei fibroblasti sono prostaglandine, fattori plasmatici, DNA o frammenti di DNA cellulare provenienti dai linfociti, la trombina (Chen e Buchanon, 1975), lipoproteine a bassa densità (Ross, 1974), enzimi proteolitici attivati nell'essudato e liberati da cellule (Burger, 1974), fattori rilasciati da piastrine (Ross, 1975) e da macrofagi (Leibovitch, 1976).

Fattori che stimolano la proliferazione degli endoteli vasali e l'angiogenesi sono stati individuati nella serie delle linfocine (Nashiooka e Katayama, 1978), in prodotti di secrezione dei macrofagi (Polverini, 1977), in estratti di neutrofili (Fromer e Klintworth, 1976).

Le reazioni connettivali hanno un'importanza rilevante per gli esiti dell'i. Possono rappresentare un fatto positivo quando circoscrivono o sostituiscono un tessuto necrotico. Quando organizzano un essudato fibrinoso possono avere un significato positivo nell'immediato, ma un effetto negativo a distanza sulla mobilità e sulla funzione di organi. Un effetto decisamente negativo è rappresentato da tutte quelle situazioni di fibrosi e di sclerosi che conseguono a processi infiammatori diffusi acuti e cronici e compromettono anche gravemente la funzione di organi importanti (fibrosi polmonare, sclerosi renale, miocardiosclerosi, fibrosi epatica, etc.).

Tipi di flogosi cronica

Sul piano morfologico i tipi nei quali può esprimersi l'i. dopo il superamento (o il prolungamento) della fase angioflogistica, dipendono dall'intensità dei processi essudativi che permangono, dalle caratteristiche della reazione istogena in senso stretto, dall'intensità dei processi regressivi e dalla reazione istogena connettivale.

È opportuno però sottolineare che una tipizzazione su base morfologica non è sempre facile perché nell'ambito di uno stesso processo ci può essere un aspetto in una zona e un altro in una zona vicina. In particolare in molti casi un focolaio di flogosi istogena è circondato da un alone dove sono presenti marcate note di angioflogosi.

Nell'ambito dei criteri su esposti l'evento che costituisce la base più opportuna per una classificazione di tipo morfologico è la reazione istogena propriamente detta. In questi termini distinguiamo due grandi categorie, *flogosi interstiziale diffusa* e *granulomatosa*. Gli altri eventi, essudazione, necrosi e fibroplasia, possono essere presenti in combinazione e con intensità diversa in ambedue i tipi e formano pertanto la base per un'ulteriore sottoclassificazione.

La prima si può distinguere nei seguenti tipi: 1) *interstiziale diffusa semplice*, caratterizzata da una modesta infiltrazione di linfociti e monociti, con o senza fenomeni di differenziazione cellulare. È il tipo che viene comunemente indicato come infiltrato parvicellulare o linfoide; 2) *interstiziale diffusa essudativa*, nella quale, all'infiltrazione cellulare qualitativamente simile alla precedente, si associa una più o meno abbondante essudazione. A seconda del tessuto colpito e della causa l'essudato potrà essere sieroso, mucoso, fibrinoso, sierofibrinoso, emorragico, catarrale; 3) *interstiziale diffusa necrotizzante*, caratterizzata dalla presenza di più o meno estesi processi degenerativi a carico delle cellule infiammatorie, del tessuto parenchimale o del connettivo. L'essudazione

può essere abbondante o modesta; 4) *interstiziale diffusa fibrosa*, nella quale sono accentuati i fenomeni di fibroplasia.

Le flogosi granulomatoze sono classificate in vario modo, cioè secondo criteri patogenetici, morfologici ed etiologici. Diamo alcuni esempi. I granulomi possono essere distinti in: 1) *puri* (senza necrosi) e *complessi* (con necrosi); 2) *maturi*, composti cioè di macrofagi maturi e cellule giganti, ed *epitelioidi*, contenenti cioè anche cellule epitelioidi; 3) *immunologici* e *non immunologici*, a seconda che esista o meno come elemento etiopatogenetico una reazione immunitaria umorale o cellulare; 4) con assente o accentuata componente essudativa.

Nella pratica però queste classificazioni non reggono, data l'estrema varietà di aspetti che può assumere nei vari casi e nei vari organi non solo la reazione granulomatosa vera e propria ma l'associazione con altri eventi come essudazione, necrosi, tipo di necrosi, iperplasia di elementi mesenchimali come endoteli, cellule del reticolo, macrofagi fissi, fibroblasti e vasi.

La classificazione più opportuna pare allora quella su base etiologica, schematizzata per gruppi di causa.

Granulomi da agenti viventi (elminti, protozoi, miceti, schizomiceti, virus); da agenti corpuscolati non viventi (silicio, berillio, zirconio, sostanze oleose, materiali inerti di vario tipo come granuli di carbone, schegge, fili di seta, etc.); ad etiologia ignota (sarcoidosi, enterite regionale o morbo di Crohn, arterite granulomatosa, etc.); da causa immunologica (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, poliarterite nodosa, granulomatosi di Wegener, granulomi polmonari da immunocomplessi o forma cronica del polmone del contadino, etc.). V. anche: GRANULOMA; GRANULOMA DA CORPI ESTRANEI.

Evoluzione della flogosi cronica

Una guarigione con *restitutio ad integrum* non è mai possibile data la presenza costante di fenomeni necrotici. La risoluzione del processo avviene pertanto sempre con una più o meno estesa organizzazione, che può residuare come cicatrice circoscritta, come massa di tessuto connettivo fibroso o sclerotico che ha sostituito l'essudato (ad es. nelle sierose), come diffuso processo di fibrosi e sclerosi (cirrosi epatica, fibrosi polmonare, sclerosi renale, miocardiosclerosi, etc.).

Accanto ai fenomeni riparativi connettivali si possono avere rigenerazioni di tessuti parenchimali, qualora questi abbiano mantenuto, nel corso della differenziazione, la capacità rigenerativa.

EFFETTI SISTEMICI DELL'INFIAMMAZIONE

La presenza di un'i. localizzata in una qualsiasi sede dell'organismo provoca degli effetti di ordine generale. Ovviamente la loro intensità, e quindi l'evidenziazione clinica, dipendono dall'estensione e dalla gravità del processo infiammatorio locale. Le reazioni sistemiche più comuni sono: febbre, modificazioni del sangue (cellule e plasma), modificazioni cardiovascolari, reazioni ormonali, reazioni metaboliche, alterazioni parenchimali, reazioni immunitarie, reazioni del sistema reticoloendoteliale.

La febbre è dovuta all'alterazione del centro termoregolatore provocata dall'azione di pirogeni endogeni (proteine a basso p. m.) prodotti nel focolaio infiammatorio da granulociti, monociti e macrofagi stimolati dalla fagocitosi, da fattori complementari, da sostanze tossiche batteriche e del tessuto, da linfocine (v. FEBBRE).

Le modificazioni del sangue riguardano la fase cellulare e quella plasmatica. Le prime consistono in modificazioni numeriche dei globuli bianchi. Il caso più frequente è la *leucocitosi*, che può essere neutrofila, eosinofila, monocitica, linfocitica e mista. In certi casi il numero di globuli bianchi può diminuire (*leucopenia*) con variazioni della formula (ad es. neutropenia con linfocitosi relativa). L'evento più clamoroso, sul piano quantitativo, è l'aumento dei neutrofili (*neutrofilia*) che accompagna situazioni di i. acuta purulenta. Un aumento di monociti può verificarsi nella tbc (ma ciò non accade sempre), nella brucellosi e in altre flogosi croniche granulomatose. Eosinofilia si trova nelle flogosi da macroparassiti e nelle forme di flogosi acuta a meccanismo anafilattico.

I meccanismi che producono leucocitosi sono stati indagati soprattutto per quanto riguarda i neutrofili e i monociti. Un aumento in circolo può essere prodotto da una diminuzione della quota marginata, da un aumentato rilascio dal midollo della riserva matura, da un'aumentata produzione midollare per effetto di fattori prodotti nel focolaio infiammatorio.

In associazione a processi infiammatori localizzati si riscontrano profonde *modificazioni della composizione del plasma*. Accanto ad un aumento del contenuto di globuline connesso con una stimolazione della risposta immunitaria, le più significative sono quelle che riguardano una serie di macromolecole proteiche denominate *Acute Phase Reactants* (APR).

Sono proteine o, più spesso, glicoproteine, alcune presenti nel plasma a bassa concentrazione; altre sono sostanze fetali, altre ancora compaiono solo in presenza di eventi patologici. Le più note sono una α_1 -glicoproteina, l' α_1 -antitripsina, la ceruloplasmina, la proteina C reattiva, il fibrinogeno, l'aptoglobina e una famiglia eterogenea di mucoproteine. Sono sostanze prodotte dagli epatociti stimolati da fattori liberati nel focolaio infiammatorio. I più probabili candidati sono enzimi lisosomiali che agirebbero non direttamente sul fegato ma indirettamente tramite l'attivazione di precursori plasmatici e dell'essudato.

La produzione di APR fa parte di una reazione sistemica stereotipata, che però non è patognomonica dell'i. ma si verifica anche in altre circostanze quali la presenza di focolai di necrosi, di tumori, in seguito a traumi e iniezioni di endotossine.

La presenza di APR può essere utilizzata a scopo diagnostico. Per es., la proteina C reattiva (così denominata perché si combina e precipita con polisaccaride pneumococcico in presenza di calcio), normalmente non presente nel plasma, compare entro 24 h dall'instaurarsi di un processo infiammatorio infettivo e scompare all'inizio della guarigione. La sua persistenza indica che il processo non si è spento.

La funzione biologica di queste sostanze è complessa. Accanto ad alcune azioni nettamente connesse con processi difensivi (come quella della proteina C reattiva che stimola la fagocitosi dei granulociti) le APR hanno una azione di modulazione e di controllo della risposta infiammatoria.

Per es. la α_1 -antitripsina ha un'attività antiproteolitica; l'aptoglobina (una α_2 -glicoproteina) si combina con l'emoglobina e il complesso ha attività perossidasi e quindi detossificante nei confronti dei perossidi; la ceruloplasmina, con alto contenuto in rame, ha effetto detossificante l'azione di radicali liberi dell'ossigeno.

Un'importante modificazione del sangue, che si verifica in associazione a processi infiammatori, è l'aumento

della velocità di eritrosedimentazione (VES), dovuto all'aumento nel plasma di proteine ad elevato p.m. come fibrinogeno, globuline, α_1 -glicoproteina, α_1 -antitripsina, e a diminuzione assoluta o relativa di albumina.

È da sottolineare che si può trovare aumento della VES anche in altre circostanze non infiammatorie, ma comportanti variazioni macromolecolari plasmatiche (epatopatie, processi di necrosi, neoplasie, etc.).

Tra le manifestazioni sistemiche vanno annoverate quelle definite come *stati tossici*, in quanto ritenuti dipendenti dall'assorbimento di prodotti tossici dal focolaio infiammatorio. Questi includono modificazioni dell'equilibrio ormonale (secrezione di catecolamine, di corticosteroidi surrenalici e di ormoni ipofisari), dell'equilibrio metabolico (aumento del catabolismo proteico, iperglicemia, aumento degli acidi grassi, dei trigliceridi, dei fosfolipidi in relazione ad un aumento delle pre- β -lipoproteine), reazioni cardiovascolari (polso celere, diminuzione delle resistenze periferiche per vasodilatazione, caduta della pressione) che possono arrivare a determinare uno stato di shock, modificazioni metaboliche e regressive a livello dei grossi parenchimi, tendenza a processi di coagulazione intravascolare e a fenomeni trombotici.

La patogenesi di queste reazioni generalizzate, che clinicamente fanno parte del corredo sintomatologico di molte infezioni, è da ricondurre a riassorbimento dal focolaio infiammatorio di molecole che, oltre ad avere un'azione diretta su vari distretti (ad es. vasi, cuore, parenchimi), attivano nel plasma tutte le sequenze di reazioni che abbiamo visto avvenire nel focolaio infiammatorio. Si tratta perciò di fenomeni dipendenti da un'espansione degli eventi biochimici dell'i. al plasma, che viene definita come i. acuta del sangue circolante. Vengono così coinvolti i sistemi del complemento (formazione di frammenti attivi), della coagulazione (consumo di fibrinogeno, formazione di fibrina), delle kinine, della plasmina, l'attivazione dei globuli bianchi circolanti con esocitosi, di basofili con liberazione di istamina, delle piastrine con aggregazione ed esocitosi. Il modello più noto è quello indotto dall'iniezione endovenosa di endotossine.

Da ultimo vanno annoverate le reazioni a distanza e riconducibili a meccanismi immunitari. Si verificano nel corso di certe flogosi croniche batteriche che vengono definite *infezioni focali* (v. FOCALI INFEZIONI). Questi processi infiammatori possono dare origine a manifestazioni a distanza di tipo immunitario (etero- e auto-immunitario) con patogenesi riconducibile a formazione ■ localizzazione di immunocomplessi (rene, miocardio, articolazioni) ■ a reazioni citotossiche per antigenicità crociata. Le manifestazioni più comuni sono quelle cardiache, articolari e delle sierose (reumatismo articolare acuto, con i caratteristici granulomi di Aschoff in posizione paravascolare nel connettivo periarticolare; nelle membrane sierose, nel miocardio) e renali (glomerulonefriti).

Bibliografia

- Adams D. O., *Am. J. Pathol.*, 1976, **84**, 163.
Beeson P. B., Bass D. A., *The Eosinophil*, 1977, Saunders, Philadelphia.
Berti F., Longiave D., *Fegato*, 1977, **24**, 141.
Chambers T. J., *J. Pathol.*, 1978, **126**, 125.
Cohen S., *Hum. Pathol.*, 1976, **7**, 249.
Cohen S., *Am. J. Pathol.*, 1977, **88**, 501.
Cohen S. et al., *Cell. Immunol.*, 1977, **33**, 233.
Colman R. W., *N. Engl. J. Med.*, 1974, **291**, 509.
Dunn C. J. et al., *Biomedicine*, 1976, **24**, 214.
Florey H. W., *General Pathology*, 1970, 4 ed., Lloyd-Luke, London.

- Goldstein I. M., *Prog. Allergy*, 1976, 20, 301.
 Greaves M. F. et al., *T and B Lymphocytes: Origins, Properties and Role in Immune Responses*, 1973, Excerpta Medica, Elsevier, Amsterdam.
 Hurley J. V., *Acute Inflammation*, 1972, Churchill-Livingstone, London.
 Katz D. H., *Lymphocyte Differentiation, Recognition and Regulation*, 1977, Academic Press, New York.
 Kersey J. K. et al., *Am. J. Pathol.*, 1975, 81, 445.
 Klebanoff S. J., Clark R. A., *The Neutrophil: Function and Clinical Disorders*, 1978, North Holland, Amsterdam.
 Lepow I. H., Ward P. A., *Inflammation, Mechanisms and Control*, 1972, Academic Press, New York.
 Lewis G. P., *Kinins in Inflammations and Tissue Injury*, in *Handbook of Experimental Pharmacology*, XXV, 1970.
 Marx J. L., *Science*, 1972, 177, 780.
 McKay D. G., *Am. J. Pathol.*, 1972, 67, 181.
 Ratnoff O. D., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1976, 58, 438.
 Rossi F., *Gazz. Sanit.*, 1977, 48, 100.
 Rossi F., Patriarca P., Romeo D., *J. Reticuloendothel. Soc.*, 1972, 12, 127.
 Rossi F., Patriarca P., Romeo D., *Movement, Metabolism and Bactericidal Mechanisms of Phagocytes*, 1977, Piccin, Padova.
 Ryan G. H., Majno G., *Am. J. Pathol.*, 1977, 86, 183.
 Silverstein S. C. et al., *Am. Rev. Biochem.*, 1977, 46, 669.
 Spector W. G., *Pathobiol. Annu.*, 1974, 4, 33.
 Stossel T. P., *Endocytosis*, in Cuatrecasas P., Greaves M. F. eds., *Receptors and Recognition*, Ser. A, vol. 4, 1977, Chapman & Hall, London.
 Unanue E. R., *Am. J. Pathol.*, 1976, 83, 395.
 Vane J. R., *Prostaglandins in the Inflammatory Response*, in Lepow I. H., Ward P. A. eds., *Inflammation, Mechanisms and Controls*, 1972, Academic Press, New York.
 van Furth R., *Mononuclear Phagocytes, in Immunity, Infection and Pathology*, 1975, Blackwell, Oxford.
 Vernoni G., *Trattato di patologia generale*, 1954, SES, Firenze.
 Ward P. A., *Am. J. Pathol.*, 1974, 77, 519.
 Weissmann G., *Mediators of Inflammation*, 1974, Plenum, New York.
 Wilkinson P. C., *Chemotaxis and Inflammation*, 1974, Churchill-Livingstone, London.
 Zweifach B. W., Grant L., McCluskey R. T., *The Inflammatory Process*, I, II, III, 1974, Academic Press, New York.

FILIPPO ROSSI

INFILTRATO POLMONARE FUGACE: v. LÖFFLER, SINDROME DI.

INFILTRATO PRECOCE: v. TUBERCOLOSI POLMONARE.

INFLUENZA

v. grippe. - *i. influenza.* - *T. Influenza; Grippe.* - *s. influenza; gripe.*

SOMMARIO

Generalità (col. 1925). - **Cenni storici** (col. 1926). - **Etiologia** (col. 1926). - **Morfologia, composizione chimica e stabilità.** - **Caratteristiche biologiche.** - **Caratteristiche antigeniche e classificazione.** - **Variazioni antigeniche.** - **Immunità** (col. 1930). - **Patogenesi** (col. 1931). - **Anatomia patologica** (col. 1932). - **Sintomatologia** (col. 1934). - **Diagnosi** (col. 1937). - **Ricerche diagnostiche** (col. 1937). - **Prognosi** (col. 1938). - **Terapia** (col. 1939). - **Epidemiologia** (col. 1940). - **Profilassi** (col. 1943).

Generalità

L'influenza è una malattia infettiva acuta, altamente contagiosa, osservata più frequentemente in forma epidemica, causata da uno dei tre distinti tipi immunologici di virus influenzale. L'infezione determina lesioni specifiche localizzate all'apparato respiratorio, ma il quadro clinico della malattia è dominato di norma dalla sintomatologia generale. Le epidemie sono caratterizzate da rapida diffusione e da alti quozienti di morbosità. Pandemie influenzali si osservano ad intervalli cronologici

irregolari, di solito ogni 10-20 anni, mentre episodi epidemici di rilevante entità ricorrono con maggiore frequenza.

Cenni storici

Descrizioni di epidemie ad insorgenza improvvisa, grande diffusione, alta morbosità, modesta letalità, sono state frequentemente riportate nei secoli passati. È verosimile che tali epidemie fossero dovute a virus influenzali, anche in relazione all'osservazione, comunemente riportata, di una malattia evolvibile, di solito, verso una pronta e spontanea risoluzione, verificandosi i casi fatali quasi esclusivamente tra coloro che, per tare organiche o per vecchiezza, presentavano minore capacità di resistenza.

Pandemie sono state segnalate durante il secolo passato (1830-36, 1847-48, 1889-90), ma la più grave pandemia influenzale di cui si abbia notizia si verificò sul finire del secondo decennio del secolo attuale. Questa pandemia si manifestò con caratteri di particolare gravità nel maggio 1918 in Spagna (onde il nome di *spagnola*), interessando quindi per circa due anni le popolazioni di tutti i continenti. Secondo una valutazione comunemente accettata i morti per i. nel 1918-19 furono ca. 20 milioni (oltre 300.000 in Italia [Babudieri]). Grandi epidemie e pandemie sono occorse successivamente (1936-37, 1947-49, 1957-58, 1968-69), mentre la segnalazione di episodi epidemici di estensione più modesta è regolarmente ricorsa nei periodi interpandemici.

L'etiologia virale dell'i. umana fu accertata da Smith, Andrewes e Laidlaw nel 1933, mediante l'isolamento nel furetto del primo ceppo di virus influenzale (classificato successivamente come tipo A). Questo primo stirpe virale venne riconosciuto antigenicamente affine al virus dell'i. suina isolato nel 1931 da Shope. Successivamente, nel 1940 (virus di tipo B), e nel 1949-50 (virus di tipo C), furono isolati dall'uomo ceppi antigenicamente non correlati con il tipo A.

Cognizioni sulla variabilità antigenica del virus di tipo A e, successivamente, di tipo B si accumularono a partire dal 1936, e da quel tempo le variazioni antigeniche dell'i. costituiscono uno tra i più appassionanti argomenti di studio, per le implicazioni di carattere dottrinale e pratico che esse comportano.

Etiologia

Morfologia, composizione chimica e stabilità

I virus influenzali, RNA virus appartenenti al gruppo degli ortomixovirus, appaiono all'osservazione elettronmicroscopica come elementi sferici od ovoidali di diametro compreso, abitualmente, tra 80 e 120 nm (fig. 1). È frequente però, specie per i ceppi di recente isolamento, l'osservazione di forme filamentose, di grande lunghezza (fig. 2), che presentano le stesse proprietà superficiali delle forme sferiche.

Il virione ha la struttura caratteristica dei mixovirus. La sua superficie esterna è coperta di proiezioni spiccolari di natura glicoproteica, a disposizione radiale, ordinatamente spaziate, della lunghezza di ca. 10 nm. Tali proiezioni sono impiantate su una membrana continua di natura lipoproteica dello spessore di 6-10 nm. La componente interna del virus, il nucleocapside, è individuabile dopo trattamento della preparazione virale con solventi dei lipidi: si tratta di una struttura filamentosa di diametro pari a 9-10 nm, e di lunghezza pari a 600-800 nm, avvolta in spire. La simmetria elicoidale della ribonucleoproteina virale è occasionalmente dimostrabile anche in elettromicrofotografie di particelle virali preparate con la tecnica del contrasto negativo (fig. 3).

Dal punto di vista chimico, il virione risulta composto da proteine (60-65%), lipidi (18-37%), carboidrati (5-7%) e ac. ribonucleico (0,8-1%) (Webster e Laver). Il virus influenzale è poco resistente al calore, perdendo l'infettività dopo breve esposizione a 56 °C, come anche all'azione di altri agenti chimici e fisici (formolo e comuni disinfet-

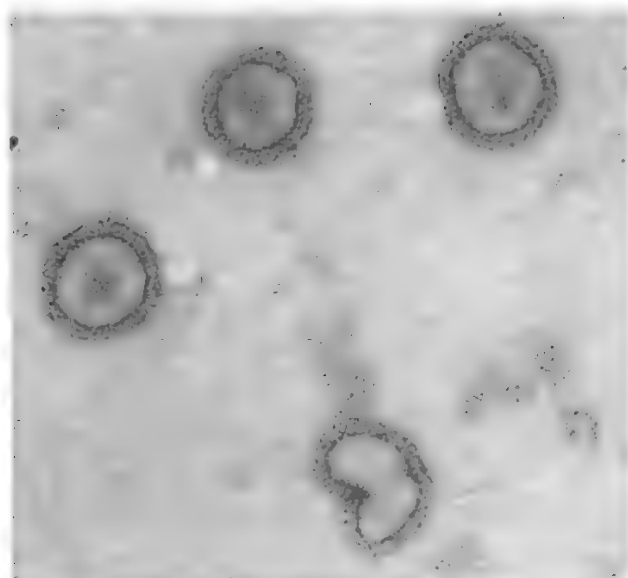


Fig. 1. Virus influenzale B/Roma/8/71: caratteristiche forme rotondeggianti. Osservazione al microscopio elettronico di preparati allestiti con la metodica del contrasto negativo. (120.000 \times). (Osservazione Arangio-Ruiz G., De Felici A., Minuti R., Rocchi G., Archetti I.).

glutina, antigene glicoproteico che coincide con una parte delle strutture spiccolari presenti sulla superficie esterna del virione, ha la proprietà di far aderire il virus a specifici recettori glicoproteici esistenti sulla membrana delle cellule. Si ammette che l'attività emoagglutinante di un singolo virione sia sufficiente a legare tra loro due emazie. L'emoagglutina ha un ruolo importante nel favorire la penetrazione del virus nelle cellule suscettibili e quindi nel determinismo dell'infezione. L'emoagglutina è dotata di potere antigene e gli anticorpi prodotti verso di essa inibiscono specificamente il fenomeno dell'emoagglutinazione, come anche neutralizzano l'infettività del virus.

Il virus, inoltre, possiede un enzima, la neuraminidasi, capace di risolvere il legame stabilito dall'emoagglutina tra virione e superficie cellulare, mediante l'idrolisi dell'ac. N-acetilneuraminico dello specifico recettore glicoproteico della cellula. In conseguenza di tale attività enzimatica, la cellula non è più in grado di adsorbire altri virioni, mentre il virus conserva la sua capacità agglutinante. La neuraminidasi avrebbe quindi importanza nel favorire la diffusione dell'infezione da cellula a cellula e da individuo a individuo. L'enzima virale è dotato di specifica antigenicità e, pur essendo di natura glicoproteica come l'emoagglutina, è distinto chimicamente e morfologicamente da essa ed è localizzato sulla superficie esterna del virione sotto forma di strutture bastoncellari diverse.

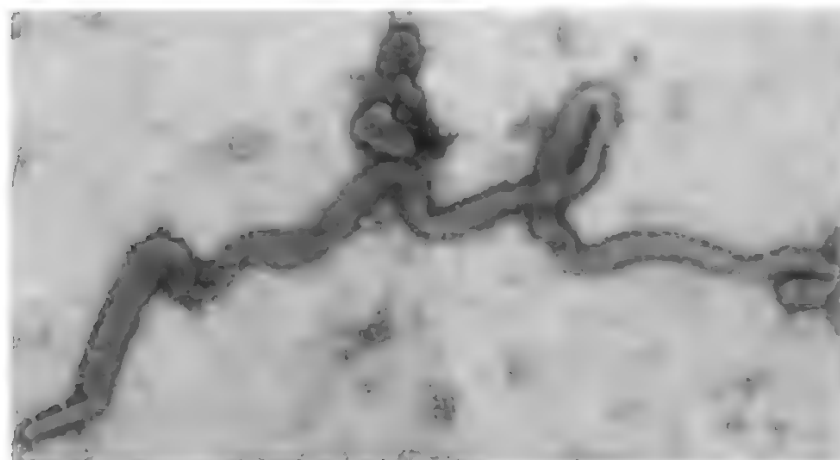


Fig. 2. Virus influenzale B/Roma/8/71: forma filamentosa. Metodica del contrasto negativo. (55.000 \times). (Osservazione Arangio-Ruiz G., De Felici A., Minuti R., Rocchi G., Archetti I.).

tanti, raggi U.V. e ultrasuoni). L'infettività è meglio conservata quando il virus sia sospeso in soluzioni proteiche a pH neutro: il titolo infettante rimane allora praticamente stabile se il virus è mantenuto a -70°C , mentre subisce sensibili riduzioni in seguito a prolungata conservazione a -20°C o a $+4^{\circ}\text{C}$.

Caratteristiche biologiche

I virus influenzali presentano tendenza elettiva ad infettare le cellule degli epiteli respiratori delle specie animali suscettibili. Questa proprietà spiega il ruolo fondamentale di agente pneumotropo che il virus ricopre nella patologia umana e animale.

La replicazione del virus è determinata dall'RNA nucleocapsidico: nella cellula infettata la produzione dell'RNA virale ha luogo nel nucleo, mentre la composizione del virione si completa a livello della superficie cellulare.

Caratteristica dei virus influenzali è la proprietà di agglutinare le emazie di alcune specie animali. L'emoag-

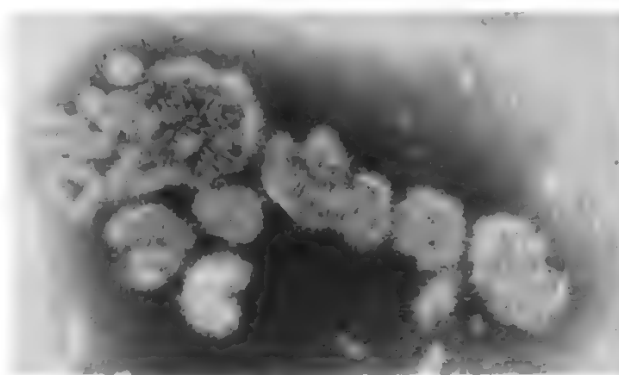


Fig. 3. Virus influenzale B/Roma/8/71; in due particelle virali si distingue la struttura elicoidale della ribonucleoproteina, che, in una di esse, appare in tre segmenti distinti. Metodica del contrasto negativo. (85.000 \times). (Osservazione Arangio-Ruiz G., De Felici A., Minuti R., Rocchi G., Archetti I.).

Caratteristiche antigeniche e classificazione

I virus influenzali posseggono quattro antigeni: due interni, tipo-specifici, l'antigene M, cioè della « matrice » proteica sottostante il mantello lipidico esterno della membrana pericapsidica e l'antigene NP, costituito dalla nucleoproteina, e due antigeni superficiali, emoagglutinina e neuraminidasi, situati sulla membrana pericapsidica, ed indicati con le iniziali H ed N.

In relazione alle proprietà degli antigeni interni, i virus influenzali si distinguono in tre specie o tipi: A, B, C. I tre tipi di virus, ovviamente, differiscono tra loro, oltre che per l'antigene interno, anche per gli antigeni superficiali codificati dal virus, ma, in pratica, la caratterizzazione del tipo si esegue individuando l'antigene nucleoproteico con sieri specifici, mediante reazioni di fissazione del complemento o di immunoprecipitazione. L'indicazione del tipo costituisce un'informazione sufficiente per la classificazione immunologica dei virus influenzali C e, in certa misura, B, mentre per la definizione antigenica degli stipiti di tipo A è necessario caratterizzarne immunologicamente anche l'emoagglutinina e la neuraminidasi.

È opportuno segnalare che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda d'includere nella denominazione di ciascun ceppo di virus influenzale le seguenti indicazioni: 1) tipo antigenico della nucleoproteina (A, B, C); 2) ospite animale da cui è stato isolato (questo punto si riferisce ai ceppi isolati non dall'uomo, ma da altri mammiferi o da uccelli, e riguarda soltanto i virus di tipo A, i quali possono infettare diverse specie animali); 3) località geografica d'origine; 4) numero progressivo di isolamento del ceppo; 5) anno di isolamento. Inoltre, per i virus di tipo A, per i quali è riconosciuta l'individualità di sottotipi distinti in base alla specificità antigenica dell'emoagglutinina e della neuraminidasi, è richiesta anche l'indicazione dei caratteri di questi due antigeni. Conseguentemente, includendo la classificazione dell'emoagglutinina (quattro sottotipi di emoagglutinina sono stati individuati per i virus di tipo A isolati dall'uomo tra il 1933 ed il 1972: H0, H1, H2, H3) e della neuraminidasi (due sottotipi individuati: N1, N2), nella esemplificazione dell'OMS virus influenzali umani dei tre tipi sono designati come segue: A/Hong Kong/1/68 (H3 N2); B/England/5/66; C/Paris/1/67.

Variazioni antigeniche

I virus influenzali di tipo A, e in minor misura quelli di tipo B, vanno incontro con variabile frequenza a modificazioni delle caratteristiche antigeniche superficiali. Tali variazioni, che rappresentano una delle peculiarità più interessanti, per molta parte ancora non chiarite, della biologia del virus, possono riguardare l'emoagglutinina, la neuraminidasi o entrambi questi antigeni. Le variazioni antigeniche minori (osservate anche per il tipo B) si manifestano gradualmente con la comparsa di varianti virali verso le quali i sieri immuni, prodotti verso i ceppi originali del sottotipo, mostrano ridotta capacità d'inibizione. Le variazioni antigeniche maggiori (osservate solo per il tipo A) si appaiono invece bruscamente con la comparsa di stipiti virali con proprietà antigeniche superficiali del tutto nuove rispetto al ceppo precedentemente circolante: conseguentemente i sieri prodotti verso quest'ultimo non dimostrano alcuna capacità d'inibizione delle attività emoagglutinante e/o enzimatica del « nuovo » virus. Le variazioni maggiori, che, come le minori, non si rendono vistosamente apprezzabili per la ribonucleoproteina virale, occorrono ogni 10-15 anni. Dal 1933 sono state individuate 3 varianti

maggiori rispetto al primo virus di tipo A isolato dall'uomo (ceppo di riferimento = A/PR/8/34 [H0 N1], precedentemente denominato A0/PR/8/34): nel 1947, per l'emoagglutinina (ceppo di riferimento = A/FM/1/47 [H1 N1], precedentemente denominato A1/FM/1/47); nel 1957, per l'emoagglutinina e la neuraminidasi (ceppo di riferimento = A/Singapore/1/57 [H2 N2], precedentemente denominato A2/Singapore/1/57); nel 1968, per l'emoagglutinina (ceppo di riferimento = A/Hong Kong/1/68 [H3 N2], precedentemente denominato A2/Hong Kong/1/68). Nel 1976, inoltre, è stato isolato, durante un episodio epidemico occorso in un campo militare, il ceppo A/New Jersey/76, simile al « classico » virus suino, Hsw 1 N1, ritenuto responsabile della pandemia del 1918-1919. Tale ceppo non ha dimostrato capacità diffusive ed il timore per una nuova pandemia ad esso associata è, per ora, praticamente svanito. Nel 1977, infine, è ricomparso e ha avuto diffusione pandemica il sottotipo H1 N1 (ceppo di riferimento = A/U.R.S.S./90/77), simile ai ceppi che circolavano tra il 1947 e il 1957.

Le variazioni minori si verificano, probabilmente, per selezione progressiva di popolazioni virali con determinanti antigeniche lievemente modificate, durante la propagazione del virus in soggetti parzialmente immuni. Bassi livelli di immunità specifica, acquisita in occasione di una precedente infezione, sarebbero cioè sufficienti ad ostacolare parzialmente lo sviluppo del virus, ma non a prevenire l'infezione, favorendo la selezione delle mutanti virali, così come è stato dimostrato sperimentalmente nell'embrione di pollo (Archetti e Horsfall).

Le variazioni antigeniche maggiori, caratterizzate dal brusco apparire di virus con antigenicità superficiale del tutto diversa rispetto al ceppo precedentemente dominante, sono spiegate sulla base di un fenomeno di mutazione diretta, o ipotizzando la provenienza del nuovo virus da un animale serbatoio. Quest'ultima ipotesi è fondata su osservazioni epidemiologiche che dimostrano l'esistenza e la larga diffusione di stipiti di virus A in diverse specie di mammiferi e di uccelli, e sulla cognizione che alcuni ceppi isolati da animali posseggono emoagglutinina e/o neuraminidasi antigenicamente indistinguibili da quelle di ceppi umani. Fenomeni di ricombinazione genetica tra virus di origine umana e virus di origine animale potrebbero essere alla base della formazione di nuove varianti virali patogene per l'uomo (Webster e Laver). Tali ipotesi richiedono ulteriore studio e devono perciò essere accettate con riserva.

Correlato con le variazioni antigeniche è un altro fenomeno caratteristico dell'epidemiologia dei virus influenzali A, consistente nella scomparsa del « vecchio » ceppo, dominante per un arco di anni, all'apparire di una variante maggiore. Non esistono ancora per questo fenomeno spiegazioni sufficientemente convincenti, tuttavia la conoscenza di esso ha comportato conseguenze di ordine pratico, relative alla modificazione della composizione dei vaccini all'apparire di una variante maggiore del tipo A. In tale evenienza, infatti, si preferisce oggi sostituire il nuovo sottotipo ai precedenti, eliminando addirittura questi ultimi, anziché aggiungere il nuovo antigene alla miscela dei precedenti. L'esperienza più recente ha dimostrato, tuttavia, che virus influenzali A di due diversi sottotipi possono anche essere contemporaneamente prevalenti: ciò è accaduto nell'inverno 1977-78, quando accanto al sottotipo H1 N1, di nuovo ricomparso, sono stati causa di epidemia anche ceppi del sottotipo H3 N2, presente dal 1968.

Immunità

L'infezione da virus influenzale, quand'anche decorra clinicamente silente, induce una risposta immunitaria

ben evidente. Tale immunità risulta essere non soltanto tipo-specifica (anticorpi verso virus di tipo B non proteggono dall'infezione da virus di tipo C o A), ma addirittura sottotipo-specifica (anticorpi verso virus di tipo A « asiatico » [emoagglutinina H2] non sono protettivi nei confronti della variante Hong Kong del tipo A [emoagglutinina H3]). Lo stato di immunità inoltre non sembra essere di lunga durata, dal momento che un individuo può infettarsi a distanza di uno o più anni, non soltanto con una diversa variante del virus, ma anche con un ceppo apparentemente simile a quello che in precedenza aveva suscitato la risposta immunitaria. La condizione di protezione immunitaria è legata principalmente alla produzione di anticorpi diretti contro l'emoagglutinina: questi anticorpi, dosabili nel sangue e presenti anche sulle mucose respiratorie dell'individuo che abbia subito l'infezione (e, in diverso grado, anche nel vaccinato), oltre ad inibire il fenomeno dell'emoagglutinazione, neutralizzano l'infettività del virus. Un modesto grado di resistenza all'infezione è determinato altresì dagli anticorpi diretti contro la neuraminidasi (Murphy *et al.*), mentre gli anticorpi per gli antigeni interni del virus, M e NP, non svolgono alcun ruolo nella prevenzione dell'i.

È opportuno segnalare che, pur essendo l'immunità per l'i. subtipo-specifica e non permanente, tuttavia modesti titoli di anticorpi verso ceppi incontrati in tempi anche remoti permangono e sono svelabili nel siero di soggetti adulti, e che la stimolazione con un nuovo sottotipo di virus influenzale può avere un'azione di richiamo per la formazione di anticorpi per ciascuno dei ceppi omotipici, verso i quali l'individuo abbia acquisito immunità precedentemente. La limitata efficienza protettiva dell'immunità antinfluenzale sarebbe perciò determinata principalmente dalla variabilità antigenica dei virus (di tipo A e di tipo B) e dal fatto che l'infezione si svolge prevalentemente a livello degli epitelii delle vie respiratorie, ove la possibilità d'azione degli anticorpi sierici è relativamente ridotta. Nella patogenesi dell'i. non ricorre infatti una fase viremica obbligatoria, in seno alla quale il corso dell'infezione potrebbe essere più facilmente interrotto, anche da bassi livelli di anticorpi circolanti.

Patogenesi

L'infezione influenzale viene trasmessa per via aerogena e si manifesta comunemente con alterazioni a carico degli epitelii delle vie aeree superiori, della trachea e dei bronchi. Per raggiungere le cellule suscettibili il virus deve superare la barriera delle secrezioni mucose, le quali, per il loro contenuto di mucoproteine, agiscono come inibitori dell'emoagglutinina, dalla cui attività dipende l'adesione del virus agli specifici recettori cellulari. Il potere inibente delle secrezioni mucose può venire però rimosso dall'attività dell'enzima virale, la neuraminidasi, il quale ha un ruolo importante anche nel favorire la successiva propagazione dell'infezione (una volta che questa si sia iniziata in singole cellule), dal momento che esso faciliterebbe il distacco dei virioni neoformati dalla membrana delle cellule nelle quali si è verificata la replicazione (Davis *et al.*).

Nel furetto l'instillazione intranasale di un ceppo patogeno di virus influenzale determina in circa 48 h la distruzione delle cellule ciliate dell'epitelio respiratorio nasale, fino a lasciare scoperto lo strato germinativo basale; lesioni a carattere necrotico riguardano successivamente anche gli epitelii ciliati delle vie respiratorie inferiori. In pochi giorni l'epitelio necrotizzato viene

sostituito ad opera dell'attività degli strati basali, ma le cellule neoformate presentano per qualche tempo caratteri di transizione e non hanno ciglia. L'abolizione dell'attività ciliare determina il ristagno delle secrezioni e favorisce l'instaurarsi e il perdurare delle infezioni batteriche complicanti l'i. Analogamente, nell'uomo il danno virale è particolarmente evidente a carico delle cellule ciliate. Necrosi e desquamazione degli epitelii delle vie aeree sono all'origine della sintomatologia respiratoria caratteristica dell'infezione in fase acuta, mentre la sintomatologia generale (febbre, prostrazione, cefalea, mialgie, etc.) sarebbe determinata dall'assorbimento di prodotti del catabolismo delle cellule in necrosi. Nell'i., infatti, pur essendo stato segnalato occasionalmente l'isolamento del virus dal sangue (Rocchi *et al.*), una fase viremica non è comune, né è ritenuta essenziale nella patogenesi della malattia, ed è quindi impossibile attribuire alla viremia l'origine della sintomatologia generale.

Polmoniti primitive, con il quadro della pura flogosi virale, sono riscontrabili con relativa frequenza sia nell'infezione sperimentale che nella malattia dell'uomo; la patogenesi della morte si ascrive tuttavia più di frequente a polmoniti batteriche secondarie (Pinkerton). A favorire la complicità batterica non sarebbe soltanto il ristagno delle secrezioni conseguente alla distruzione dell'epitelio ciliato: il virus infatti, nell'animale da esperimento, esibisce anche capacità piretogenica e attività tossiche le quali si estrinsecano con lesioni cellulari (indipendenti dalla riproduzione del virus) e con l'inibizione della capacità fagocitaria dei leucociti polimorfonucleati nei confronti di batteri e di particelle inerti. Non è noto quale ruolo tali capacità tossiche abbiano nelle manifestazioni cliniche dell'i. nell'uomo, né se possano ad esse venire attribuite le lesioni extra-respiratorie repertate in riscontri autopsici (miocardiche, surrenali, renali, etc.), dalle quali il virus è assai raramente isolabile.

Anatomia patologica

Le cognizioni sull'anatomia patologica dell'i. sono il frutto degli innumerevoli riscontri della pandemia del 1918 e di quelli delle epidemie successive (Foà, Ficacci, Pinkerton). Particolarmente ricche e concordi sono le notizie riguardanti l'apparato respiratorio che è il più colpito di tutti gli altri in tutti i suoi elementi, benché gli anatomopatologi si siano trovati tutti di fronte alla difficoltà di scovare le lesioni influenzali pure dalle lesioni indotte dalla sovrapposizione di infezioni batteriche secondarie.

Due sono le forme della localizzazione primitiva che ha sempre un netto carattere discendente: una a carico delle vie aeree superiori, rino-, faringo-, laringotracheite, con assenza di lesioni profonde, e una a carico delle parti più distali dell'apparato respiratorio, tracheo-, bronco-, bronchiolite. Le due forme possono trovarsi riunite e precedere l'invasione del tessuto polmonare vero e proprio.

Faringite acuta con particolare edema del velo pendulo e dell'ugola, iperemia con ecchimosi del palato, della faringe e delle tonsille ed edema della glottide sono fenomeni che, con svariata gravità, sono costante caratteristica dell'i. Ma nei casi gravi si trova una costante tracheite emorragica, specialmente nella metà inferiore, verso la biforcazione, con diffusione ai bronchi di ogni ordine, almeno in 1/3 dei casi. Talvolta trachea e bronchi sono rivestiti da muco sanguinolento che, in unione con l'edema dei tessuti, provoca la chiusura di numerosi bronchioli.

Il substrato di tali lesioni è rappresentato da necrosi dell'epitelio mucoso con sfaldamento anche lamellare di questo, fino a lasciare la sottomucosa a nudo (v. *patogenesi*). Caratteristica della lesione influenzale è la gravissima congestione della mucosa tracheobronchiale e dei tessuti polmonari in genere, dovuta alla dilatazione dei capillari, all'essudazione

mucosa, sieroematica ed ematica con stravasi sanguigni per emorragie perivasali e ressi capillari. Altra caratteristica istologica è un'infiltrazione prettamente linfocitaria nella sottomucosa e intorno ai vasi, ai capillari e alle ghiandole sieromucose. Imponente è talora la tumefazione delle ghiandole linfatiche peritracheali che possono raggiungere un notevole volume e determinare fenomeni compressivi vagali.

La partecipazione del polmone è un fatto in relazione alla progressione discendente dell'infezione influenzale e non manca quasi mai nei casi venuti al tavolo anatomico.

Nel parenchima polmonare sono caratteristiche la congestione, l'essudazione sieroemorragica, le emorragie intralveolari e interstiziali. Si repertano focolai confluenti di broncopolmonite con fatti di colliquazione e suppurazione centrale, già presenti al 2° o 3° giorno di malattia. A volte c'è edema polmonare di grado intenso, di particolare aspetto emorragico (edema emorragico soffocativo). A volte predominano focolai flogistici piccolissimi, acinosi (*pulmonitis punctata*), a volte zone permeate di sangue come da infarto emorragico, alternate da zone enfisematose o atelettasiche e epatizzate. La pleura è cosparsa di piccole emorragie sottosierose.

Il quadro microscopico è anch'esso alquanto variabile in funzione dell'esistenza di una concomitante infezione batterica: si può osservare perciò il quadro della pura infezione virale, caratterizzato da flogosi interstiziale con infiltrazione prevalente di mononucleati nelle pareti alveolari e nel connettivo peribronchiale e settale. Il lume alveolare può rimanere libero o contenere essudato sieroso e gelatinoso, con poche cellule infiammatorie, in prevalenza mononucleate (fig. 4). Frequente è l'osservazione di membrane ialine eosinofile endoalveolari risultanti dalla condensazione dell'essudato sopra descritto. Nella maggioranza dei casi però il quadro della flogosi virale è largamente mascherato dalla sovrapposta infezione batterica (da streptococchi, stafilococchi, pneumococchi, bacillo di Pfeiffer, etc.), manifestantesi con l'aspetto microscopico dell'invasione bronchiale e bronchiolare da parte degli schizomiceti, della distruzione delle pareti alveolari, dell'essudazione purulenta, della formazione di ascessi e delle trombosi vasali.

Il miocardio è flaccido e dilatato, con emorragie sottoepicardiche e lesioni degenerative (degenerazione grassa). Fatti degenerativi, rigonfiamento torbido, sono presenti anche a carico del fegato e dei reni. Si nota anche degenerazione cerebrale dei muscoli, e lesioni di questi in forma di emorragie più o meno cospicue. Non mancano, specie nei casi con diarrea, segni di catarro desquamativo ed emorragico della mucosa intestinale.

A carico dei reni, si osservano lesioni prevalentemente degenerative, ma a volte si può repertare un'infiltrazione interstiziale linfocitaria ed emorragica.

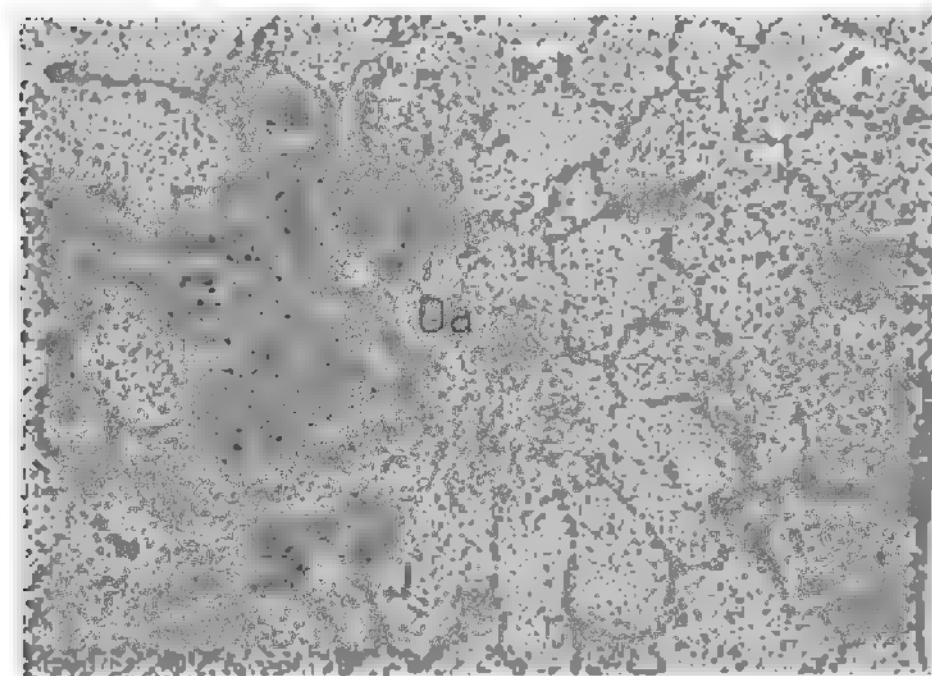


Fig. 4. Broncopolmonite catarrale da i. Intorno a un dotto alveolare (Da) sono raggruppati a corona un certo numero di alveoli pieni di un essudato leucocitario, prevalentemente mononucleato, misto a scarsi e delicati filamenti di fibrina e a globuli rossi. (Da Vernoni).

I surreni appaiono iperemici e talvolta con emorragie. Il cervello è fortemente iperemico, a volte con piccole emorragie e infiltrazioni linfocitarie ed emorragiche perivasali. Il S.N.C. non è però di solito colpito primitivamente e il riscontro di segni di danno encefalico può mancare anche nei casi con sintomatologia encefalitica riscontrabile soprattutto nei bambini.

È opportuno comunque ricordare che esiste documentazione dell'occasionale isolamento del virus da tessuti estrapolmonari quali cervello, rene, miocardio, tessuto linfatico, nonché dal sangue e dalle urine (Francis e Maassab).

Sintomatologia

Descriveremo anzitutto il tipo clinico medio della i. così come si verifica, sia nelle forme epidemiche, che in quelle sporadiche, nella massima parte dei casi. L'incubazione è molto breve e si aggira intorno ad un periodo di 1-2 giorni.

In genere l'inizio è improvviso e brusco, non preceduto dai banali segni di malessere generale premonitori comuni a tante malattie infettive. Quando questi esistono, sono aspecifici e di breve durata.

In pieno benessere insorge febbre che raggiunge rapidamente, nel periodo invasivo, un grado elevato, preceduta da brividi più o meno forti, ma molto penosi. Contemporaneamente compaiono cefalea fiera fronto-nucale, dolori caratteristici sui bulbi oculari e arrossamento del volto come espressione più visibile di una vasodilatazione periferica diffusa; si hanno: congiuntive iniettate, occhi lucidi, fotofobia; dolori diffusi, gravativi, a volte lancinanti alle regioni lombari e glutee, alle spalle, agli arti; talvolta vomito, lingua patinosa arrossata ai margini; quasi contemporaneamente senso di secchezza alla gola e dolore urente faringo-laringo-tracheale; lieve disturbo della deglutizione; disfonia; tosse stizzosa secca, a volte con lieve espettorato mucoso, venato di sangue. Nel periodo di stato la sintomatologia è completa: senso di malessere e di astenia fortissima, sproporzionato alla febbre in atto. Febbre alta (39-40 °C) e di tipo continuo-remittente o con andamento difasico, a sella. Le mialgie e le artralgie sono al massimo della loro acutezza e impediscono il sonno; dolori toracici forti, ma saltuari, accentuandosi nella respirazione, aumentano le sofferenze; l'arrossamento delle fauci è tipico: velo pendulo, pilastri, faringe, sono fortemente arrossati. Le tonsille sono iperemiche, ma nelle forme pure non c'è una tonsillite vera e propria. Modica adenopatia angolomascellare. Caratteristico, e a volte assai spiccato e penoso, è un dolore oppressivo, urente, retro-sternale e sulla regione della laringe: esso corrisponde alla tipica tracheite influenzale che può anche assumere, come vedremo appresso, caratteri di gravità estrema. Tosse stizzosa, per lo più infruttuosa o con scarso espettorato.

La rinite catarrale è molto frequente. Spesso si verificano epistassi. Astenia circolatoria con ipotensione relativa, azione cardiaca concitata e polso frequente, celere, molle, completano il quadro. Le urine sono diminuite, cariche, talora esiste albuminuria.

In genere c'è leucopenia con neutrofilia, cui subentrerà, nella convalescenza, linfocitosi.

Il periodo di stato dura ca. 48 h, mentre il periodo risolutivo si esaurisce in 1 o 2 giorni con una lisi rapida e addirittura con una crisi della temperatura, con la diminuzione e scomparsa delle algie, della cefalea e della tosse.

La convalescenza può essere caratteristicamente lunga e ne è tipica l'astenia grave e protratta, le alterazioni del polso, la persistenza dei fenomeni catarrali.

Il quadro descritto corrisponde a quello tipico medio dell'i. epidemica, pandemica o interepidemica, del tipo sporadico stagionale dei nostri paesi. È evidente, però, come questo quadro possa variare anzitutto nel senso della gravità, da individuo a individuo, in rapporto all'età, alla costituzione, all'efficienza organica, ma soprattutto in rapporto allo stato immunitario, ossia al patrimonio di anticorpi specifici accumulato attraverso i contatti con precedenti infezioni o in seguito a vaccinazione.

Esiste, quindi, tutta una gamma di aspetti clinici che va dall'infezione inapparente, anche subiettivamente, alla i. ambulatoria (caratterizzata da uno stato di semplice malessere, di fugace cefalea, di algie muscolari di modico grado, di corta durata), alla i. ipertossica o siderante. Questa forma, in realtà rara, è caratterizzata da un inizio brusco, quasi plegico: al brivido squassante, intervenuto in pieno benessere, segue uno stato di adinamia tale da costringere il paziente all'inerzia totale; in genere, oltre a questa, vengono lamentati una lombalgia e dolori agli arti inferiori acutamente insorti, tali da rendere impossibile, non solo la deambulazione, ma anche la stazione eretta; dopodiché, insorgono febbre, stato generale ingravescente, cianosi, dispnea, polso piccolo, molle, frequentissimo. Talvolta a un tale inizio segue un andamento moderato, mentre, raramente, si può verificare anche la morte per collasso circolatorio ed edema polmonare.

Esistono epidemie o pandemie influenzali, o casi sporadici interepidemici, in cui, sul quadro descritto, si inserisce una sintomatologia clinica a carico di un apparato o di più apparati si da imprimere al quadro la dignità di forma clinica vera e propria.

Alcuni di questi quadri sintomatologici sono vere e proprie sequenze morbose influenzali, dovute senza dubbio al virus e aventi per base le classiche lesioni anatomicopatologiche, riconosciute come tipicamente influenzali e che possono essere suffragate dall'isolamento del virus influenzale stesso.

Altri di questi quadri sono, invece, vere e proprie complicazioni, dovute a germi di sortita: bacilli di Pfeiffer, streptococchi, stafilococchi, bacilli di Friedlaender e altri, e che, quindi, non fanno parte della malattia influenzale, pur essendo banali e frequenti. È pur vero che, molto spesso, i danni e i sintomi del virus influenzale sono commisti con i danni e i sintomi dei germi banali sopradetti così da formare un quadro misto, difficilmente analizzabile e scomponibile nei suoi diversi fattori. Questi quadri misti, frequentissimi nell'apparato respiratorio, costituiscono forse la maggioranza dei casi.

Apparato respiratorio. — La diffusione in senso discendente verso i bronchi, bronchioli e alveoli avviene rapidamente. Il paziente ha un viso congesto che può giungere alla cianosi, dispnea più o meno intensa e senso di oppressione toracica molto spiccata. I fenomeni ascoltatori di origine catarrale o congestizia discendono rapidamente verso le basi polmonari, fino alle ultime diramazioni bronchiali. La tosse è vivace, prima infruttuosa; poi, però, dà esito ad espettorazione liquida, schiumosa o mucosa, catarrale, con striature sanguigne, o francamente emorragica.

In molti casi non è distinguibile una bronchiolite da una broncopolmonite influenzale; dovunque possono ascoltarsi rantoli crepitanti o subcrepitanti, raggruppati in piccoli focolai sparsi, di breve durata (1 giorno o 2), in genere d'ambo i lati; talvolta confluenti, come si deduce dalla comparsa di soffio bronchiale dolce che può dileguarsi in breve tempo. Talvolta, e sono le forme più gravi, il carattere tipico di broncopolmonite migrante

viene meno e si ha il reperto di una broncopolmonite universale, perfino con confluenza pseudolobare. Talvolta, invece, c'è un'ipofonesi discreta con rantoli finissimi in zone più o meno circoscritte che rappresentano zone di congestione parenchimale e non vere e proprie broncopolmoniti. La tosse in tali evenienze è insistente, continua, e stanca gli ammalati all'eccesso. L'espettorato è rugginoso, ocraceo, ma, più spesso, mucosanguinolento o francamente sanguigno, a volte abbondantissimo. La dispnea è fortissima, la cianosi intensa, la sudorazione profusa, l'aspetto grave; le labbra, la lingua e le fauci sono secche, aride; frequenti le epistassi. Spesso c'è delirio e stato allucinatorio. La durata di queste forme è, a volte breve, di 5 o 6 giorni, a volte di 2 settimane e più.

Il carattere e l'andamento di queste forme è determinato da vari fattori. È pur vero che è tipico dell'i. il carattere sieromorragico dell'essudato endoalveolare, bronchiale, tracheale, ma fu soprattutto nella pandemia del 1918 che questo carattere ebbe un'espressione clinica caratteristica dominante: l'abbondante essudazione sanguigna, continuamente espettorata e riformantesi, a volte con l'aspetto di un'emottisi subentrante, a volte addirittura soffocante l'ammalato.

Un quadro non infrequente, altamente drammatico, di localizzazione respiratoria del virus influenzale è quello della tracheite emorragica: essa ha sede particolarmente nei 2/3 inferiori della trachea, fino alla biforcazione. I pazienti accusano dolore violento, urente, nel collo e nella regione retrosternale, con ambascia e difficoltà respiratoria dovuta all'edema emorragico della mucosa; appaiono asfittici, in preda ad un senso di sofferenza estrema (che ricorda il quadro della difterite tracheale), con tosse continua ed espettorazione emorragica soffocante. In genere la morte subentra in breve tempo. Quando il paziente ha superato la malattia acuta, entra in una convalescenza protratta, dominata da un senso di astenia vivissimo, con ipotensione arteriosa, anoressia, disturbi oculari.

Apparato gastrointestinale. — La forma gastrointestinale dell'i. è una realtà clinica, seppure rara, osservata in alcune epidemie. Beninteso, tale sintomatologia non è mai isolata e pura, ma si accompagna sempre ai fenomeni respiratori tipici più o meno intensi. Esiste in tali casi vomito persistente e soprattutto turbe intestinali in forma di diarrea profusa. Per i. a sintomatologia intestinale può essere scambiata una malattia dissenterica o tifosa vera e propria e, pertanto, nei casi dubbi si impone una risposta di laboratorio, negativa per queste infezioni.

Sistema nervoso. — Sintomi nervosi più o meno espressivi sono presenti in quasi tutte le forme di i., anzi il sintomo più comune, la cefalea, è costante in ogni caso, così come di regola è l'astenia, durante e dopo la malattia. Ma, talvolta, nei casi sporadici e in particolari epidemie, una determinata sintomatologia nervosa focale dà al quadro clinico un'impronta talmente caratteristica che si può ben parlare di *forma nervosa dell'i.*

Durante l'iperpiressia si possono avere, non solo lunghi periodi di stupore e di obnubilazione del sensorio, ma anche stati di eccitamento con verbigerazioni interminabili, deliri violenti, stati di eccitamento maniacale, vere psicosi acute. La cefalea, generalmente in aumento nelle ore notturne, può essere intensissima e accompagnata da turbe visive. Talora si hanno sindromi di meningismo con accenno al Kernig, alla rigidità e agli altri segni meningitici accompagnati da violenti dolori al rachide e al collo e da ipertensione endocranica, dovuta ad iperidrosi dei plessi coroidei, con liquor limpido.

Sono descritte, e non infrequentemente, sindromi convulsive più o meno localizzate con fenomeni paretici o paralitici dovuti a corticaliti o encefaliti circoscritte, in genere seguite da una restituzione *ad integrum* dopo tempo più o meno breve. Complessivamente rari sono i casi a prognosi infausta.

Di fronte ad un'encefalomielite sullo sfondo di sintomi influenzali, occorre però tenere presente l'eventualità di virus neurotropi che possano dare sintomi neuroassitici di natura non influenzale.

Complicazioni. — Collegate con i quadri dell'i. ■ con le sue forme cliniche sono le innumerevoli *complicazioni*, dovute allo svolgersi, contemporaneo o successivo, di altre infezioni da germi più o meno banali: *H. influenzae*, strepto-, stafil-, pneumococchi, bacillo di Friedländer, etc. Tali complicazioni sono massimamente frequenti nell'apparato respiratorio, ed ecco le bronchiti, le broncopolmoniti, le polmoniti lobari, le pleuriti para- e metapneumoniche, gli empiemi (frequentissimi, questi, nei bambini).

Meno frequenti le tonsilliti, frequentissime le otiti purulente e le mastoiditi, frequenti le sinusiti.

Le miocarditi, di incerta origine, possono aggravare il quadro e oscurare la prognosi per l'avvenire. Sono piuttosto rare le pericarditi batteriche, così pure le artriti come localizzazioni di sepsi, ■ non infrequenti le flebiti.

Circa le relazioni fra i. e tbc, è dimostrato che, nella grande maggioranza dei casi, la forma influenzale pura non induce peggioramento su una preesistente malattia tubercolare.

Ma spesso l'i. rappresenta un elemento rivelatore di una preesistente tbc, data l'azione anergizzante, paragonabile a quella del morbillo, che essa induce sull'organismo. Molte i., protratte troppo a lungo, e molte cosiddette ricadute, non sono altro che l'espressione clinica di una tbc riattivata ■ rivelata dall'i.

Le ricadute sono frequenti; sempre possibili, quando non numerose, le recidive, data la fugace immunità conferita dal virus influenzale e data la varietà degli stipiti virali.

Diagnosi

La diagnosi clinica di i. può essere sospettata principalmente basandosi sui seguenti punti: insorgenza brusca, febbre elevata, cefalea, lombalgie e artralgie, fenomeni catarrali, breve decorso. Non bisogna però generalizzare con troppa facilità tale diagnosi, specialmente quando altri sintomi (nervosi, intestinali, polmonari o di altri organi) si inseriscono nel quadro classico. Soprattutto deve essere posto in discussione un vasto gruppo di malattie dell'apparato respiratorio e dell'anello linfatico (raffreddore, corizza acuta, faringiti, tonsilliti, laringiti, bronchiti, polmoniti atipiche). Se di fronte, però, a casi sporadici o a piccoli gruppi di casi può essere ammesso il solo criterio clinico, nei confronti di casi speciali, gravi ■ con sintomatologia, ad es., nervosa o intestinale, e in corso di epidemia, la diagnosi clinica deve comunque essere appoggiata da quella di laboratorio (v. *ricerche diagnostiche*).

Ricerche diagnostiche

La diagnosi etiologica di i. si realizza attraverso l'evidenziazione diretta del virus ■ la dimostrazione indiretta, sierologica, dell'avvenuta infezione.

L'isolamento del virus si può ottenere nella fase iniziale della malattia a partire da secrezioni nasofaringee, prelevate con tampone o facendo gargarizzare al paziente un piccolo volume di soluzione salina isotonica.

Tale materiale, dopo opportuna preparazione, s'inocula nella cavità amniotica di embrioni di pollo (11°-12° giorno di sviluppo). Dopo 2-3 giorni di incubazione a 34-35 °C si preleva il liquido amniotico, una piccola aliquota del quale viene cimentata con emazie di specie diverse (cavia, pollo, uomo): se il liquido presenta potere emoagglutinante si può procedere all'identificazione sierologica del virus isolato, dopo aver eventualmente eseguito ulteriori passaggi in embrione di pollo (cavità allantoidea) onde ottenere più alti titoli emoagglutinanti. Qualora invece la prova di emoagglutinazione abbia dato esito negativo alla prima inoculazione *in ovo*, si può procedere ad ulteriori 2-3 passaggi ciechi in amnio onde accertare se il campione sia realmente negativo.

L'isolamento virale può anche essere realizzato inoculando i campioni in colture cellulari primarie di rene di scimmia. Su questo substrato il virus si può sviluppare anche senza provocare un effetto citopatico chiaramente evidente, ma l'avvenuta infezione cellulare sarà denunciata dal fenomeno dell'emoadsorbimento: aggiungendo infatti al *medium* colturale una piccola quantità di emazie di cavia, si potrà osservare al microscopio l'adesione delle emazie alle cellule infette della coltura.

L'identificazione del virus isolato si ottiene quindi mediante l'inibizione specifica, da parte di sieri immuni noti, dei due fenomeni sopra indicati (emoagglutinazione e emoadsorbimento). Occorre segnalare che l'OMS raccomanda che l'identificazione del tipo virale sia eseguita caratterizzando l'antigene ribonucleoproteico mediante la reazione di fissazione del complemento, e che l'emoagglutinina e la neuraminidasi (almeno per il tipo A) siano classificate mediante reazioni specifiche di siero-inibizione ■ di immunoprecipitazione.

L'infezione virale degli epiteli respiratori può essere però diagnosticata nella fase iniziale della malattia anche mediante la reazione di immunofluorescenza. A tal fine si allestiscono su vetrini per osservazione microscopica strisci di cellule desquamate del nasofaringe, i quali saranno trattati, dopo fissazione, con preparazioni di anticorpi specifici antinfluenzali, coniugati con colorante fluorescente. L'osservazione microscopica con illuminazione ultravioletta rivelerà specifica fluorescenza nelle cellule trattate con anticorpi omologhi al virus responsabile dell'infezione, qualora antigene virale sia in esse presente. Questa metodica consente quindi di ottenere in poche ore una risposta di sicura utilità diagnostica, ma soltanto nel 50% ca. dei casi d'infezione dimostrabili con le tecniche tradizionali d'isolamento, e conseguentemente il suo impiego è ancora piuttosto limitato.

La diagnosi sierologica di i. non può essere eseguita se non si disponga almeno di due campioni di siero, prelevati, rispettivamente, all'inizio della malattia e dopo 15-30 giorni. Le reazioni d'inibizione dell'emoagglutinazione e di fissazione del complemento sono entrambe comunemente impiegate per la titolazione degli anticorpi, con risultati soddisfacenti. È opportuno segnalare che non sempre i dati ottenuti mediante le due reazioni collimano perfettamente, potendo, talora, una metodica evidenziare un movimento anticorpale significativo non rivelato dall'altra; qualora quindi in laboratorio si utilizzi in preferenza una sola delle reazioni sierologiche sopra indicate, sarebbe opportuno che venissero riesaminati anche con l'altra i campioni risultati negativi.

Prognosi

La prognosi dell'i. nella forma comune, buona sotto ogni aspetto, è dubbia quando la malattia evolve verso la broncopolmonite. Analogamente riservata sarà la

prognosi delle forme inizialmente gravi, a carattere ipertossico. Particolare importanza ha l'età del paziente, il suo stato somatico, le tare organiche precedenti: cardiache, polmonari, renali e epatiche (v. *epidemiologia*).

Terapia

Non esiste ancora oggi una terapia causale efficace dell'i. da poter impiegare nella pratica clinica, per cui, nei casi abituali, non complicati, il trattamento sarà sintomatico. È proprio nell'i., d'altro canto, che il valore della terapia sintomatica si rivela nel suo massimo, alleviando le sofferenze del malato e concorrendo ad evitare le complicazioni.

Il paziente dovrà osservare degenza obbligatoria in letto, possibilmente in isolamento, in camera asciutta e aerata, e avrà un'alimentazione leggera ma corroborante, con abbondante somministrazione di bevande, di frutta e moderato uso di alcolici. Giovano gli antipiretici in dose non esagerata, 2 o 3 volte al giorno. È opportuno raccomandare l'uso di colluttori alcalini per la pulizia delle fauci e prescrivere sedativi della tosse.

Di fronte all'emergenza di complicanze batteriche occorre iniziare tempestivamente il trattamento specifico, impiegando antibiotici a largo spettro (tetracicline, ampicillina, etc.) o, quando possibile, scelti in base ai risultati di esami batteriologici.

È necessario, infine, segnalare che, se l'uso generale e indiscriminato di chemioterapici o di antibiotici nell'infezione influenzale semplice non può di certo essere approvato, tuttavia l'attuazione di una profilassi antibiotica delle infezioni batteriche, potenzialmente compli-

canti la virosi, deve essere considerata seriamente per tutti i pazienti in età avanzata, o con affezioni respiratorie o cardiovascolari preesistenti, per i bambini distrofici, etc. In queste classi di pazienti è infatti senz'altro opportuno affiancare alla terapia sintomatica la somministrazione preventiva di antibiotici a largo spettro, impiegati alle dosi usuali.

Epidemiologia

L'i., infezione trasmessa per via aerogena, ha la caratteristica di diffondere con non comune rapidità attraverso le popolazioni suscettibili, causando epidemie che, per solito, hanno inizio improvviso e rapida e larga diffusione.

Il virus di tipo A provoca epidemie con maggiore frequenza (ogni 2-4 anni), mentre meno frequenti (ogni 4-6 anni), e per solito più circoscritte e di minor gravità, sono le epidemie da virus di tipo B. Al virus di tipo C vengono attribuiti solo sporadici casi di affezione respiratoria acuta e, per lo più, l'infezione da esso provocata decorre clinicamente silente.

Le pandemie, osservate ogni 10-20 anni, sono state sempre provocate da virus di tipo A, e si sono verificate in occasione dell'emergenza di un nuovo sottotipo. Recenti esempi di pandemia sono quelli del 1957-58 (« asiatica », provocata da un sottotipo diverso, per l'emoagglutinina [H2] e la neuraminidasi [N2], dai ceppi precedenti) (fig. 5) e del 1968-69 e 1969-70 (« Hong Kong », provocata da un sottotipo diverso, per l'emoagglutinina [H3], dal sottotipo « asiatico » precedente).

La morbosità associata con l'i. epidemica può raggiungere livelli elevatissimi e, per le epidemie occorse nel

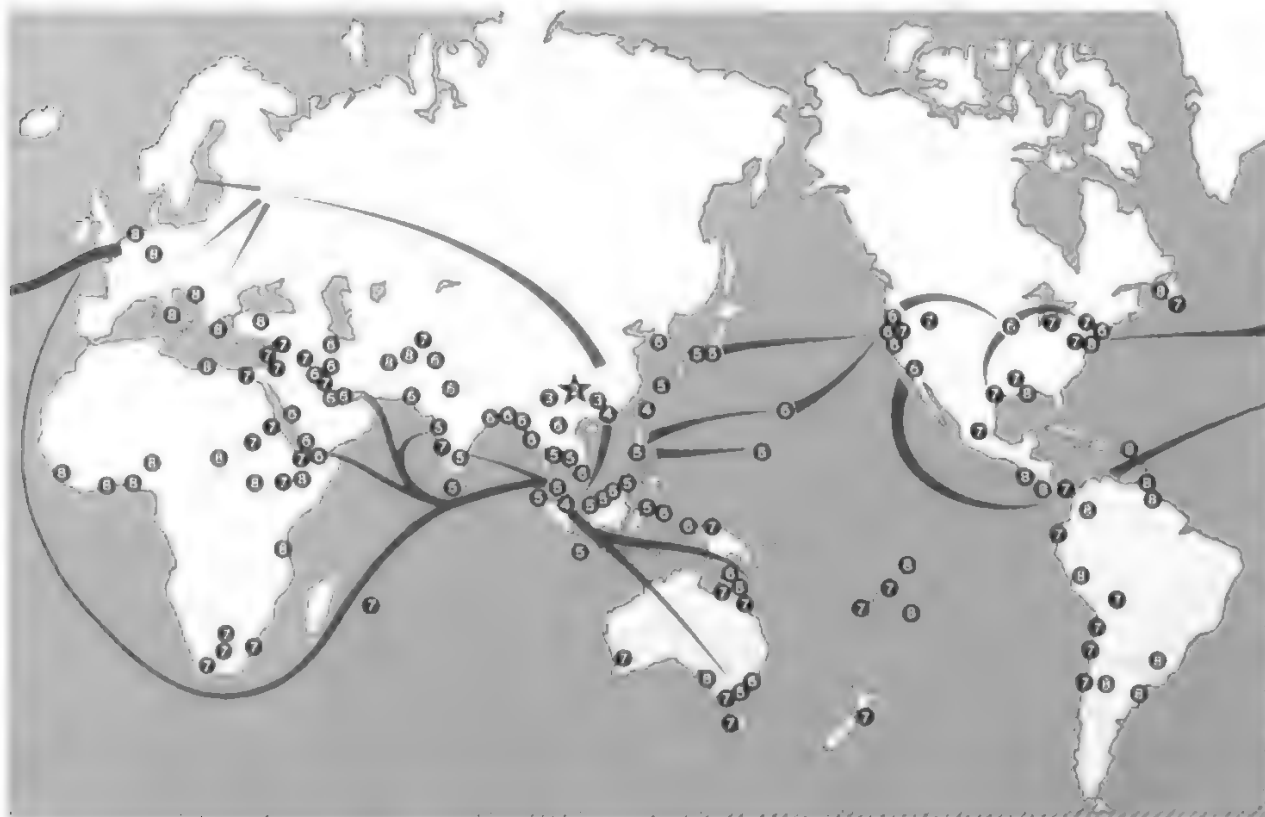


Fig. 5. La pandemia del 1957 « asiatica » provocata da virus influenzale A(H₂N₂). La stella indica il probabile focolaio di origine della pandemia. Il numero nei cerchietti indica il mese dell'anno nel quale sono stati segnalati i primi casi di i., in ciascuno dei luoghi contrassegnati. Le frecce indicano la direzione di propagazione epidemica. (Da *Corriere Unesco*, 1958).

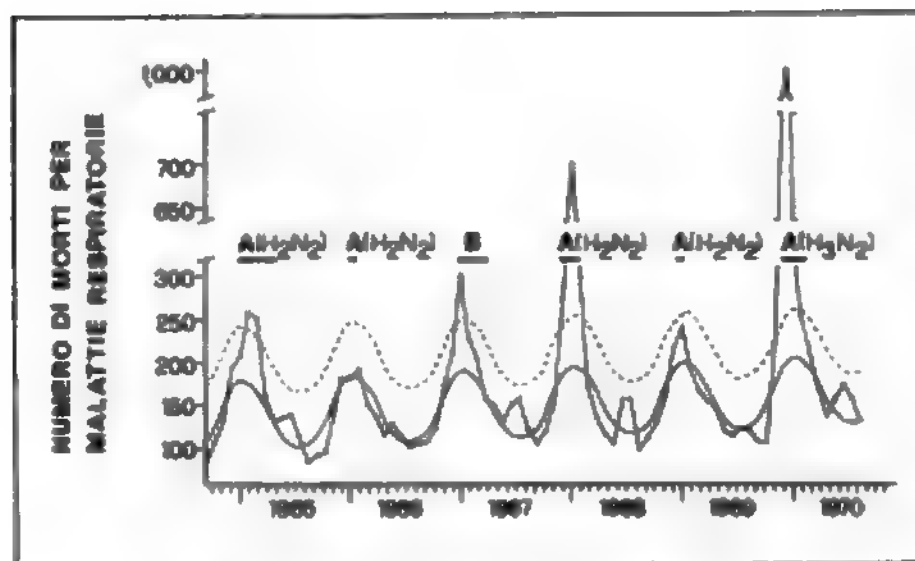


Fig. 6. Andamento della mortalità per cause respiratorie, a Roma, negli anni 1964-70. La linea spezzata rappresenta la mortalità realmente osservata; la linea continua rappresenta la mortalità teoricamente attesa; la linea tratteggiata rappresenta la soglia epidemica di significatività. La linea tracciata, sotto la denominazione del ceppo di virus influenzale prevalente, indica il periodo durante il quale questo ceppo è stato isolato. Notare la particolare elevazione del picco di mortalità in eccesso in occasione dell'epidemia « Hong Kong » provocata dal sottotipo H_3N_2 . (Da Ragona, Giunchi, Rocchi et al., modificata).

secolo attuale, incidenze di malattia fino al 40% della popolazione sono state ripetutamente documentate in diversi paesi. L'apprezzamento della diffusione dell'infezione nella popolazione, stimato in base alle denunce, o alle assenze dal lavoro, o alle morti per pneumopatia in eccesso rispetto alla media stagionale ordinaria (fig. 6), è comunque approssimativo e spesso al di sotto della realtà: indagini sieroepidemiologiche hanno infatti provato che il rapporto tra infezione e malattia può essere dell'ordine di 3:1, 9:1. È opportuno rilevare, però, che le indagini sieroepidemiologiche difficilmente potranno costituire una misura abituale per la sorveglianza dell'i. nel mondo, e, conseguentemente, il rilevamento dell'eccesso di mortalità dovuta a pneumopatie di natura non tubercolare o neoplastica resta tra i più diffusi e accettati mezzi di rilevamento delle epidemie influenzali. Se è vero, infatti, che l'i. è caratterizzata da una letalità assai bassa in confronto alla morbosità (un esito letale ogni 2000-8000 ammalati nell'epidemia del 1957-58), quest'ultima è nelle epidemie così elevata da far assumere alla mortalità specifica dimensioni allarmanti (20 milioni di morti è la valutazione accettata per la pandemia del 1918-19).

Le epidemie occorrono più di frequente nel periodo compreso tra l'autunno e la tarda primavera, e la maggiore morbosità si registra nell'età infantile, tra i 5 e i 10 anni. Nell'adulto l'incidenza dell'infezione decresce con l'aumentare dell'età, ma il maggior tributo di mortalità è tuttavia pagato, di solito, dall'età senile (Ragona et al.). Eccezioni sono state però frequentemente notate, come ad es., nella pandemia del 1918-19 nel corso della quale il maggior numero di morti fu registrato tra i giovani adulti, e nella recente pandemia 1968-69 in cui la morbosità tra gli anziani al di sopra dei 70 anni risultò inferiore alle previsioni (Housworth e Spoon).

Una parziale spiegazione di quest'ultimo fenomeno è stata fornita dalla dimostrazione nel siero di individui nati prima del 1900, di anticorpi emoagglutinoinibenti per la variante Hong Kong, responsabile dell'epidemia 1968-69. Tali anticorpi sarebbero stati prodotti originariamente in occasione di un'epidemia occorsa sul finire del XIX sec., causata da un virus di tipo A antigenicamente simile alla variante Hong Kong: tale osservazione è anche citata in favore della teoria che sostiene possibile la formazione di un numero limitato di

varianti maggiori o sottotipi del virus influenzale A: secondo questa teoria le varianti possibili si succederebbero ciclicamente in relazione con lo stato di immunità specifica del genere umano.

Alta mortalità per i. è stata associata anche con condizioni morbose preesistenti quali malattie cardiovascolari, broncopneumopatie croniche e nefropatie; mal definito, ma largamente ammesso, è il ruolo che le condizioni meteorologiche dominanti nel corso di un epidemia possono avere sull'espressione del carattere di gravità della malattia influenzale (Assaad e Reid).

Interessanti, e in certa misura ancora inspiegati, sono altri aspetti dell'epidemiologia dell'i., quali la ciclica ricorrenza degli episodi, le diversità osservate nella modalità d'insorgenza delle epidemie, la virtuale scomparsa del virus nei periodi interepidemici, il ruolo dei fattori meteorologici nello scatenamento delle epidemie stesse. Il ciclico susseguirsi delle epidemie è giustificato verosimilmente dallo stato immunitario della popolazione: l'occorrenza di una variante minore, in seno allo stesso sottotipo virale che ha causato la precedente epidemia, a distanza di uno o più anni, può determinare un nuovo episodio epidemico, dal momento che l'immunità della popolazione risulta quantitativamente e qualitativamente inadeguata a contenere sensibilmente la diffusione della variante virale. La comparsa di una variante maggiore determina invece l'ondata pandemica, dal momento che l'immunità precedentemente acquisita riguarda ceppi dotati di differenti specificità antigeniche e non ha quindi valore protettivo nei confronti del nuovo sottotipo. La successione cronologica secondo la quale un'epidemia influenzale si sviluppa in comunità, agglomerati urbani, o nazioni può variare notevolmente in funzione soprattutto di due elementi, grado di affollamento e fattori stagionali: se infatti, di solito, le epidemie raggiungono il loro apice in 2-3 settimane per declinare ed esaurirsi in ulteriori 3-4 settimane, non infrequentemente tuttavia la circolazione dell'i. in una popolazione suscettibile può essere caratterizzata, per un lungo arco di mesi, da uno stillicidio di casi sporadici, ai quali possono far seguito ricorrenze o ondate epidemiche caratteristiche. Le grandi epidemie influenzali, d'altro canto, sono spesso caratterizzate da improvvisa insorgenza, talora simultaneamente multicentrica, in seno ad una nazione o dalla rapida disseminazione dell'infezione alle comunità e paesi circostanti. È verosimile che la rapida diffusione e l'improvvisa multicentrica insorgenza dell'epidemia possano essere collegate con una precedente, larga disseminazione del virus nel paese da parte di casi sporadici di malattia o di soggetti con infezione silente. È probabile che condizioni meteorologiche possano allora, come più volte osservato, concorrere al determinarsi dell'epidemia vera e propria. Il fenomeno della lenta diffusione di un nuovo sottotipo di virus, candidato a provocare una pandemia, è stato osservato sia all'apparire della variante « asiatica » del 1957, sia della variante « Hong Kong » del 1968, e resta ancora da chiarire: non si conoscono, cioè, i fattori che determinano la circolazione « coperta » del virus tra il momento dell'iniziale disseminazione in una popolazione suscettibile e il manifestarsi dell'epidemia; né esistono, d'altro canto, spiegazioni concordi sul destino del virus durante i periodi interepidemici. È possibile che l'infezione virale, nei periodi interepidemici come subito prima del manifestarsi di un'epidemia, sia trasmessa con lentezza, che portatori sani possano costituire il substrato abituale di conservazione del virus, o che il virus nei periodi inter-

epidemiche possa stazionare per lungo tempo in animali serbatoio (Webster e Laver; Francis e Maassab; Davis *et al.*).

Oggi ancora, dunque, una larga parte delle osservazioni epidemiologiche sull'i. è oggetto di discussione e costituisce la stimolante premessa di numerosi studi e ricerche.

Profilassi

La profilassi di un'infezione caratterizzata da estrema diffusività, notevole incidenza di decorso silente, e da breve periodo di incubazione, non può certo essere affidata a misure di isolamento e contumacia, le quali possono forse trovare giustificata applicazione soltanto in comunità chiuse. La profilassi dell'i. si basa quindi sull'opportuna applicazione della pratica vaccinale, la quale, pur se considerata con scetticismo e disappunto da alcuni, ha dimostrato di poter offrire un'efficacia protettiva pari al 70-80% nella prevenzione delle manifestazioni cliniche in corso di epidemie.

Obiettivo della vaccinazione è la prevenzione dell'infezione da virus influenzali di tipo A e B, e risulta ovvio, per quanto detto in altra sede (v. sopra: *etiologia; immunità; epidemiologia*), che il maggior problema inerente alla realizzazione di efficaci vaccini risiede nella variabilità antigenica di questi due tipi di virus influenzali. Le autorità sanitarie (in Italia come in altri paesi) riesaminano perciò periodicamente la composizione del vaccino ufficialmente approvato per l'uso nazionale, e impongono ai produttori di apportarvi modificazioni ogni qual volta occorra una significativa variazione antigenica nei virus epidemiologicamente prevalenti, in accordo anche con le informazioni e i suggerimenti dell'OMS.

Per la produzione del vaccino i virus vengono propagati nella cavità allantoidea dell'uovo embrionato di pollo, e la potenza antigenica della sospensione virale così ottenuta viene misurata in base al titolo emoagglutinante per gli eritrociti di pollo. Preparazioni virali titolate, purificate in varia misura dalle proteine del liquido allantoideo, e private dell'infettività mediante trattamento con formolo e altri agenti, vengono quindi utilizzate per l'allestimento della sospensione vaccinale. Dopo la pandemia del 1968 è stato pressoché universalmente adottato l'impiego di un vaccino bivalente, costituito da 600 U.I. della variante prevalente del tipo A e da 300 U.I. per ml di un ceppo di virus di tipo B di recente isolamento. Oltre al vaccino bivalente, sono stati prodotti, specie in passato, vaccini polivalenti, composti da aliquote di tutti i sottotipi A isolati dopo il 1933. A scoraggiare l'uso dei vaccini polivalenti è valsa soprattutto la considerazione che questi (dovendo mantenere una quantità totale di U.I. pari a quella del vaccino bivalente) dimostrano minore capacità di stimolazione antigenica proprio nei confronti del sottotipo A effettivamente circolante.

La vaccinazione deve essere praticata nella stagione autunnale, inoculando (abituamente per via sottocutanea), nell'adulto e nel bambino di età superiore a 10 anni, una dose di vaccino. Dosi proporzionalmente minori vengono somministrate nei primi anni di vita.

Per l'immunizzazione primaria, cioè negli individui non immunizzati in precedenza con vaccino della stessa composizione, è necessario praticare una seconda inoculazione, identica alla prima, dopo 4-8 settimane.

La vaccinazione così praticata determina un significativo aumento dei livelli di immunità sierica specifica (anticorpi emoagglutinoinibenti) nel 75% o più dei vaccinati, e assicura, potenzialmente, circa la stessa efficacia

protettiva nei confronti delle manifestazioni cliniche dell'infezione dovuta ai ceppi corrispondenti. La durata dell'immunità conferita dal vaccino è però breve, probabilmente inferiore ad un anno; per tale motivo e per la cognizione della frequente variabilità antigenica del virus, la profilassi influenzale richiede necessariamente la rivaccinazione annuale da attuarsi mediante una singola iniezione di vaccino praticata entro il mese di novembre (Eickhoff).

È opportuno segnalare, per quanto riguarda l'innocuità, che gran parte delle reazioni locali (arrossamento, tumefazione, dolorabilità) e generali (febbre, cefalea), segnalate in seguito a vaccinazione, possono essere attribuite ad impurità non virali presenti nel vaccino, e sono, conseguentemente, assai meno frequenti oggi di quanto non fossero in passato. Esistono attualmente vaccini purificati con centrifugazione zonale, nei quali la contaminazione del virus con materiali proteici eterogenei è estremamente bassa; l'uso di questi vaccini riduce considerevolmente l'occorrenza delle reazioni secondarie, e il loro impiego deve essere prescritto soprattutto a coloro che abbiano presentato in precedenza reazioni da vaccino. Controindicazione assoluta alla vaccinazione è rappresentata soltanto dallo stato di allergia all'uovo di pollo, piume di uccelli, etc., in considerazione del substrato utilizzato nella produzione del virus.

Le cognizioni sopraindicate (efficacia non superiore all'80%, breve durata dell'immunità, necessità di rivaccinazione annuale, occorrenza eventuale di reazioni secondarie seppure lievissime) insieme alla considerazione che l'i. ha decorso benigno e risolve spontaneamente e in pochi giorni nella gran parte dei soggetti sani in età infantile, giovanile e adulta, suggeriscono la limitazione della pratica vaccinale alle classi d'individui in cui la mortalità può raggiungere livelli importanti. Candidati alla vaccinazione annuale sono quindi tutti coloro che abbiano superato i 60 anni, e, indipendentemente dall'età, coloro che presentino condizioni patologiche quali broncopneumopatie croniche, cardiovasculopatie, nefropatie e epatopatie. In occasione però dell'emergenza di varianti virali, che inducano a prevedere l'occorrenza di una notevole morbosità, potrà essere senz'altro opportuno estendere la vaccinazione almeno a coloro che operano in settori lavorativi di pubblica utilità (servizi sanitari, ordine pubblico, comunicazioni, etc.). In ogni caso l'immunizzazione deve essere praticata prima del sopraggiungere dell'ondata epidemica, dato che la rapidissima diffusione dell'infezione rende vani gli interventi profilattici che non siano stati tempestivi.

Limitatamente adottati, ma ancora oggetto di studio e sperimentazione estesissima, sono vaccini composti da virus viventi attenuati da assumere per via nasale o per via orale. Minore importanza invece sembra che rivesta oggi lo studio di vaccini parenterali costituiti da subunità virali purificate (quasi esclusivamente cioè dall'emoagglutinina e dalla neuraminidasi), anche se essi hanno dimostrato notevole efficacia e limitatissime azioni collaterali (Ruben e Jackson).

Tentativi di chemioprofilassi dell'i. sono stati altresì attuati, e costituiscono un campo di studio di particolare interesse. Il cloridrato di amantadina dimostra capacità di prevenire l'infezione da virus influenzale di tipo A *in vitro* e *in vivo*, interferendo, verosimilmente, con la penetrazione del virus nella cellula. L'efficacia profilattica del farmaco è stata studiata in giovani volontari ed è risultata pari al 50% in relazione a somministrazioni quotidiane di due dosi di 100 mg ciascuna (Tilles).

Riesce tuttavia difficile immaginare l'assunzione di questo farmaco per tempi indeterminati, come richiesto per la profilassi dell'infezione, anche perché esso può dare origine a modesti ma documentati effetti collaterali. La possibilità di

attuare una chemioprolifassi dell'i. è quindi ancora non definita, anche se, oltre all'amantadina, altre sostanze (isochinolone, interferone) hanno dato prova di possedere una certa attività nella prevenzione dell'infezione.

Bibliografia

- Arangio-Ruiz G., De Felici A., Minuti R., Rocchi G., Archetti I., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1971, 51, 8.
 Archetti I., Horsfall F. L. jr., *J. Exp. Med.*, 1950, 92, 441.
 Assaad F. A., Reid D., *Bull. OMS*, 1971, 45, 113.
 Davis B. D., Dulbecco R. et al., *Influenza*, in *Microbiology*, 1967, Hoeber, Harper, Row, New York, p. 1312.
 Eickhoff T. C., *J. Infect. Dis.*, 1971, 123, 446.
 Ficacci L., *Sanare*, 1949, num. spec. giugno.
 Foà P., *Apparato respiratorio*, in *Trattato di anatomia patologica*, 1922, UTET, Torino.
 Francis T. jr., Maassab H. F., *Influenza Viruses*, in Horsfall F. jr., Tamm I., *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 1965, 4 ed., Lippincott, Philadelphia, p. 689.
 Housworth W. J., Spoon M. M., *Am. J. Epidemiol.*, 1971, 94, 348.
 Murphy B. R., Kasel J. A., Chanock R. M., *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286, 1329.
 OMS, *Bull. OMS*, 1971, 45, 119.
 Pinkerton H., *Influenza*, in Anderson W. A. D., *Pathology*, 1966, 9 ed., Mosby, St. Louis, p. 282.
 Ragona G., Giunchi G., Rocchi G. et al., *J. Hyg. (Camb.)*, 1978, 80, 249.
 Rocchi G., Arangio-Ruiz G. et al., *Acta Virol.*, 1970, 14, 405.
 Ruben F. L., Jackson G. G., *J. Infect. Dis.*, 1972, 125, 656.
 Stuart-Harris C. H., Schild G. C., *Influenza. The Viruses and the Disease*, 1976, Arnold, London.
 Tilles J. G., *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1260.
 Webster R. G., Laver W. G., *Prog. Med. Virol.*, 1971, 13, 271.

FILIPPO ROCCHI E GIOVANNI ROCCHI

INFORMATICA

F. Informatique. - I. Informatics. - T. Informatik. - S. informática.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1945): *Ridondanza. - Miniaturizzazione. - Accentrimento dei sistemi informativi. - Struttura generale dei sistemi informativi* (col. 1946): *Acquisizione dati (data entry). - Archivi (data storage). - Unità centrale (Central Processor Unit, CPU). - Unità di ingresso e di uscita. - Elaboratori e calcolatori* (col. 1948). - *Aspetti storici dell'informatica* (col. 1949). - *Sistemi di numerazione* (col. 1949). - *Algebra e operazioni logiche fondamentali* (col. 1951). - *Aspetti filosofici dell'informatica e sua diffusione* (col. 1952). - *Informatica e ricerca sperimentale. Costi e personale* (col. 1954).

Definizione e generalità

Scienza dell'informazione. Essa ha come oggetto di base l'individuazione degli elementi (*informazioni*) necessari e sufficienti da fornire o da richiedere per la definizione di un qualsiasi oggetto o la formulazione di un qualsiasi problema. In tale accezione teorica l'informatica presenta stretti legami con la logica matematica.

Sul piano pratico la predetta individuazione rappresenta tuttavia soltanto una delle fasi del campo d'azione della i. che si estende sotto l'aspetto tecnico alla valutazione, sempre difficile e spesso controversa, della misura della duplicazione, o moltiplicazione (*ridondanza*) delle informazioni opportuna nell'ambito di un determinato settore applicativo, e nello studio sistematico, per quanto possibile, dei mezzi impiegabili a tal fine.

Nel linguaggio quotidiano «informatica» è attualmente pressoché sinonimo di scienza o tecnica del *trattamento delle informazioni* e «specialista di i.» significa specialista di *elaboratori*, «computers», «ordinateurs», di *elaborazione automatica dei dati* (EAD), ovvero di «*electronic data processing*» (EDP), tutti termini considerati, in gergo spicciolo, intercambiabili, più che equivalenti.

Ridondanza

La ridondanza, che presenta nel campo biologico esempi di impressionante estensione (fecondazione, disseminazione, informazione genetica, acidi nucleici, struttura corticale, presenza di organi doppi, etc.), è sempre utilizzata, in scala limitata, nelle applicazioni umane, in relazione al manifestarsi delle circostanze nocive seguenti, da interpretare in significato traslato, oltretutto letterale: a) errori, b) avarie, c) distruzioni accidentali, d) dolo. Ad esse va aggiunto il fattore tempo, sempre presente con peso più o meno importante, data l'opportunità che informazioni identiche siano utilizzate e elaborate, talora simultaneamente, da operatori diversi.

Miniaturizzazione

L'estensione della ridondanza dipende ovviamente dall'interesse che la conservazione delle informazioni presenta e dalle condizioni di sicurezza vigenti, ma soprattutto dalle possibilità pratiche inerenti alla conservazione spaziale delle informazioni stesse e dei dispositivi atti a utilizzarle (*miniaturizzazione*). Il grado di miniaturizzazione raggiunto in natura è elevatissimo: può ritenersi (anche se una stima quantitativa si presenta estremamente ardua e poco attendibile) che la mole di informazioni contenuta in tutti i sistemi informativi dall'uomo allestiti non eguagli il complesso delle informazioni contenute in una sola cellula. Tecnicamente, il progresso della miniaturizzazione conseguito nell'ultimo trentennio consente (indicativamente) l'immagazzinamento (*memorizzazione*) di informazioni in un milionesimo dello spazio precedentemente richiesto. Tale progresso è stato senza dubbio tra i fattori essenziali che hanno consentito un'imponente diffusione dei sistemi informativi, tenuto conto che la miniaturizzazione influisce altresì direttamente in modo determinante sulla velocità di elaborazione, nonché sul costo del prodotto.

Accentrimento dei sistemi informativi

La ridondanza dei sistemi informativi è pure collegata, attraverso l'esigenza del loro mantenimento su scala umana, con il problema tecnico e sociale dell'accentrimento o del decentramento (in senso sia topografico che funzionale) degli stessi. Prevale attualmente una certa tendenza all'accentrimento, sostenuta dall'atteggiamento delle grandi industrie costruttrici di sistemi informativi, e ciò non soltanto per la potenza economica da esse rappresentata, ma anche per la loro indiscussa competenza.

Struttura generale dei sistemi informativi

Un sistema per il trattamento delle informazioni (*sistema informativo*) deve comprendere le seguenti fasi e parti essenziali: a) acquisizione dati; b) archivi; c) unità centrale; d) unità di ingresso e di uscita (v. anche: *CALCOLATORI IN MEDICINA*, III, 519).

Acquisizione dati (data entry)

Si tratta di fissare le informazioni (*dati*) su di un supporto materiale atto all'elaborazione automatica.

Le informazioni sono disponibili su *documenti di origine*, cioè date verbalmente, o per mezzo di questionari, formulari, moduli, etc., o attraverso misure di strumenti o complessi sperimentali, e devono essere registrate, seguendo una guida prestabilita, in modo da consentire un'interpretazione sicura e univoca cioè una *lettura automatica* da parte di macchine a ciò predisposte. La registrazione avviene su carta (*schede* o *banda perforata*) o su supporto magnetico (*nastro magnetico*, *disco* o *tamburo magnetico*). Si usano pure documenti di ori-

gine predisposti in modo speciale (ad es. scritti a mano con caratteri e impostazione particolari atti a una diretta interpretazione da parte di un apparato automatico; *lettore ottico*), ovvero a macchina con inchiostro magnetico o con contemporanea impressione magnetica invisibile a margine. È anche possibile che le apparecchiature sperimentali forniscano direttamente dati automaticamente elaborabili.

Schede e banda perforata sono metodi lenti e ingombranti, ma corrispondenti a registrazioni di grande affidabilità e controllabilità umana e praticamente indistruttibili. Documenti di origine con particolari trattamenti possono risultare operativamente meno gravosi di altri metodi, ma presentano varie incertezze, tra le quali sono fondamentali quelle relative ai periodi nei quali restano inevitabilmente fuori del controllo del centro di elaborazione. I sistemi di registrazione magnetica richiedono quasi sempre una duplicazione di archivi, ma sono veloci e dotati di grande compattezza e semplicità. Il diretto collegamento delle apparecchiature sperimentali attraverso *convertitori analogico-digitali*, efficace e allettante, presenta sempre pericoli e dev'essere soggetto ad accurate indagini caso per caso.

Archivi (data storage)

Essi contengono: 1) i dati acquisiti (v. sopra) o copia di essi; 2) eventuali dati provenienti da altri centri di acquisizione; 3) eventuali informazioni di massa destinate ad essere impiegate da più utenti (*banche di dati*). Gli archivi possono essere omogenei o non, cioè avere registrazioni su diversi tipi di supporti; possono essere accentrati o decentrati in luoghi diversi e possono esser vicini al luogo di acquisizione dati e o al luogo di elaborazione, o distanti da essi (talvolta migliaia di chilometri). Allo stesso archivio possono anche accedere elaboratori diversi. Un archivio può esser collegato all'unità centrale a seguito di operazioni manuali di trasporto e/o trasmissione (situazione *off line*) o può esser direttamente e automaticamente chiamato dall'unità centrale (situazione *on line*).

Comunque sia, conclusa la fase di acquisizione dati, comprendente i controlli necessari, le informazioni sono ormai considerate immesse nel «tunnel» dell'elaborazione automatica e quindi sottratte all'intervento umano (per quanto concerne lettura, interpretazione, dettatura, etc.) e sono sempre convertibili da una forma a un'altra (ad es. da schede a nastro magnetico) con operazioni del tutto automatiche (incorporanti procedure di controllo degli errori di conversione), nonché copiate o trasmesse, con spesa più o meno elevata, a cura di apposite organizzazioni, spesso inserite nei Centri Servizi EDP.

Nonostante talune apparenze, la fase di acquisizione è di gran lunga la più delicata di tutte, e va sottolineata la necessità assoluta che essa non sia conclusa senza che siano attuate rigorose procedure di controllo; va raccomandato, quale che sia il criterio di decentramento adottato, che tali procedure siano accuratamente dimensionate su scala umana (tenendo conto delle effettive capacità psicofisiologiche e degli interessi e motivazioni dell'uomo quale parte integrante del sistema) e che, nell'ambito nel quale tale fase si svolge, i dati e i risultati parziali già disponibili siano umanamente significativi; si valutino attentamente le conseguenze di scorie: i possibili errori sono sempre molto costosi e talvolta irreparabili.

Unità centrale (Central Processor Unit, CPU)

È ciò che in termini correnti si chiama semplicemente «elaboratore». Sue parti essenziali sono: 1) un complesso di comando dell'unità centrale stessa e di ciò che è ad essa collegato; 2) una memoria centrale nella quale vengono collocati tutti i dati da elaborare e le istruzioni su ciò che occorre fare (*programma*); 3) un'unità logico-aritmetica, che provvede all'interpretazione delle istruzioni del programma e a tutte le manipolazioni dei dati; 4) un complesso di registri nei quali tali operazioni vengono effettivamente eseguite. Dati e istruzioni sono sempre depositati nella memoria in forma *binaria* (v. sotto) e non sono distinguibili se non attraverso un *codice* che l'unità logico-aritmetica interpreta. Essi non vengono trasportati (in realtà *duplicati*) dalla memoria ai registri come singole informazioni (*bit*, v. sotto), ma in gruppi denominati *voci di memoria* (*words*), variabili da 6 a 32 *bits* secondo i tipi

di elaboratore. La potenzialità di un elaboratore è data: 1) dal tempo occorrente per trasportare una voce dalla memoria in un registro, o viceversa (*tempo base di accesso*); esso è attualmente di ca. un microsecondo; 2) dal numero di voci alloggiabili nella memoria, misurato in «k» (variabile da 1 a qualche centinaio); ogni «k» significa 1024 voci. Le memorie possono essere di transito o permanenti. Nelle prime l'informazione contenuta va distrutta ad ogni distacco di corrente elettrica. Le più frequenti fra le seconde sono quelle a nuclei: in esse l'informazione viene depositata come polarizzazione magnetica di piccoli anelli di ferrite.

Caratteristica fondamentale dei moderni elaboratori è che (v. sopra) il programma è integralmente *memorizzato*, e quindi è modificabile come un qualsiasi gruppo di dati. È intuitivo che ciò implica un'enorme potenzialità e flessibilità; ma riducendo l'ampiezza (quindi l'ingombro) del programma si moltiplica il tempo di esecuzione occorrente (dato che si moltiplica il numero degli elementi di esso (*istruzioni*) da eseguire e ripetere effettivamente), e ciò è tollerabile se questo tempo è brevissimo. Un moderno elaboratore non fa se non le più semplici operazioni che possano esser eseguite manualmente, ma le fa con enorme rapidità e (di solito) con grandissima precisione.

Può darsi che parte dei programmi e/o dei dati in elaborazione siano durante questa alloggiati fuori della memoria centrale (in genere, su disco) e che vengano introdotti (dall'unità centrale) quando sia necessario. Si parla in tal caso di *memorie ausiliarie* o *virtuali* (*virtual storage, VS*); è chiaro che i tempi di introduzione, per brevissimi che siano, sono assai superiori a quelli base di accesso sopradetti.

Programmi particolari sono i *programmi traduttori*, in base alle istruzioni dei quali viene automaticamente convertito un complesso di istruzioni provvisorie (*programma origine, source program*), compilato dall'uomo con convenzioni particolarmente accettate ad esso (*linguaggi avanzati: FORTRAN, COBOL, RPG, PLI, etc.*) in una successione di istruzioni (*programma assoluto*) nel codice accettato dall'unità logico-aritmetica.

Unità di ingresso e di uscita

Servono a introdurre informazioni nell'unità centrale (unità di ingresso o di *input*) e ad estrarne (unità di uscita o di *output*). In genere si ha *output* di dati manipolati (ma non sempre, ad es. solo duplicati). Essenziale è in ogni caso una *console*, che è un'unità doppia: di ingresso, costituita da una tastiera, e di uscita, costituita da una scrivente (tipo macchina da scrivere) o da un visualizzatore. Unità di *input* sono tastiere, lettori di banda, di schede, magnetici, ottici, etc.; unità di *output* sono stampanti, perforatori di banda e di schede, scrittori magnetici, visualizzatori, etc.

Elaboratori e calcolatori

Nei sistemi elaborativi come sopra delineati, gli archivi sono organizzati in *files*, cioè in aggregati omogenei relativi a un determinato tipo di soggetto (ad es. pazienti, clienti, contribuenti, articoli di magazzino, voci bibliografiche, ricerche sperimentali, impiegati, etc.). Le informazioni relative a un soggetto individuale costituiscono un *record* di ampiezza costante o variabile, codificato in modo adatto, ma sempre rappresentato da una successione di cifre binarie (v. sotto). L'elaboratore può effettuare le più svariate operazioni (sempre, quindi, algebriche) sulle informazioni: selezionare, ordinare, eseguire calcolazioni anche complesse e fornire i risultati in uscita (ad es. stampare buste paga o conclusioni statistiche). Gli elaboratori di tipo *commerciale* (è più giusto dire *gestionale*) trattano gran mole di dati facendo calcoli semplici; quelli di tipo *scientifico* trattano meno dati e fanno calcoli più complicati. Nonostante le apparenze, i primi sono i più difficili da trattare.

Se tutto si riduce a calcoli numerici, l'elaboratore si riduce alla più semplice espressione: il calcolatore da tavolo o tascabile. La diffusione raggiunta da quest'ultimo, e la sua grande praticità, rapidità e, in genere, pre-

cisione, hanno reso pressoché inutile l'impiego dei logaritmi nel calcolo numerico e la consultazione (sempre scomoda) delle tavole delle più comuni funzioni (ad es. trigonometriche). Il calcolatore può ridursi ad essere costituito, in un sol blocco, dell'unità centrale, con memoria di ampiezza ridottissima e un piccolo numero di registri, di una sola unità di *input* (la tastiera) e di una sola unità di *output* (il visualizzatore).

Aspetti storici dell'informatica

Una componente fondamentale dello sviluppo storico dell'i. è collegata direttamente alle esigenze della tecnica delle trasmissioni, nella quale è essenziale la valutazione delle informazioni da trasmettere affinché un messaggio, nonostante errori e disturbi, sia correttamente compreso in ricezione. Inoltre, gli attuali elaboratori sono costituiti in massima parte di componenti elettronici. Per entrambe tali vie, quindi, l'i. è strettamente imparentata con l'elettronica (v.), anche se allo stato attuale le divergenze concettuali e operative tra le due branche sono essenziali: si potrebbe dire che il tecnico elettronico sta al sistema informativo come l'esperto di carburanti e/o di tecnologie sta all'automobile. D'altro canto, lo sviluppo della logica del discorso quale si è matematicamente configurata nella seconda metà del

per dieci per dieci per dieci) cioè tremilaquattrocento-ventisette.

Sistema ottale. — La base è di otto cifre; si usano gli stessi segni del sistema decimale (per quanto ciò non sia del tutto giusto), cioè 0, 1, 2, ..., 7. Ad es., nel sistema ottale il numero ventinove si scrive 35, e ciò vuol dire (cinque) + (tre per otto); (fig. 1).

Sistema esadecimale. — La base è di sedici cifre, e si usano quelle del sistema decimale; ma poiché evidentemente non bastano, s'introducono altri sei segni: (A), (B), (C), (D), (E), (F), che significano, ordinatamente (dieci) (quindici). Nel sistema esadecimale il numero ventinove si scrive 1D, cioè (tredici) + (uno per sedici); (figg. 2 e 3).

Sistema binario. — La base è di due cifre e si usano quelle del sistema decimale (0 e 1), per quanto nelle tecniche di acquisizione dati e di programmazione diretta sia raccomandabile usare segni appositi: (—) invece di (0) (assenza di foro) e (X) invece di (1) (presenza di foro). Nel sistema binario il numero ventinove si scrive 11101, cioè (uno) + (zero per due) + (uno per due per due) + (uno per due per due per due) + (uno per due per due per due per due); (fig. 4).

L'attuale importanza del sistema binario è enorme. In tutti i sistemi elaborativi le operazioni interne (*memo-*

Fig. 1. A sinistra: addizione ottale; a destra: moltiplicazione ottale.

	1	2	3	4	5	6	7	10	
1	2	3	4	5	6	7	10	11	1
2	3	4	5	6	7	10	11	12	2
3	4	5	6	7	10	11	12	13	3
4	5	6	7	10	11	12	13	14	4
5	6	7	10	11	12	13	14	15	5
6	7	10	11	12	13	14	15	16	6
7	10	11	12	13	14	15	16	17	7
10	11	12	13	14	15	16	17	20	10
	1	2	3	4	5	6	7	10	

	1	2	3	4	5	6	7	10	
1	1	2	3	4	5	6	7	10	1
2	2	4	6	10	12	14	16	20	2
3	3	6	11	14	17	22	25	30	3
4	4	10	14	20	24	30	34	40	4
5	5	12	17	24	31	36	43	50	5
6	6	14	22	30	36	44	52	60	6
7	7	16	25	34	43	52	61	70	7
10	10	20	30	40	50	60	70	100	10
	1	2	3	4	5	6	7	10	

xix secolo e l'inizio del xx (vanno citati, in quanto direttamente pertinenti, Boole, Frege, Peano, G. Cantor, Whitehead, Russell), fino ai nostri giorni attraverso la critica hilbertiana e quella contemporanea di Gödel, ha stabilito le basi per l'effettiva utilizzazione di un efficiente strumento algebrico a supporto dell'adozione generalizzata del sistema binario (v. sotto), mentre sotto l'aspetto tecnico questo sistema è garantito nelle sue applicazioni dalla miniaturizzazione, dall'affidabilità e dalla rapidità di commutazione raggiunte dai sistemi bistabili.

Sistemi di numerazione

Si considerino per semplicità i soli numeri interi positivi, zero compreso (*numeri naturali*). In tutti i sistemi di numerazione attualmente in uso, qualsiasi numero si scrive impiegando soltanto una certa quantità di *cifre* (segni) diverse, il numero delle quali si dice *base* del sistema di numerazione; le cifre vengono ordinate. Si conviene che qualsiasi numero minore della base B si scriva con una sola cifra, mentre per i numeri $\geq B$ si usino due o più delle stesse cifre (quante ne occorrono) dando ad esse un *valore di posizione*. Così, nel comune *sistema decimale* le cifre sono dieci (0, 1, 2, ..., 9), ordinate come ben noto. La scrittura 3427 significa $7 \times B^0 + 2 \times B^1 + 4 \times B^2 + 3 \times B^3$, ossia: (sette per uno) + (due per dieci) + (quattro per dieci per dieci) + (tre

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	1
2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	2
3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	3
4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	4
5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	5
6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	6
7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	7
8	9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	8
9	A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	9
A	B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	A
B	C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	1B	B
C	D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	1B	1C	C
D	E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	1B	1C	1D	D
E	F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	1B	1C	1D	1E	E
F	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	1B	1C	1D	1E	1F	F
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1A	1B	1C	1D	1E	1F	20	10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	

Fig. 2. Addizione esadecimale.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	
1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	1
2	2	4	6	8	A	C	E	10	12	14	16	18	1A	1C	1E	20	2
3	3	6	9	C	F	12	15	18	1B	1E	21	24	27	2A	2D	30	3
4	4	8	C	10	14	18	1C	20	24	28	2C	30	34	38	3C	40	4
5	5	A	F	14	19	1E	23	28	2D	32	37	3C	41	46	4B	50	5
6	6	C	12	16	1E	24	2A	30	36	3C	42	48	4E	54	5A	60	6
7	7	E	15	1C	23	2A	31	38	3F	46	4D	54	5B	62	69	70	7
8	8	10	18	20	28	30	38	40	48	50	58	60	68	70	78	80	8
9	9	12	1B	24	2D	36	3F	48	51	5A	63	6C	75	7E	87	90	9
A	A	14	1E	28	32	3C	46	50	5A	64	6E	78	82	8C	96	A0	A
B	B	16	21	2C	37	42	4D	58	63	6E	79	84	8F	9A	A5	B0	B
C	C	18	24	30	3C	48	54	60	6C	78	84	90	9C	A8	B4	C0	C
D	D	1A	27	34	41	4E	5B	68	75	82	8F	9C	A9	B6	C3	D0	D
E	E	1C	2A	36	46	54	62	70	7E	8C	9A	A8	B6	C4	D2	E0	E
F	F	1E	2D	3C	4B	5A	69	78	87	96	A5	B4	C3	D2	E1	F0	F
10	10	20	30	40	50	60	70	80	90	A0	B0	C0	D0	E0	F0	100	10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	A	B	C	D	E	F	10	

Fig. 3. Moltiplicazione esadecimale.

	1	10				1	10	
1	10	11				1		
10	11	100				10		
	1	10						

	1	10				1	10	
1	1	10				1		
10	10	100				10		
	1	10						

Fig. 4. A sinistra: addizione binaria; a destra: moltiplicazione binaria.

rizzazione e calcolo) si effettuano in binario. Talvolta nei rapporti esterni (*display della console*) i dati, quando non sono decimali, vengono presentati, per compattezza, in ottale o in esadecimale, ma la conversione da e per il binario è immediata: basta raggruppare le cifre. Si stanno ormai diffondendo calcolatori tascabili che incorporano le conversioni decimale / esadecimale / ottale; comunque, per le operazioni aritmetiche nei vari sistemi è utile consultare (o mandare a mente) le relative *tavole pitagoriche* (sono due: quella della moltiplicazione e quella dell'addizione), qui riportate.

Algebra e operazioni logiche fondamentali

Unità di informazione. - L'informazione circa lo stato in cui si trova un qualsiasi ente capace di assumere solo due stati, ben delimitati ed escludentisi a vicenda (ad es. un circuito *aperto* o *chiuso*; un oggetto *esistente* o *non esistente* in un dato posto, come un articolo di magazzino; un'affermazione categorica *vera* o *falsa*; un anello magnetizzato visto da una determinata faccia *nord* o *sud*; etc.) richiede solo una cifra binaria: basta convenire di attribuire la cifra 0 a uno dei due stati, la cifra 1 all'altro. Tale informazione si assume come unità di informazione e si chiama *bit* (dall'inglese *Binary digit*). Una successione (ordinata) di otto bit si chiama *byte*. Una cifra ottale richiede 3 *bit*; una cifra esadecimale 4 *bit*; una cifra decimale $\log_2 10$ ($\approx 3,3$) *bit*; 6 *bit*

sono sufficienti per individuare un *carattere alfanumerico* (cioè il complesso delle cifre decimali e delle lettere dell'alfabeto) oltre i segni speciali comunemente usati: ciò viene sistematicamente applicato nei sistemi informativi.

Operazioni logiche fondamentali. - Per il trattamento delle singole informazioni (*bit per bit*) si usa un'adatta *algebra (di Boole)*, impiegata non solo negli elaboratori, ma più in generale nell'analisi dei circuiti elettrici e nella logica del discorso. Si è in presenza di un insieme costituito dai soli numeri (0) e (1); indicando con una lettera uno qualsiasi di essi, si definiscono le operazioni seguenti.

1. Negazione di A. È detta \bar{A} , tale che:

$$\begin{aligned}\bar{A} &= 1 && \text{se } A = 0 \\ \bar{A} &= 0 && \text{se } A = 1\end{aligned}$$

Si chiama pure *Inversione*.

2. OR (A,B), definita dalla tabella

A	B	OR(A,B)
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	1

Si dice anche *somma logica* di A e B, e si scrive talvolta: $OR(A,B) = A + B$; o anche: $OR(A,B) = A \cup B$

3. AND(A,B), definita dalla tabella

A	B	AND(A,B)
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	1

Si dice anche *prodotto logico* di A e B, e si scrive talvolta: $AND(A,B) = A \cdot B$; o anche: $AND(A,B) = A \cap B$

4. EOR(A,B), (ovvero OR esclusivo di A e B), definita dalla tabella

A	B	EOR(A,B)
0	0	0
0	1	1
1	0	1
1	1	0

Si dice anche *somma esclusiva* o *differenza logica* di A e B, e si scrive talvolta: $EOR(A,B) = A \oplus B$

Tabelle del tipo delle tre ultime sono dette *tavole della verità*. Le uguaglianze $OR(A,B) = A \cup B$; $AND(A,B) = A \cap B$ corrispondono ai risultati della teoria degli insiemi: infatti i numeri (0) e (1) possono considerarsi come gli insiemi parti di un insieme E avente un solo elemento, e cioè l'insieme vuoto o l'insieme E stesso. Ciò consente un'agile deduzione della trattazione algebrica occorrente, della quale vengono riportati solo i seguenti due teoremi.

.. Teorema del De Morgan (sulla somma): $\overline{A + B} = \bar{A} \cdot \bar{B}$
.. Teorema del De Morgan (sul prodotto): $\overline{A \cdot B} = \bar{A} + \bar{B}$

Sul carattere *duale* di essi potrebbero essere fatte interessanti ma prolisse considerazioni.

Va sottolineato esplicitamente che la somma e il prodotto qui definiti non hanno alcuna attinenza con l'addizione e la moltiplicazione aritmetiche (v. sopra), poiché si tratta di operazioni diverse effettuate su insiemi numerici strutturalmente differenti (questo finito, quello infinito).

Aspetti filosofici dell'informatica e sua diffusione

La i. con la fisionomia sopra delineata deve probabilmente parte della sua capacità di penetrazione alla pro-

pria autonomia, a differenza della cibernetica (v.), la quale è tendenzialmente meccanicistica. Quest'ultima si avvale oggi estesamente dei mezzi tecnici offerti dall'i. e, in particolare, dei mezzi di elaborazione e calcolo sopradescritti condensati nei sistemi di tipo *digitale* (cioè basati su elementi bistabili), a preferenza di quelli di tipo *analogico* (fondati cioè su misure elettriche *simulanti* misure meccaniche). Ciò corrisponde al presente stadio di predominio degli aspetti algebrici su quelli geometrici, parallelo al predominio dei giudizi di coincidenza e compatibilità sulle misure quantitative. Gli indirizzi analogici possono considerarsi come manifestazione del calcolo classico (differenziale e integrale); l'ultima espressione di questo è il *calcolo variazionale* applicazione tipica del quale è la *ottimizzazione*, cioè la determinazione, in valore e posizione, del massimo o minimo assunto da un dato parametro (*funzionale*) del sistema (ad es. il *profitto* o l'*energia* occorrente), compatibilmente con assegnate circostanze ambientali (*condizioni al contorno*). Nei problemi concreti si tratta spesso di indagare le circostanze e i possibili campi di estrinsecazione di un fenomeno (problema tipico per l'i.) piuttosto che ottimizzare un parametro in un determinato campo prefissato acriticamente (problema marginale per l'i.).

Comunque, è difficile oggi sottovalutare l'estensione e la portata dell'i., anche nei confronti diretti con la persona umana; se l'affermazione «l'i. è tutto» è una chiara deformazione professionale, oltreché una trasposizione ontologica, si può tranquillamente dire che «l'i. entra in tutto». Così stando le cose, sarebbe superfluo richiamare talune tra le più note applicazioni quotidiane dell'i.: applicazioni a calcoli di grande complessità e/o mole, talvolta impossibili ad essere condotte a fondo dall'uomo direttamente (cosiddette *scientifiche*); applicazioni (cosiddette *commerciali*) economiche, di bilancio, finanziarie, fiscali, amministrative, di polizia, anagrafiche, gestionali, statistiche, giuridiche; applicazioni didattiche e di biblioteca; documentazione automatica; ricerche di mercato; prenotazione alberghi e mezzi di trasporto; controllo del traffico urbano, extra-urbano e aereo, e così via. Innumerevoli sono le applicazioni di controllo e guida nelle quali l'i. è direttamente asservita alla cibernetica, come avviene nei servomeccanismi in genere; nel governo dei veicoli terrestri, marini, aerei e spaziali; nelle lavorazioni industriali, etc.

Nel campo più strettamente medico-biologico, l'i. entra come componente scientifica nelle ricerche psicologiche pure e applicate (e nelle relative implicazioni sociali). La trasmissione degli impulsi per via nervosa avviene con un meccanismo essenzialmente binario; esiste una memorizzazione a livello sia segmentario che centrale; occorre un'analisi delle attività oniriche. La genetica (caratteri, trasmissione, ereditarietà) è quasi coincidente con una branca dell'i.

Sotto l'aspetto professionale il medico è interessato in primo luogo alle applicazioni di *information retrieval* con accesso alle banche di dati farmaceutici, semeiotici e clinici e utilizzazione degli ultimi due a scopo diagnostico, nonché alle procedure di indagini e analisi cliniche automatiche. Tuttavia, ciò che di regola ha diretta e decisiva importanza è il mantenimento del proprio archivio professionale, memorizzando dati e circostanze sicuramente e rapidamente rintracciabili, selezionabili, ordinabili e coordinabili, sia sistematicamente che a richiesta, sia individuali, che di gruppi.

Per quanto concerne la ricerca sperimentale, essa merita un separato discorso.

Informatica e ricerca sperimentale. Costi e personale

I profili degli specialisti EDP e degli addetti alla ricerca sperimentale sono divergenti. Tuttavia essi hanno alcune importanti caratteristiche in comune: a livello esecutivo (cioè che vuol dire nel campo EDP *perforatori* e *operatori*) essi debbono possedere precisione, coscienziosità e stabilità; a livello concettuale (nell'EDP, *programmatori* e *analisti*) debbono possedere fantasia e potenza logica. Se, quindi, sia per un professionista che per un ricercatore è oggi più facile accettare le tecniche e le prestazioni EDP che difendersi da esse, il ricercatore è avvantaggiato nella possibilità di pervenire ad una ragionevole dosatura dei mezzi occorrenti. Il pericolo maggiore è sempre un sovradimensionamento: i costi sono sempre elevati, ma tra la spesa necessaria e quella affrontata vi è spesso un rapporto 1:50 e, talvolta, 1:100. Quando si accentua il sovradimensionamento, l'efficienza del sistema, sul piano umano, va rapidamente scadendo. Un giudizio compromesso dev'esser altresì fatto tra i costi di *hardware* (cioè essenzialmente relativi al macchinario) e quelli di *software* (cioè essenzialmente relativi ai programmi).

V. anche: CALCOLATORI IN MEDICINA (III, 519).

Bibliografia

- Boole G., *An Investigation of the Laws of Thought on Which are Founded the Mathematical Theories of Logic and Probabilities*, 1958, Dover, New York.
 Levi Montalcini II., Angeletti P., Moruzzi G., *Il messaggio nervoso*, 1975, Rizzoli, Milano.
 Rose S., *Il cervello e la coscienza*, 1973, EST Mondadori, Milano.
 Russel B., *I principi della matematica*, 1963, 3 ed., Longanesi, Milano.
 Srb A. M., Owen R. D., Edgar R. S., *Genetica generale*, 1969, USFS, Firenze.
 Teitelbaum P., *Psicologia fisiologica*, 1971, Martello, Milano.
 Yakubaitis E. A., *Fundamentals of Engineering Cybernetics*, 1965, NASA TT F-290, Washington.

VITTORIO VILLA

INFORTUNISTICA MEDICINA

F. *medicine des accidents*. - 1. *medicine of the accidents*.
 - T. *Unfallmedizin*. - S. *medicina de los accidentes*.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 1954). - Assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro (col. 1955). - Assicurazione libera contro gli infortuni (col. 1957). - Infortuni viari (col. 1957). - Infortuni sportivi (col. 1959). - Infortuni domestici (col. 1960).

Definizione e generalità

Per infortunio in genere s'intende un evento accidentale provocatore di un danno all'organismo umano; è ovvio, pertanto, che la medicina infortunistica riguarda le varie discipline mediche che si occupano della frequenza e della prevenzione di tali eventi, dell'identificazione delle loro cause e delle loro circostanze, della diagnosi e della terapia intesa nel senso più estensivo dell'espressione (e, quindi, comprensiva della rieducazione funzionale e della riabilitazione professionale), della valutazione medicolegale del danno alla persona.

A seconda di determinate condizioni e soprattutto a seconda delle particolari attività (ad es. a fine lavorativo) durante le quali accade l'avvenimento pregiudizievole alla persona, si parlerà di infortunio viario (terrestre: stradale, ferroviario e tramviario; marittimo-fluviale-lacustre; aereo; funiviario), di infortunio domestico, di infortunio sportivo, di infortunio sul lavoro;

si parlerà, quindi, di infortunistica così aggettivata e, corrispondentemente, di m.i. lavorativa, viaria, etc.

L'evento potrà riguardare una condotta colposa; potrà essere assicurato obbligatoriamente per legge oppure potrà riferirsi a un'assicurazione privata.

Per quanto riguarda l'atto diagnostico-terapeutico, è ovvio che esso differirà ben poco a seconda della qualifica dell'infortunio (ad es., se si tratta di infortunio domestico o sportivo), mentre più o meno sostanzialmente diverse dovranno essere l'attività prevenzionale e la valutazione del danno, che si diversificherà a seconda della sede: penale, civile o assicurativa.

Sono di competenza medicolegale la maggior parte dei problemi relativi alla ricostruzione dell'avvenimento (e quindi il contributo alla prevenzione delle cause provocatrici dell'infortunio è evidente), nonché quelli concernenti la valutazione del danno (v. anche: ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE; CAUSALITÀ, RAPPORTO DI; DANNO, VALUTAZIONE MEDICOLEGALE DEL; LEGALE MEDICINA; LAVORO, IGIENE E MEDICINA DEL; LESIONI PERSONALI; SPORT, MEDICINA DELLO).

La parte assicurativa dell'infortunistica rientra nell'ambito della medicina legale, i cui cultori hanno portato un contributo essenziale alla formulazione delle leggi e alla loro pratica applicazione: il che è consacrato nella stessa denominazione ufficiale della materia d'insegnamento nelle università e in quella dei servizi ospedalieri.

È di questa parte, la quale comprende anche questioni non esclusivamente mediche, che qui ci si occuperà con maggiore ampiezza.

Assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro

Nel concetto di assicurazione è implicito quello di *rischio*; infatti l'assicurazione è quel contratto per cui all'avverarsi dell'evento assicurato — « cioè all'attuarsi del rischio — l'avente diritto usufruisce di determinati benefici.

Per *rischio* s'intende qui la possibilità del verificarsi di un evento economicamente sfavorevole, e cioè provocatore di bisogno; l'evento stesso deve essere fortuito, casuale, incerto; incerto sul se, sul quando e sul come. Il che non significa che l'evento non sia genericamente prevedibile, perché proprio tutti i calcoli attuariali mirano a precisare il più esattamente possibile la probabilità del verificarsi dell'evento assicurato; ciò che non è prevedibile è se, quando e come quell'evento nel caso singolo si verificherà. Il grado di probabilità, cioè l'intensità del rischio, è desunto dalla proporzione fra i casi favorevoli e quelli contrari.

Tralasciando di soffermarsi sulle ragioni politiche, sociali, economiche, morali che hanno contribuito, dopo un lungo travaglio, alla promulgazione delle leggi sulle assicurazioni obbligatorie, va ricordato che la principale ragione che concorse a dare origine a impulso alle assicurazioni stesse è rappresentata da una più alta considerazione della persona umana e del lavoro umano, il quale assume il significato di una vera e propria funzione sociale.

Attualmente tutte le nazioni civili mirano a estendere il più possibile tali provvidenze, che hanno lo scopo principale di liberare dal bisogno le classi economicamente più deboli. Ma un programma ideale non può tendere se non all'estensione di questi benefici a tutti i componenti della collettività, attraverso un ordinamento assistenziale che emana da un intuitivo principio generale di solidarietà collettiva: il che in Italia sta per essere attuato con l'avvento del Servizio Sanitario Nazionale.

La prima assicurazione ad essere realizzata nel nostro paese è stata quella contro gli infortuni sul lavoro nell'industria (legge 17 marzo 1898, n. 80), attualmente regolata dal « Testo unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali » approvato con D.P.R. 30 giugno 1965, n. 1124.

La nozione tecnico-giuridica dell'infortunio è contenuta nell'art. 2 del T.U., in cui è sancito che « l'assicurazione comprende tutti i casi di infortunio avvenuti per causa violenta in occasione di lavoro, da cui sia derivata la morte o un'invalidità permanente al lavoro, assoluta o parziale, ovvero un'invalidità temporanea assoluta che importi l'astensione dal lavoro per più di tre giorni ».

Per *infortunio* si intende qui un evento non volontariamente provocato dall'assicurato e che sia pregiudizievole per la sua integrità fisico-psichica; momento centrico dell'infortunio stesso è l'incontro della causa violenta con l'organismo umano.

Si è detto « non volontariamente provocato dall'assicurato », in quanto se in genere si tratta di un evento accidentale, fortuito, esso si può verificare anche per dolo o per colpa di terze persone estranee al rapporto assicurativo.

Inoltre, l'infortunio si può verificare anche per colpa (imperizia, imprudenza o negligenza, etc.) dello stesso operaio; in tal caso non sarà esclusa l'indennizzabilità dell'infortunio sempre che sussista — nell'azione colposa — la finalità di lavoro.

Da rilevare ancora che tale evento viene a inframmettersi nell'andamento normale, ordinario del lavoro, rappresentando così un avvenimento che è al di fuori del comune svolgimento del lavoro stesso.

Caratteri dell'infortunio sono dunque l'involontarietà rispetto alla persona del lesa, l'imprevedibilità specifica concreta, la sua abnormalità rispetto all'andamento ordinario del lavoro.

Gli attributi essenziali della *causa violenta* sono la dannosità, l'esteriorità e la concentrazione di azione; essa è pertanto definibile come quell'antecedente causale dannoso ed esteriore che agisce sull'organismo umano con rapidità di azione.

Perché si possa parlare di infortunio indennizzabile, l'incontro della causa violenta con l'organismo umano deve avvenire in occasione di lavoro, che va intesa sostanzialmente nel senso di « finalità di lavoro ».

Nell'ambito dell'infortunio, il lavoro non è « causa » dello stato peggiorativo della persona del lavoratore, così come si verifica invece nell'ambito della malattia professionale; il lavoro, privo quindi di efficacia causale, costituisce la condizione che consente alla causa lesiva di incontrare il corpo umano. Volendo rappresentare figurativamente tale concetto, si potrebbe dire che l'occasione di lavoro costituisce l'atmosfera nella quale si verifica l'incontro tra i due elementi predetti.

Un altro aspetto dell'occasione di lavoro è costituito dal rischio dal lavoro stesso rappresentato; rischio « specifico », nel quale sussiste una notevole intensità di pericolo, o « rischio generico aggravato », quando cioè il lavoro aggrava quel « rischio generico » che è comune a tutti gli uomini.

L'occasione di lavoro sorge, dunque, dal rischio lavorativo e dalla finalità di lavoro: questi creano appunto quella « atmosfera lavorativa » nel cui ambito si deve verificare l'incontro della causa violenta con il soggetto assicurato.

Perché l'infortunio si concreti e diventi indennizzabile è necessario però che dall'incontro della causa violenta con l'organismo umano derivi un danno alla persona; danno biologico, implicito nel concetto d'infortunio, ma a ripercussione lavorativa: il quarto elemento costitutivo dell'infortunio professionale è rappresentato, infatti, dal danno lavorativo, così come indicato nell'art. 2 del testo unico già riportato.

Per quanto si riferisce alla valutazione del danno permanente, il legislatore ha fissato, per alcune menomazioni, il grado percentuale d'invalidità in una tabella allegata al testo unico già citato.

Per ciò che riguarda l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro in agricoltura (v. ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE, II, 1428), abbinata all'assicurazione contro gli infortuni dell'industria, i punti di contatto con quest'ultima sono così stretti che non si ritiene necessario farne un cenno a parte.

Assicurazione libera contro gli infortuni

L'oggetto dell'assicurazione stessa è definito nel contratto, ove sono contenute le condizioni generali di assicurazione.

Non tutte le società hanno eguali condizioni di polizza, nonostante sia stato ripetutamente proposto e auspicato, specie da parte dei medici legali, di uniformare le norme relative.

Qui si riportano le principali disposizioni d'interesse medico stabilite dalle più importanti società.

Secondo tali regole, l'assicurazione riguarda gli infortuni che l'assicurato subisce nell'esercizio delle occupazioni professionali dichiarate dal contraente e/o nello svolgimento di attività extraprofessionali connesse ad ogni evenienza della vita privata e sociale.

È considerato infortunio indennizzabile ogni evento dovuto a causa fortuita, violenta ed esterna, che produca lesioni corporali obiettivamente constatabili, le quali abbiano per conseguenza la morte, un'invalidità permanente o un'inabilità temporanea.

La società corrisponde l'indennità per le conseguenze dirette ed esclusive dell'infortunio che siano indipendenti da condizioni fisiche o patologiche preesistenti o sopravvenute; pertanto l'influenza che l'infortunio può avere esercitato su tali condizioni, come pure il pregiudizio che esse possono portare all'esito delle lesioni prodotte dall'infortunio, sono conseguenze indirette e quindi non indennizzabili.

Parimenti, nei casi di preesistente mutilazione o difetto fisico, l'indennità per invalidità permanente è liquidata per le sole conseguenze dirette cagionate dall'infortunio come se esso avesse colpito una persona fisicamente integra, senza riguardo al maggior pregiudizio derivato dalle condizioni preesistenti.

Se l'infortunio ha per conseguenza un'invalidità permanente, e questa si verifica entro un anno dal giorno nel quale l'infortunio è avvenuto, la società liquida, entro i limiti della somma assicurata per tale titolo, un indennizzo secondo le percentuali e le disposizioni contenute nella polizza.

Infortuni viari

Tra questi una particolare importanza acquistano gli incidenti da traffico stradale e in particolare quelli causati da veicoli a motore. Si parla di 400.000 vite umane perdute ciascun anno sulle strade del mondo per questa vera e propria piaga sociale, mentre a milioni si contano i feriti e gli invalidi; in base a recenti statistiche si calcola che il numero dei feriti gravi rappresenti il decuplo dei morti.

Dai dati, soltanto parziali, desumibili dalle pubblicazioni dell'OMS, risulta che il numero dei morti per incidenti stradali si aggira sui 200.000 all'anno.

Secondo quanto reso noto recentemente dall'Istat, in Italia nel 1976 gli incidenti da traffico stradale sono stati 272.710 (dei quali 111.980 senza infortunati); il numero dei feriti è stato di 217.976 e quello dei morti di 10.548. Da osservare che mentre nel 1974 — epoca cui si riferiscono gli ultimi dati comparativi — il numero dei morti per incidenti stradali è stato di 12.638, quello per infortuni sul lavoro è stato di 3474.

In uno studio statistico americano (1964) si è calcolato il numero dei morti e dei feriti negli U.S.A. da un lato a causa di incidenti stradali e dall'altro per causa di guerra (dalla guerra d'Indipendenza [1776] alla II guerra mondiale). In otto guerre combattute in 190 anni i morti sono stati 1.130.000 e i feriti 1.276.000. Le persone che hanno perso la vita in incidenti

stradali dal 1900 al 1964 raggiungono la cifra di 1.494.414; i feriti nell'anno 1955 sono stati 1.350.000. Il numero totale dei feriti in 60 anni di motorizzazione ha raggiunto la cifra impressionante di 39.000.000. È anche indicativa la comparazione con la mortalità per malattie infettive che negli U.S.A. è approssimativamente di 25.000 morti all'anno contro le 38.000 morti per incidenti del traffico.

Ciò spiega l'interessamento degli studiosi, medici e non medici, ai problemi della medicina del traffico, nonché quello di organizzazioni nazionali e internazionali e degli stessi governi, rivolto a stabilire soprattutto le cause dell'infortunio stradale, tradizionalmente riferibile a tre gruppi di fattori: vie di comunicazione, mezzo di trasporto, condotta del guidatore. Non v'è dubbio che il fattore umano prevale nella causalità dell'incidente; il che giustifica le disposizioni tendenti a reprimere la condotta colposa del guidatore: negligenza, imprudenza, imperizia, inosservanza dei regolamenti del traffico sono spesso la vera causa degli infortuni stradali. Oltre le norme contenute nel codice stradale, ricordo che nel codice penale all'art. 589 (omicidio colposo) e all'art. 590 (lesioni personali colpose) è previsto un aumento della pena per i fatti commessi con violazione delle norme sulla disciplina della circolazione stradale, nonché di quelle per la prevenzione degli infortuni sul lavoro; anche le attuali disposizioni sui limiti di velocità si affiancano a queste norme sulla prevenzione degli incidenti della strada.

Gli psicologi e gli psicopatologi, per potere interpretare tale condotta criminosa (a ragione si afferma l'esistenza di una delinquenza colposa della strada), parlano di personalità istriotoniche o « bisognose di valore » (vale a dire di persone che continuamente cercano di richiamare l'attenzione, forse per supplire a un recondito sentimento di inferiorità), di frustrati (che reagiscono alle disillusioni, all'insicurezza e all'insoddisfazione con una condotta aggressiva legata alla struttura intrinseca della personalità o a esperienze ricche di carica emotiva), di anancastici (che in situazioni di incertezza sono vittime di dubbi angosciosi), di sognatori (che davanti al volante si comportano come in estasi e perdono il controllo della realtà). Questo aspetto psicologico e psicopatologico del problema in esame è ampiamente convalidato dagli aspetti antropologico-esistenziali del problema medesimo.

È certo che la rapidissima diffusione del veicolo a motore dell'automobile in particolare ha modificato radicalmente la struttura della vita collettiva, delle relazioni tra l'uomo e il mondo, brutalmente e repentinamente, di modo che molti individui si possono considerare in un vero stato di disadattamento biologico-sociale.

Non si tratta solo di un problema di costume e di rispetto dei diritti altrui, ma anche di un problema di natura psicologica molto più complesso di quanto potrebbe apparire a prima vista.

In effetti, non è raro riscontrare che dinamismi psicologici peculiari sono alla base della condotta antisociale, sia del guidatore, sia, non si deve dimenticarlo, del pedone.

Ad es., quando l'equilibrio psicologico è turbato (stati ansiosi, fobie, etc.) l'individuo può cercare nell'abitacolo una sicurezza e una protezione per la sua corporeità che sente insufficiente e minacciata dal mondo nel quale vive e opera.

Dopo anni di attesa e di sollecitazioni, anche nel nostro paese è entrata in vigore, con la legge 26 dicembre 1969 n. 990 (Gazz. Uff. 3 gennaio 1970, n. 2), l'assicurazione obbligatoria della responsabilità civile derivante dalla circolazione dei veicoli a motore e dei natanti.

Da osservare (v. anche: DANNO, VALUTAZIONE MEDICO-LEGALE DEL) che nel caso di mancato reddito da lavoro, il reddito da prendere in considerazione ai fini del risarcimento non può essere inferiore a tre volte l'ammontare annuo della pensione sociale (legge 26 febbraio 1977, n. 39, concernente la modifica della disciplina della pre-

detta assicurazione obbligatoria: Gazz. Uff. 26 febbraio 1977, n. 54); il che è ulteriore riconoscimento del « valore economico » dell'uomo (cfr. Atti del Convegno nazionale di studio su « L'apprezzamento della validità e della invalidità in rapporto al valore economico dell'uomo », Istituto italiano di medicina sociale, Roma, 1971).

La trattazione dell'infortunistica viaria non può dirsi esaurita nei pochi concetti qui ricordati: ovviamente studi più ampi e più completi (e non solo per quanto riguarda gli incidenti stradali) si troveranno nella trattatistica relativa e più specificamente negli atti dei congressi nazionali e internazionali di medicina del traffico, intesa come applicazione delle discipline mediche ai problemi della circolazione in genere.

Infortunistiche sportive

Per quanto riguarda gli infortuni sportivi, va osservato che la natura e il carattere della lesività saranno relativamente diversi a seconda del tipo di sport esercitato, tenendo presente che non vi può essere una perfetta analogia tra il rischio lavorativo e quello sportivo in quanto nello sport il rischio assume a volte caratteristiche del tutto peculiari. È pacifico che se il pericolo del verificarsi di un danno alla persona è connotato a ogni attività lavorativa (il che ne ha imposto la tutela a cominciare dalle lavorazioni più pericolose), esso è pur sempre meno intenso e più aleatorio di quanto non lo sia per alcuni tipi di sport, nei quali è proprio il verificarsi del danno in grado maggiore in uno dei due contendenti a condizionare il risultato dell'incontro.

Tale situazione, oltre ad assumere un particolare significato dal punto di vista dottrinale, presenta dei riflessi anche nel campo della prevenzione, nel senso che l'attività prevenzionale, mentre in alcuni casi potrà avere caratteristiche assai simili a quanto si attua nel settore del lavoro, in altri avrà i suoi limiti proprio in quella ineluttabilità del danno di cui si è detto e potrà quindi essere rivolta soltanto alla riduzione della gravità delle conseguenze dannose.

Mentre negli sport individuali e negli sport di squadra, infatti, si potrà tendere all'eliminazione delle cause dannose o quanto meno cercare di ridurre la frequenza del loro incontro con l'organismo umano, nei combattimenti diretti si potrà soltanto cercare di contenere il danno in stati morbosi reversibili e di breve durata.

In talune particolari attività di combattimento (e si allude soprattutto al pugilato) il verificarsi di un evento dannoso, per quanto lieve e transitorio, rientra nell'ambito della stessa attività sportiva. Infatti, il fine che ognuno dei contendenti si propone è proprio quello di determinare nell'avversario uno stato d'inferiorità tale da obbligarlo a interrompere l'incontro.

Dato il carattere sociale dell'attività sportiva, anche per questa è prevista la tutela assicurativa, estesa a tutti i soggetti, persone fisiche o organizzazioni, iscritti o affiliati alle federazioni sportive riconosciute dal CONI o alle altre istituzioni sportive sulle quali il CONI esercita il potere di sorveglianza e di tutela.

Nel 1976 su 3.658.294 assicurati sono stati denunciati 26.201 infortuni con 60 casi mortali.

Da rilevare che, secondo le clausole contenute nella polizza assicurativa, per infortunio s'intende l'evento improvviso di una causa violenta esterna che si verifichi, indipendentemente dalla volontà dell'assicurato, nell'esercizio dell'attività sportiva protetta dalla Cassa e produca immediatamente lesioni corporali obiettivamente determinabili.

Sono indennizzabili le lesioni corporali che abbiano nel-

l'infortunio, come sopra specificato, la loro causa diretta, esclusiva e provata e che producano all'assicurato l'invalidità temporanea, l'invalidità permanente al massimo entro un anno dalla guarigione clinica, o la morte al massimo entro un anno dall'infortunio denunciato.

Infortunistiche domestiche

Per infortunio domestico s'intende quello che si verifica nell'ambito dell'abitazione e dei suoi annessi; pertanto in questa definizione rientrano tutti quegli incidenti che accadono durante lo svolgimento della vita familiare.

È evidente che da tal genere d'infortuni vanno esclusi quelli coperti dall'assicurazione contro gli infortuni sportivi, intesi come incidenti verificatisi nell'esercizio di un'attività sportiva; statisticamente fanno parte degli infortuni sul lavoro assicurati obbligatoriamente quelli che si verificano nei « lavoratori addetti ai servizi domestici e familiari », nonché nei « lavoratori addetti ai servizi di riassetto e pulizia dei locali », che godono della tutela assicurativa in base al D.P.R. 31 dicembre 1971, n. 1403 ter.

Naturalmente anche per questi incidenti domiciliari si possono accendere delle assicurazioni private sulle cui condizioni di polizza non v'è ragione di soffermarsi.

L'attenzione su tali eventi accidentali — e che in taluni casi sono riferibili a condotte colpose verso soggetti della prima e della seconda infanzia (ad es. negligente custodia di mezzi lesivi) — è stata richiamata specie in questi ultimi vent'anni in seguito al numero notevole degli incidenti stessi, alcuni anche con esito letale. Da un'indagine statistica relativamente recente (1962-1968) risulta che gli infortuni domestici mortali occupano per numero un posto intermedio tra quelli verificatisi sul lavoro e quelli stradali, con ca. un buon terzo in più dei primi e un buon terzo in meno dei secondi. In altre parole, il numero degli infortuni domestici mortali si aggira, spesso oltrepassandolo, intorno a quello di 6000 annuali.

Estremamente difficile è l'elencazione delle cause degli infortuni domestici, ovviamente in rapporto alle caratteristiche dell'ambiente familiare. La presenza di medicinali di ogni genere (alla facile concessione di una vasta gamma di prodotti farmaceutici sono imputabili non piccola parte degli incidenti), l'utilizzazione assai diffusa negli ambienti familiari di apparecchi elettrici, l'uso altrettanto esteso di detersivi chimici e di disinfettanti, la fuga accidentale di gas domestico, sono esempi di causalità lesiva più frequente specie nei fanciulli, sempre meno protetti dalla sorveglianza dei genitori, impegnati per gran parte del giorno in attività lavorative. Da osservare che le lesioni determinate da cadute sono la conseguenza più frequente degli infortuni domestici non mortali; essi riguardano soprattutto i due estremi dell'età cronologica e, cioè, i soggetti da 1 a 10 anni e quelli di età superiori ai 65 anni. Le ragioni della frequenza delle cadute in tali età sono intuitive e le modalità di loro prevenzione sono strettamente legate alle caratteristiche dell'ambientazione domestica.

Indagini di statistica sanitaria sull'argomento qui trattato sono indubbiamente di grande interesse soprattutto ai fini prevenzionali; purtroppo però, nonostante l'importanza dell'argomento, ben poche, anche se assai lodevoli, sono le ricerche al riguardo, tanto sul piano nazionale, quanto su quello internazionale.

Bibliografia

- Alibrandi G., *Infortunistiche sul lavoro e malattie professionali*, 1975, Giuffrè, Milano.
- American Association for Public Health, *Sports Safety*, 1972, Yost, Morgantown.
- American College of Sports Medicine, *Encyclopedia of Sport Sciences and Medicine*, 1971, MacMillan, New York.
- Backett A. G., *Les accidents domestiques*, in *Cahiers de santé publique*, 1967, OMS, Genève.
- Elefante E., Fimiani R., Chiriatti N., *Folia Med.*, 1973, 1-2.
- Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1977, C.A.S., Roma.

- Lechat M. F., Noël A. et al., *Arch. Belg. Med. Soc.*, 1973, 5.
 Papadia I., Montanari M., De Pasquale G., *Minerva Med.*, 1976, 41.
 Recine H., *Gli Infortuni domestici*, 1977, Ed. GM, Padova.
 Salis A., *Securitas*, 1971, 1.
 Sportass, *Infortunistica sportiva*, 1960, Minerva Medica, Torino.
 Taylor A. W., *Application of Science and Medicine to Sport*, 1975, Thomas, Springfield.
 Vetere C., *Ig. Sanità Pubblica*, 1958, 9-10.
 Wagner K., Wagner H. - I., *Handbuch der Verkehrsmedizin*, 1968, Springer, Berlin.
 Zanaldi L., *Incidenti stradali*, 1963, CEDAM, Padova.

CESARE GERIN

INFRAROSSI RAGGI

r. rayons infrarouges. - 1. infrared rays. - T. Infrarote Strahlen. - 8. rayos infrarrojos.

I raggi infrarossi [r. I.R.] costituiscono quell'insieme delle radiazioni elettromagnetiche di lunghezza d'onda λ maggiore di ca. 7500 Å ($1 \text{ Å} = 10^{-8} \text{ cm}$) e non superiore ai 350 μ ($1 \mu = 10^{-4} \text{ cm}$); sono cioè quelle radiazioni che hanno come limite inferiore la soglia di percezione dell'occhio umano. Il micron è l'unità ancora usata per caratterizzare le radiazioni I.R. sebbene sarebbe da preferire il cosiddetto numero d'onda ν , ovvero il numero di onde contenute nell'unità di lunghezza (ν , nel caso in cui l'unità di lunghezza utilizzata sia il cm, viene espresso in centimetri reciproci, cm^{-1}).

Possiamo suddividere l'insieme delle radiazioni I.R. in due intervalli:

il vicino I.R. da 0,75 μ (13.300 cm^{-1}) a 25 μ (400 cm^{-1})

il lontano I.R. da 25 μ (400 cm^{-1}) a $\sim 300 \mu$ (30 cm^{-1}).

I r. I.R. possono essere emessi contemporaneamente ad altre radiazioni elettromagnetiche (ad es. quelle visibili) da corpi solidi e liquidi quando la loro temperatura superi un certo valore. Si ha, in tal caso, un irraggiamento termico, nel quale l'intensità delle varie radiazioni elettromagnetiche (spettro continuo) dipende dalla temperatura oltre che dalle qualità ottiche della superficie del

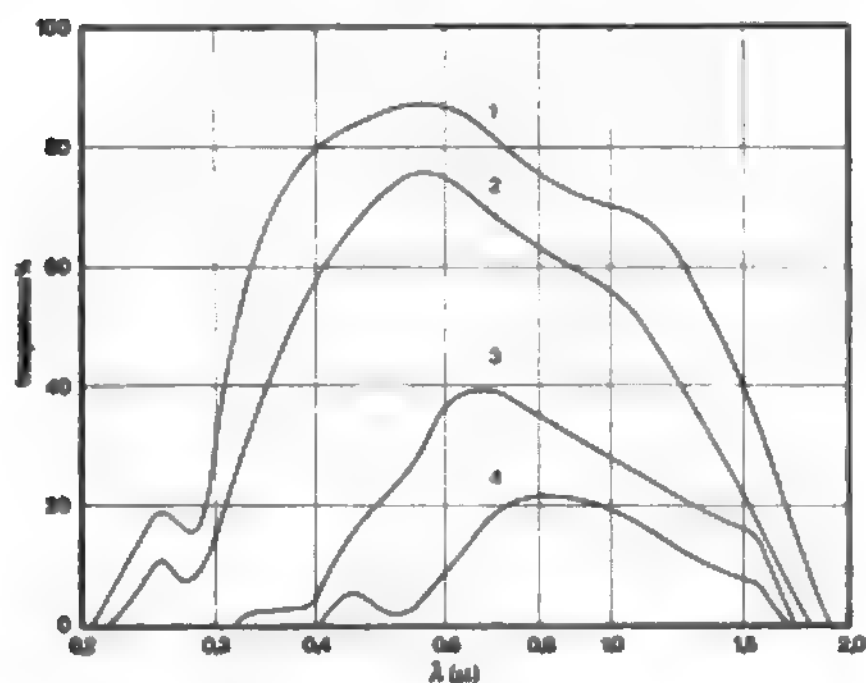


Fig. 1. Trasparenza degli strati cutanei. 1) Strati cornei (0,03 mm); 2) epidermide (0,05 mm); 3) epidermide e strati papillari (0,5 mm); 4) epidermide e corion (2,0 mm). Sulle ascisse sono riportate le lunghezze d'onda (λ) in μ . Da queste curve appare chiaro come sia inutile usare i r. I. R. a lunghezza d'onda maggiore di 2 μ . Se si ricerca la maggiore penetrazione dei r. I. R. conviene, invece, usare radiazioni per le quali sia minimo l'indebolimento operato dagli strati cutanei: con tali radiazioni si ha inoltre il vantaggio di rendere più difficile il raggiungimento di dosi troppo forti in superficie.

corpo stesso. Anche i sistemi gassosi, se portati in adatte condizioni, possono emettere radiazioni I.R.; queste sorgenti danno però luogo ad uno spettro di emissione discontinuo o a righe, costituito cioè solo da certe frequenze specifiche dipendenti dalla natura chimica del sistema stesso.

Le radiazioni I.R. vengono più o meno assorbite da quasi tutti i sistemi materiali; il loro effetto biologico è ritenuto essere essenzialmente di natura termica, associato cioè alla capacità che hanno queste radiazioni, una volta assorbite, di innalzare la temperatura dei sistemi investiti. Ci sono tuttavia alcune evidenze sperimentali (ad es. il fatto che certi danni subiti per effetto di radiazioni I.R. non siano riproducibili con altre fonti di calore o il manifestarsi di effetti dannosi anche in casi in cui l'intensità della radiazione non ha provocato un significativo riscaldamento del tessuto) che fanno pensare ad altri meccanismi d'interazione tra la radiazione I.R. e il materiale biologico; l'interpretazione di questi fatti è però, allo stato attuale, solo speculativa.

I primi strati tissutali esterni di ogni organismo assorbono quasi completamente tutte le radiazioni I.R. e ne risultano pertanto danneggiati. Sono infatti noti i danni provocati all'occhio (cataratta) e alla pelle (bruciature) da sorgenti I.R. molto intense; prolungate esposizioni a sorgenti meno intense provocano stress termico.

Le radiazioni I.R. vengono utilizzate per scopo terapeutico ogni qual volta risulta utile un moderato innalzamento locale della temperatura. A questo scopo le sorgenti di infrarosso più usate sfruttano, essenzialmente, l'irraggiamento termico. Si ricorre di solito, a tale scopo, a resistenze elettriche nell'aria (forni), nel qual caso si ha anche notevole trasmissione di calore per moti convettivi dell'aria stessa, oppure a lampade ad incandescenza, nel vuoto o in atmosfera gassosa. Con queste ultime si riesce a portare i filamenti a temperature molto elevate, fino a 3000° assoluti. Interessa, in tal caso, che anche il vetro dell'ampolla sia trasparente ai r. I.R.

Con queste speciali lampade si formano dei proiettori ad infrarosso. Muniti di filtri per lasciare passare solo i r. I.R., questi permettono di avere delle radiazioni selezionate. La terapia con l'infrarosso si suole, però, praticare anche con lampade normali, montate, ad es., all'interno di casse in cui può essere racchiusa tutta la persona, oppure solo una parte di essa.

Una buona terapia si suole, infine, praticare anche con la radiazione solare, di cui ca. il 5% è costituito da infrarosso utile a scopi terapeutici (v. ELIOTERAPIA).

I r. I.R. agiscono essenzialmente come attivatori della circolazione periferica: si ha vasodilatazione, e quindi aumento della circolazione capillare; si incrementa così la nutrizione cellulare degli strati superficiali, e, d'altra parte, si accelerano i processi di riassorbimento di sostanze pigmentanti, come le melanine, e di tutte le cellule distrutte in conseguenza dell'eritema eventualmente prodotto da altre radiazioni. Di qui l'apparente antagonismo che si nota, ad es., tra r. I.R. e raggi U. V. (v. ULTRAVIOLETTI RAGGI).

I r. I.R. danno luogo, infine, ad una stimolazione generale delle attività dell'organismo.

Per quanto concerne le azioni sulla cute deve essere ricordato che esse sono variabili a seconda dello stato di refrigerazione di questa, dovuto, ad es., a ventilazione o altro. Si ha così, nell'applicazione terapeutica, un mezzo per ridurre gli effetti lesivi sull'epidermide, senza dover contemporaneamente ridurre le dosi somministrate in profondità. Le eventuali lesioni sono, in generale, della stessa natura delle ustioni.

INFRAROSSI RAGGI

Bibliografia

Bierman W., *Physical Medicine*, 1947, Hoeber, New York.
Glasser O., *Medical Physics*, 1947, Year Book, Chicago.
Grandolfo M. et al., *Ann. Ist. Super. Sanità*, 1976, 12, 241, bibl.

MAURIZIO CIGNITTI

INFRASUONI

F. *infrasons.* - I. *infrasonic waves.* - T. *Infraschälle.* - S. *infrasonidos.*

Cenni di fisica

Si attribuisce il termine infrasuoni alle vibrazioni elastiche di frequenza inferiore ai 16 periodi al sec, non udibili dall'orecchio umano. In terapia fisica sono utilizzate frequenze da 2 a 12 periodi al sec. Esse si propagano in linea retta, come le vibrazioni elettromagnetiche, con una velocità di 340 m al sec nell'aria, mentre nel corpo umano la velocità varia in rapporto alla temperatura e alla diversa struttura dei tessuti.

Le proprietà degli i. sono analoghe alle proprietà delle oscillazioni ottiche, per cui queste onde elastiche possono essere riflesse, difratte, rifratte e assorbite. Il fenomeno della riflessione porta alla costituzione di onde stazionarie. Le interferenze producono fenomeni di battimento. La natura sinusoidale della vibrazione infrasonica ne permette una rappresentazione grafica con definizione della frequenza e della lunghezza d'onda.

Esistono in commercio tre tipi di generatori di i.

a) Il più semplice consiste in una membrana vibrante sollecitata da un'elettrocalamita alimentata a ritmo costante e con teste intercambiabili di varia misura. In tale apparecchio l'intensità della vibrazione è così debole che la sua energia è pressoché istantaneamente assorbita dagli strati più superficiali della cute senza effetto biologico.

b) Vengono anche utilizzati generatori meccanici o pneumatici con pistone azionato da un motore a velocità variabile. Questi apparecchi sono forniti di proiettori cilindrici di differente diametro la cui lunghezza è calcolata in modo che l'onda di pressione sia massima in corrispondenza dell'orifizio esterno. Tali proiettori si applicano direttamente sulla pelle, dove devono essere tenuti in movimento affinché non si creino onde stazionarie che impediscano un'efficace trasmissione ai tessuti.

c) Per applicazioni sull'intera superficie corporea si utilizza un lettino vibrante formato da tre segmenti (per la testa, per il tratto toracoaddominale e per gli arti inferiori) che possono vibrare indipendentemente o insieme. Gli i. sono generati da un manicotto eccentrico ruotante a contatto di ogni segmento orizzontale del letto.

Azione biologica

Scarse sono le conoscenze sull'effetto biologico degli i. Si è constatato che sottoponendo l'estremità di un arto alla vibrazione di 12 Hz per alcuni minuti si registra un aumento della temperatura cutanea di ca. 2 gradi, e un aumento di ampiezza dell'onda sfigmica controllata oscillograficamente. Inoltre, facendo variare la frequenza delle vibrazioni, si vedono apparire vibrazioni dei fasci muscolari senza effetto contrattile. Anzi, all'esame elettrodiagnostico, eseguito subito dopo l'applicazione, si segnala una lieve diminuzione dell'eccitabilità neuromuscolare. Nelle applicazioni generalizzate si constata un aumento dell'ampiezza del respiro, l. di determinata frequenza esercitano un'azione sulle terminazioni nervose propriocettive con ripercussioni sull'apparato muscolare (de-

contrazione e rilassamento), e causano vasodilatazione e aumento di temperatura. Tale azione miorilassante non può essere paragonata a quella di nessun altro mezzo fisico. Gli i. non modificano assolutamente il trofismo muscolare.

Durante l'applicazione i pazienti accusano a volte disturbi simpatici di modesta entità e del tutto transitori, che si esauriscono in pochi secondi dopo l'interruzione dell'erogazione infrasonica, mentre l'effetto miorilassante persiste molto più a lungo. Si rinvia alla voce VIBRAZIONI MECCANICHE per notizie più approfondite sugli effetti fisiopatologici delle oscillazioni infrasoniche.

Per lo studio della trasmissione infrasonica è molto usato il fonoscopio di Minot che ne misura l'intensità a livello dei diversi segmenti corporei. La frequenza degli i. è regolabile e deve essere adattata alle diverse parti da trattare in modo che il soggetto vibri in risonanza. L'intensità può essere anch'essa regolata, ma deve sempre rimanere piuttosto bassa. La durata di ogni applicazione infrasonica deve essere breve, 2-3 min ca., intervallati da periodi di riposo di ca. 20 min. Una seduta comporta diverse sequenze (da 3 a 5) e la serie è di poche sedute. Le caratteristiche fisiche delle applicazioni variano a seconda delle reazioni del paziente. Fissati i parametri di trattamento è opportuno mantenerli costanti con attenta sorveglianza della durata dell'applicazione e dei periodi di riposo.

Applicazioni cliniche

Gli i. esplicano dunque un'azione terapeutica locale muscolotonica e vasomotoria, e un'azione generale di rilassamento. L'applicazione di i. si rivela utile in tutte le forme di ipertonìa (rigidità parkinsoniana, spasticità di varia natura, contratture muscolari posttraumatiche e nevralgiche) e nelle contusioni muscolotendinee e articolari. Gli i. esplicano anche un'azione discretamente risolutiva su stati edemigeni.

AA. francesi hanno segnalato un'utile indicazione terapeutica anche nell'asma bronchiale e nelle discinesie del tubo digerente.

Poche sono le controindicazioni all'infrasonoterapia; anzitutto non deve essere impiegata su processi infiammatori acuti (flemmoni, artriti, etc.). Altra controindicazione può essere costituita dall'emofilia e dalla fragilità vasale. Un possibile rischio di tale terapia è di provocare un'accentuazione del tono muscolare per sedute troppo prolungate o per utilizzazione di frequenze non idonee; in tali casi aumenta il dolore che si voleva sedare. L'esperienza clinica è ancora frammentaria e troppo recente perché si possano precisare dettagliatamente tutte le affezioni nelle quali gli i. siano in grado di apportare sicuri miglioramenti e guarigioni.

Bibliografia

Bargy P., *Vibrations mécaniques*, in *Kinésithérapie-Rééducation fonctionnelle*, II, 1972, *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Ed. Techniques, Paris, 26145.
Dénier A., *Les infra-sons*, 1961, Guilhem, Bourgoin.
Fiandesio D., Valobra G., *Terapia fisica e riabilitazione*, I, 1964, Wassermann, Milano, p. 208.
Ledoux Lehard G., Bargy P., *Physiothérapie*, 1957, Masson, Paris.

(DARK) FIANDESIO

INFUSORI

F. *infusoires.* - I. *infusoria.* - T. *Infusorien.* - S. *infusorios.*

Protozoi (v.) scoperti nell'acqua piovana da A. van Leeuwenhoek nel 1676, denominati *animalcula infusoria* da Wrisberg nel 1765, e riconosciuti da L. Spallanzani,

in contrasto con le affermazioni di J. T. Needham, originati da germi contenuti negli infusi di sostanze vegetali e animali. Dal von Siebold (1845) furono considerati con i *Rhizopoda* una delle due classi dei Protozoi, comprendente Ciliati e Flagellati. Successivamente il Perty (1852) e il Cohn (1853) separarono rispettivamente gli uni dagli altri. Oggi si tende ad abbandonare il termine Infusori come sinonimo di Ciliati.

Sono esseri unicellulari microscopici (da 12 μ m a 3 mm di lunghezza) che, tuttavia, presentano minute, complicate strutture e differenziamenti che ricordano quelli dei vari tipi cellulari dei Metazoi. Il citoplasma è rivestito sempre da una pellicola, in genere striata longitudinalmente o diagonalmente, oppure solcata, di una certa consistenza, ma flessibile, per cui il corpo risulta cedevole e deformabile; sotto si trova la corteccia ectoplasmatica; lungo la parete del corpo, corrono, in uno strato alveolare del citoplasma, fibrille contrattili o *mionemi* le cui contrazioni producono flessioni e contrazioni del corpo in vario senso.

Gli organi di movimento caratteristici di questi Protozoi sono le *ciglia* vibratili variamente distribuite sulla superficie del corpo e oscillanti in un piano. Il movimento del ciglio è dovuto all'attiva contrazione di un filamento assile, rivestito da una guaina elastica di plasma. Le ciglia partono da *corpuscoli basali*, di natura cinetica, connessi da un complicato sistema di fibrille, rappresentanti il *sistema neuromotore*. Derivati delle ciglia sono le *membranelle ondulate* prodotte dal saldarsi di numerose ciglia in un piano, e i *cirri*, che sono anch'essi aggregati di ciglia, ma riunite a fascetto.

Negli acineti, una delle 2 classi dei Ciliati, le ciglia mancano nell'adulto, mentre sono presenti nella forma giovanile: ciò spiega la riunione di esse in un sottotipo dei *Ciliophora*.

Caratteristico della classe dei Ciliati è il duplice apparato nucleare con un *micronucleo* (nucleo riproduttivo), in genere piccolissimo (talora multiplo), senza apparente struttura allo stato di riposo, organite essenziale nei processi di riproduzione sessuale, e un *macronucleo*, assai più grande, di struttura omogenea (granulare), talora, ma raramente, anch'esso multiplo, di diversa forma, ricco di granuli di vario aspetto e detto anche *nucleo somatico* o *vegetativo*, che presiede alle funzioni del metabolismo generale della cellula.

Gli i., e particolarmente i Ciliati, posseggono, in genere, una bocca o *citostoma*, spesso contornata di ciglia differenziate o di membranelle ondulate, da cui si parte un canalino o *citofaringe*, attraverso il quale le particelle alimentari, convogliate alla bocca della corrente prodotta dalle ciglia vibratili, penetrano nel corpo cellulare. Alcuni Ciliati sono invece *rapaci* e cacciano e digeriscono prede di mole assai più grossa della loro. Nello strato corticale del citoplasma si trovano i *vacuoli contrattili*, osmoregolatori.

La riproduzione si compie, di solito, per scissione trasversa che s'inizia con la divisione mitotica del micronucleo cui fa seguito quella del macronucleo per amitosi; ma nei Ciliati si verifica anche la riproduzione sessuale per coniugazione, cioè l'unione, di solito temporanea, di due individui con consecutivo scambio di parti dei micronuclei e la loro fusione. La frequenza della coniugazione varia nelle diverse specie: in adeguate condizioni favorevoli molti Ciliati possono riprodursi pressoché indefinitamente; in ogni modo la coniugazione assicura scambi di materiale nucleare e perciò sempre nuove combinazioni ereditarie.

Il maggior numero di Ciliati, che assommano complessivamente a 6000 specie fino ad oggi descritte, vive in

tutti gli ambienti acquatici, sia in acqua dolce che in mare, così nei laghi come nelle più piccole pozze d'acqua anche sporadiche e temporanee, nelle acque interstiziali, nel suolo. Dovunque siano sostanze vegetali e animali nell'acqua, essi si sviluppano rigogliosamente e sono diffusi dal vento, dagli animali acquatici nelle più varie maniere. Alcune forme sono commensali o parassite.

La classe dei Ciliati, distinti in Protociliati ed Euciliati, comprende 4 ordini: Olotrichi, Spiotrichi, Peritrichi e Conotrichi, distinti dal modo in cui sono distribuite alla superficie del corpo le ciglia vibratili.

Questa classificazione ormai convenzionale dei Ciliati, riuniti insieme all'altra classe degli Acineti (*Suctorii*), è dagli AA. più moderni modificata nel senso che gli Olotrichi e gli Spiotrichi assurgono al rango di sottoclassi e gli Acineti vengono inclusi fra gli Olotrichi come sottordine a sé.

I soli Spiotrichi, nel sottordine Eterotrichi, comprendono specie ecto- e endocommensali; tra esse il *Balantidium coli*, che ha come ospite naturale il maiale, ma può infettare l'uomo che maneggia i suini; agli altri gruppi si riferiscono soltanto specie coprofile che interessano anche l'uomo. Il *B. coli* causa nell'uomo una colite dissenterica detta *balantidiosi* (v.).

PASQUALE PASQUINI

INGEGNERIA GENETICA

F. *ingénierie génétique*. - I. *genetic engineering*. - T. *Gene-Ingenieurwesen*. - S. *ingeniería genética*.

SOMMARIO

Definizione (col. 1966). - Ingegneria genetica in vivo (col. 1966). - Ingegneria genetica molecolare (col. 1967): Endonucleasi di restrizione. - Clonaggio di segmenti di DNA (col. 1969): Unione dei segmenti di DNA. - I vettori. - Introduzione del DNA ricombinante nella cellula ospite. - Selezione per la presenza del DNA ricombinante. - Risultati e prospettive (col. 1976). - Regolamentazione in ingegneria genetica (col. 1977).

Definizione

Va sotto il nome di ingegneria genetica quella serie di tecniche e di conoscenze scientifiche che hanno permesso all'inizio degli anni '70 di associare molecole di DNA in combinazioni non precedentemente note in natura. In questo senso l'i. g. non va considerata come una nuova scienza, poiché si basa interamente sui presupposti, le conoscenze e le tecniche sviluppate da altre discipline biologiche, in particolare la genetica, la biochimica e la biologia molecolare.

In senso lato, però, si possono considerare i. g. tutte quelle manipolazioni che permettono di associare genomi, o parti di essi, provenienti da fonti diverse, onde studiarne le funzioni e le interazioni all'interno di un ambiente differente da quello originale.

Ingegneria genetica in vivo

Nel campo dell'embriologia, alcune esperienze condotte sulla rana e sul topo possono essere considerate come studi di i. g. Nel primo caso, dopo alcuni esperimenti di R. W. Briggs e T. J. King che avevano ottenuto la maturazione sino allo stadio di girino di uova di rana alle quali era stato asportato o inattivato il nucleo per sostituirlo con quello di una cellula differenziata (epiteliale) di rana, J. B. Gurdon ha iniettato in ovociti maturi di *Xenopus laevis* DNA proveniente da varie altre specie, ottenendone in numerosi casi la trascrizione e la traduzione corrette (fig. 1).

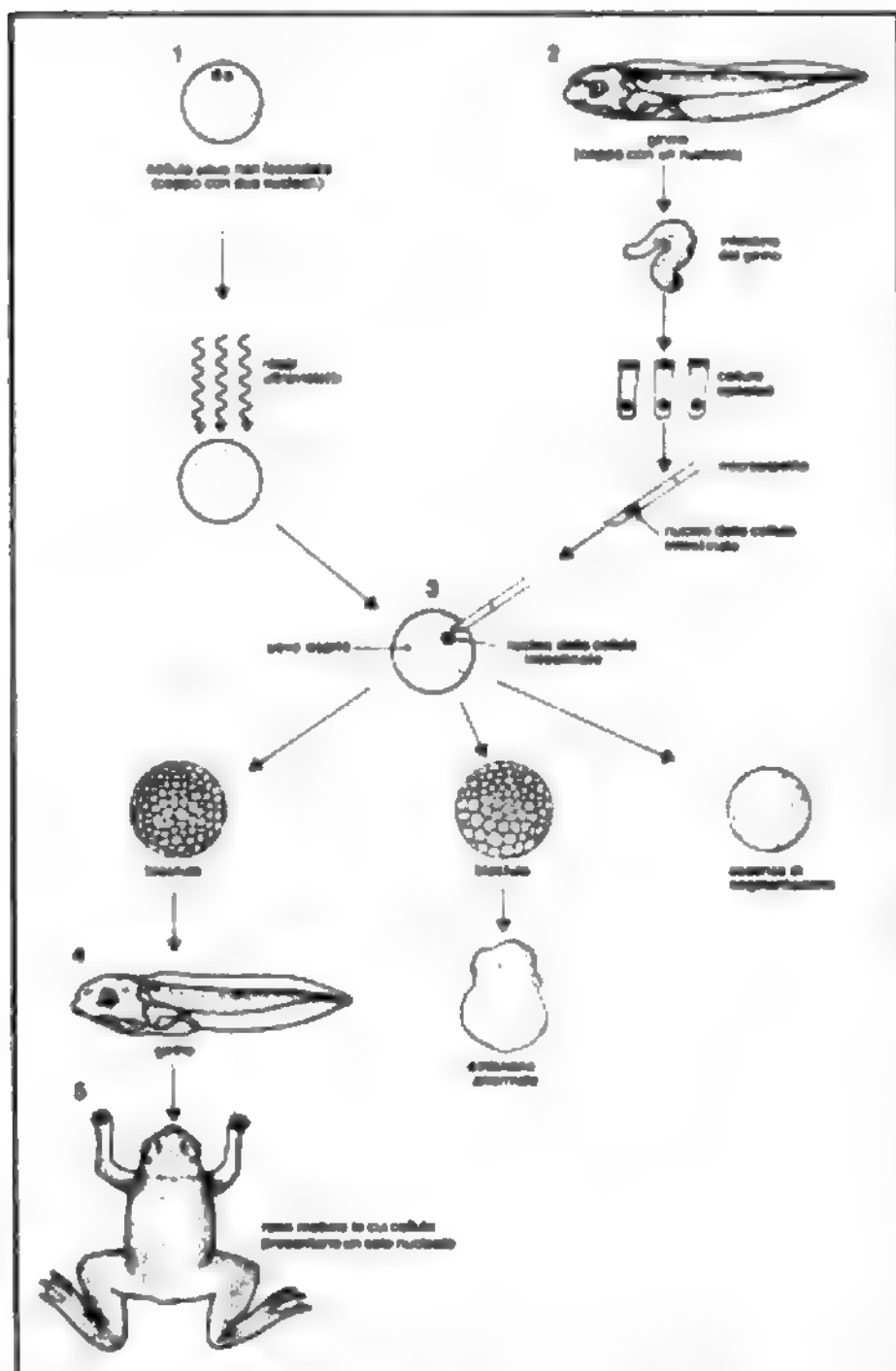


Fig. 1. Schema degli esperimenti di J. B. Gurdon. Il nucleo della cellula uovo di rana non fecondata viene asportato o inattivato mediante radiazioni ultraviolette (1). Per differenziare il nucleo della cellula uovo che funge da ospite dal nucleo della cellula dell'epitelio intestinale che viene trapiantato, si ricorre ad un marcatore nucleare specifico per determinati ceppi: la presenza di un solo nucleolo (2). Il nucleo proveniente dall'epitelio intestinale può essere isolato dal citoplasma mediante una micropipetta e quindi iniettato nella cellula uovo (3). Il marcatore del nucleo trapiantato potrà esser rilevato nelle cellule dei girini che si sviluppano (4) o, nell'1% ca. dei trapianti, in quelle di una rana matura (5). (Da Gurdon, ridisegnata).

D'altro canto, gli studi di B. Mintz nel topo hanno dimostrato come, dissociando i blastomeri di embrioni geneticamente diversi e riassociandoli poi a formare delle blastocisti miste, queste possano essere poi reimpiantate in una femmina opportunamente preparata per fungere da « nutrice » e svilupparsi normalmente in topi mosaico detti allofenici, derivati in sostanza da quattro o più genitori (fig. 2).

Infine, molte altre tecniche utilizzate in genetica e biologia cellulare hanno le caratteristiche dell'i. g.: come esempio citiamo l'ibridazione (v.) di cellule somatiche; la formazione di eterocarion; l'iniezione di micronuclei e di cromosomi; l'allevamento selettivo; la mutagenesi; etc.

Ingegneria genetica molecolare

Storicamente, si può far corrispondere la data di nascita della i. g. con la discussione e la problematica scaturita dalla richiesta d'interessamento rivolta alla National

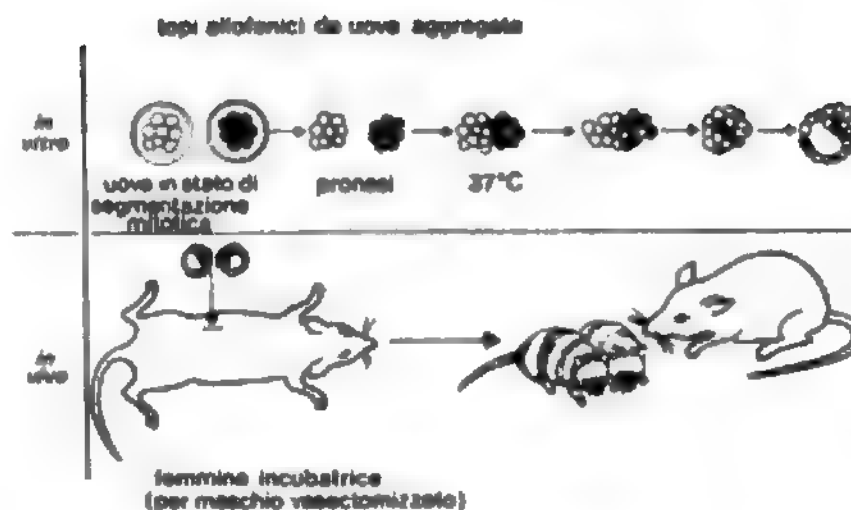


Fig. 2. Schema degli esperimenti compiuti da B. Mintz per ottenere topi allofenici. Due embrioni allo stadio della segmentazione vengono asportati da femmine gravide di genotipo e fenotipo diversi (ad es., nero e albino) e dissociati nei singoli blastomeri mediante trattamento con pronasi che digerisce la zona pellucida. Incubati a 37 °C per un giorno, i blastomeri provenienti dai due diversi embrioni possono riformare una blastocisti funzionale anche se di dimensioni doppie, che può essere reimpiantata nell'utero di una madre « incubatrice », accoppiata precedentemente ad un maschio sterile. Ciò permette in una certa percentuale dei casi lo sviluppo di un embrione normale e la nascita di un topo vitale mosaico, o allofenico (in questo caso zebrato). (Da Mintz, ridisegnata).

Academy of Sciences e alla comunità scientifica in generale da parte di un gruppo di ricercatori partecipanti alla Gordon Conference sugli acidi nucleici, nel 1973. In quell'occasione, si poneva per la prima volta il problema delle conseguenze di alcune tecniche che avevano permesso di isolare e riunire segmenti di DNA in molecole ricombinanti biologicamente attive. Principalmente, queste tecniche si basano sull'uso di endonucleasi di restrizione per tagliare specificamente determinati frammenti di DNA, e sulla manipolazione di vettori, generalmente batterici o virali, che permettano la replicazione selettiva di questi frammenti.

Endonucleasi di restrizione

Il termine endonucleasi di restrizione sta ad indicare una funzione naturale di questi enzimi, che operano tagli specifici a livello della doppia elica di DNA: sono cioè correlati al fenomeno della variazione, già descritto da S. Luria negli anni '50 e successivamente caratterizzato da W. Arber e D. Dussoix come sistema di restrizione di un sito specifico su di un DNA estraneo alla cellula batterica recipiente (e quindi non modificato) e di modificazione dello stesso sito specifico (onde impedirne la restrizione). L'importanza e l'utilità delle endonucleasi di restrizione — quelle di classe I con punto di riconoscimento specifico sul DNA, ma aspecifico sito di taglio, erano state isolate sin dal 1968 da M. Meselson e W. Arber — non venne riconosciuta fino all'isolamento da parte di H. O. Smith, nel 1970, da estratti di *Haemophilus influenzae* di endonucleasi di restrizione di classe II, che riconoscono e tagliano in corrispondenza delle stesse sequenze nucleotidiche specifiche. A partire dai primi lavori di K. Danna e D. Nathans sul taglio specifico del DNA di SV40 con l'endonucleasi di restrizione di *H. influenzae*, il numero delle endonucleasi di restrizione di classe II conosciute è aumentato enormemente; R. J. Roberts, in una recente rassegna, ne cita ca. 80. Uno dei primi genomi ad essere studiato fu quello del piccolo virus a DNA circolare SV40. Analizzando al microscopio elettronico le molecole di SV40 tagliate con un altro enzima, EcoRI, J. Mertz e R. Davis nel laboratorio di P. Berg, a Stanford, e H. Delius e C. Mulder, a Cold Spring Harbor, si accorsero che una certa percentuale delle molecole prodotte era costituita da molecole ancora circolari. Il DNA virale manteneva il 10% della sua infettività originale anche dopo il taglio con EcoRI. La spie-

TAB. I. ELENCO E CARATTERISTICHE DI ALCUNE ENDONUCLEASI DI RESTRIZIONE

Origine	Denominazione	Sito di riconoscimento	Estremità prodotte	Numero dei siti di taglio nei genomi di		
				Lambda 50.000 coppie di basi	Adeno 2 38.000 coppie di basi	SV 40 5000 coppie di basi
<i>Escherichia coli</i> RY 13 (avente il plasmide RTF1)	EcoRI	5'-GAATTC- -CTTAAG-3'	5' pAATTC- G-	5	5	1
<i>Escherichia coli</i> R245	EcoRII	-CCTGG- -GGACC-	pCCTGG- -o pCCAGG- -	> 35	> 35	16
<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	Hind II	-GTPyPuAC- -CAPuPyTG-	pPuAC PyTG	34	20	7
	Hind III	-AAGCTT- -TTCGAA-	pAGCTT- A-	6	11	6
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Hpa I	-GTTAAC- -CAATTG-	pAAC- TTG-	11	6	4
	Hpa II	-CCGG- -GGCC-	pCCGG- C-	> 50	> 50	1
<i>Haemophilus aegyptius</i>	Hae III	-GGCC- -CCGG-	pCC- GG-	> 50	> 50	18
<i>Bacillus amylo-liquefaciens</i> II	Bam HI	-GGATCC- -CTAGG-	pGATCC- G-	5	3	1
<i>Bacillus globigii</i>	Bgl II	-AGATCT- -TCTAGA-	pGATCT- A-	5	10	0
<i>Serratia marcescens</i> S	Sma I	-CCCGGG- -GGGCCC-	pGGG- CCC-	3	12	0
<i>Xanthomonas malvacearum</i>	Xma I Xma I	-CCCGGG- -GGGCCC-	pCCGGG- C-	3	12	0

Si noti che le estremità generate dal taglio sono talvolta a singola, talvolta a doppia elica. Nel primo caso, i segmenti di DNA generati possono essere fatti riassociare a frammenti provenienti da una fonte diversa generati con la medesima endonucleasi di restrizione.

gazione di tutto ciò fu presto trovata: EcoRI produceva due tagli sfasati sul DNA, in maniera da generare delle piccole code a singola elica complementari fra loro e quindi perfettamente riappaibili. Ci si è accorti col tempo che molte endonucleasi di restrizione si comportano in maniera analoga ad EcoRI (tab. I). Sempre a Stanford, H. Goodman e H. Boyer utilizzarono all'inizio degli anni '70 le proprie conoscenze di genetica batterica per sviluppare i primi sistemi vettore: alcuni plasmidi dell'enterobatterio *Escherichia coli*.

Clonaggio di segmenti di DNA

Queste tecnologie fondamentali hanno consentito di sviluppare negli ultimi anni dei metodi per isolare, purificare e amplificare selettivamente, cioè clonare, frammenti di DNA. Le principali tappe del clonaggio molecolare sono: 1) taglio delle molecole di DNA con le endonucleasi di restrizione appropriate; 2) unione dei frammenti ottenuti ad un vettore appropriato; 3) trasformazione di una cellula ospite con il DNA ricombi-

nante (vettore più frammento da clonare); 4) selezione delle cellule che hanno acquisito il DNA ricombinante (tab. II). Avendo già accennato all'endonucleasi di restrizione, ci soffermeremo ancora brevemente sulle tappe 2), 3) e 4).

Unione dei segmenti di DNA

L'unione del frammento isolato al vettore che ne permetta la replicazione può avvenire fra due molecole con estremità terminali a doppia elica, fra molecole con estremità complementari a singola elica o anche tramite particolari sequenze di DNA sintetizzate artificialmente con funzione di adattatori (fig. 3).

Nel primo caso, ci si basa su di una tecnica, messa a punto da V. Sgaramella e H. G. Khorana, che permette l'unione di frammenti di DNA grazie all'azione della ligasi del fago T4. Un altro sistema spesso utilizzato, sperimentato per la prima volta da P. E. Lobban e A. D. Kaiser nel 1975, si basa sull'uso di omopolimeri sintetici complementari, prodotti dall'enzima terminaltransferasi e legati ai due diversi frammenti che si vogliono unire. Inoltre, la già citata capacità di gran parte

TAB. II. SCHEMA DEI METODI UTILIZZATI IN INGEGNERIA GENETICA

- I Taglio delle molecole di DNA con endonucleasi di restrizione (tab. I).
- II a) Scelta di un vettore appropriato.
 - 1) Plasmidi utilizzati come vettori: pSC101, ColEI, pML21, ColEI-Ap, mini ColEI, RSF 1010.
 - 2) Plasmidi ibridi: pSC101-ColEI, RSF1010-ColEI, pSC101-RSF 1010, pMB9, pBR313 e la regione di replicazione di plasmidi più grandi (mini-R6-5, mini-F, etc.).
 - 3) Batteriofagi utilizzati come vettori: λ dv, λ gt, λ gtWES, λ Charon.
 - 4) Virus animali utilizzati come vettori: SV40 (SVGT1; SVGT5; ricombinanti i.e. 219, SV40-su⁺ III; etc.).
- II b) Unione dei frammenti di DNA al vettore (fig. 3).
 - 1) Estremità coesive generate da endonucleasi di restrizione (fig. 3, A), ad es.: il taglio con EcoRI dei plasmidi pSC101, ColEI.
 - 2) Code polinucleotidiche (ad es. dA-T) possono essere utilizzate in qualunque sito di restrizione e inoltre con DNA tagliato a caso e con cDNA (fig. 3, B).
 - 3) Legame mediante code a doppia elica catalizzato dalla ligasi di T4, può essere utilizzato per legare adattatori a frammenti di DNA tagliati a caso o a cDNA (fig. 3, C).
- III Introduzione delle molecole di DNA ricombinante nelle cellule batteriche o animali.
 - 1) Tecniche classiche di trasformazione applicate al plasmide ricombinante.
 - 2) Trasfezione mediante DNA del batteriofago o del virus animale.
- IV Selezione per quelle cellule che abbiano molecole di DNA ricombinante (figg. 4 e 5).
 - 1) Carattere fenotipico indotto dal vettore e/o dall'inserito di DNA (ad es. resistenza ad un antibiotico, alla colicina, etc.).
 - 2) Inattivazione da inserzione di un gene presente sul vettore (ad es. la produzione di colicina, la resistenza a tetraciclina, a kanamicina, etc.) (fig. 4).
 - 3) Attivazione da inserzione (fig. 5).
 - 4) Identificazione tramite un indicatore radioattivo, ottenuta mediante clonazione di subcolture o ibridazione *in situ*.
 - 5) Identificazione mediante un indicatore immunologico.

degli enzimi di restrizione di generare code a singola elica complementari fra loro è stata utilizzata per legare frammenti di DNA di origine diversa a vettori tagliati col medesimo enzima di restrizione. Un'estensione, infine, di questo metodo che sfrutta le code generate da enzimi di restrizione si basa sulla sintesi artificiale di oligonucleotidi che contengono le sequenze riconosciute da più di un enzima di restrizione (*linkers*) e che, attaccati appunto ad un frammento di DNA, possono fungere da adattatori per l'unione ad un altro frammento.

I vettori

Per quel che riguarda la scelta dei vettori, questa dipende ovviamente dal tipo di organismo in cui si vuole clonare il DNA ricombinante, dal tipo di frammento da clonare e dai marcatori per cui si vuole operare la selezione. Distinguiamo in generale sistemi procariotici, cioè adatti a trasferire il DNA ricombinante in una cellula procariotica (plasmidi e batteriofagi), e sistemi eucariotici, cioè adatti a trasferire il DNA

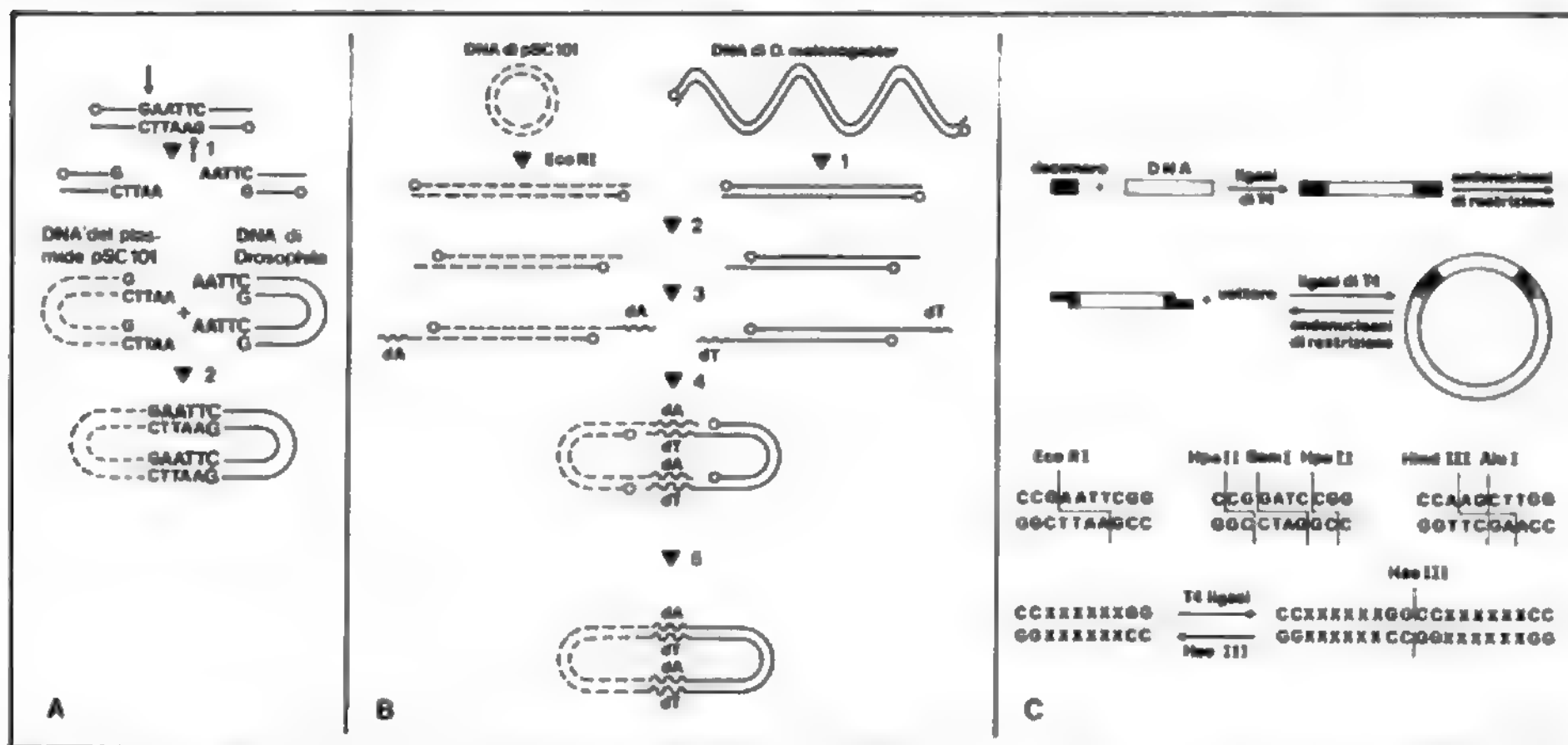


Fig. 3. Metodi utilizzati per unire il frammento di DNA da clonare al vettore. A) Legame tra frammenti generati da endonucleasi di restrizione: 1) taglio del DNA con l'endonucleasi di restrizione EcoRI; 2) unione dei frammenti con code a singola elica complementari, mediante DNA-ligasi. B) Legame tra frammenti mediante code polinucleotidiche dA-dT: 1) rotture casuali; 2) endonucleasi di λ ; 3) terminaltransferasi con dATP o dTTP; 4) legame fra le code a singola elica complementari; 5) isolamento del DNA plasmidico da un clone trasformato di *E. coli* (resistente alla tetraciclina). C) Legame tra frammenti mediante adattatori: viene schematizzato il legame di un adattatore ad un qualunque frammento di DNA; il successivo taglio con un'endonucleasi (il cui sito sia presente nella sequenza dell'adattatore) permetterà di legare il frammento ad un vettore tagliato col medesimo enzima. Nella parte inferiore della figura vengono riportate le sequenze di tre decameri adattatori e i relativi siti di restrizione. (Da Glover [A e B] e Scheller [C], ridisegnata).

ricombinante in una cellula eucariotica (generalmente virus animali). Le principali caratteristiche dei plasmidi, opportunamente sfruttate in i. g. sono: 1) il controllo della replicazione autonomo da quello della cellula ospite; 2) la capacità di alcuni di essi, chiamati episomi, d'integrarsi nel cromosoma dell'ospite; 3) il trasferimento di alcuni plasmidi ad altre cellule mediante coniugazione virale o transduzione; 4) un'ampia serie di caratteri particolari conferiti alle cellule in cui si replicano. Anche se plasmidi sono stati isolati da tutte le specie batteriche in cui siano stati cercati accuratamente, gli studi di i. g. hanno utilizzato quasi esclusivamente i plasmidi presenti in *E. coli*, in particolare quelli derivati dal fattore colicinogeno ColEI e i derivati di pSC101, un fattore di resistenza multipla isolato da S. Cohen. Altri vettori batterici molto spesso utilizzati sono i batteriofagi, da taluni (ad es. Falkow) oggi considerati come plasmidi infettivi. Oltre all'ovvio vantaggio dell'infettività, permettono, rispetto ai plasmidi, una maggiore amplificazione del frammento clonato, poiché ogni cellula produce centinaia di copie del fago. Il fago più utilizzato è anche forse quello ad oggi più studiato: il batteriofago temperato λ . Vengono generalmente utilizzati dei derivati di λ contenenti delle delezioni in regioni non essenziali alla replicazione del virus. I più noti fra questi (λ dv, λ gt, λ gtWES e i λ Charon) permettono di avere sia un marcatore positivo di selezione sia delle possibilità di contenimento biologico (v. sotto). Come per l'ospite *E. coli*, la scelta di λ si giustifica da un punto di vista scientifico con le conoscenze molto più sviluppate e con la possibilità quindi di un maggior controllo del sistema vettore-frammento da clonare ospite. L'utilizzazione di questi plasmidi e fagi in i. g. è stata comunque fortemente criticata, poiché *E. coli* è un ospite abituale dell'intestino umano. Da alcuni viene oggi proposto l'uso alternativo di batteri non patogeni, ad es. *Bacillus subtilis* (V. Sgaramella, S. D. Ehrlich), ma va d'altra parte rilevato che i ceppi di *E. coli* utilizzati (ad es. K12) sono stati per anni adattati alle condizioni di coltura in laboratorio e ben difficilmente potrebbero sopravvivere al di fuori di queste. In alcuni casi, inoltre, ad es. in esperimenti che presentano un ipotetico rischio, vengono usati ceppi attenuati (v. sotto).

Per quel che riguarda gli eucarioti, molto inferiore è il numero dei vettori utilizzati e questo sia per la maggiore complessità dei sistemi che per le restrizioni imposte dalla regolamentazione sul contenimento, anche se numerosi sono i possibili candidati al ruolo di vettori eucariotici (ad es.: mitocondri, cloroplasti, fattori simili ai plasmidi probabilmente presenti anche negli eucarioti, etc.). Il vettore più utilizzato è certamente il virus Papova SV40, molto ben studiato (se ne conosce oggi la sequenza nucleotidica completa), e alcuni suoi derivati. Altri elementi che potrebbero essere utilizzati nell'immediato futuro sono il DNA 2 μ di *Saccharomyces cerevisiae* e il plasmide TI di *Agrobacterium tumefaciens* che causa alcuni tumori nelle piante (galle). Va inoltre ricordato che già nel 1972, C. R. Merrill e J. C. Petricciani utilizzarono λ pgal per trasformare con geni di *E. coli* fibroblasti umani ottenuti da un paziente galattosemico.

Introduzione del DNA ricombinante nella cellula ospite

L'introduzione nella cellula ospite di DNA ibrido (sistema vettore-frammento da clonare) avviene generalmente con le tecniche ormai classiche di trasformazione. Un'interessante alternativa, recentemente sviluppata nel caso di alcuni batteriofagi, consiste nell'«impacchettamento» del DNA ricombinante con estratti proteici contenenti i precursori dell'involucro fagico, in modo da ricostruire delle particelle virali infettive. Anche nel caso delle cellule eucariotiche, buone tecniche di trasfezione con DNA virale sono note da qualche anno. La scelta dell'ospite dipenderà ovviamente dal tipo di vettore e dalle condizioni di clonazione utilizzate. In generale, nel caso di *E. coli*, si preferiranno quei ceppi che sono mutati per le funzioni di restrizione ($r^- m^-$; $r^- m^+$). Un artificio che viene altrimenti adottato è quello di far crescere dapprima il plasmide ricombinante in cellule in cui è presente il sistema di modificazione ma non quello di restrizione ($r^- m^+$) e di far quindi crescere le molecole ricombinanti ottenute (e che saranno state ormai modificate) in cellule con ambedue le funzioni ($r^+ m^-$). Altra mutazione che viene spesso utilizzata

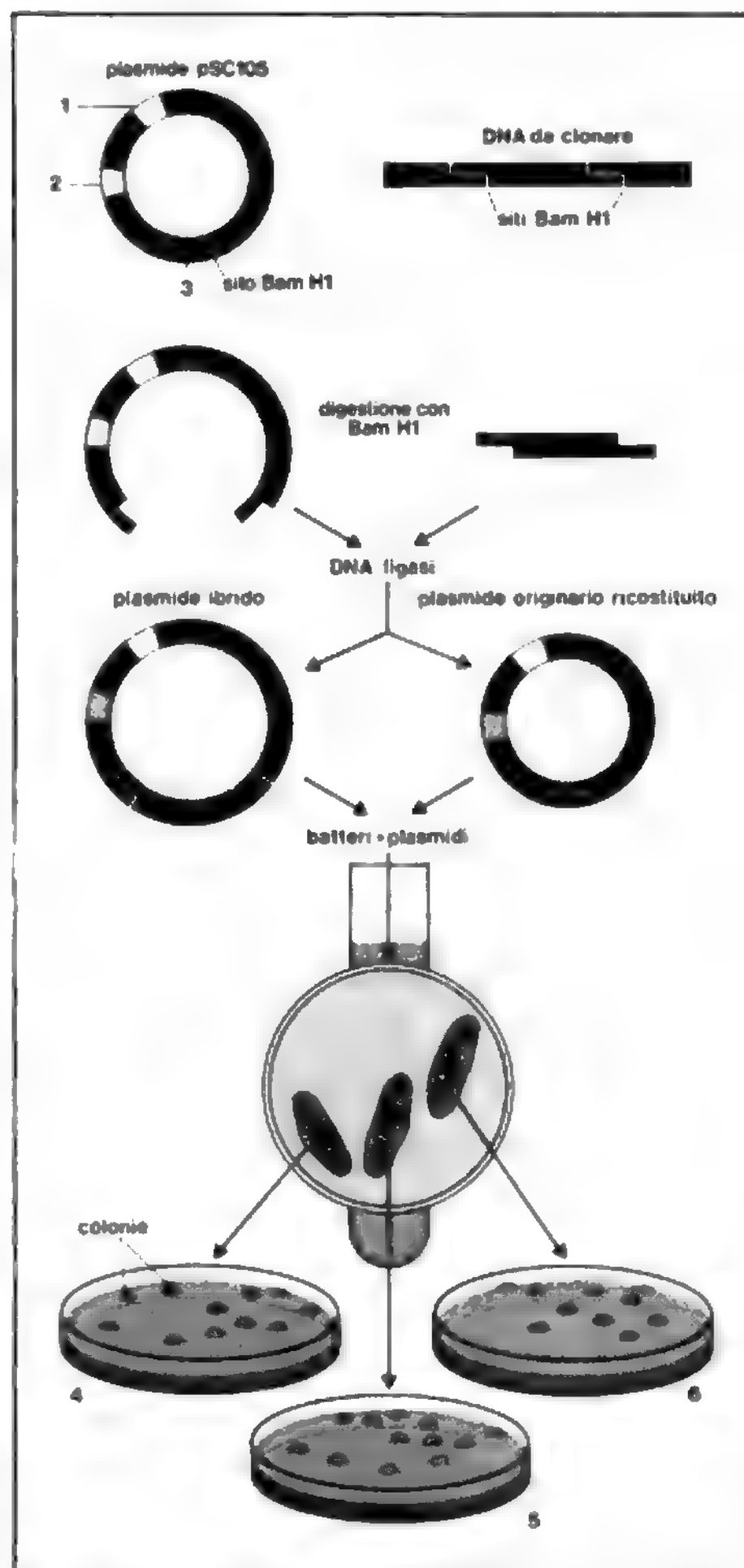


Fig. 4. Metodo di selezione per la presenza di DNA ricombinante: inattivazione da inserzione di un gene presente sul vettore. Il plasmide pSC105 conferisce al batterio la resistenza alla kanamicina e alla tetraciclina, grazie a due geni diversi e separati dal gene per la replicazione. L'enzima di restrizione BamHI ha un solo sito di taglio su pSC105, all'interno del gene per la resistenza alla tetraciclina. Tagliando il DNA da clonare con il medesimo enzima, si può far riassociare il frammento ottenuto con il DNA del plasmide digerito con BamHI e trasformare quindi con il DNA ibrido il batterio *E. coli*. Le colonie che abbiano inserito un DNA ricombinante verranno facilmente identificate come colonie resistenti alla kanamicina ma sensibili alla tetraciclina. Viceversa, le colonie con un plasmide ricostituito saranno resistenti ad ambedue gli antibiotici, mentre quelle prive di plasmide si dimostreranno sensibili. 1) Gene per la replicazione; 2) gene per la resistenza alla kanamicina; 3) gene per la resistenza alla tetraciclina; 4) batteri resistenti alla tetraciclina e alla kanamicina; 5) batteri resistenti alla kanamicina e sensibili alla tetraciclina; 6) batteri sensibili sia alla tetraciclina che alla kanamicina. (Da «La Recherche» 1977, modificata e ridisegnata).

è quella che porta ad una deficienza nelle funzioni di ricombinazione (*recA*). Sono state inoltre introdotte molte altre mutazioni in *E. coli* K12, allo scopo di rendere estremamente improbabile la sua sopravvivenza al di fuori di un ambiente di laboratorio rigidamente controllato. Per fare un esempio soltanto, il mutante di *E. coli* X1776, isolato da R. Curtiss III, ha subito ben 13 diverse mutazioni che ne rendono la probabilità di sopravvivenza in un ambiente esterno a quello del laboratorio inferiore a 10^{-8} (v. sotto, col. 1977).

Selezione per la presenza del DNA ricombinante

Nella selezione per il DNA ricombinante, vengono spesso utilizzati marcatori già presenti sui plasmidi o su altri vettori. In questo caso, il rischio è quello di selezionare anche per il vettore da solo e non esclusivamente per l'ibrido. In alcuni casi, tale difficoltà può venire superata se l'inserzione del frammento all'interno del plasmide modifica in qualche maniera l'espressione dei marcatori del plasmide; ad es., l'inserzione nel sito *EcoRI* di *ColEI* blocca la produzione di colicina da parte del plasmide, pur lasciando inalterato il carattere di resistenza alla colicina. Nel caso dei vettori λ gt, le delezioni presenti permettono ancora una selezione positiva per la presenza di molecole ricombinanti, poiché il DNA fagico, per poter essere inserito nel capsido, non deve avere variazioni di lunghezza

superiori al 25% ca. della molecola: in questo caso solo il DNA ricombinante e non quello del fago mutante, troppo corto per la selezione subita, potrà essere incapsidato. In altri casi si può evitare la ricircularizzazione della molecola vettore tagliata con un enzima di restrizione, generando con due diverse endonucleasi due code a singola elica non complementari fra loro, ma complementari a quelle presenti sul frammento da clonare. Così solo le molecole ricombinanti potranno riformare dei circoli funzionali e con un solo orientamento possibile.

Risultati e prospettive

È abbastanza difficile dare adesso una valutazione dei risultati ottenuti sino ad oggi dall'i. g. Possiamo identificare in generale due filoni principali di ricerca: uno sulla struttura dell'informazione genetica nel DNA e negli RNA, e l'altro sull'espressione genica e i suoi meccanismi di controllo. Non si tratta, ovviamente, di compartimenti isolati, perché molti sono i punti di intersezione, ma ad es. al secondo tipo di ricerca maggiormente si collegano gli sforzi per produrre «in cellula» molecole utili da un punto di vista medico-sanitario o economicamente importanti (basti pensare ad un ormone quale l'insulina o all'introduzione nelle piante dei geni per la fissazione dell'azoto). Va innanzi tutto sottolineato il fatto che l'i. g. ha permesso tutta una serie d'indagini prima impossibili in biologia molecolare. La clonazione, infatti, facendo ottenere frammenti di DNA in forma praticamente pura e in grande quantità, ha consentito, ad es., di studiare e conoscere le sequenze nucleotidiche di tali frammenti. Le prime due sequenze virali complete note sino ad oggi (Φ X174 e SV40) sono in gran parte il frutto di studi di i. g. (F. Sanger, Cambridge; S. Weissman, Yale e W. Fiers, Gent), utilizzati anche nello studio della struttura dei geni per l'RNA ribosomale di *Drosophila melanogaster* e di *Xenopus laevis* (D. S. Hogness; M. Buongiorno-Nardelli *et al.*; P. K. Wellauer, I. B. Dawid, D. D. Brown), del DNA per gli istoni di riccio di mare (L. H. Kedes e M. L. Birnstiel), del gene per la globina di coniglio, topo e uomo (B. Mach; F. E. Baralle; N. J. Proudfoot; T. Rabbits; T. Maniatis; P. Leder; R. A. Flavell), del gene per l'insulina umana (W. J. Rutter e H. M. Goodman), per l'ovalbumina di pollo (P. Chambon) e per le immunoglobuline di topo (T. Rabbits; S. Tonegawa). Forse, proprio questi ultimi studi fanno capire l'importanza e la sensibilità delle tecniche di i. g. È stato infatti dimostrato molto recentemente uno strano «frazionamento» dell'informazione del gene lungo il cromosoma. Ciò contraddice il principio di colinearità fra messaggio genetico e prodotto polipeptidico, uno dei «dogmi» della biologia molecolare. E ancora, lo studio degli RNA messaggeri virali e di frammenti del DNA virale tagliati con enzimi di restrizione ha permesso di identificare particolari sequenze all'estremità 5' della singola elica di DNA (*leaders*) che ugualmente contraddicono il principio di colinearità. È stato inoltre dimostrato come sia generalmente possibile l'espressione di geni procarioti in procarioti e di geni procarioti in eucarioti, e come viceversa geni eucarioti non siano con uguale facilità espressi in procarioti. Eccezione di rilievo: H. Boyer è riuscito a sintetizzare artificialmente e a clonare il gene per l'ormone somatostatina e infine a farlo esprimere in *E. coli* con la formazione di un prodotto fisiologicamente attivo, ma tutto ciò utilizzando i meccanismi di regolazione (per la trascrizione e la traduzione) del batterio e con delle modificazioni chimiche del prodotto *in vitro*. Ad oggi, quest'unico successo preliminare di rilievo è stato ottenuto dall'indirizzo pratico-applicativo dell'i. g. (fig. 6). La ricerca in questo senso è stata

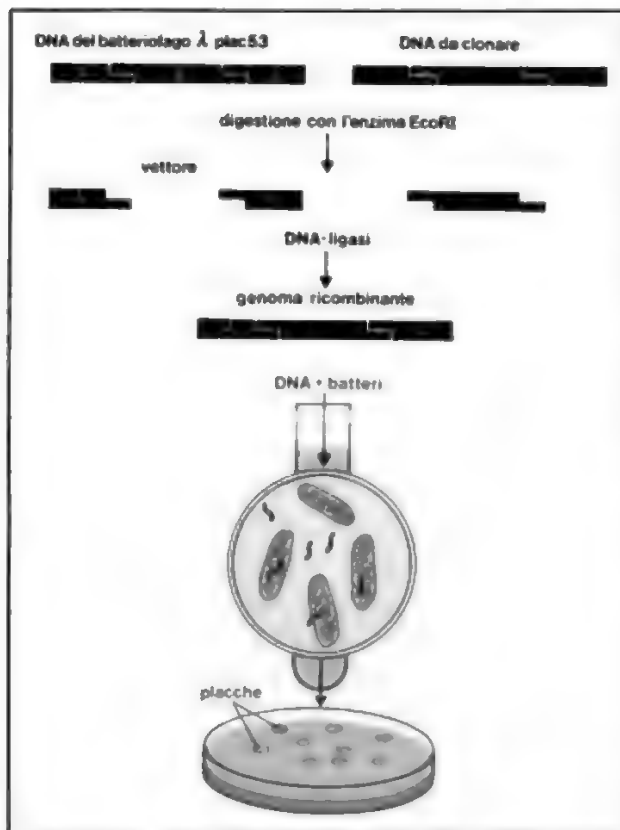
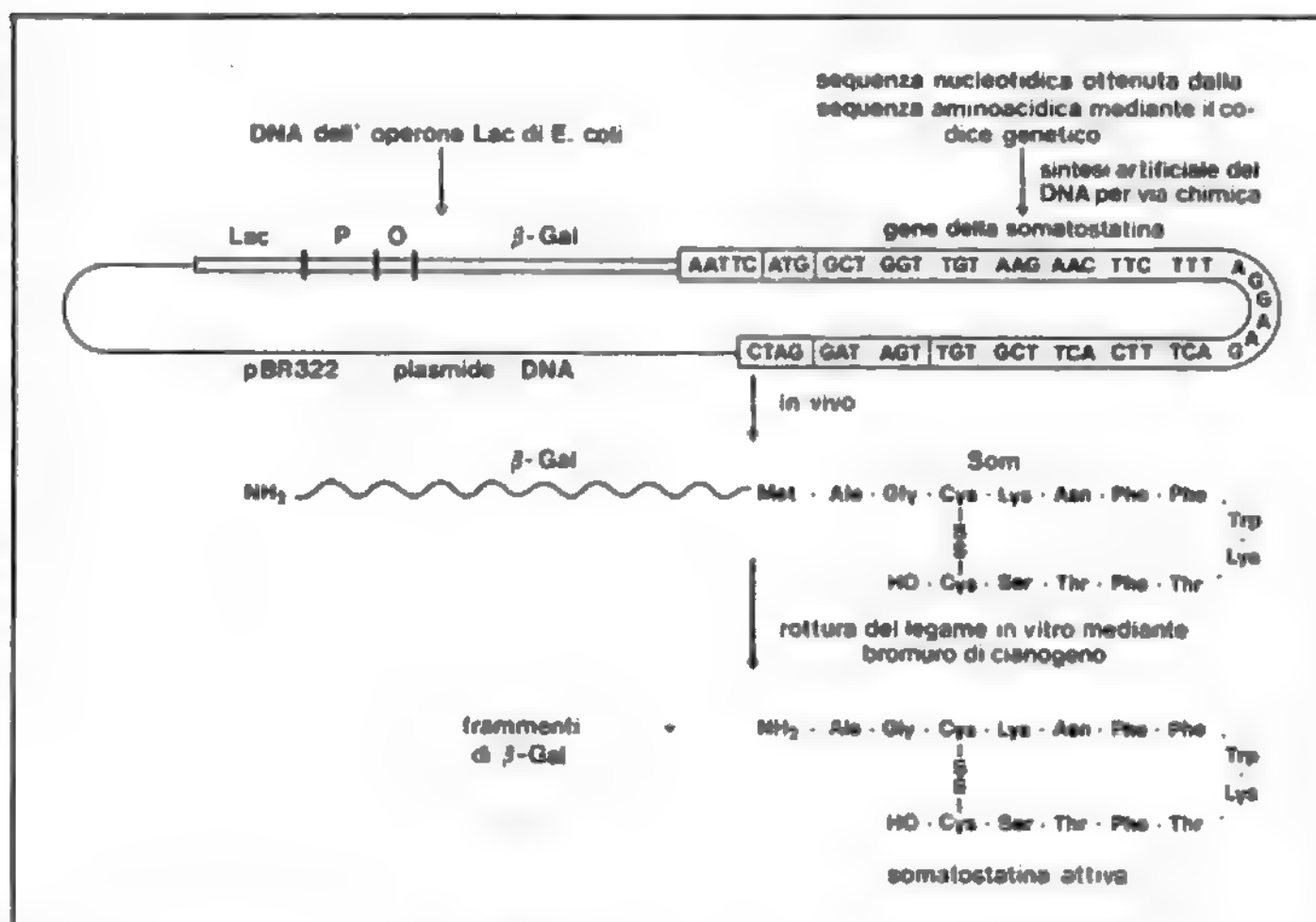


Fig. 5. Metodo di selezione per la presenza di DNA ricombinante: attivazione da inserzione di un gene sul vettore. Il genoma del batteriofago λ è costituito da una molecola di DNA lineare composta da ca. 50.000 coppie di basi, la cui parte centrale non è essenziale alla replicazione del fago e può quindi essere sostituita dal DNA che si vuole clonare. Nel caso di λ plac53, il suo DNA viene tagliato dall'endonucleasi di restrizione *EcoRI* in tre frammenti A, B e C. Il frammento centrale B potrà essere appunto sostituito da un altro frammento di DNA tagliato con il medesimo enzima. In questo caso, solo la ricombinazione tra i frammenti A, C e un frammento di lunghezza pari ca. a quella di B, consentirà di ottenere una molecola ibrida sufficientemente lunga da essere incapsidata in un virione infettivo. In questo caso, ogni placca corrisponderà ad un diverso clone di DNA ricombinante. (Da «La Recherche», 1977, modificata e ridisegnata).

Fig. 6. Schema del procedimento seguito da H. Boyer e coll. per la sintesi dell'ormone somatostatina. Il gene per la somatostatina è stato ottenuto per sintesi chimica della sequenza nucleotidica, ricavata da quella aminoacidica dell'ormone. Il gene sintetico è stato quindi legato alle sequenze per la β -galattosidasi di *E. coli* presente sul plasmide pBR322. Dopo la trasformazione di *E. coli* con il plasmide ricombinante, si può ottenere la sintesi di una proteina ibrida, che può essere tagliata specificamente *in vitro* all'altezza di un residuo di metionina mediante bromuro di cianogeno. Il prodotto finale è l'ormone somatostatina biologicamente attivo. (Da Boyer, ridisegnata).



comunque rallentata e talvolta arrestata sia da regolamentazioni che da polemiche sul contenimento di rischi ipotetici, derivanti dalla formazione di DNA ricombinanti, i cui prodotti polipeptidici avrebbero potuto costituire pericoli non prevedibili.

Regolamentazione in ingegneria genetica

Oltre agli accenni già fatti, vanno brevemente ricordate le tappe che hanno portato a stabilire una regolamentazione dell'i.g. Alla prima richiesta d'interessamento fatta dagli stessi ricercatori, la National Academy of Sciences degli U.S.A. e gli undici membri della commissione da essa nominata risposero (luglio 1974) con la proposta di un *moratorium* volontario in i.g., per due tipi di esperimenti in particolare: introduzione di nuovi fattori di resistenza in ceppi batterici, in cui non fossero già presenti in natura, e utilizzazione per la formazione di ricombinanti di segmenti del genoma di virus oncogeni o animali. La discussione proseguì sino alla Conferenza di Asilomar (febbraio 1975), in cui venne proposta una regolamentazione preliminare, che stabiliva fra l'altro il blocco degli esperimenti più rischiosi, fino a quando non venissero meglio stabiliti i pericoli e non fossero disponibili norme appropriate di sicurezza. Queste vennero redatte l'anno successivo dal National Health Institute degli U.S.A., in una prima stesura ampiamente dibattuta dall'ambiente scientifico e non e nella stesura definitiva del giugno 1976. Le norme dell'NIH si basano su tre tipi di contenimento: il primo prevede l'uso delle precauzioni e degli accorgimenti abitualmente utilizzati in microbiologia nel lavoro eseguito con organismi patogeni; il secondo si basa sul contenimento fisico e prevede quattro livelli a contenimento crescente (P1-P4); il terzo, infine, si basa sul contenimento biologico, stabilendo tre diversi gradi di probabilità di sopravvivenza (v. *Introduzione del DNA ricombinante nella cellula ospite*) di un ricombinante al di fuori dell'ambiente controllato del laboratorio (probabilità decrescente da EK1 a EK3). Si veda anche, a tal proposito, la conferenza di Atlanta (aprile 1977), i cui atti sono stati editi da Richards (1978).

Bibliografia

- Beers R. F. jr., Bassett E. G. eds., *Recombinant Molecules: Impact on Science and Society*, 1977, Raven, New York.
 Boyers H. W. et al., *Science*, 1977, **198**, 105.
 Bukhari A. I., Shapiro J. A., Adhya S. L. eds., *DNA Insertion Elements, Plasmids and Episomes*, 1977, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
 Glover D. M., *Gene Cloning: a New Approach to Understanding Relationships between DNA Sequences*, in *Biochemistry of Cell Differentiation*, II, 1977, Univ. Park Press, Baltimore, p. 1.
 Gurdon J. B., *The Control of Gene Expression in Animal Development*, 1974, Clarendon, Oxford.
 Mintz B., *Gene Expression in Neoplasia and Differentiation*, in *The Harvey Lectures*, Ser. 71, 1978, Academic Press, New York.
 Richards J. ed., *Recombinant DNA*, 1978, Academic Press, New York.
 Roberts R. J., *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 1976, November, p. 123.
 Scheller R. H., Dickerson R. E. et al., *Science*, 1977, **196**, 177.
 AA. vari, *Science*, 1977, **196**, 159-221.
 Wade N., *The Ultimate Experiment: Man-Made Evolution*, 1977, Walker, New York.
 Watson J. D., in Ahmed F., Russell T. R. et al. eds., *Differentiation and Development*, 1978, Academic Press, New York, p. 1.

UGO ROVIGATTI

INIBINA

F. *inhibine*. - I. *inhibin*. - T. *Inhibin*. - S. *inhibina*.

È stata definita inibina una sostanza proteica di origine gonadica ritenuta capace di modulare la secrezione di FSH da parte dell'ipofisi.

La dicotomia anatomica e in certa misura anatomofunzionale delle strutture testicolari (interstizio con cellule di Leydig produttrici di androgeni e tubuli seminiferi con epitelio germinativo e cellule di Sertoli), ha fatto da tempo supporre l'esistenza di una duplice e indipendente regolazione di questi distretti da parte delle due gonadotropine ipofisarie (LH e FSH), e delle strutture cortico-ipotalamiche ad esse sovrastanti. Tuttavia, mentre per quanto riguarda il complesso interstizio-gonadotropina LH le vie, i meccanismi e le sostanze impegnate nella regolazione a *feedback* di questo sistema sono stati presto chiariti ed hanno resistito al vaglio della critica più sofisticata,

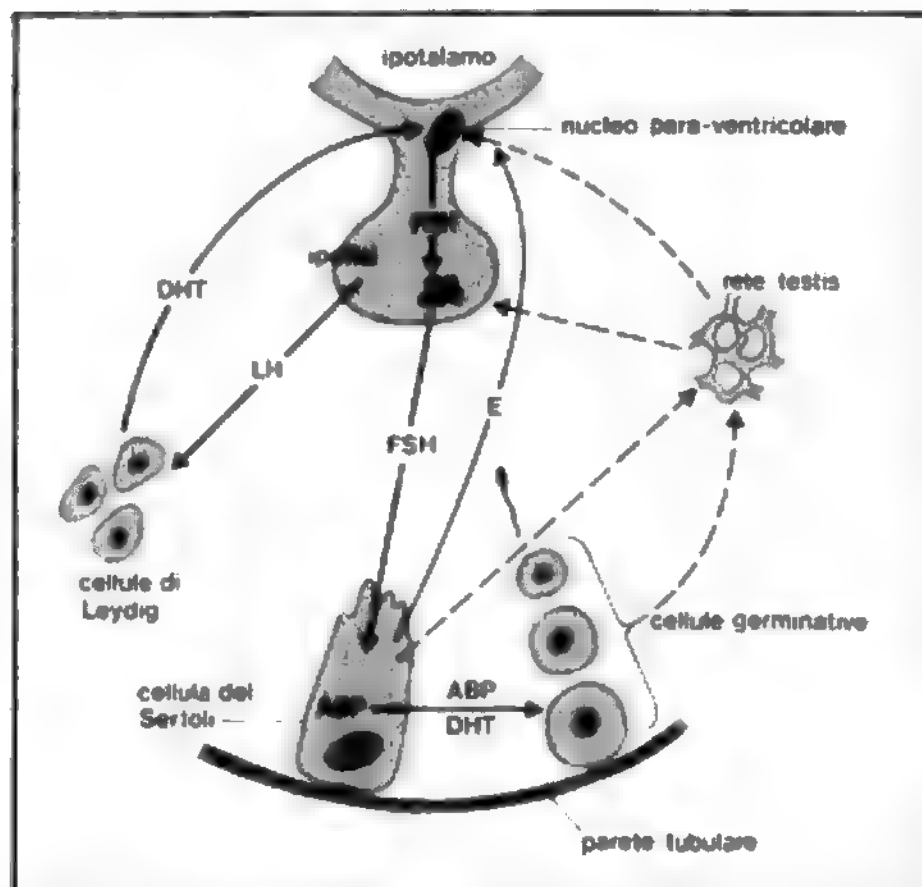


Fig. 1. Ipotetici meccanismi di azione dell'i. (linee tratteggiate) nel sistema ipotalamo-ipofisario-testicolare. FRH) Fattore liberante l'FSH (*FSH-Releasing Hormone*); DHT) diidrotestosterone; LH) ormone luteinizzante; FSH) ormone follicolo-stimolante; E) estradiolo; ABP) proteina vettore degli androgeni (*Androgen-Binding Protein*).

il cammino delle conoscenze riguardanti la regolazione dell'FSH da parte delle strutture tubulari è stato assai più lungo e travagliato ed è ancora oggi oggetto di indagine speculativa (fig. 1).

L'esistenza di un secondo ormone testicolare, oltre il testosterone, e capace di controregolare l'FSH, era già postulata in lavori che risalgono agli anni venti. Nel 1923 Mottram e Cramer avevano osservato la presenza delle tipiche cellule ipofisarie da castrazione in animali con gravi alterazioni delle cellule germinali ma con normalità del distretto interstiziale; tali modificazioni ipofisarie venivano «inibite» dalla somministrazione di estratti testicolari idrosolubili (Martin e Rocha). Al principio attivo di tali estratti, McCullagh (1932) dette per la prima volta il nome appunto di *inibina*. Negli anni '40, le scuole americane (Del Castillo e coll., Howard e coll.), in seguito alla documentata aumentata escrezione di gonadotropine in pazienti con alterazione o addirittura mancanza delle cellule di Sertoli, attribuivano a questi elementi la proprietà di produrre la sostanza regolatrice della gonadotropina follicolo-stimolante. A tale principio, ritenuto di natura estrogenica, veniva attribuita la denominazione di «ormone X», forse identificabile con l'i. di McCullagh.

In anni più recenti (1964), Johnsen riprendeva il concetto di McCullagh della produzione inibinica da parte delle cellule della linea seminifera, identificando anzi i *residual bodies* del citoplasma spermatidico come sito esatto di produzione. Si veniva così confermando nel tempo il concetto di una distinta regolazione delle due gonadotropine ipofisarie da parte delle due diverse strutture testicolari, a somiglianza di quanto si riteneva avvenire nelle femmine. Ulteriore conforto alle prime osservazioni sperimentali veniva dal laboratorio che gradualmente consentiva dosaggi precisi e selettivi dell'FSH e dell'LH nei liquidi biologici. Fu infatti possibile documentare che la castrazione comporta un più marcato incremento dell'FSH rispetto all'LH, e che picchi differenti di queste due tropine si registrano nel periodo prepuberale e premenopausale.

La possibile esistenza del secondo ormone testicolare, anche se non accolta da tutti gli studiosi (Heller e Nelson, ad es., ritenevano che l'ipergonadotropinismo della sindrome da aplasia germinale fosse dovuto ad una «non utilizzazione»

a livello testicolare), e ancorché nebulosa e imprecisa specie per quanto concerneva i siti di produzione dell'ormone stesso, riceveva ulteriore sostegno sperimentale dalla dimostrazione delle proprietà ormonosintetiche delle cellule intratubulari e dall'individuazione degli enzimi della steroidosintesi nei tubuli stessi. Tuttavia, proprio queste ultime ricerche incrinavano il concetto dell'esistenza dell'ormone tubulare come entità autonoma. Infatti, i tubuli appaiono sede di produzione e di metabolizzazione soprattutto di ormoni steroidei (Conti e coll.). Inoltre, gli steroidi si sono dimostrati capaci di interferire con la spermatogenesi e con la stessa produzione ipofisaria di FSH. Tali osservazioni, insieme a quella relativa alla possibile regolazione della spermatogenesi da parte del solo LH e soprattutto la dimostrazione della doppia increzione di FSH e di LH in risposta alla stimolazione ipofisaria con il *releasing factor* sintetico dell'LH, relegavano nel campo delle ipotesi neglette, sul finire degli anni '60, il concetto dell'autonoma regolazione del sistema tubulo-ipofisario, conferendo agli steroidi e all'LH la dignità e l'importanza di unico sistema modulatore dell'intera funzione testicolare.

La recente ripresa dell'interesse sul problema dell'i. si basa su diverse linee di ricerca sperimentale. Le esperienze di Martini e coll. nel ratto hanno riproposto l'evidenza di due distinti centri ipotalamici per il controllo dell'FSH e dell'LH, soggetti ad influenze modulatrici diverse; contemporaneamente, sono stati messi a punto diversi modelli per la dimostrazione — *in vivo* e *in vitro* — dell'attività inibente di sostanze non steroidee, di derivazione testicolare, nei confronti dell'FSH.

Sostanzialmente, il principio teorico fondamentale consiste nel dimostrare la riduzione del tasso di FSH, nell'animale castrato, a seguito della somministrazione di un principio proteico di varia derivazione dal tratto genitale maschile.

Ad es., Satchell ha dimostrato che gli estratti del liquido della *rete testis* di montone (RTF = *Rete Testis Fluid*) contengono due materiali attivi, di diverso p.m. Franchimont ha estratto dal liquido seminale umano e di toro una sostanza attiva, di natura proteica, capace di ridurre l'FSH nei ratti castrati. Dall'eiaculato, e più specificamente dagli spermatozoi di toro, Lugaro e coll. hanno isolato una frazione peptidica capace di inibire la liberazione di FSH, ma non di LH, se iniettata nei ventricoli laterali del ratto. Lee e coll. hanno isolato dall'estratto idrosolubile di testicolo bovino (BTE = *Bovine Testicular Extract*) una proteina di p.m. 100.000, priva di estrogeni e testosterone, capace di indurre una specifica soppressione dell'FSH negli animali castrati. Lo stesso gruppo ha identificato il principio attivo del BTE purificandolo ulteriormente. Tale principio provoca un selettivo decremento della concentrazione di FSH, fino all'85% del valore basale e stabile per 24 h; i livelli plasmatici di testosterone ed estradiolo non risultano modificati e quelli dell'LH, soprattutto, rimangono costanti e addirittura aumentano. Un estratto testicolare ovino (COTE: *Crude Ovine Testicular Extract*), sempre privo di contaminazioni steroidee, sopprime i livelli di FSH, ma non i livelli di LH, nei ratti neonati (Nandini e coll.); tale effetto è dose-dipendente e la durata della sua azione si aggira sulle 36 h. Steinberger, infine, ha potuto ottenere una significativa riduzione dell'FSH prodotto da cellule ipofisarie di ratto in coltura cimentando queste ultime con cellule di Sertoli, che sarebbero quindi, secondo questo A., la sede di produzione del fattore inibente (SCF = *Sertoli Cells Factor*).

D'altra parte, le fonti di origine della sostanza inibente sono le più diverse, e pertanto è difficile che si formi una coincidenza tra i vari AA. sulle caratteristiche fisicochimiche delle sostanze estratte; coincidenza che

permetterebbe — ove dimostrata — di identificare i diversi principi attivi nell'unica, ipotetica «inibina». V'è comunque accordo generale sul fatto che la sostanza inibente sia di natura proteica, idrosolubile e soprattutto priva di contaminazioni, sia da parte degli steroidi che della ABP (*Androgen Binding Protein*) che, come si sa, è prodotta dalle cellule del Sertoli. Anche il materiale di derivazione è, come si è visto, il più vario: estratti testicolari *in toto*, cellule di Sertoli, tubuli seminiferi, liquido della rete testis, plasma seminale, spermatozoi. Diversi elementi militano tuttavia a favore dell'origine della sostanza modulatrice dell'FSH dalle cellule della linea seminifera. Infatti, quando tale sostanza venga estratta dall'eiaculato, essa si dimostra attiva solo se proveniente da soggetti normali o oligospermici, mai azoospermici.

L'insieme delle evidenze sperimentali finora raccolte — ancorché tuttora confuse e talora perfino contrastanti in alcuni particolari — deporrebbe comunque per l'effettiva esistenza di un secondo ormone testicolare, tubulare, che, prodotto dalle cellule della linea germinativa o dalle cellule del Sertoli (o da ambedue), sicuramente di natura non steroidea, entrerebbe in circolo per via linfatica o per riassorbimento a livello del *caput epididimi* o del dotto efferente, andando a raggiungere il proprio organo-bersaglio (fig. 1). Per quanto riguarda quest'ultimo, l'i. agirebbe, secondo Franchimont e Hudson, direttamente sui *gonadotrophs* ipofisari, inibendo il rilascio dell'FSH indotto dal *releasing factor* ipotalamico specifico. Secondo Lugaro, invece, il sito di azione dell'i. si troverebbe a livello ipotalamico; secondo altri, infine, l'i. controllerebbe la sintesi dell'FSH a livello ipofisario, mentre sarebbe il testosterone a determinarne il rilascio. Quale che sia l'ipotesi valida, il meccanismo di azione a livello molecolare dell'i. è tuttora completamente sconosciuto.

Possibilità di impiego come contraccettivo nel maschio

La peculiare caratteristica fisiologica dell'i. — e cioè il blocco della secrezione di FSH senza compromissione di quella dell'LH e quindi senza pericoli di «impotenza» da caduta del testosterone plasmatico — ne propongono ovviamente l'impiego in un futuro programma di contraccettione maschile. Numerosi punti restano tuttavia da verificare prima di poter assumere una tale possibilità. Occorre anzitutto dimostrare che la soppressione del solo FSH determini — nell'uomo — un arresto o una scomparsa della spermatogenesi. Ciò ammesso e non concesso, resta da stabilire fino a che livello il tasso di FSH possa, sempre nell'uomo, essere ridotto per inibizione della sintesi e/o del rilascio da parte dell'i.; per quanto tempo duri l'azione dell'i. stessa e infine se l'azione della sostanza inibente sia reversibile una volta cessata la somministrazione. A questi interrogativi non è ancora possibile dare una risposta certa, anche se questo campo di indagine è assai promettente di fruttiferi risultati. Studi sono in corso nei primati per accertare gli effetti a lungo termine della soppressione dell'FSH sulla spermatogenesi; ma manca a tutt'oggi ogni definitiva evidenza sperimentale nell'uomo.

Bibliografia

- Conti C., Fabbrini A., *Gli ipogonadismi maschili*, in *Relaz. LXIX Congr. Soc. Ital. Med. Interna*, 1968, Pozzi, Roma.
Conti G., *Gli ipogonadismi maschili*, in Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, II, 1977, Universo, Roma.
De Kretser D. M., *Proc. R. Soc. Lond.*, 1976, **195**, 161.
Dejong F. H., *Molec. Cellul. Endocr.*, 1979, **13**, 1.
Franchimont P. et al., *Evidence for the Existence of Inhibin*,

- in *The Testis in Normal and Infertile Men*, 1977, Raven Press, New York.
Greep R. O., *Recent Progress in Hormone Research*, 1976, Academic Press, New York.
Isidori A., *La sterilità maschile*, 1974, INAM, Roma.
Mancini R. E., Martini L., *Male Fertility and Sterility*, 1974, Academic Press, New York.
Prasad M. R. N., Rajalakshmi M., in Greep R. O., *Reproductive Physiology*, II, 1977, Univ. Park Press, Baltimore.
Troen P., Nankin H. R., *The Testis in Normal and Infertile Men*, 1977, Raven Press, New York.

ALDO ISIDORI

INIEZIONI

fr. injections. - *it.* iniezioni. - *de.* Injektionen; Einspritzungen. - *es.* inyecciones.

SOMMARIO

Generalità (col. 1982). - **Strumentario e sue modalità d'uso** (col. 1984). - **Iniezione intradermica** (col. 1987). - **Iniezione ipodermica** (col. 1987). - **Iniezione intramuscolare** (col. 1987). - **Iniezione endovenosa** (col. 1988). - **Iniezione endoarteriosa** (col. 1990). - **Iniezione endomidollare** (col. 1990). - **Iniezione parenchimale** (col. 1990). - **Iniezione intracardiaca** (col. 1990).

Generalità

Tecnica terapeutica consistente nell'immettere i farmaci — facendo uso di adatto strumentario — *direttamente* nei tessuti o nel sangue allo scopo di renderne più rapidi e intensi gli effetti curativi.

Questa tecnica può essere impiegata anche a scopo diagnostico, come nel caso dell'introduzione per via intradermica di estratti antigenici ovvero dell'introduzione in circolo di sostanze radiopache allo scopo di visualizzare radiologicamente organi e apparati.

L'iniezione ipodermica, come via di assorbimento generale dei farmaci, nacque principalmente come esigenza della sperimentazione. L'i. endovenosa, al contrario, si prospettò subito come mezzo ideale ed eroico di medicazione generale.

Dopo i primi favori, gli accidenti occorsi per la setticità ed eterogeneità del materiale iniettato e gli errori di tecnica, in parte legati ad uno strumentario inadeguato, indussero ad abbandonare la pratica terapeutica delle i. finché, verso la metà dell'800, i tentativi di cura delle affezioni dolorose effettuati da Wood (1885) mediante i. locali di oppio, e le i. di coagulanti nelle sacche aneurismatiche praticate da Pravaz (1852) richiamarono l'attenzione su di una tecnica medica che sembrava tramontata. Non meno decisivo fu, per il rifiorire dell'i., il perfezionamento dello strumentario, dal dispositivo a pompa con ago tubulato costruito da Wood, alla siringa di Pravaz, che più tardi il Luer rendeva sterilizzabile costruendola tutta in vetro. Della diffusione della via endovenosa va poi grande merito al Baccelli (1889) che, in memorabili esperimenti clinici, dimostrò la grande utilità terapeutica che dal suo impiego poteva derivare.

I vantaggi che l'i. offre al terapista quale via di somministrazione dei medicinali possono così riassumersi.

1) Esatto dosaggio dei farmaci sottratti alle dispersioni di dose che possono prodursi per le vie naturali, in seguito ad imperfetto assorbimento o a processi di trasformazione particolarmente intensi in alcune sedi (canale oro-ale).

2) Possibilità di utilizzazione di alcuni medicinali, quali: l'insulina, l'adrenalina, la penicillina, etc., che sono inattivati nel tubo gastrointestinale, e di altri scarsamente o affatto permeabili attraverso le mucose (ad es., alcuni antibiotici) che, iniettati nei tessuti, trovano condizioni adatte al loro assorbimento.

3) Utilizzazione terapeutica di medicinali poco tollerati per le altre vie di assorbimento (emetina).

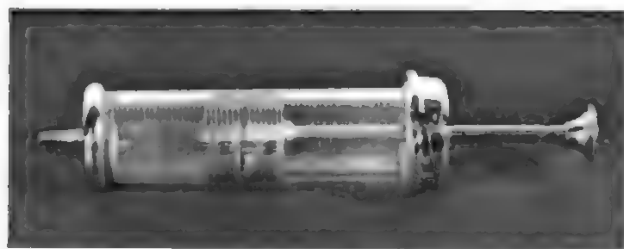


Fig. 1. Siringa *Record* da 20 cm³.

4) Possibilità di evitare somministrazioni refratte, iniettando medicinali con composti «ritardo» o *long acting*.

5) Possibilità di ottenere con i farmaci effetti pronti e intensi grazie al loro maggiore assorbimento e alla brevità del tragitto che li separa dal loro punto di attacco.

Inconvenienti dell'uso dell'i.: prescindendo dagli errori di tecnica che possono avere conseguenze anche letali, la rapida immissione in circolo dei farmaci comporta, per lo più, anche una loro pronta eliminazione e l'abbreviazione dell'effetto terapeutico, mentre le alte concen-

trazioni raggiunte nel sangue, specie con l'i. endovenosa, possono avere, nel caso di medicinali molto attivi (glicosidi cardiocinetici, alcaloidi), o per i quali esista idiosincrasia o allergia (ad es., penicillina), ripercussioni gravi per inibizione riflessa o diretta delle funzioni nervosa o circolatoria, per lesioni degli emuntori, per intossicazione acuta, per fenomeni di ipersensibilità.

Infine, molti farmaci, iniettati nei tessuti sottocutaneo e muscolare, possono provocare reazioni locali.

Strumentario e sue modalità d'uso

Lo strumentario si compone della siringa e dell'ago.

La *siringa* è formata: dal cilindro, provvisto di beccuccio per l'innesto dell'ago, e dal pistone. Il tipo comune è in vetro o, come attualmente sempre più spesso, di plastica. Ma per medicinali che debbano essere esattamente dosati si preferisce la siringa tipo *Record* con cilindro di vetro, serrato ai due estremi da due cerchi di metallo, e pistone pure in metallo, dispositivo che consente una perfetta tenuta (fig. 1).

La capacità delle siringhe varia da 1 a 100 ml. Le siringhe da 1 e 2 ml portano incisa sul cilindro una scala suddivisa in 10 di ml, quelle da 5-10-20 ml, portano, tra ogni ml, un numero inferiore di suddivisioni. Le siringhe da insulina, sono da 1 e 2 ml e portano su ogni lato del cilindro, general-

TAB. I. DIMENSIONI DEGLI AGHI PER SIRINGA

(da *Medicamenta*, 6 ed., p. 395)

Italiani				Tedeschi		Americani (siringhe Luer) (Federal Standard Stock Catalog)				Inglesi (Pharmacol. J. 25, 141, 1956)			Francesi			
Num.	Diametro (mm)		Lun- ghezza (mm)	Num.	Diam. int. (mm)	Num.	Diam. est. (mm)		Diam. int. nel punto piu stretto (mm)	Num.	Diametro (mm)		Lun- ghezza (mm)	Num.	Diametro (mm)	
	est.	int.					max.	min.			est.	int.			est.	int.
1	0,90	0,60	40			13	2,46	2,36	1,70							
2	0,80	0,50	35	1	0,56	15	1,88	1,78	1,21	0	0,90	0,56	42,0	9 10	0,90	0,56
						16	1,69	1,61	1,05	1	0,80	0,50	38,0	8 10	0,80	0,50
						17	1,51	1,44	0,93	2	0,80	0,50	35,0			
						18	1,29	1,21	0,80							
						19	1,10	1,03	0,65					14 10	1,40	0,92
														12 10	1,20	0,80
														10 10	1,00	0,65

mente, due scale parallele che dividono ogni ml, rispettivamente, in 20 e 40 unità conformemente al titolo che hanno le insuline del commercio (1 ml = 20 U., 1 ml = 40 U.).

Secondo la Farmacopea Ufficiale (VIII ed.) le siringhe in plastica devono essere chimicamente stabili, non devono cedere sostanze tossiche al loro contenuto né determinare reazioni chimiche con i prodotti che possono contenere, devono essere sufficientemente trasparenti, a perfetta tenuta, e devono riportare sulla loro superficie esterna, incisa o stampata, una scala graduata indicante il volume della siringa a seconda delle diverse altezze dello stantuffo; devono essere sterili e contenute in un involucro che ne assicuri la conservazione della sterilità nel tempo. La Farmacopea Ufficiale sottolinea che le siringhe in plastica vanno usate una sola volta; riporta, inoltre, i saggi di capacità, di tenuta delle siringhe, di sterilità, di assenza di pirogeni e di tossicità.

Gli aghi, tubulari, sono in platino iridiato, in oro e in acciaio; presentano una base foggata a cono (padiglione), per mezzo della quale si inseriscono sul beccuccio della siringa; e un'estremità con ugnatura più o meno acuminata, tagliata a becco di clarino.

Il diametro degli aghi è indicato dal numero inciso sulla base. I numeri minori corrispondono ai diametri maggiori e alle lunghezze maggiori. Gli aghi italiani dispongono di una numerazione da 1 a 20, con una variazione del diametro esterno, rispettivamente, da 0,90 a 0,45 mm. Negli aghi americani il diametro esterno (*gauge*) varia da 2,46 mm a 0,42 mm con una numerazione che va dal 13 al 27 (tab. I).

Gli aghi da sternopuntura sono provvisti di manico di arresto (v. MIDOLLO OSSEO), quelli da ipodermoclisi (v.) portano presso la punta una serie di piccoli fori praticati per facilitare il deflusso uniforme del liquido.

Per usi speciali, quali il prelievo di sangue a scopo diagnostico e l'introduzione di sieri, esistono in commercio appositi dispositivi che assicurano la massima sterilità mediante congegni a valvole.

Essi sono formati da una provetta della capacità media di 8 ml, in cui trovasi del siero sotto pressione (serula), degli anticoagulanti o dei terreni di coltura per ricerche batteriologiche, mantenuti sotto vuoto (venula); la provetta, che costituisce la siringa, è connessa mediante un tappo di gomma flessibile ad un ago fortemente ripiegato, in prossimità della base, quasi ad angolo retto. Quando le due parti della finga sono sullo stesso asse non vi è comunicazione tra cavità della provetta ed ago; questa ha luogo, invece, quando, introdotto l'ago nella vena, si faccia compiere alla provetta una flessione di ca. 90° sull'ago.

Tipi più moderni di aghi sono i cosiddetti *butterflies* (fig. 2) o aghi «a farfalla» che rendono tra l'altro più agevole la somministrazione di forti quantità di liquido per via endovenosa (v. anche: FLEBOCLISI). Sono costituiti da un ago centrale il quale ha come supporto due «ali» in

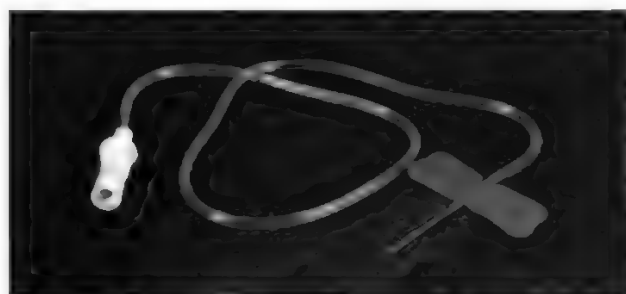


Fig. 2. Ago «a farfalla».

plastica snodabili che permettono di fare aderire comodamente l'ago alla cute del paziente.

Un nuovo tipo di siringa, denominata *dermojet*, è usato per la somministrazione di sostanze solubili per mezzo d'infiltrazioni intradermiche senza ricorrere all'uso dell'ago. L'alta velocità di somministrazione per mezzo dell'iniezione *jet* (0,1 ml per ciascuna somministrazione) permette di penetrare la cute fino ad una profondità di 2-6 mm senza contatto con il sito di iniezione. La siringa (fig. 3) è fornita di un contenitore di 5 ml il quale può essere riempito facilmente e permettere così 50 somministrazioni in rapida successione. Tale via d'introduzione ha trovato largo impiego nelle vaccinazioni di «massa»; è inoltre impiegata per anestesia locale in odontoiatria e per piccoli interventi chirurgici, in dermatologia per l'infiltrazione atraumatica di steroidi, antibiotici e fungicidi. Il primo requisito del farmaco da iniettare è quello di essere completamente solubile dal momento che eventuali cristalli in sospensione possono ostruire l'orificio della siringa.

Sterilizzazione delle siringhe. - Per quanto riguarda gli strumentari di vetro, si può ricorrere ai soliti mezzi di sterilizzazione: ebollizione in acqua per 10 min, sterilizzazione al calore umido in autoclave a 130 °C per 15 min, sterilizzazione a secco in stufa a 160 °C. L'uso dei disinfettanti va riservato ai casi d'urgenza.

Nelle siringhe di plastica «a perdere» la sterilizzazione viene praticata dalle case produttrici nel corso del confezionamento, mediante ossido di etilene o raggi γ.

L'operatore dovrà sempre, prima di eseguire l'i., detersi le mani con alcol. Anche la regione da pungerà sarà disinfettata con alcol, tintura di iodio, etc., dopo detersione con sapone, etere, benzina.

Riempimento. - Sezionato il collo della fiala si esegue l'aspirazione del liquido evitando l'introduzione di bolle d'aria nella siringa.

La penicillina, l'insulina e altri medicamenti si trovano in commercio sotto forma di soluzione o di polvere, in flaconi chiusi ermeticamente da un tappo di gomma sottile. Al momento dell'uso si perfora, con un ago montato sulla siringa, il cappuccio di gomma, si inietta nel flacone un po' di aria per rendere positiva la pressione nell'interno del recipiente, indi si aspira la soluzione. Nel caso che questa debba essere preparata, basterà iniettare nel flacone il solvente, e aspirare poi la soluzione come si è detto. È buona regola, prima di forare il tappo, disinfettarlo con alcol, e usare per il riempimento della siringa un ago a parte, sterilizzato.

I medicamenti infialezzati sotto forma di polvere verranno disciolti con il solvente al momento dell'uso: per le soluzioni acquose va adoperata acqua bidistillata o soluzione fisiologica, previamente depirogenate.

Per la fleboclisi e l'ipodermoclisi v. le rispettive voci.

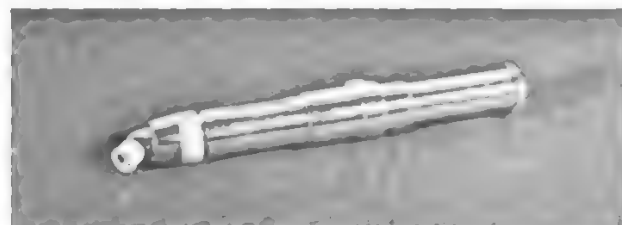


Fig. 3. Siringa *dermojet* per vaccinazioni.

Iniezione intradermica

Consiste nell'introdurre la soluzione di un farmaco nel derma; questo tipo di i. è generalmente adoperato per reazioni biologiche e per la terapia desensibilizzante; la compattezza del derma, infatti, non consente l'introduzione di apprezzabili quantità di liquido. L'i. viene, di solito, praticata sulla faccia palmare dell'avambraccio mediante un sottile ago infisso tangenzialmente nello spessore del derma o mediante l'ago di Kreschty a punta cortissima infisso perpendicolarmente al piano del tessuto; il liquido, iniettato nella quantità di 0,2-0,3 ml, forma un piccolo ponfo che poi si riassorbe.

Iniezione ipodermica

Consiste nell'introduzione sottocutanea di una soluzione. È, con quella intramuscolare, la via più usata per iniettare farmaci; la notevole lassità del tessuto sottocutaneo consente l'introduzione di quantità anche elevate di liquido (v. IPODERMOCLISI).

Le soluzioni da iniettare per via sottocutanea debbono essere, per quanto è possibile, isotoniche e neutre.

Le sedi preferite sono: la regione anterolaterale dell'addome, la faccia esterna della coscia, la regione anteriore del braccio, la fossa sopraspinosa e sottospinosa. Praticata la disinfezione, si solleva un'ampia plica di cute e si infinge l'ago con una inclinazione di ca. 45° rispetto al piano del tessuto. La siringa va trattenuta alla sua base tra pollice e medio mentre l'indice effettua la pressione sul pistone. Terminata l'inoculazione della sostanza da iniettare si estrae l'ago e si disinfetta la cute praticando un lieve massaggio.

Iniezione intramuscolare

Consiste nell'introdurre la soluzione di un medicamento nello spessore dei muscoli. In particolare essa è adoperata per i medicinali che non è conveniente iniettare per via sottocutanea quali, ad es., i sali di chinina, le sospensioni acquose e oleose, che risultano, per questa via, meno irritanti per la scarsa innervazione sensitiva del muscolo e per il più rapido assorbimento, legato alla sua maggiore vascularizzazione. Ciò non di meno, certi farmaci, come alcuni antiblastici, non vengono iniettati per via intramuscolare per la possibilità di necrosi estese e/o di reazioni ascessuali.

La tecnica dell'i. intramuscolare è analoga a quella dell'i. sottocutanea; si avrà l'avvertenza di usare aghi lunghi 5-7 cm, di eseguire l'i. in pieno tessuto muscolare, pungendo la regione superoesterna della natica che si trova lateralmente alla linea mediana, subito al di sopra di un piano trasverso passante per l'estremo superiore

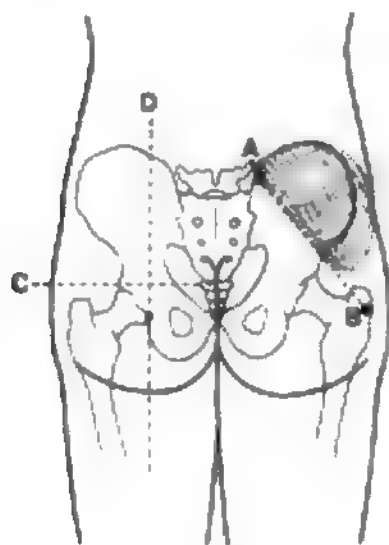


Fig. 4. Regione di scelta per l'i. intramuscolare: essa si trova al di sopra della linea A-B, che va dalla spina iliaca posterosuperiore al grande trocantere. Più semplicemente, si può definire come il quadrante supero-esterno della natica, limitato dalle linee C e D.

del solco intergluteo (fig. 4). Secondo le migliori norme, l'i. sottocutanea e quella intramuscolare dovrebbero essere sempre praticate dopo aver eseguito la *manovra di Lesser*. Questa consiste nell'infingere l'ago montato sulla siringa vuota e nell'effettuare quindi una leggera aspirazione, il che assicura l'operatore di non essere penetrato in una vena; solo dopo si procede al riempimento della siringa, che viene poi innestata sull'ago rimasto *in situ*.

Incidenti delle iniezioni sottocutanee e intramuscolari. - Di poco conto è un transitorio gemizio di sangue o il reflusso di poche gocce del liquido iniettato. Il dolore dovuto al medicamento si eviterà usando soluzioni isotoniche o aggiungendo al liquido da iniettare un anestetico locale, in genere, xilocaina all'1-2%. Il dolore folgorante è dovuto al traumatismo di un tronco nervoso ed è raro incidente quando l'i. si pratici nelle regioni consigliate; il disturbo è, comunque, di breve durata.

A volte persiste nel punto dell'i. una tumefazione dovuta a deficiente riassorbimento del medicamento: si applicherà una borsa di acqua calda o un impacco di alcol, intervenendo, però, opportunamente quando la tumefazione presenti i caratteri della flogosi (v. ASCESSO). Eccezionali sono la gangrena gassosa e il tetano. L'inseminamento di germi anaerobi viene effettuato involontariamente con l'ago, specie quando si usi la disinfezione con alcol; è stato infatti dimostrato che l'alcol del commercio è spesso inquinato. Condizione favorente l'impianto di anaerobi è la simultanea iniezione di farmaci ischermizzanti o necrotizzanti. Altri incidenti sono: l'embolia, che si previene con la sistematica attuazione della manovra di Lesser, e la rottura dell'ago, alla quale si riparerà con l'estrazione immediata del moncone o, quando ciò non sia possibile, successivamente mediante un piccolo intervento chirurgico. Se l'ago non viene estratto esso rimane nel tessuto, incapsulato da elementi della difesa tessutale come gli altri corpi estranei. Infine gli incidenti legati ad eccessiva emotività del paziente si eviteranno con opportuna psicoterapia.

Iniezione endovenosa

Consiste nell'introduzione di una soluzione medicamentosa nelle vene; dato l'immediato assorbimento con essa realizzato, vale in modo particolare, per questo tipo di i., quanto si è detto sulle condizioni di assorbimento e di eliminazione dei farmaci introdotti per i.; a questo proposito, però, va tenuto conto che i medicinali che contraggono rapporti persistenti con le proteine plasmatiche sono soggetti ad un'eliminazione relativamente lenta (ad es. stilbamidina).

La via endovenosa è indicata: quando si debbono ottenere effetti rapidi (cardiocinetici, antidoti); quando i medicinali sono irritanti se introdotti per le vie sottocutanea e intramuscolare (ad es. Pentotal[®]); quando i medicinali sono poco o affatto attivi per altre vie (ad es. strofantina); in rapporto allo stato morboso da correggere.

L'i. endovenosa di forti quantità di liquido (soluzione fisiologica, soluzioni ipertoniche, etc.) prende il nome di *fleboclisi* (v.).

Le soluzioni da iniettare per la via endovenosa debbono essere perfettamente sterili, limpide, e non contenere cristalli o altro materiale sospeso. Inoltre si preferiscono le soluzioni isotoniche acquose dei medicinali; altri solventi, quali: olio, glicerolo, alcol, vanno evitati. Moderni procedimenti consentono di preparare fini emulsioni di grassi per uso endovenoso (v. NUTRIZIONE PARENTERALE). L'i. endovenosa viene praticata preferibilmente a paziente supino; dopo aver fatto poggiare il braccio, esteso e abdotto, su di un cuscino non troppo morbido, si procede alla disinfezione della cute che ricopre la vena. Questa verrà scelta tra quelle della

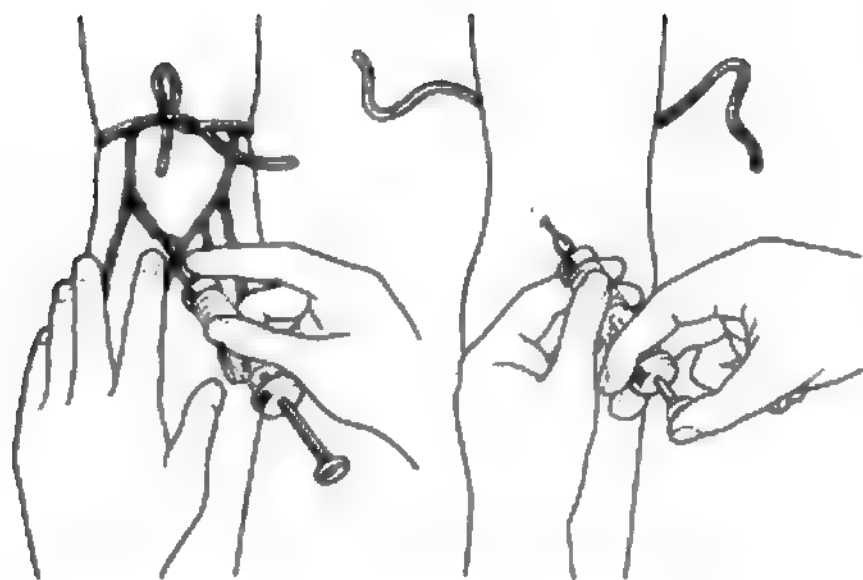


Fig. 5. Manovre per l'i. endovenosa. A sinistra: dopo aver applicato il laccio emostatico, si incannula la vena prescelta; a destra: si scioglie il laccio e s'inietta lentamente il farmaco.

piega del gomito, che sono superficiali e alquanto aderenti ai piani sottostanti: la vena mediana cefalica offre poi, rispetto alla mediana basilica, il vantaggio di rapporti anatomici meno intimi con l'arteria omerale. Per ottenere l'inturgidimento della vena si applica un laccio emostatico allacciato da una pinza di Kocher o da un nodo facilmente scioglibile. Se la vena non si inturgidisce si può ricorrere al massaggio con alcol e all'applicazione di una borsa calda; se poi, nonostante ciò, la vena non fosse visibile, si ricorrerà ad altra regione purché si tratti di vasi superficiali ed esenti da processi patologici. Nei bambini (meno spesso negli adulti) si può ricorrere alla vena giugulare che in essi si rende visibile e aggredibile durante il pianto, o quando si compia un'espiazione a glottide chiusa. Altre vene usate nel bambino sono le vene epicraniche e il seno longitudinale superiore, che va punto in corrispondenza della fontanella anteriore: si tratta, comunque, di interventi di competenza dello specialista. Qualunque sia la regione prescelta, resasi evidente o percepibile la vena, si procede all'i. dopo essersi assicurati che la siringa non contenga bolle d'aria. Gli aghi preferibili sono quelli non eccessivamente sottili e provvisti di ugnatura di media grandezza. Ogni siringa può essere adoperata: utili quelle con becco laterale. Per raggiungere la vena, l'ago viene introdotto nel sottocutaneo obliquamente, in modo da penetrare agevolmente nella stessa (fig. 5). L'i. va sempre eseguita lentamente. Il senso di mancata resistenza e il reflusso di sangue nella siringa avvertono l'operatore di essere penetrato nel vaso.

Per la eventuale preparazione chirurgica di una vena, si rinvia alla voce FLEBOCLISI (VI, 1717).

Incidenti dell'iniezione endovenosa (e della fleboclisi). - Infiltrazione perivenosa: può determinare edema perivenoso, trombosi della vena (ad es. sali di ferro, etc.), necrosi (molti antiblastici). Si previene con una corretta esecuzione tecnica; quando l'incidente sia sopraggiunto, estratto l'ago si cerca di ottenere, mediante spremitura, la fuoriuscita del liquido raccolto nello spazio perivenoso. In caso di rottura della vena con ematoma, bastano, in genere, una fasciatura compressiva e il riposo dell'arto.

Possibili, durante i. endovenose di chinina, aminofenazone, penicilline, incidenti quali lo shock e la sincope, che vanno curati con le solite norme dopo l'immediata interruzione dell'i. È bene, in ogni caso, ridurre la dose min praticando l'iniezione endovenosa lentamente e aspirando ripetutamente il sangue nella siringa in modo da diluire ulteriormente il medicamento.

Soprattutto è da evitare la via endovenosa nei soggetti allergici.

L'embolia da immissione di aria e di solventi non idrosolubili nelle vene è incidente facile ad evitare quando ci si attenga alle norme già esposte. Dopo fleboclisi di soluzioni infusionali è possibile una reazione febbrile accompagnata da brividi e profuse sudorazioni, dovuta a presenza di piretogeni (v.).

Iniezione endoarteriosa

Consiste nell'introduzione di un farmaco nel lume di un'arteria. Vi si ricorre quando si voglia concentrare un medicamento nelle pareti del vaso o nel tessuto che ne viene irrorato, oppure a scopo diagnostico (v. ARTERIOGRAFIA). Sue indicazioni principali sono: la gangrena da anaerobi di un'estremità, le suppurazioni gravi di un arto, le linfangiti e le artriti blenorragiche gravi, le neoplasie localizzate (uso di antibiotici o antiblastici), le arteriopatie obliteranti.

L'i. endoarteriosa è possibile quando l'arteria sia superficiale e quando non sia affetta da processi endoarteritici gravi: l'oscillometria darà, in questo senso, utili informazioni. Le arterie prescelte sono: l'arteria omerale alla piega del gomito, in corrispondenza del lacerto fibroso, medialmente al bicipite; l'arteria femorale, sotto la piega inguinale. Lo strumentario è analogo a quello indicato per le i. endovenose; si può eventualmente usare l'apparecchio di Dos Santos per arteriografia. Disinfettata la regione, come di norma, si infigge l'ago, di calibro sottile, in direzione della corrente: un getto rutilante nella siringa avverte l'operatore di essere penetrato nell'arteria. Si procede quindi all'introduzione del liquido.

Da ricordare la possibilità di incidenti immediati come la sincope e lo shock, o tardivi, come la gangrena.

Iniezione endomidollare

Consiste nell'introduzione di medicinali nel tessuto spugnoso dell'osso. Attualmente questa via d'introduzione di farmaci o di liquidi è del tutto abbandonata e la puntura midollare viene usata solo a scopo diagnostico (v. MIDOLLO OSSEO).

Iniezione parenchimale

Un'altra più rara modalità di impiego dell'i. è l'i. parenchimale, che consiste nella diretta introduzione di un medicamento in un organo affetto da un processo morboso (ad es., antibiotici in raccolte ascessuali).

Per le i. medicamentose intra- e periarticolari ed epidurali, v. PUNTURA.

Iniezione intracardiaca

La i. intracardiaca è una tecnica terapeutica impiegata nel corso di manovre di rianimazione cardiaca. Essa ha lo scopo d'iniettare direttamente all'interno del cuore 5 ml di una soluzione di adrenalina (1:10.000) per ripristinare la conduzione in caso di asistolia o allo scopo di rendere più valide delle onde di fibrillazione ventricolare e quindi più agevole la defibrillazione elettrica successiva. A quest'ultimo scopo si può aggiungere all'adrenalina, in genere in seconda istanza, 5 ml di una soluzione al 10% di cloruro di calcio e, in terza istanza nei casi refrattari, anche 50 mg di lidocaina, per sopprimere eventuali foci ectopici di attività ventricolare che impediscono il successo della defibrillazione elettrica.

Dal punto di vista tecnico s'infinge un ago n. 16 con su montata una siringa contenente la soluzione da iniettare in

INIEZIONI

corrispondenza del IV spazio intercostale lungo la margino-sternale sinistra. Nell'iniettare la soluzione è necessario essere sicuri di trovarsi all'interno della cavità cardiaca e non nel muscolo, poiché in quest'ultimo caso si può provocare una fibrillazione ventricolare irreversibile. All'inoculazione è bene far seguire 1-2 min di massaggio cardiaco esterno per consentire la circolazione del farmaco.

L'i. intracardiaca non viene praticamente più impiegata nei centri di cardioterapia intensiva.

Bibliografia

- Benedicenti A., *Malati, medici, farmacisti*, 1925, Hoepli, Milano.
 Casadio S., *Tecnologia farmaceutica*, 1972, 2 ed., Cisalpino Goliardica, Milano.
Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana, 1972, 8 ed., Ist. Poligrafico dello Stato, Roma.
 Galdi F., *Terapia medica*, 1, 1944, Minerva Medica, Torino.
 Ladevi Roche F., *Histoire des injections dans les veines*, 1870, Thèse de Paris.
Medicamenta, 1974, 6 ed., Ed. Cooperativa Farmaceutica, Milano.
 Messini M., *Trattato di terapia clinica*, 1974, Cappelli, Bologna.
 Roux C., *Petite chirurgie et technique médicale courante*, 1960, Masson, Paris.

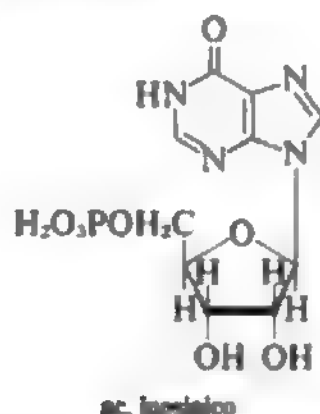
EUGENIO PAROLI E M. CATERINA GRASSI

INNESTI: V. TRAPIANTI.

INOSINICO ACIDO

F. *acide inosinique*. - I. *inosinic acid*. - T. *Inosinsäure*. - S. *ácido inosínico*.

L'ac. inosinico (9-β-5'-fosfo-D-ribosilipoxantina) è il mononucleotide della ipoxantina.



Chimicamente, può essere considerato come il monofosfato dell'inosina, da cui la sigla IMP (dall'inglese *Inosine-Mono-Phosphate*) con cui viene indicato nella letteratura scientifica internazionale. Non lo si ritrova come prodotto di idrolisi dell'RNA messaggero o ribosomale, ed è presente solo in piccole quantità (1-2%) nell'RNA solubile (o *transfer*). Però è presente in forma libera in ogni tipo di cellula, dove svolge un ruolo primario nella biosintesi purinica, quale precursore comune dell'ac. adenilico o adenosinmonofosfato (AMP) e dell'ac. guanilico o guanosinmonofosfato (GMP), normali costituenti dell'RNA (v. NUCLEICI ACIDI).

Il composto intermedio tra IMP e AMP è l'ac. adenilico-succinico (ADSucc); il composto intermedio tra IMP e GMP è l'ac. xantilico (XMP).

L'ac. i. può essere biosintetizzato a partire da molecole semplici, quali il 5-fosfo-ribosil-pirofosfato (PRPP), la glicina, la glutammina e l'anidride carbonica, attraverso una serie di dieci reazioni la prima delle quali, che porta alla formazione della 5-fosforibosilamina, è fortemente controllata (sintesi *de novo*).

Alternativamente l'ac. i. può essere sintetizzato direttamente dallo scheletro purinico preformato, sotto forma di ipoxantina, attraverso una reazione che utilizza il PRPP, catalizzata dall'enzima ipoxantina-fosforibosil-transferasi (sintesi « di recupero »).

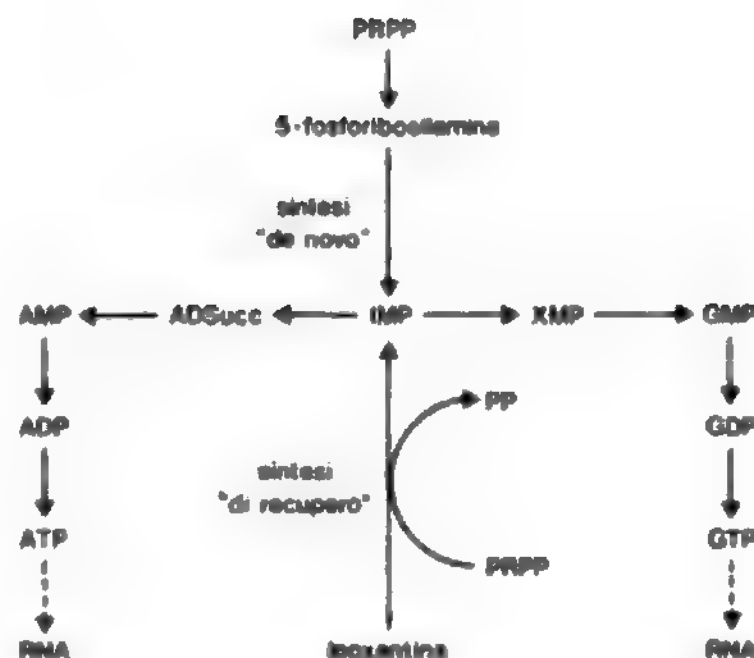


Fig. 1. Posizione centrale dell'ac. i. nel metabolismo purinico.

La posizione centrale dell'IMP nel metabolismo purinico è illustrata nella fig. 1.

L'inibizione esercitata da AMP, ADP, ATP, GMP, GDP, GTP sul primo enzima della sintesi *de novo* è un classico esempio di « controllo retroattivo » per cui un eventuale accumulo dei nucleotidi purinici costituisce il segnale fisiologico chimico per l'interruzione della sintesi dei nucleotidi stessi.

Anche se la sintesi *de novo* deve essere considerata come la principale via di sintesi dell'IMP, è oggi ormai accertata l'esistenza di organi che dipendono dall'apporto di basi preformate, per la sintesi dei nucleotidi purinici. Nell'uomo, ad es., la mancanza dell'enzima ipoxantina-fosforibosiltransferasi è responsabile di una malattia nervosa, conosciuta col nome di morbo di Lesch-Nyhan.

L'ac. i. può essere prodotto anche per deaminazione idrolitica dell'AMP, catalizzata dall'enzima adenilato deaminasi:



Nel muscolo scheletrico, dove l'enzima è particolarmente abbondante, l'ammoniaca prodotta potrebbe esercitare azione tamponante nei riguardi dell'ac. lattico, prodotto nella contrazione muscolare.

Bibliografia

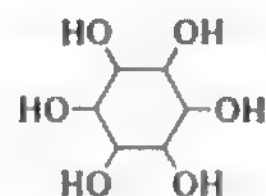
- Lehninger A. L., *Biochemistry, the Molecular Basis of Cell Structure and Function*, 1972, Worth, New York.
 White A., Handler P., Smith E., *Principles of Biochemistry*, 1973, 5 ed., McGraw-Hill, New York.

PIER LUIGI IPATA

INOSITOLO

Sin.: *inosite*. - F. *inositol*; *inosite*. - I. *inositol*; *inosite*. - T. *Inosit*. - S. *inositu*; *inositol*.

L'inositolo è un polialcol ciclico, corrispondente all'esaidrocicloesano, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})_6$, p. m. 1810,16, la cui formula generale di struttura è la seguente:

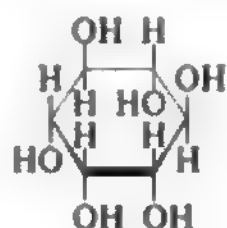


Dell'i. sono possibili 9 stereoisomeri; 7 sono isomeri geometrici otticamente inattivi corrispondenti alle forme *meso-*, *scillo-*, *allo-*, *muco-*, *epi-*, *cis-*, *neo-*, e 2 corrispondono alle forme otticamente attive L e D.

L'i. si avvicina, per la costituzione molecolare, agli *osi*; come questi, inoltre, ha sapore dolciastro. Esso, però, non contiene nella molecola il gruppo carbonilico caratteristico degli *osi*, e non ha proprietà riducenti (v. GLICIDI).

Solo 4 dei 9 isomeri sono stati ritrovati in natura: il *meso-i.* (noto anche come *mio-i.*, *i.-inattivo*, *damboso*, *mucite*), lo scillitolo e i 2 isomeri otticamente attivi, L e D.

Ha particolare interesse biologico il *meso-i.* corrispondente alla formula di struttura (Posternak, 1942):



L'i. inattivo ha d 1,524¹⁵; p.f. + 225 °C (anidro); è solubile in acqua (4,5 g per 100 ml, a + 15 °C), insolubile in alcol e in etere.

L'i., isolato per la prima volta dal tessuto muscolare (Shearer, 1850), è stato, poi, riscontrato largamente diffuso nei vegetali: nei fagiolini verdi (*faseomannitolo*; Wohl, 1856), nei piselli, negli asparagi non ancora maturi, nel succo di uva, nel lievito, nelle foglie del noce (*nucite*), nelle pere, nelle ciliege, nelle mele (1 ÷ 4 mg per 100 g), nei pomodori, nelle carote, nelle piante della famiglia delle cucurbitacee e, in genere, nei vegetali non molto maturi.

Nei cereali è stato isolato come sale di calcio, di magnesio, di potassio (*fitati*, *fitina*) del suo estere esofosforico (ac. *fitico* o *fitinico*).

È presente nell'avena (30 mg per 100 g) e nel granturco (12 mg per 100 g). Si trova anche nella birra (come *fitina* [v. sotto]). Il L-i. si riscontra in alcuni laticci e nel *quebrachitolo* (etere monometilico del L-i.) della corteccia di *quebracho*. Il D-i. (*malezodunboso*, β -*inosite*) si ottiene demetilando la *malezite* (*pinitolo*; etere monometilico del D-i., presente nel *Pinus lambertiana*). Il DL-i. (*para-inosite*) si riscontra nelle bacche di quercia (0,4%).

Nell'organismo animale l'i. è molto diffuso; si trova (in mg per 100 g di tessuto) nel cervello di bue (111 ÷ 149), nel cervello di montone (172 ÷ 176), nel cuore di montone (140 ÷ 170), nel cuore di cane (156 ÷ 174), nel muscolo di coniglio (16 ÷ 27), nel muscolo di bue (meno di 5), nel fegato di bue (100). Nel latte è presente nella proporzione di 7 mg per 100 g.

I tessuti degli animali giovani, particolarmente il cervello, contengono una quantità maggiore di i. rispetto a quelli dei vecchi. L'i. è presente nel giallo d'uovo e nello sperma. Nel muscolo persiste anche dopo digiuno prolungato (nel coniglio, ad es., anche dopo 11 giorni di digiuno).

Nell'uomo, in condizioni patologiche (nefropatie, diabete), si può verificare eliminazione urinaria di i. (*inosituria* [Gallois, 1864]). Dopo carico di i. per via orale l'inosituria è eccezionale; l'i. introdotto per via parenterale, al contrario, è in gran parte eliminato con le urine.

L'i. entra nella costituzione di alcuni biocomposti del gruppo dei *fosfolipidi*.

Secondo gli studi condotti da Daughaday su ratti e su embrioni di pollo, risulta postulabile un meccanismo di biosintesi dell'i. che molti considerano una vitamina ■ che probabilmente costituisce il coenzima dell' α -amilasi pancreatica.

La sintesi dell'i. è operata nell'intestino da vari microrganismi (Woolley). Nell'intestino agisce la *fitasi*, enzima che scinde i fitati, diffusi nei vegetali, liberando i., che viene rapidamente assorbito. La fitasi si trova anche nella cariossida dei cereali. Gli antibiotici e i sulfamidici, ostacolando l'elaborazione microbica della fitasi, provocano, nel topo, manifestazioni di carenza di i.: alopecia disseminata, ma specialmente periorbitale (*spectacles eyes*), e ritardo della crescita. Nel cane la carenza di i. non provoca effetti patologici.

L'i. ha avuto una estesa applicazione in terapia, accanto ad altri fattori lipotropi, come la metionina e la colina: attualmente il suo impiego terapeutico si è drasticamente ridimensionato (v. LIPOTROPI FATTORI).

Il sale di Ca e di Mg dell'ac. fitinico, presente nelle radici, nei tuberi e nei semi di numerose piante, impiegato in terapia come remineralizzante, oggi non è più usato.

Bibliografia

Di Maccio G., et al., *Vitaminologia*, 1950-1951, ITER, Torino.
Fleury P., Balatre P., *Les Inositols*, 1947, Masson, Paris.
Lamport D. T. A., *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, 21, 235.
Quagliariello G., *Scienza dell'alimentazione*, 1965, 4 ed., Idelson, Napoli.
Whol M., Goodhart R., *Trattato di dietetica*, 1970, Pensiero Scientifico, Roma.

RED.

INQUILINISMO: v. ASSOCIAZIONI BIOLOGICHE (II, 1457).

INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE

t. pollution de l'ambiance; pollution de l'air (atmosphérique), du sol, des eaux. - 1. environmental (ambiental) pollution; air pollution, soil pollution, water pollution. - T. Umweltschmutzung; Luftverschmutzung, Bodenverschmutzung, Wasserverschmutzung. - s. inquinamento del ambiente; inquinamento del aire, del agua, del suelo.

SOMMARIO GENERALE

INQUINAMENTO DELL'ARIA	col. 1994
INQUINAMENTO DEL SUOLO	col. 2016
INQUINAMENTO DELLE ACQUE	col. 2022

INQUINAMENTO DELL'ARIA

SOMMARIO

Inquinamento dell'aria nei centri urbani (col. 1994): *Cause della contaminazione di fondo dell'aria nelle città e indici per la sua misurazione. - Danni estetici, economici ed ecologici. - Influenza sul benessere e sulla salute dell'uomo. - Inquinamenti atmosferici e cancro del polmone. - Pericoli delle contaminazioni radioattive dell'atmosfera* (col. 2010). - *Prevenzione degli inquinamenti atmosferici urbani e attuale legislazione antismog* (col. 2013).

Inquinamento dell'aria nei centri urbani

Il problema degli inquinamenti [i.] atmosferici urbani fa parte di quello più vasto della compromissione generale dell'ambiente naturale a seguito dell'aumentata e irrazionale eliminazione dei rifiuti solidi, liquidi e gassosi, prodotti dalle attività dell'uomo proprie dell'attuale «era consumistica» ed industriale. Si tratta di un argomento che suscita al presente le più vive preoccupazioni potendo condizionare, in un tempo non più remoto, le possibilità della sopravvivenza stessa dell'umanità sul nostro pianeta.

Già da tempo avvertito nelle nazioni più industrializzate, il problema della contaminazione dell'aria delle città è andato via via imponendosi anche da noi per i suoi molteplici aspetti lesivi che potremo classificare in: estetici, economici e sanitari.

Per quanto i rapporti tra contaminanti atmosferici e danni alla salute dell'uomo siano tuttora oggetto di studio, pure la necessità di porre dei limiti ad un incondizionato scarico di fumi, vapori e altri rifiuti gassosi e pulviscolari, è da tutti riconosciuta ed è stata recepita anche dalla recente legislazione italiana antismog (Legge n. 615 del 13 luglio 1966). Essa assume un particolare valore in un paese come il nostro, ove la salvaguardia delle caratteristiche climatiche e delle attrattive turistiche deve essere tenuta sempre presente.

Prenderemo qui in considerazione, innanzitutto, le più importanti fonti di i. atmosferico, la loro lesività, i mezzi più idonei per valutarne l'entità e limitarne i danni, mentre rimandiamo alla voce ARIA per quanto si riferisce agli i. negli ambienti confinati.

Cause della contaminazione di fondo dell'aria nelle città e indici per la sua misurazione

All'i. atmosferico contribuiscono fattori di origine sia naturale sia artificiale, che Nonhebel classifica secondo lo schema della tab. I.

Nello studio dell'i. atmosferico degli aggregati cittadini, inteso quale problema di igiene pubblica, è utile tenere distinta la contaminazione che è stata chiamata «di fondo» (Giovanardi, 1956), da quella che può derivare dall'eliminazione di rifiuti di attività industriali speciali. Quest'ultima può assumere gli aspetti più diversi in rapporto agli innumerevoli materiali che l'industria impiega e ai tipi di lavorazione; essa riveste caratteri del

TAB. I. CAUSE DELL'INQUINAMENTO ATMOSFERICO

Sorgenti naturali	polveri fumi masse d'acqua aerosolizzata gas solfurei vulcani combustione di boschi e foreste	
	processi combustivi	fumi, etc.; gas (anidride solforosa, carbonica, ossido di carbonio, etc.); idrocarburi policiclici, etc.; ac. cloridrico, ossidi di azoto
Sorgenti artificiali	processi di cottura, riscaldamento, fusione	polveri e materiali di essalazione; gas (anidride solforosa, H ₂ S, HF, etc.); odori nocivi
	lavori in miniere e perforazioni	polveri; fumi
	processi chimici	fumi e polveri (tossiche o meno); materiali di essalazione; gas (HCl, SO ₂ , H ₂ S, HF, NO ₂ , SO ₂ , etc.); odori nocivi
	processi nucleari e atomici	polveri e gas radioattivi

tutto particolari e per lo più rimane circoscritta a singole località.

L'i. «di fondo» ha invece caratteristiche molto simili in tutti gli aggregati urbani e trova la sua origine soprattutto nei fumi derivanti dalle combustioni domestiche e industriali (di carbone, di nafta, di gasolio, etc.) e dagli scarichi dei motori per autoveicoli.

Infatti, i fattori cosiddetti «di origine naturale», quali: polveri minerali sollevate per azione dei venti dal terreno, dalle superfici stradali, etc., o di origine marina o vegetale (ivi compresi batteri, spore, pollini, etc.), o ancora da detriti della vita animale (squame epidermiche, peli, penne, etc.), solo eccezionalmente possono acquistare importanza. Sono invece gli scarichi pulviscolari e gassosi degli impianti termici e quelli dei motori a scoppio che dappertutto si sono rivelati i maggiori responsabili dell'i. di fondo.

Questa constatazione è molto importante anche perché ci segnala che l'i. dell'atmosfera non è da considerare come un evento meteorologico di cui dobbiamo passivamente subire gli effetti, ma è una causa di insalubrità provocata essenzialmente da attività umane che, come tale, può essere efficacemente controllata (Parvis, 1950).

Con ciò non si vuole sminuire il valore che i fattori meteorologici possono talora assumere in proposito; non solo la contaminazione risulta maggiore dove il clima impone un lungo periodo di riscaldamento invernale, ma è pure maggiore dove le frequenti nebbie impediscono la dispersione dei fumi negli strati alti dell'atmosfera e dove più facile è il verificarsi della cosiddetta *inversione termica*. Nella stagione calda, nelle regioni ben ventilate, in prossimità del mare, la contaminazione di fondo dell'aria è di regola molto minore che nell'inverno e nelle zone continentali.

Disponiamo oggi di indici sufficientemente significativi per valutare gli i. sia da combustioni domestiche e industriali di carbone, di nafta, etc. (le quali, come prodotti finali, oltre a CO₂, N₂, SO₂ e vapore acqueo, in caso di combustione incompleta danno anche CO, H₂, idrocarburi vari, fuliggine, sostanze catramose, etc.), sia da scarichi di veicoli a motore.

Per i primi, uno degli indici più utili è dato dal rilievo delle *polveri sedimentabili*, cioè di quelle particelle che per le loro dimensioni relativamente grandi (maggiori di 10 µ di diametro), tendono rapidamente a depositarsi sulle superfici esposte (edifici, vegetazione, etc.) insudiciandole e talora danneggiandole; esse sono tratteneute dalle prime vie aeree dell'uomo. Per la loro misurazione si usano appositi recipienti di raccolta detti «deposimetri» (*deposit gauge*), che vengono esposti all'esterno per la durata di un mese; la quantità di liquido che in essi si accumula è riferita come mm di pioggia mensile e il materiale raccolto viene di regola sottoposto alla determinazione di: calcio-ione; cloro-ione; solfato-ione; sostanze solubili totali; sostanze insolubili totali; sostanze catramose solubili in solfuro di carbonio; sostanze combustibili; ceneri; solidi totali.

Le quantità e il comportamento stagionale del materiale sedimentabile in alcune città italiane e straniere, sono riportati nel grafico della fig. 1.

Analisi di polveri prelevate nell'aria di Londra hanno dato i risultati riportati nella tab. II.

Con il termine *polveri sospese* s'intendono quelle particelle che per le loro piccole dimensioni (inferiori cioè a 10 µ) hanno scarsa tendenza a sedimentare e quando vengono inalate possono raggiungere gli alveoli polmonari; se inferiori a 2 µ, costituiscono un altro interessante indice.

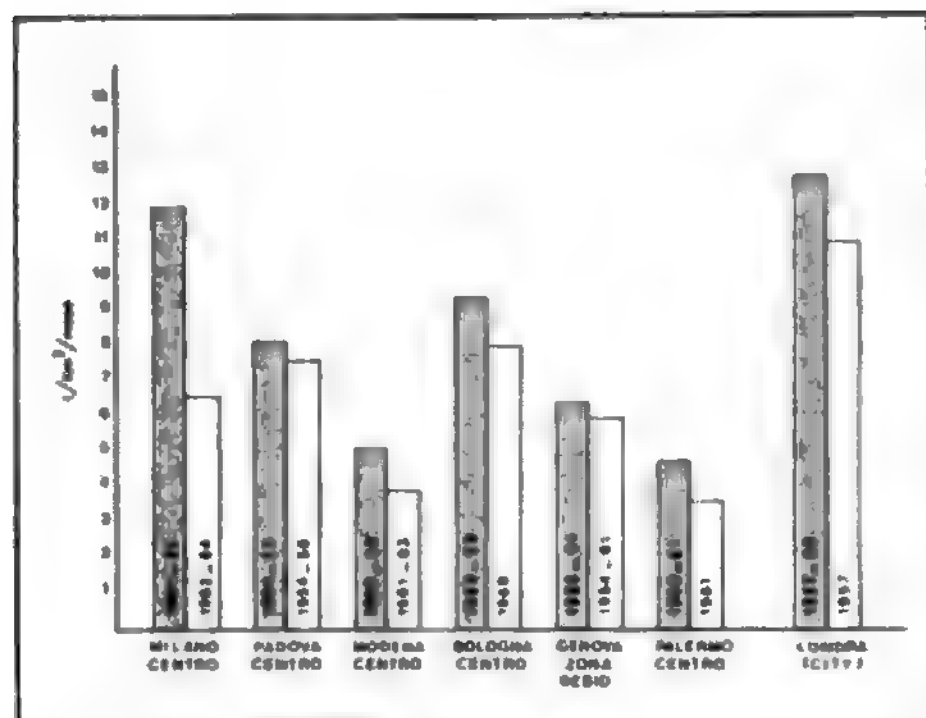


Fig. 1. Quantità e comportamento stagionale (in blu, l'inverno; in celeste, l'estate) del materiale sedimentabile in alcune città italiane e straniere. (Da Giovanardi e Salvaggio, ridisegnata).

TAB. II. ANALISI DI POLVERI PRELEVATE NELL'ARIA DI LONDRA

Cloruro di sodio	Tracce	Silice	37,99%
Carbonato di calcio	2,17%	Carbone	35,48%
Ossido di ferro	2,44%	Solfato d'ammonio	5,77%
Solfato di calcio	5,09%	Sostanze solubili nel	1,49%
Allumina	8,34%	solfuro di carbonio	
Carbonato di Mg	0,33%	Fibre	0,95%

Per la loro determinazione quantitativa si possono usare apparecchi (chiamati *conimetri*) che fissano su un vetrino le polveri di una quantità misurata di aria e che richiedono successivamente un conteggio al microscopio ed esprimono il risultato in numero di granuli di polveri per cm³ di aria (*conimetro di Zeiss, di Owens, precipitatore termico di Green e*

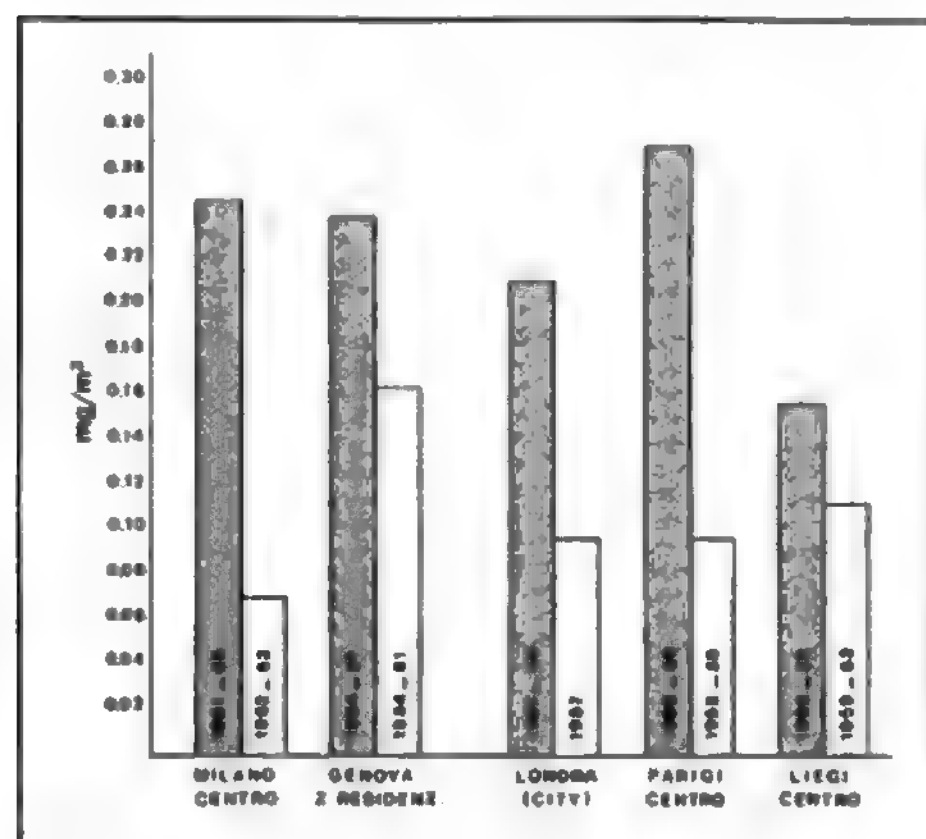


Fig. 2. Comportamento della polvere sospesa, come valore medio giornaliero. Concentrazioni stagionali medie (in blu, l'inverno; in celeste, l'estate) in alcune città italiane e straniere. (Da Giovanardi e Salvaggio, ridisegnata).

Watson, etc.). Più di recente sono stati ideati apparecchi campionatori automatici (ad es. il campionatore per fumi della Research Appliance Co.) in cui il prelievo si effettua mediante il passaggio del campione di aria, alla portata prestabilita (500 l/h), attraverso un nastro di carta da filtro bianca che si sposta automaticamente a intervalli di tempo regolabili. L'intensità della macchia formata sulla carta viene confrontata con una scala cromatica standard preventivamente tarata, che permette di convertire i valori opacimetrici in numero di granuli di polvere per cm³ o in mg/m³ di aria. Un apparecchio modernissimo e molto perfezionato è il *contapolveri Royco*, strumento ottico-elettronico che individua e numera automaticamente i granuli di polvere contenuti nell'aria in esame mentre attraversa una microcamera di conteggio. Oltre al numero delle particelle di polvere, l'apparecchio può darne anche i valori granulometrici. Analogo strumento a registrazione continua, ma che esprime il risultato dell'analisi delle polveri nell'aria in mg/m³, è stato realizzato dalla Philips.

Per la misura del pulviscolo in grandi quantità d'aria si può usare l'apparecchio *Staplex* che effettua il prelievo mediante l'aspirazione di un volume determinato di aria attraverso filtri adatti, taluni dei quali possono trattenere anche particelle del diametro di frazioni di micron; la determinazione quantitativa della polvere è ottenuta per pesata.

Le concentrazioni medie di polveri sospese nell'aria di alcune città italiane e straniere, rilevate rispettivamente nella stagione invernale e in quella estiva, sono graficamente riportate nella fig. 2. Nel grafico della fig. 3 è indicato il numero di granuli di polvere rilevato con il metodo microscopico nell'aria di centri abitati di importanza molto diversa e cioè: Milano, Varese e Caviglio (lago di Como), nel corso di giornate invernali del 1950; il massimo di contaminazione è stato riscontrato verso le ore 21, il minimo tra le ore 3 e le 6; comportamenti differenti possono aversi in centri a diverse abitudini di vita, attività industriali, etc. Nelle varie zone cit-

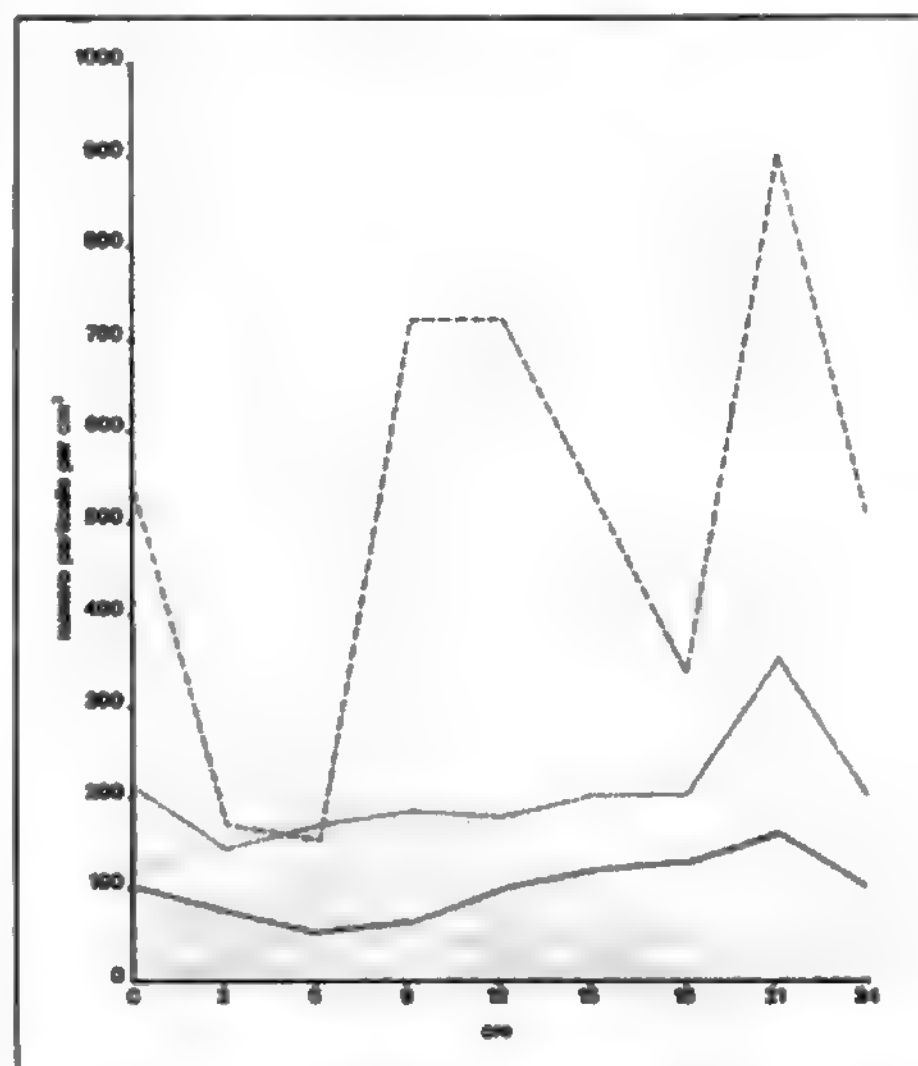


Fig. 3. Granuli di polveri in sospensione nell'aria di Milano (linea tratteggiata), di Varese (linea punteggiata) e di Caviglio (linea continua) nel corso di giornate invernali. (Da Parvis, ridisegnata).

TAB. III. NUMERO DI PARTICELLE DI POLVERE PER cm^3 D'ARIA IN MILANO

Zone della città	Media annuale	Media stagioni calde	Media stagioni fredde
Centro cittadino	581	376	786
Quartieri residenziali	528	228	829
Zone industriali	551	226	837
Vie di grande transito	547	302	792
Zone verdi	493	217	769
Quartieri giardino	523	224	822

TAB. IV. DIMENSIONI DEI GRANULI DI POLVERE SOSPESA NELL'ARIA

Città di Milano	Epoca del prelievo 1950	Dimensioni dei granuli di polvere sospesa (in μ)			
		1	tra 1 e 2	tra 2 e 5	> 5
Piazza della Scala	primavera	30,4%	35%	28,6%	6%
Piazza della Scala	estate	26	44,7	22,3	7
Piazza della Scala	autunno	24	49,4	22,6	4
Piazza della Scala	inverno	30	45,4	17	7,6
Giardini pubblici	primavera	37,3	28	29,7	5
Giardini pubblici	estate	20	34,6	33	6,4
Giardini pubblici	autunno	47,4	26	24,6	2
Giardini pubblici	inverno	32	43,5	23	1,5

tadine di Milano, il numero di particelle di polvere per cm^3 di aria trovato da Parvis è riportato nella tab. III.

Nella tab. IV sono invece riportati i valori granulometrici percentuali della polvere sospesa nell'aria di Milano in periodi stagionali diversi; le polveri più piccole si avrebbero soprattutto durante il riscaldamento invernale.

Circa la natura chimica del fumo e della fuliggine urbani, analisi chimiche compiute nell'aria di Londra e di Glasgow hanno dato i risultati riportati nella tab. V.

Maggior quantità di fumi viene prodotta dai combustibili minerali che non dalla legna e dal carbone vegetale e, dei primi, più dalle qualità inferiori, come la li-

gnite, che dal coke e dall'antracite. Influisce poi grandemente il tipo di focolare adottato negli impianti termici, il grado di ossidazione dei combustibili che vi si realizza, la sua manutenzione. Minore è la quantità di fumi dopo pioggia o neve; massima con le nebbie. Queste, oltre ai componenti pulviscolari, possono trattenere anche gas tossici pervenuti nell'atmosfera e farvi raggiungere concentrazioni sicuramente dannose. Vi sono alcune città industriali, specie in Inghilterra (Manchester, Leeds, Sheffield, Glasgow), in cui l'atmosfera viene talora oscurata dalle nebbie fumose tanto da obbligare gli abitanti all'illuminazione artificiale continuata. Tipico è lo *smog* invernale di Londra, che però, in questi ultimi anni, a seguito dei provvedimenti attuati, è sensibilmente regredito. Vi sono altre città, come ad es. Los Angeles negli U.S.A., in cui l'i. più che dai fumi degli impianti termici sembra sia provocato dagli autoveicoli e dalle raffinerie di petrolio; idrocarburi insaturi, presenti in tali scarichi, attraverso una serie di reazioni chimiche catalizzate dalla luce solare darebbero luogo a perossidi e polimeri vari i quali, oltre ad agevolare la formazione di smog, avrebbero un'azione lesiva diretta per l'uomo e la vegetazione (Haagen-Smith *et al.*, 1952).

Circa gli i. gassosi dell'atmosfera sappiamo che numerosi possono essere i gas estranei presenti nell'aria, specialmente nelle città industriali (anidride solforosa e solforica, ossidi d'azoto, ammoniaca, cloro, anidride carbonica, ossido di carbonio, metano, carburi non saturi etilenici, benzenici, acetilenici, ac. formico, composti aldeidici, etc. [tab. VI]).

L'anidride carbonica che, come è risaputo, trae origine da qualsiasi fenomeno di combustione, si ritrova generalmente in percentuale superiore nell'aria delle città che in quella delle campagne. È stato registrato su scala mondiale un lento ma progressivo aumento della CO_2 dell'atmosfera; questo fatto potrebbe portare ad un progressivo aumento della temperatura del nostro pianeta (per «effetto serra»), con conseguenze, in un prossimo futuro, non facilmente valutabili per la vita dell'uomo.

L'ossido di carbonio è invece un componente estraneo all'aria ma si ritrova con frequenza nell'atmosfera urbana quale prodotto dell'ossidazione incompleta dei combustibili. Esso è abitualmente considerato come uno degli indici più informativi delle contaminazioni da gas di scappamento dei motori a scoppio o ad iniezione (Diesel) nei quali, peraltro, si ritrovano anche ossidi d'azoto, aldeidi, idrocarburi, piombo, etc. La quantità

TAB. V. PRINCIPALI COSTITUENTI DEL FUMO E DELLA FULIGGINE URBANI

	Londra	Glasgow
Carbone	53,18	35,7
Catrame e olio	18,00	15,0
Ammoniaca	1,75	2,8
Alcali (calcio, magnesio)	2,24	2,1
Ferro		
Fosfato di calcio e alluminio	0,08	3,2
Ac. solforico	4,60	7,9
Cloro	tracce	0,4
Solfocianuro	0,25	0,0
Anidride carbonica	0,70	tracce
Sabbia	14,40	25,7
Acqua	2,80	7,2

TAB. VI. INQUINANTI GASSOSI DELL'ARIA NELLA CITTA DI CHICAGO IN mg m^{-3}

	Cloro	Ammoniaca	Ac. solforoso	Ac. nitroso	Solidi	CO_2
Campagna	0,0253	0,00554	0,059	0,00153	0,049	3,17
Parchi	0,0608	0,00881	0,217	0,00466	0,330	3,18
Campi da gioco	0,0887	0,01117	0,439	0,00704	0,327	3,18
Residenze	0,0883	0,01278	0,417	0,00630	0,618	3,16
Viali	0,1498	0,00969	0,624	0,00551	0,697	3,37
Residenze miste	0,1291	0,01149	0,635	0,00850	0,818	3,21
Industrie	0,1254	0,01437	0,517	0,00650	0,826	3,36
Ferrovie	0,1394	0,00807	0,681	0,00722	0,821	3,37
Periferia	0,2116	0,00585	0,959	0,01414	0,689	3,74

TAB. VII. CONCENTRAZIONI MASSIME DI OSSIDO DI CARBONIO (ppm IN VOLUME) RISCONTRATE IN ALCUNE CITTÀ ITALIANE

Città	Luogo		Autori
	via o piazza	galleria	
Milano	50		Giubileo, 1955
Milano	100	40	Giubileo, 1957
Milano	70		Pavelka e Manci, 1958
Torino	80	50	Turletti e Trompeo, 1961
Genova		400	Kanitz e Guano, 1960
Bologna	70		Olivo e coll., 1959
Firenze	100		Signorini e coll., 1962
Roma		150	Del Vecchio e coll., 1956
Roma	270	500	Boganelli, 1961
Roma		500	D'Arca e coll., 1964
Napoli	150	200	Di Lullo, 1960
Napoli	150		Biondi e Rozera, 1964
Palermo	100		Dardanoni e coll., 1962

di CO nei gas di scappamento varia dall'1 all'8-10% in rapporto col tipo di motore, col suo regime, con le caratteristiche del carburante, il grado di regolazione della miscela carburante-aria, etc.

Nella libera atmosfera delle città le concentrazioni di CO sono per lo più molto modeste; ma negli incroci stradali nelle ore di punta del traffico automobilistico, e soprattutto nei sottopassaggi o gallerie, sono state talora registrate concentrazioni pericolose (tab. VII).

Tra le numerose tecniche proposte per la determinazione dell'ossido di carbonio nell'aria, ricordiamo il dosaggio titrimetrico al pentossido di iodio, il metodo fotometrico al cloruro di palladio, il metodo all'hopcalite, etc. Per la determinazione estemporanea, approssi-

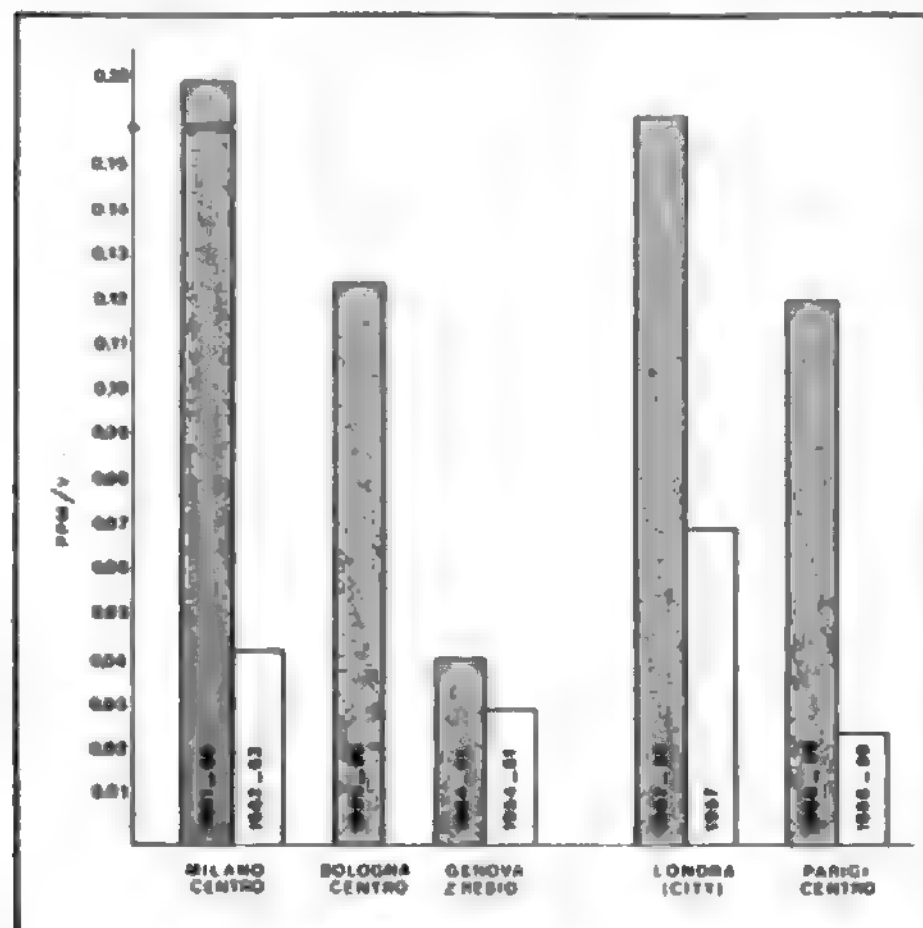


Fig. 4. Comportamento dell'anidride solforosa come valore medio giornaliero. Concentrazioni stagionali medie (in blu, l'inverno; in celeste, l'estate) riscontrate in alcune città italiane e straniere. (Da Giovannardi e Salvaggio, ridisegnata).

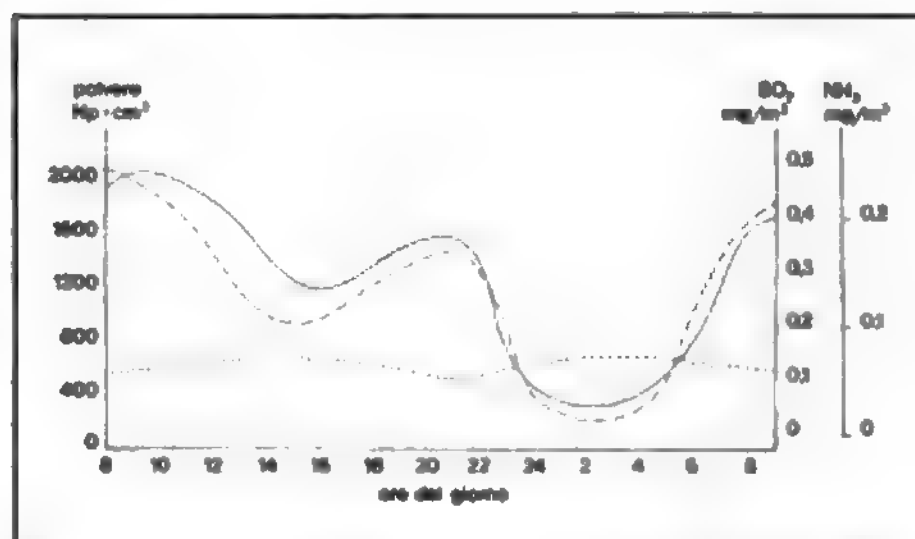


Fig. 5. Anidride solforosa (linea continua), ammoniaca (linea punteggiata) e polvere sospesa (linea tratteggiata) osservate nell'aria di Milano, in giorni di nebbia, durante l'inverno 1958-1959. (Da Zurlo e Griffini, ridisegnata).

mativa, del CO nell'aria, molto usato è il rivelatore Draeger al pentossido di iodio.

I composti solforati, e in particolare l'anidride solforosa, sono considerati il più importante indice di i. dell'atmosfera da impianti termici civili o industriali. Il contenuto in SO_2 varia molto da città a città (cfr. grafico della fig. 4) e raggiunge i livelli più elevati durante la stagione invernale con riscaldamento artificiale in atto, e nei giorni di aria stagnante e nebbia. Nel grafico della fig. 5 è indicato l'andamento, nelle varie ore del giorno, della concentrazione dell' SO_2 , delle polveri sospese e dell'ammoniaca nell'aria di Milano in una giornata di nebbia; i due primi contaminanti presentano un andamento pressoché parallelo, con minimi nelle ore notturne e con due massimi, uno tra le 8 e le 10 e un secondo tra le 20 e le 22.

Le tecniche di determinazione quantitativa dell' SO_2 sono molteplici: dal metodo delle « candele » al perossido di piombo per la rilevazione dell' SO_2 come valore mensile, a quello sensibilissimo mediante l'autometro di Thomas a registrazione continua. Tra i più usati per la sua semplicità è però il metodo adottato dalla Fuel Research Station, basato sul fatto che la SO_2 dell'aria, gorgogliando in una soluzione diluita di H_2O_2 , viene ossidata ad H_2SO_4 ; la quantità di SO_2 dell'aria viene quindi determinata come H_2SO_4 .

Molto utili per determinazioni sistematiche degli inquinanti atmosferici gassosi (SO_2 , NH_3 , piombo, aldeidi, fluoro, etc.) possono essere gli apparecchi per il prelievo automatico e continuo di campioni d'aria, con registratore del volume d'aria aspirata attraverso i gorgogliatori.

Recentemente è stata segnalata l'importanza che vanno assumendo due fonti d'i. atmosferico: i gas di combustione dei motori di aeroplano e le sostanze gassose o volatili usate come propellenti degli insetticidi, dei cosmetici per aerosol e di altri prodotti.

Nel caso degli aeroplani, la combustione incompleta dà origine a CO, ad aldeidi, idrocarburi pesanti e specialmente idrocarburi policiclici, SO_2 e altri ossidi di zolfo, ossidi di azoto, etc.

Il problema può essere studiato sotto due punti di vista: l'i. negli aeroporti e zone limitrofe e quello che si può manifestare a quote elevate (Cianetti, 1976). Per quanto concerne gli aeroporti, esso raggiunge in quelli di grande traffico gradi tali da procurare disturbi al personale a terra (pur essendo inferiore ai livelli di aree urbane industriali). L'i. dell'aria alle normali altitudini di navigazione degli aerei di linea è dovuto principalmente agli ossidi di azoto i quali partecipano alla forma-

zione di ozono. Nel complesso, questa fonte di i. presenta finora un limitato interesse.

Per quanto riguarda i propellenti (freon e altri composti), vi è la tendenza in molte nazioni a vietare l'uso delle non necessarie bombolette-spray (v. FLUOROCARBURI).

Danni estetici, economici ed ecologici

Non è facile valutare in tutta la loro estensione i danni di carattere economico, estetico ed ecologico provocati dalle contaminazioni atmosferiche, ma certamente essi sono tutt'altro che di lieve conto.

Si possono distinguere perdite economiche dirette quali: spese per lavaggi, pulizie, verniciature, riparazioni di fabbricati, opere monumentali, materiali vari, vestiario, etc., sporcati, corrosi o danneggiati. Ben nota è l'azione aggressiva dell'atmosfera ricca di prodotti solforati sulle strutture metalliche (la torre Eiffel ha il destino segnato a breve scadenza), sui marmi e sulle pietre dei più insigni monumenti, che hanno subito maggiore usura negli ultimi decenni che non nel corso dei molti secoli passati. I cavalli dorati di San Marco a Venezia presentano fenomeni corrosivi, di natura elettrochimica, agevolati dall'aumento dell' SO_2 nell'aria, tanto gravi da consigliarne il ritiro nel chiuso di un museo.

Il «Cenacolo» di Leonardo è in via di estinzione e al fatto non sembrano estranei i contaminanti di cui è ricca l'aria di Milano.

Lo «smog fotochimico» ossidante di Los Angeles è forse alla base del rapido deterioramento degli oggetti di gomma riscontrato in quella città.

Anche la vegetazione e le colture agricole possono incorrere in gravi compromissioni, con possibili conseguenze anche per il bestiame da esse foraggiato.

Già le polveri sedimentabili possono interferire sia sul trofismo fogliare sia sulla variazione del pH del suolo, ma particolarmente lesiva è l'anidride solforosa e, ancor più, il fluoro. Secondo Chasseraud (1962) i danni da SO_2 si verificherebbero principalmente per penetrazione del gas attraverso gli stomi delle foglie e già a concentrazioni dello 0,001%; tale soglia varia però da specie a specie: particolarmente sensibili sono l'erba medica e il gelso bianco, che sono considerati «indicatori biologici d'al-

larne»; tra le piante perenni molto sensibili sono le conifere in genere.

Ancora più difficili da valutare sono le perdite economiche indirette, conseguenti alla riduzione della luminosità del cielo a causa dei fumi e vapori, alla minor irradiazione solare, agli sprechi di combustibile per imperfetta combustione nei focolari, etc. La valutazione del danno economico annuale da i. atmosferici, compiuta in varie nazioni, ha dato i risultati riassunti nella tab. VIII.

Influenza sul benessere e sulla salute dell'uomo

Gli effetti che le contaminazioni atmosferiche possono avere sul benessere dell'uomo sono indubbi, ma di difficile interpretazione nella loro reale importanza. Non è facile infatti, dal punto di vista medico, stabilire quando da un semplice stato di molestia o di disagio fisico si trapassi ad uno stato di malattia vera: ciò anche a causa della grande variabilità reattiva dei singoli soggetti.

Una sorgente di molestia è certamente rappresentata dagli odori sgradevoli (provenienti da raffinerie di petrolio, da industrie chimiche, metallurgiche, concerie, etc.), come pure dall'irritazione congiuntivale e delle prime vie aeree così frequente anche nelle nostre grandi città, specie nell'inverno e in periodo di nebbia.

È soprattutto all' SO_2 che viene attribuita questa azione irritante, ma ciò che sorprende è che le concentrazioni di SO_2 abitualmente rilevate nelle atmosfere urbane si mantengono sempre molto inferiori ai limiti normalmente tollerati negli ambienti industriali.

A spiegare tale fatto sono state prospettate varie eventualità: in primo luogo, che in talune zone « per periodi sia pure limitati di tempo, vengano talora raggiunte concentrazioni di SO_2 parecchio superiori a quelle che risultano dalle comuni registrazioni medie giornaliere e tali da toccare i limiti di lesività. Si è però anche invocata la possibilità che l' SO_2 , a contatto con le goccioline di nebbia e per azione fotocatalizzatrice della radiazione solare, possa trasformarsi in anidride solforica e in ac. solforico, sostanze dotate di potere irritante molto maggiore. Neppure è da escludere l'ipotesi che più contaminanti, presenti contemporaneamente nell'aria, possano svolgere una azione sinergica e che possano intervenire fenomeni di sensibilizzazione allergica.

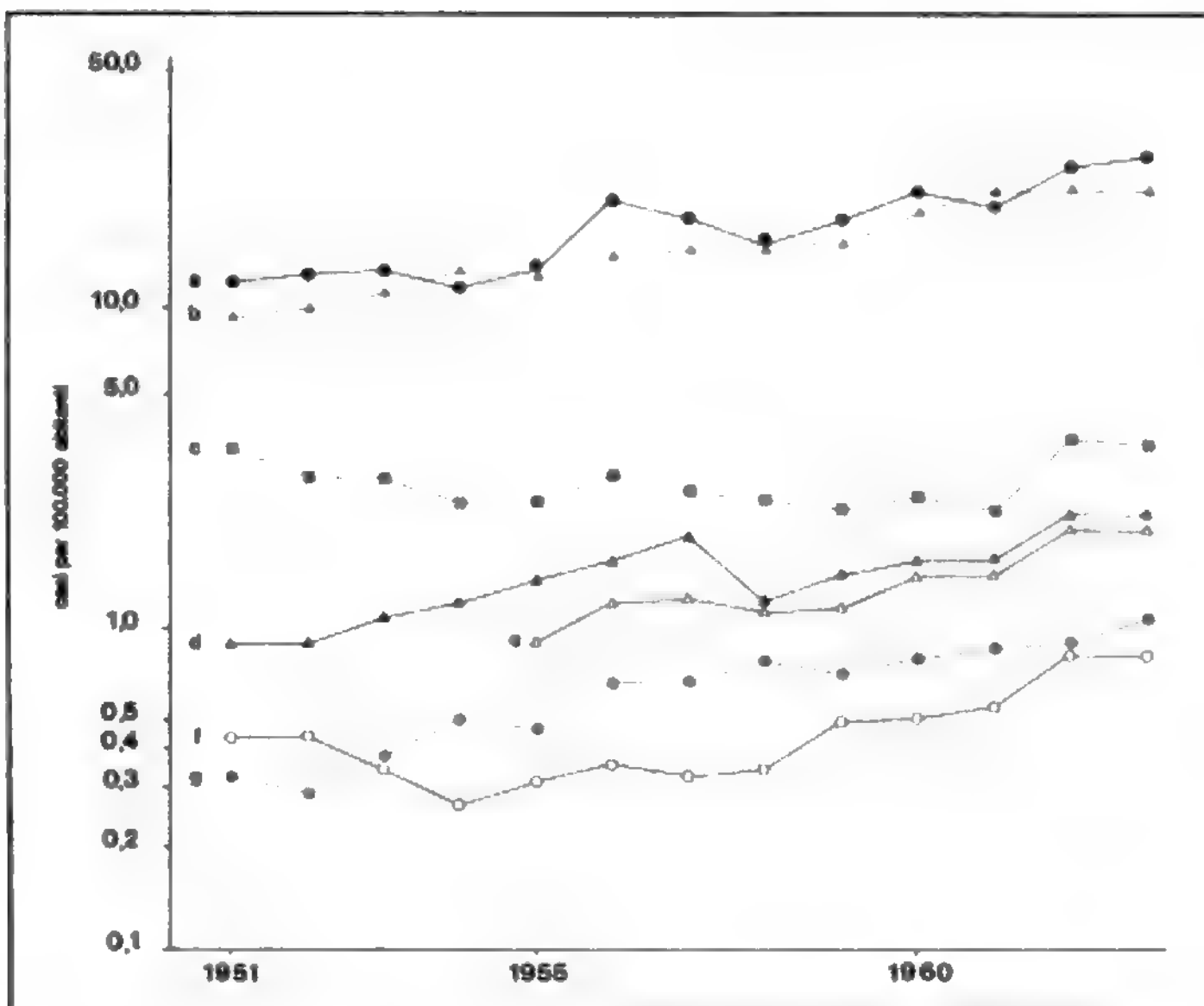
Il fatto poi che soggetti fisiologicamente predisposti (neonati, donne gravide) o fisicamente tarati siano più sensibili di altri ai gas irritanti, appare ovvio; ciò è stato ben assodato in varie circostanze (episodi della Valle della Mosa nel 1930; di Donora nel 1948; di Londra nel 1952 e 1962; di Sheffield nel 1959; in Olanda nel 1962; etc.). Ricordiamo, in particolare, l'episodio di smog verificatosi a Londra nel dicembre 1952 per cui, nel giro di ca. 5 giorni, si ebbe un aumento dei decessi di oltre 4000 unità rispetto alla media e 1000 ricoveri ospedalieri d'urgenza più del normale; i rapporti tra concentrazioni di SO_2 e di polveri carboniose nell'aria e peggioramento soggettivo ed obiettivo dei bronchitici cronici poterono essere confermati con tutta sicurezza.

Le manifestazioni cliniche acute da smog rilevate nel sopra menzionato episodio « in altri analoghi, consistevano, oltre che in fenomeni irritativi alle congiuntive e alle prime vie aeree, in fatti bronchitici e congestizi polmonari che in alcuni individui affetti da forme gravi di asma bronchiale, di bronchite cronica con enfisema, di cardiopatie, etc., giunsero a provocare l'*exitus* per edema polmonare e collasso circolatorio. Negli studi compiuti a Londra, si sarebbe riconosciuto un livello critico di contaminazione atmosferica (intorno a 2 mg/m³

TAB. VIII. DANNO ECONOMICO ANNUALE PER DIVERSI PAESI CAUSATO DA INQUINAMENTO ATMOSFERICO, IN LIRE ITALIANE E IN DOLLARI U.S.A. (Calcoli basati su dati di varie fonti, specialmente ENI-ISVET, 1970)

Paese	Anno della valutazione e popolazione	Danno complessivo in lire (e dollari)	Danno per persona in lire (e dollari)
U.S.A.	1963 185.781.000	3.437.500.000.000 (\$ 5.500.000.000)	18.502 (\$ 29,60)
Inghilterra	1964 54.000.000	571.875.000.000 (\$ 915.000.000)	10.590 (\$ 16,94)
Svezia	1964 7.650.000	59.375.000.000 (\$ 95.000.000)	7.761 (\$ 12,41)
Francia	1964 49.000.000	350.000.000.000 (\$ 560.000.000)	7.142 (\$ 11,42)
Italia	1968 53.327.677	350.000.000.000 (\$ 560.000.000)	6.563 (\$ 10,50)

Fig. 6. Andamento di varie affezioni respiratorie connesse con l'inquinamento dell'aria: a) bronchite cronica; b) tumori dell'apparato respiratorio; c) bronchite acuta o subacuta; d) bronchiectasie; e) enfisema; f) polmoniti interstiziali croniche; g) pneumoconiosi. (Da L'Eltore, ridisegnata).



di fumo e a 0,4 ppm di SO_2), pari a ca. 4 volte il livello di i. invernale abituale della zona, oltre il quale lo smog provocherebbe un marcato e immediato aumento della mortalità (Martin, 1964).

L'influenza dei summenzionati contaminanti atmosferici è stata significativamente accertata anche in Italia in relazione all'insorgere di *fenomeni bronchitici cronici* e di altre sindromi respiratorie (Petrilli e coll., 1962; Paccagnella, 1963; Giovanardi e coll., 1964; etc.).

Nel grafico della fig. 6 è illustrato il progressivo aumento, dal 1950 al 1963, nel nostro paese, di varie affezioni, acute o croniche, che possono avere connessioni con l'i. dell'aria.

I rischi di *intossicazione da ossido di carbonio* finora possono essere presi in considerazione solo per quelle persone (vigili urbani, autisti, etc.) che debbono sostare a lungo agli incroci stradali, in tunnel ad intenso traffico automobilistico, etc., luoghi nei quali, come già abbiamo riferito, sono state riscontrate nell'aria concentrazioni di CO anche superiori a 100 ppm. Ma si tratta sempre di fatti transitori, del tutto eccezionali, e il pericolo di un ossicarbonismo cronico da i. della libera atmosfera è, almeno fino ad oggi, soltanto ipotetico.

Analoghe considerazioni valgono per i pericoli di *intossicazione da piombo tetraetile*, che è addizionato alla benzina come antidetonante e che viene eliminato con gli scarichi delle automobili sotto forma di sferette ultramicroscopiche. Le concentrazioni di piombo finora segnalate nell'aria urbana sono di regola molto inferiori a quelle capaci di dare fenomeni tossici, ma costituiscono tuttavia un pericolo potenziale; infatti Pavelka e Mancini (1959), in corrispondenza di alcuni incroci stradali di Milano, hanno riscontrato nell'aria concentrazioni di piombo fino a $41,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$; Kanitz (1965) a Genova, nell'aria in prossimità di stazioni di servizio, ha trovato valori medi da 6,7 a $8,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, con massimo di $29,5$

$\mu\text{g}/\text{m}^3$; Biondi e Rozera (1964) a Napoli hanno segnalato medie di $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nell'aria delle strade e di $41 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nelle gallerie cittadine.

Anche numerosi altri gas o vapori estranei alla normale composizione dell'aria possono talora ritrovarsi nell'atmosfera in rapporto a particolari attività industriali ed essere causa di compromissione della salute. Riportiamo, nella tab. IX i più importanti di essi, indicando gli effetti fisiopatologici iniziali provocati e le concentrazioni limite e pericolose.

In molti paesi (specialmente negli U.S.A., in Inghilterra e nell'U.R.S.S.) vari organismi si sono dedicati allo studio di questi problemi ed hanno proposto valori limite di concentrazione delle diverse sostanze inquinanti nell'aria.

Anche ai fini di un utile confronto si riportano (tab. X) quelli proposti dalla « Associazione degli igienisti industriali governativi » degli U.S.A. o che figurano nelle « Norme sanitarie per i progetti di impianti industriali » dell'U.R.S.S.

Di recente è stata anche prospettata l'eventualità che inquinanti ambientali gassosi, agendo sulla madre, possano svolgere *azione teratogena* (Bertelli, 1972). Dell'episodio di contaminazione ambientale da diossina verificatosi a Seveso, nel 1976, parleremo più avanti a proposito degli i. del suolo (v. anche: TETRACLORODIBENZOPARADIOSINA).

Affezioni morbose connesse con i. del tutto particolari dell'aria, e che qui ci limiteremo a ricordare per completezza, sono quelle di carattere allergico, provocate da pollini o da altri allergeni di natura biologica (*corizza da fieno, asma bronchiale*, etc.) e le *infezioni batteriche o virali aerodiffuse* che, importanti negli ambienti confinati, lo sono di gran lunga meno nella libera atmosfera a causa dei fenomeni di diluizione e di autodepurazione che in essa si verificano.

INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE

TAB. IX. EFFETTI FISIOPATOLOGICI DI GAS E VAPORI TALORA PRESENTI NELLE ATMOSFERE INDUSTRIALI (ppm IN VOLUME)

(da Johnstone)

Contaminante	Effetti iniziali	Concentrazione	
		limite ppm	pericolosa e fatale ppm
Acroleina	irritazione congiuntivale	0,5	150-200
Ammoniaca	irritazione faringea, edema	100	2500
Ossido di carbonio	cefalea, effetto cardiaco	100	2000
Cloro	irritazione, edema polmonare	1	35-60
Formaldeide	irritazione congiuntivale	5	20-100
Idrocarburi aromatici alifatici (benzina)	nausea	35-200	10.000
	capogiri, nausea	500	20.000
Ac. cloridrico	irritazione faringea	5	1000
Ac. cianidrico	cefalea, paralisi	10	100-200
Ac. fluoridrico	irritazione faringea; denti screziati	3	50-100
Idrogeno solforato	paralisi respiratoria	20	500
Ossido di azoto	irritazione, edema	25	100-150
Fosgene	irritazione al polmone, edema	1	25
Anidride solforosa	irritazione faringea e polmonare	3	50-250
Anidride solforica	irritazione faringea	2	10

Va rilevato il fatto che il problema si complica sempre più a causa dell'avvento di nuovi inquinanti. Ad es., l'incinerazione di oggetti (particolarmente imballaggi di materia plastica) può liberare nell'aria quantità considerevoli di prodotti tossici. Recenti studi realizzati da Chaigneau e Le Moan hanno

TAB. X. VALORI LIMITE DI CONCENTRAZIONE NELL'ARIA DI ALCUNE SOSTANZE PROPOSTI NEGLI U.S.A. E NELL'U.R.S.S.

Sostanze	U.S.A.		U.R.S.S.
	ppm	mg m ³	mg m ³
Cloro	1	3	1
Idrogeno solforato	10	15	10
Ammoniaca	50	35	20
Anidride solforosa	5	13	10
Ossido di carbonio	50	55	20
Anidride carbonica	5000	9000	—
Solfuro di carbonio	20	60	10
Metano	1000	—	—
Benzene	25	80	20
Toluene	200	750	50
Tetracoloro di carbonio	10	65	20
Tricloroetilene	100	520	10
Alcol etilico	1000	1900	1000
Alcol metilico	200	260	50
Ossido di etile	400	1200	300
Formaldeide	5	6	1
Acetone	1000	2400	200
Ac. cianidrico	10	11	0,3
Anilina	5	19	3
Mercurio	—	0,1	0,01

dimostrato che la distruzione termica di materiale a base di policloruro di vinile, di polietilene, di polipropilene, di polistirene cagiona la formazione non solo di composti gassosi variabili secondo il caso (ac. cloridrico, ossido di carbonio, anidride carbonica, etc.), ma anche, se la combustione è incompleta, di fumi neri contenenti numerosi idrocarburi policiclici. Ad es., nel caso del policloruro di vinile, un involucro di 30 g libera, a partire dai 250 °C, da 10 a 20 l di ac. cloridrico gassoso, che è sicuramente pericoloso per le mucose, ma che esercita azione corrosiva anche sui metalli dei forni nei quali vengono sottoposti ad incenerimento i prodotti che ne contengono. Ne consegue, regolarmente, la rapida distruzione di tali metalli. In base a queste constatazioni si è calcolato ad es., che in Francia la pirogenazione della produzione annua di policloruro di vinile libererebbe nell'atmosfera una quantità

TAB. XI. MORTALITÀ PER TUMORI IN ITALIA SECONDO LE LOCALIZZAZIONI (NEL 1933-34 E NEL 1963-64)

Localizzazioni	Cifre relative a 100.000 abitanti		Variazioni percentuali 1933-34 1963-64
	1933-34	1963-64	
Apparato respiratorio	2,6	22,4	+ 761,5
Organi genito-urinari maschili	6,0	20,7	+ 245,0
Mammella	5,0	10,7	+ 114,0
Sistema nervoso	2,3	4,8	+ 108,7
Intestino crasso e retto	7,9	15,2	+ 92,4
Fegato e vie biliari	7,5	14,8	+ 89,3
Organi genito-urinari femminili	18,0	25,9	+ 43,9
Stomaco, intestino tenue	27,8	37,7	+ 35,6
Pelle	2,0	1,9	- 5,0

di ac. cloridrico pari a quella fabbricata nello stesso periodo di tempo. È dunque assolutamente necessario modificare gli impianti pubblici di incenerimento per potere da una parte assicurare un grado sufficiente di postcombustione e una completa ossidazione degli idrocarburi policiclici e, dall'altra, trattenere l'ac. cloridrico che si libera nella combustione.

Inquinamenti atmosferici e cancro del polmone

In quasi tutti i paesi, negli ultimi decenni, è stato segnalato un preoccupante aumento dei tumori maligni in genere, ma in particolare del *cancro polmonare*; il fatto si è chiaramente manifestato anche in Italia come appare dalla tab. XI.

Per spiegare questo aumento (che solo in piccola parte può essere attribuito a miglior accertamento diagnostico e ad una più corretta registrazione delle denunce), è stato chiamato in causa, in primo luogo, il maggior consumo di sigarette. Già l'osservazione che l'uomo è colpito dal cancro del polmone in proporzione molto superiore alla donna, finora meno dedita al fumo, induce ad incriminare il tabacco. Un altro argomento in favore di tale ipotesi è stato fornito dalla dimostrazione della presenza, nel fumo del tabacco, di 3,4-benzopirene, 1-2 benzantracene e di altri idrocarburi policiclici ad azione cancerogena.

Le inchieste sull'incidenza del cancro polmonare tra fumatori e non fumatori non sempre furono immuni da critiche circa la loro attendibilità, ma anche indagini più recenti riconoscono inequivocabilmente l'importanza del fumo di sigaretta nella genesi del cancro del polmone (rapporto Terry). La frequenza di questa affezione, maggiore fra le popolazioni delle città che non fra quelle rurali, potrebbe in parte essere dovuta alla più diffusa

abitudine di fumare fra le prime; ma si potrebbe anche invocare la maggiore contaminazione di fondo dell'aria urbana (tabb. XII e XIII). Che nell'atmosfera delle città, nella fuliggine, nei prodotti di combustione di oli minerali, nei gas di scarico dei motori a scoppio, etc., siano contenuti idrocarburi policiclici ad azione oncogena è ormai largamente dimostrato. Waller (1952) ha potuto accertare che la concentrazione di benzopirene nell'aria di Londra varia nelle diverse stagioni e segue l'andamento stagionale del contenuto in fumi, toccando i valori più alti nell'inverno ($14,7 \mu\text{g}$ per 100 m^3 d'aria). Ricerche analoghe sono state compiute anche in Italia, con i risultati riassunti nel grafico della fig. 7.

Bisogna tuttavia riconoscere che il tasso nell'aria degli idrocarburi cancerogeni è di regola modesto (si ritiene che ogni abitante di Liverpool ne inalasse nel corso di un anno $30-40 \mu\text{g}$, mentre un forte fumatore di sigarette ne inalerebbe col fumo ca. $130 \mu\text{g}$), ed è anche da rilevare che la riproduzione sperimentale del cancro del polmone nell'animale con somministrazione degli idrocarburi policiclici per via inalatoria difficilmente riesce. Con ciò non si può però escludere che la ripetizione dello stimolo cancerogeno possa agire con effetto cumulativo, creando una base sulla quale successivamente possano agire, fino alla comparsa del tumore, altri agenti non direttamente oncogeni ma solo irritanti (cosiddetta *cancerogenesi in due stadi*); fra questi ultimi potrebbero avere importanza anche i più comuni contaminanti atmosferici.

Anche l'arsenico è considerato un possibile inquinante atmosferico dotato di potere cancerogeno polmonare (Doll, 1960; OMS, Ser. Rapp. Techn. n. 276, 1964).

In Italia, l'arsenico è stato ricercato nell'aria urbana da Pavelka e Mancini, 1959, da Zanetti *et al.*, 1961 e da Valori *et al.*, 1963; con risultati differenti, forse anche in rapporto con le differenti tecniche analitiche e di campionamento usate. Una fuga di una forte quantità di

TAB. XII. MORTALITÀ PER CARCINOMA POLMONARE IN CITTÀ E IN CAMPAGNA (INGHILTERRA, ANNI 1950-53; MEDIA = 100)

(da Waller)

Tipo di agglomerato	Uomini	Donne
Grandi città	126	121
Città con oltre 100.000 abitanti	112	101
Città con 50.000 e fino a 100.000 abitanti	93	88
Città con meno di 50.000 abitanti	84	86
Zone rurali	64	77

TAB. XIII. INDICI STANDARD DI MORTALITÀ PER CANCRO POLMONARE DELLA POPOLAZIONE BIANCA NEGLI U.S.A. IN RAPPORTO AL CONSUMO DI SIGARETTE E AL LUOGO DI RESIDENZA

(da James e Rosenthal)

Consumo di sigarette	Luogo di residenza	
	campagna	città
nessuno	5	16
occasionalmente	12	30
regolarmente 20 o meno al giorno	66	109
abituamente 20 o più al giorno	287	537

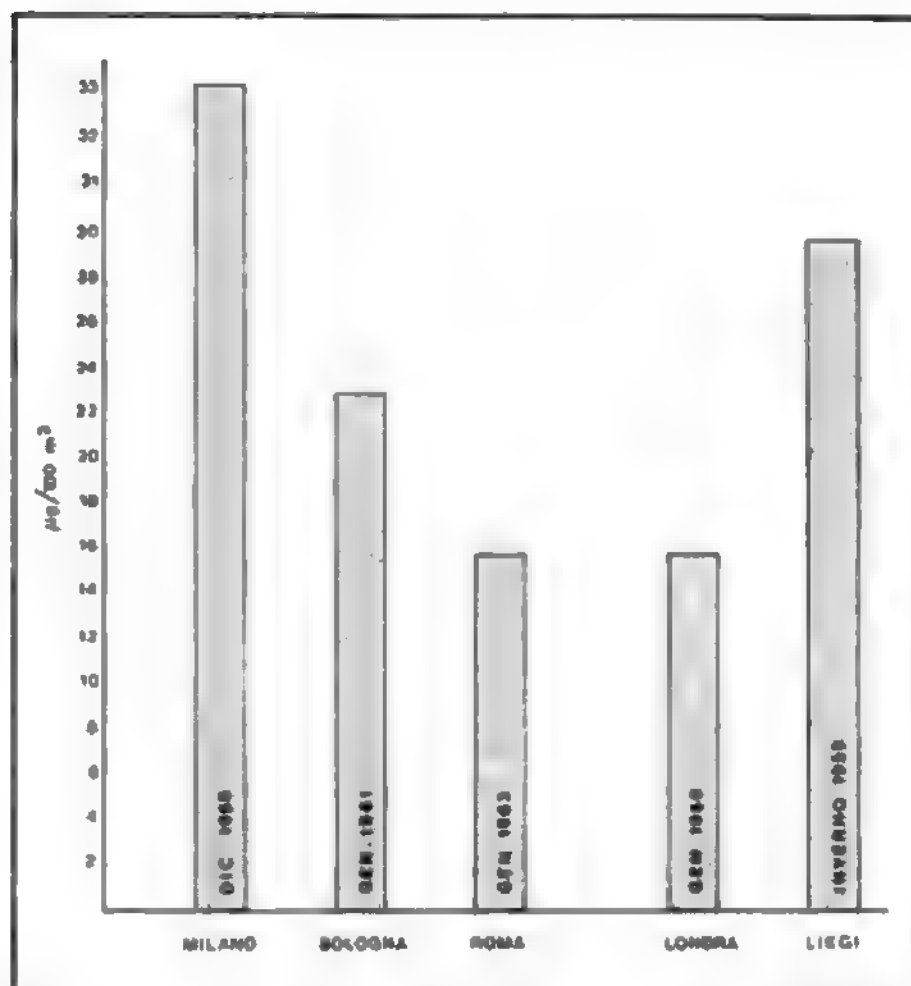


Fig. 7. Concentrazioni massime di 3,4-benzopirene come valore mensile medio, riscontrate in alcune città italiane e straniere. (Da Giovanardi e Salvaggio, ridisegnata).

anidride arseniosa si ebbe nel 1976 da uno stabilimento di Manfredonia, con morte anche di animali di grossa taglia e con intossicazioni tra la popolazione (Giannico).

Di recente si è riconosciuta di importanza oncogena (soprattutto *mesoteliomi pleurici*) anche l'inalazione di polveri di *amianto*, materiale sempre più largamente usato per molteplici scopi e che può ormai considerarsi un contaminante abituale nell'aria di molte città (Hardy e coll., 1965; Thomson e coll., 1966; Braja e coll., 1969); secondo taluni AA. l'azione cancerogena dell'asbesto non sarebbe diretta ma il minerale agirebbe come coadiuvante di altre sostanze oncogene.

Pericoli delle contaminazioni radioattive dell'atmosfera

La radioattività atmosferica dipende sia da sorgenti naturali (radioattività di origine terrestre e da raggi cosmici) sia da sorgenti di origine artificiale (esplosioni nucleari, reattori nucleari, etc.). Soprattutto queste ultime hanno richiamato l'attenzione sui pericoli della contaminazione radioattiva dell'atmosfera, mezzo col quale si può avere la propagazione anche a zone geograficamente assai lontane dal punto di produzione.

Nelle deflagrazioni nucleari si ha produzione di ingenti quantità di sostanze radioattive che si diffondono nell'atmosfera e quindi ricadono sulla terra costituendo il cosiddetto *fall-out*. Esse subiscono un diverso destino a seconda del tipo di bomba (a fissione, termonucleare, etc.), delle modalità con cui avviene lo scoppio, delle condizioni meteorologiche, etc. Se l'esplosione avviene al suolo o comunque in modo che la sfera di fuoco giunga ad investire la superficie, si avrà produzione di detriti radioattivi polverulenti di dimensioni relativamente grandi e con tendenza a precipitare per gravità, i quali raggiungeranno il suolo prima che il naturale decadimento radioattivo abbia ridotto la loro pericolosità.

Tali polveri possono essere sospinte dal vento su un'area

più o meno ampia; nell'esplosione sperimentale di Alamogordo (1945) il *fall-out* radioattivo contaminò bestiame che si trovava a 20 km di distanza, provocando negli animali manifestazioni cutanee bollose e caduta del pelo, ma nessun altro danno fu rilevato in un periodo di osservazione di 4 anni. Nello scoppio termoneucleare provocato nell'isola Bikini nel 1954, una contaminazione radioattiva dell'atmosfera, sufficiente a creare pericolo di vita, si estese su una zona di 240 km di lunghezza sottovento e larga 32 km; 23 pescatori giapponesi che navigavano a parecchie decine di km dal punto dell'esplosione furono investiti dal *fall-out* restando colpiti da radiazioni γ e β sia sulla cute, sia attraverso l'apparato respiratorio per inalazione di polvere radioattiva. Fu calcolato che ciascuno di essi ebbe un'irradiazione di oltre 200 r, la quale provocò in tutti grave sindrome da raggi, che in un caso ebbe esito letale. Ma, come è riferito da Cronkite e coll. (1955), anche altre 267 persone presenti sulle isole dell'arcipelago Marshall rimasero accidentalmente colpite dalla precipitazione radioattiva. Questa s'iniziò parecchie ore dopo l'esplosione e durò a lungo, assumendo talora aspetto di neve che rimaneva visibile sul terreno e aderiva ai capelli e alla pelle. Nella notte successiva e per altri due giorni, nei 2/3 dei soggetti si ebbe nausea e nel 10% vomito e diarrea; dalla seconda settimana, nei più intensamente colpiti, si verificarono lesioni cutanee nelle parti esposte e caduta dei capelli. Non vi furono casi mortali, ma, ancora dopo un anno, persistevano leuco- e trombopenia. È d'altro lato noto come l'azione leucemogena e cancerogena delle radiazioni ionizzanti compaia solo dopo un periodo di latenza di 4-6 anni, come è stato confermato nei bombardati di Hiroshima e di Nagasaki dell'agosto 1945.

Se l'esplosione nucleare anziché al suolo avviene in aria, non si ha formazione di grossolani detriti radioattivi, ma la nube di minute particelle radioattive formatesi nella deflagrazione si diffonde nell'atmosfera e può raggiungere anche la stratosfera. Nel primo caso, per sedimentazione e per azione dei fattori meteorologici (piogge, venti, etc.) le polveri più voluminose verranno portate al suolo su un'area più o meno estesa, mentre le più fini (di diametro inferiore ad 1μ) potranno formare un aerosol stabile abbastanza per ruotare anche più volte attorno alla terra. Le polveri che hanno raggiunto la stratosfera subiranno solo l'azione gravitazionale e perciò vi persisteranno lunghissimo tempo (calcolato fino a 10 anni) provocando, coi radionuclidi a lungo periodo che si formano dalla scissione dell'uranio e del plutonio, un aumento artificiale della radioattività di fondo dell'atmosfera su tutta la superficie terrestre.

Nel grafico della fig. 8 è rappresentato l'andamento della deposizione di ^{90}Sr sulla superficie terrestre nel periodo 1958-1963; poiché gli esperimenti di esplosioni nucleari hanno avuto luogo per la massima parte nel-

l'emisfero settentrionale, le precipitazioni radioattive sono state più abbondanti nell'emisfero nord che in quello sud. Dopo la sospensione degli esperimenti nucleari seguita all'accordo di Mosca del 1963, la radioattività da *fall-out* ha subito una progressiva diminuzione, non sensibilmente influenzata dagli esperimenti, di modeste proporzioni, compiuti dalla Francia e dalla Cina.

Numerosi isotopi di oltre 34 elementi sono stati riscontrati tra i radioprodotti di fissione, alcuni a breve, altri a lungo periodo di dimezzamento.

Circa il 70% dei radionuclidi che prendono origine da esplosioni nucleari hanno una vita media inferiore alle 24 h; per cui nella zona dell'esplosione il pericolo immediato di irradiazione letale diminuisce rapidamente, ma permane il pericolo degli effetti ritardati connessi ai radionuclidi pervenuti nell'atmosfera, nell'acqua e negli alimenti.

I radioisotopi da *fall-out* ritenuti più pericolosi per l'uomo sono lo stronzio 90 (^{90}Sr), lo iodio 131 (^{131}I) e il cesio 137 (^{137}Cs).

Lo ^{90}Sr (v. STRONZIO) rappresenta il 2,5% di tutti i prodotti di fissione; ha un tempo di dimezzamento di ca. 30 anni e, introdotto nell'organismo per inalazione o ingestione, tende a depositarsi nelle ossa soprattutto nei soggetti più giovani, provocando alterazioni dell'accrescimento e stimolo leucemogeno. È da considerare anche il pericolo che animali, alimentati con foraggi contaminati, possano concentrare ed eliminare tale elemento con il latte; altri alimenti che possono concentrare lo ^{90}Sr sono i pesci e talune verdure. Lo ^{131}I (v. IODIO) ha una vita fisica di soli 10 giorni, ma è dotato di uno spiccato tropismo per la ghiandola tiroide, ove rapidamente si deposita e può provocare gravi danni, disfunzioni endocrine, insorgenza di neoplasie. Il ^{137}Cs ha una vita media fisica di 30 anni, ma una vita media biologica piuttosto breve (18-140 giorni); esso si distribuisce nei tessuti molli, ma particolarmente nei muscoli e nelle gonadi, per cui è considerato pericoloso soprattutto dal punto di vista genetico.

Il pericolo rappresentato per l'umanità dall'aumento della radioattività ambientale, in seguito alle esplosioni nucleari e al più largo uso di sostanze radioattive, è stato variamente valutato dagli AA. Non è ancora possibile fornire conclusioni definitive, in merito, anche perché l'argomento è stato oggetto di campagne propagandistiche di carattere politico che hanno disturbato la formazione di un giudizio sereno e obiettivo sulla importante questione.

Calcoli compiuti da AA. americani avrebbero accertato che, in seguito alle esplosioni fin qui effettuate, le radiazioni assorbite da ogni cittadino americano assommerebbero a ca. 0,1 r, cioè ad una frazione di quanto, per cause naturali, ogni individuo assume durante tutta la vita riproduttiva, e pressoché pari alla dose che si

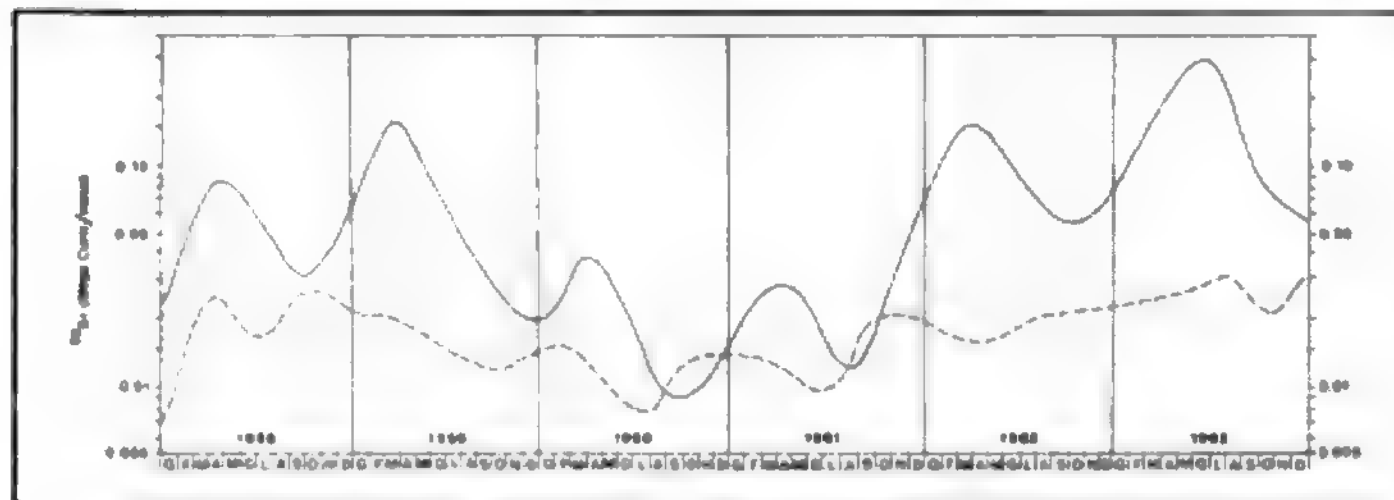


Fig. 8. Deposizione di stronzio 90 sulla superficie terrestre nel periodo 1958-1963. La linea continua si riferisce all'emisfero nord, la linea tratteggiata all'emisfero sud. (Da Dunham, ridisegnata).

riceve durante un comune esame radiologico del torace. La dose assunta dai cittadini inglesi, secondo Cockcroft (1955), sarebbe invece pari a solo 0,01 r e potrebbe salire a 0,03 r calcolando la caduta di particelle ancora sospese nell'atmosfera. Se si considera che le sorgenti naturali di radioattività del suolo, i raggi cosmici e la radioattività interna dell'organismo umano portano ad un assorbimento complessivo di soli 3 r durante una vita di 30 anni, si dovrebbe concludere che le dosi sopra riferite sono di ben modesta entità.

È stato anche calcolato che, realizzando su un emisfero terrestre esplosioni nucleari in numero 1000 volte superiore a quello fin qui raggiunto, si provocherebbe una contaminazione tale da far raggiungere dosi individuali cumulative di 25 r. Questa dose, se non è lesiva per il singolo individuo, potrebbe divenire pericolosa se l'assunzione si ripetesse in successive generazioni. È noto infatti come il danno genetico da radiazioni ionizzanti abbia un effetto cumulativo e possa provocare compromissioni a carattere recessivo, ma che via via possono giungere a livelli critici con conseguenti fenomeni mutativi di cui non è possibile prevedere le caratteristiche, ma, con maggiore probabilità, essi saranno dannosi o addirittura letali.

Muller (1955) considera la dose di 40 r, somministrata per generazione, quale dose limite da non raggiungere, mentre quella di 10 r sarebbe tollerabile poiché non in grado di alterare la costituzione genica in modo decisamente dannoso.

Il pericolo genetico è forse il maggiore che minacci l'umanità in seguito agli i. dell'atmosfera da esplosioni atomiche e da inadeguato smaltimento dei prodotti di fissione dei reattori nucleari. Le raccomandazioni della Commissione internazionale per le protezioni radiologiche, adottate il 17/9/1965, sono state pubblicate a cura del CNEEN nella traduzione di Forti e Polvani (1967). Norme relative alla sicurezza e alla protezione della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti sono state dettate dal D.P.R. 13/2/1964 n. 185, dal D.M. 6/6/1968 e dal D.M. 15/2/1974. (v. ATOMICA ENERGIA, LESIONI DA; RADIAZIONI; RADIOBIOLOGIA).

Prevenzione degli inquinamenti atmosferici urbani e attuale legislazione antismog

Se i danni alla salute dell'uomo dovuti ai comuni inquinanti atmosferici delle città non appaiono finora tali da costituire un immediato pericolo, tuttavia il problema non deve essere ulteriormente trascurato anche nel nostro paese perché già oggi tali i., come abbiamo visto, sono indubbiamente causa di inconvenienti numerosi.

Soprattutto è da ricordare che se la libera atmosfera, per mezzo anche dei fenomeni meteorici che in essa si svolgono (venti, piogge e altre precipitazioni, etc.), è dotata di un alto potere di autodepurazione, questo non è illimitato e, in determinate condizioni, può divenire insufficiente.

Gli i. gassosi e pulviscolari dell'atmosfera sono fondamentalmente una causa d'insalubrità legata ad attività dell'uomo e pertanto non devono essere accettati supinamente, come un evento climatico non suscettibile di modifica, ma debbono essere attivamente combattuti, anche per salvaguardare l'integrità dell'ambiente naturale insidiata da tanti fattori lesivi.

Allo scopo si possono schematicamente prospettare i seguenti interventi:

1) attuazione di provvedimenti che evitino il prodursi

di quei gas, fumi, polveri che sono le principali o più pericolose cause di contaminazione aerea; tali saranno: l'uso industriale e domestico di combustibili a basso contenuto di solfo e scarsamente fumogeni, e di focolari razionali che ne assicurino una completa combustione; la centralizzazione degli impianti di riscaldamento e l'idoneo allontanamento e captazione dei rifiuti fumosi delle industrie (con impiego di camini di congrua altezza, eventuale applicazione di filtri, cicloni, captatori a vortice d'acqua, filtri a precipitazione elettrostatica, etc.); la modificazione di taluni cicli di lavorazione industriale; l'elettrificazione di alcuni impianti (ad es. delle ferrovie); l'ideazione di motori per autoveicoli che non implicino scarichi gassosi nocivi; l'abolizione della combustione *in situ* delle immondizie urbane; l'impiego di pavimentazioni stradali antipolvere, etc;

2) realizzazione di quelle concezioni urbanistiche che appaiono utili anche allo scopo di salvaguardare la salubrità dell'aria (sistemazione dei quartieri residenziali sopra-vento rispetto alle più importanti sorgenti d'i. e loro separazione dalle zone industriali e dalle vie di grande traffico automobilistico; creazione di ampie zone di verde che separino i quartieri urbani a differenti caratteristiche funzionali e che condizionino una minor densità fabbricativa, etc.);

3) adeguata legislazione che disciplini la materia e che assicuri, a mezzo di idonea sorveglianza igienico-tecnica, l'attuazione dei provvedimenti sanciti.

Di recente, in Italia, è stata approvata, su proposta del Ministero della Sanità, una *legge contro l'i. atmosferico* provocato da impianti termici, da stabilimenti industriali e da mezzi motorizzati (n. 615, del 13 agosto 1966).

Tale legge stabilisce il principio di massima della delimitazione del territorio nazionale in due distinte zone a seconda del grado di i.: la zona A, meno inquinata, alla quale sono stati assegnati attualmente 163 comuni, e la zona B, più inquinata, alla quale appartengono i comuni di: Torino, Genova, Milano, Sesto S. Giovanni, Monza, Venezia, Bologna, Firenze, Roma, Napoli. Tale distinzione è stata effettuata in base a criteri geografici, meteorologici, demografici, di sviluppo industriale, etc., e implica provvedimenti di diversa severità. È prevista la costituzione di una commissione centrale contro l'i. atmosferico presso il Ministero della Sanità e di comitati regionali presso l'ufficio del medico provinciale del capoluogo della regione, per l'esame di qualsiasi questione connessa con le contaminazioni atmosferiche. Inoltre le amministrazioni provinciali debbono istituire un servizio di rilevamento degli i. avvalendosi dell'opera dei laboratori provinciali di igiene e profilassi. In appositi articoli del regolamento di applicazione è precisato che tutti gli impianti termici di potenzialità superiore alle 30.000 kcal/h devono possedere determinati requisiti tecnici; anche i combustibili usati per il loro funzionamento debbono possedere ben precise caratteristiche merceologiche. Sono esenti da qualsiasi limitazione d'impiego i seguenti combustibili: 1) combustibili gassosi (metano e simili); 2) distillati di petrolio (kerosene, gasolio, etc.) con contenuto di solfo non superiore all'1,10%; 3) coke metallurgico e da gas, con contenuto di materie volatili fino al 2% e contenuto di solfo fino all'1%; 4) antracite e prodotti antracitosi con materiali volatili fino al 13% e solfo fino al 2%; 5) legna e carbone di legna. Tutti gli impianti termici devono essere condotti in maniera idonea, così da evitare qualsiasi danno o pericolo. Il personale addetto alla conduzione di impianti termici di potenzialità superiore a 200.000 kcal/h dovrà essere munito di apposito patentino rilasciato dall'Ispettorato provinciale del lavoro. Nel regolamento di esecuzione della legge sono stabilite le norme per il controllo dei fumi e delle emissioni in genere, nonché i limiti tollerabili di materie inquinanti. Per queste ultime, nel settore industriale (D.P.R. 15/4/1971) i limiti massimi consentiti all'esterno del perimetro degli stabilimenti sono indicati nella tab. XIV.

Per quanto invece si riferisce agli i. da scarichi di veicoli

INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE

TAB. XIV. LIMITI MASSIMI PER IMMISSIONI DI INQUINANTI IN BASSA ATMOSFERA
(Decreto P. R. 15 aprile 1971)

Inquinanti	Concentrazioni di punta 1013 mbar 25 °C			Concentrazioni medie 1013 mbar 25 °C	
	ppm (mg m ⁻³)	durata del prelievo min	frequenza in 8 h	ppm (mg m ⁻³)	durata del prelievo h
Ossidi di zolfo espressi come SO ₂	0,30 (0,80)	30	1	0,15 (0,40)	24
Cloro (Cl ₂)	0,20 (0,60)	30	1	—	—
Ac. cloridrico	0,20 (0,30)	30	1	0,03 (0,05)	24
Composti di fluoro espressi come fluoro	0,06	30	1	0,02	24
Idrogeno solforato	0,07	30	1	0,03	24
Sostanze organiche totali esprese come esano, derivanti di raffineria	80,00	30	1	40,00	24
Ossidi di azoto (NO ₂)	0,30 (0,50)	30	1	0,10 (0,20)	24
Ossido di carbonio	50,00 (57,00)	30	1	20,00 (23,00)	8
Composti di piombo	(0,05)	30	1	(0,01)	8
Polveri inerti sospese	(0,75)	120	1	(0,30)	24
Silice libera cristallina contenuta nelle polveri espressa come SiO ₂	(0,10)	120	1	(0,02)	24

con motori Diesel (D.P.R. 22/2/1971) sono stabiliti precisi limiti di opacità dei fumi emessi dallo scappamento, mentre per gli autoveicoli equipaggiati con motori ad accensione comandata sono previste prove che assicurino un'eliminazione di gas inquinanti (ossido di carbonio e idrocarburi) inferiore a determinati limiti (D.P.R. 7/7/1971).

Bibliografia

- Albano A., Salvaggio L., *Manuale d'igiene*, 1979, Piccin, Padova.
- Bertelli A., *International Meeting on Evaluation of Teratogenic Activity of Psychotropic Drugs, Hallucinogens and Ambient Pollution*, Pisa, 14-15 aprile 1972, Ed. Universitarie, Pisa.
- Biondi S., Rozera G., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1964, 15, 221.
- Braja M. et al., *Ig. Mod.*, 1969, 52, 139.
- Chasseraud J., *Rev. Pollution Atmosphérique*, 1962, 16, 470.
- Cianetti F., *Minerva Med.*, 1976, 67, 60.
- Ciciani M., *G. Med. Milit.*, 1956, 2, 186.
- Cockroft J., *Nature*, 1955, 873.
- Dardanoni L. et al., *Riv. Ital. Ig.*, 1962, 22, 412.
- D'Arca C., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1964, 15, 200.
- Del Vecchio et al., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1956, 7, 81.
- Di Lullo G., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1960, 11, 141.
- Doll R., *Symposium on Industrial Pulmonary Diseases*, 1960, Churchill, London.
- Giannico L., in Berlin A., Buretta A., Van der Venne M. eds., *Reveconto riunione esperti sui problemi determinati dall'inquinamento da diossina*, Milano, 30 sett. 1976.
- Giovanardi A., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1956, 7, 6.
- Giovanardi A., *Atti Conv. sui metodi di studio dell'inquinamento atmosferico da prodotti delle combustioni domestiche ed industriali e da scarichi dei veicoli a motore*, St. Vincent 19-21 febr. 1957, Minerva Medica, Torino.
- Giovanardi A., *Minerva Med.*, 1958, 49, 953.
- Giovanardi A., *Ingegneria Sanit.*, 1959, 2, 1.
- Giovanardi A. et al., *Proc. R. Soc. Med.*, 1964, 57, 991.
- Giovanardi A., Salvaggio L., *Ingegneria Sanit.*, 1967, 1, 3.
- Giubileo M., *Atti XX Congr. Naz. Medicina Lavoro*, Padova, sett. 1955.

- Giubileo M., *Med. Lavoro*, 1957, 48, 165.
- Grosso E., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1958, 9, 31.
- Haagen-Smith et al., *Plant Physiol.*, 1952, 27, 18.
- Hardy H. L. et al., *Am. J. Med. Sci.*, 1965, 4, 381.
- James G., Rosenthal Th., *Tobacco and Health*, 1962, Thomas, Springfield.
- Johnstone H. F., *Properties and Behavior of Air Contaminants*, Proc. U.S. Techn. Conf. Air Pollution, 1952, McGraw-Hill, New York.
- Kanitz S., Guano F., *Riv. Ital. Ig.*, 1960, 20, 19.
- Kanitz S., *Aspetti attuali dell'inquinamento atmosferico da traffico motorizzato*, 1965, Ist. Ital. Medicina Sociale, Roma.
- L'Eltore G., *Atti Congr. Inquinamento atmosferico*, Roma 13-14 apr. 1966.
- Mammarella L., *Inquinamenti dell'aria*, 1971, Pensiero Scientifico, Roma.
- Martin A. E., *Proc. R. Soc. Med.*, 1964, 57, 969.
- Muller H. J., *Bull. Atomic Sci.*, 1955, 6.
- Olivo R. et al., *Atti Conv. Naz. Salute pubblica e inquinamento atmosferico*, Bologna 15-16 maggio 1959.
- Parvis D., *Ann. Sanità Pubbl.*, 1950, 11, 938.
- Pavelka F., D'Ambrosio A., *Centro Prov. Studio Inquinamenti Atmosferici (Milano)*, 1959, 3, 130.
- Pavelka F., Mancini C., *Centro Prov. Studio Inquinamenti Atmosferici (Milano)*, 1958, 2, 47.
- Pavelka F., Mancini C., *Centro Prov. Studio Inquinamenti Atmosferici*, 1959, 3, 142.
- Petrilli F. L., Agnese G., *G. Ig. Med. Prev.*, 1962, 3, 255.
- Ramioul H., *Le danger des radiations pour l'homme*, 1957, Masson, Paris.
- Ravera O., *Introduzione allo studio della radioecologia*, 1970, Minerva Medica, Torino.
- Signorini L. et al., *Ig. Mod.*, 1962, 55, 503.
- Thompson J. G. et al., *Arch. Pathol.*, 1966, 5, 458.
- Turletti G., Trompeo G., *Ig. Mod.*, 1961, 54, 264.
- Valeri P. et al., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1963, 14, 32.
- Vigliani E. C., *Atti Conv. Inquinamento Atmosfera Urbana*, Milano, 1956.
- Waller R. E., *Br. J. Cancer*, 1952, 6, 8.
- Waller R. E., *C.R. Colloque Eur. sur la pollution de l'air*, Roy-aumont, avril 1960, 1961, Sedes, Paris.
- Zanetti M., Cutrufelli F., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1961, 12, 100.
- Zurlo N., Griffini A. M., *Centro Prov. Studio Inquinamenti Atmosferici (Milano)*, 1958, 2, 56.
- Zurlo N., Griffini A. M., *Centro Prov. Studio Inquinamenti Atmosferici (Milano)*, 1959, 3, 256.

DANIELE PARVIS

INQUINAMENTO DEL SUOLO

SOMMARIO

Cause di contaminazione e di degradazione del suolo (col. 2016). - L'episodio di inquinamento ambientale da diossina a Seveso (col. 2018). - Smaltimento igienico dei rifiuti solidi urbani (col. 2020). - Regolamentazione per lo scarico dei materiali solidi di rifiuto (col. 2022).

Cause di contaminazione e di degradazione del suolo

Anche il suolo non è sfuggito a quella compromissione generale dell'ambiente naturale che caratterizza l'attuale era industriale e consumistica. Fra le cause di tale degradazione ricordiamo: l'abnorme sviluppo urbanistico, spesso con insediamenti edilizi impropri; l'abbandono di zone agricole; i disboscamenti della montagna, gli incendi di foreste e le cave di minerali, con conseguenti alterazioni del regime delle acque superficiali, pericoli di frane, alluvioni, formazione di paludi, etc.; l'aumentata massa dei rifiuti solidi e liquidi di origine civile e industriale e il loro irrazionale scarico; l'uso indiscriminato di insetticidi, erbicidi, antiparassitari, che altera gli equilibri biologici.

Non vi è dubbio che gli i. del suolo costituiscano uno dei problemi di più assillante attualità per i molteplici inconvenienti igienici che possono causare e che, anche qui, possiamo classificare in: putrefattivi, infettivi, tossici,

TAB. XV. COMPOSIZIONE MEDIA DEI RIFIUTI SOLIDI IN ITALIA PER DIVERSE AREE

Componenti	Roma	Alcune città dell'Italia meridionale (*)	Milano	Centri industriali-commerciali di medie dimensioni dell'Italia settentrionale (*)	Piccoli Comuni dell'Italia settentrionale = centri a prevalente economia agricola (*)
Sostanze cellulosiche	19	20	45	30	20
Materiali ferrosi	3	2		5	4
Plastica	4	6	9	7	5
Parti organiche putrescibili	40	48	22	25	42
Materiale minuto	15	19	10	12	9
Vetri	6	3	14 { comprende materiale ferroso	9	10
Vari ed inerti	13	2	—	12	10
Totale	100	100	100	100	100

(*) Valori medi ricavati da una serie di determinazioni riguardanti diversi centri.

estetici. I rifiuti solidi possono avere varia provenienza: domestica, industriale, agricola.

I rifiuti domestici urbani sono rappresentati dalle cosiddette spazzature (rifiuti di cucina, delle abitazioni, delle pavimentazioni stradali) e anche dai materiali residui dei trattamenti fognari (fanghi, ceneri). La loro natura prevalentemente organica e la loro costituzione piuttosto uniforme prospettano problemi di raccolta e di smaltimento igienico relativamente ben definiti. Nella tab. XV, tratta da De Fraja Frangipane e Bozzini, è riportata la composizione media dei rifiuti solidi in Italia per diverse aree.

Rifiuti agricoli che suscitano preoccupazione igienica per la loro tossicità sono comparsi solo di recente con il trapasso dall'agricoltura tradizionale a quella industrializzata e sono rappresentati dai residui di moderni antiparassitari (soprattutto organofosforici quali *malathion* e *parathion*, ma anche cloroderivati organici quali DDT, *dieldrin*, *lindano*, etc.), dagli erbicidi, dai rodenticidi, da taluni concimi chimici, etc.

Molto variabili, invece, per natura, composizione e quantità, sono i rifiuti industriali, in rapporto ai materiali trattati, ai cicli tecnologici, etc. Alcuni di essi sono costituiti in prevalenza da sostanze organiche, vegetali o animali, facilmente fermentabili, che possono inquinare il suolo, corrompere l'aria, costituire terreno per lo sviluppo e la moltiplicazione di mosche, topi, etc.; altri possono direttamente contenere germi patogeni (ad es. residui di pellami con spore di carbonchio); altri infine, di natura minerale o di sintesi, possono emanare esalazioni o polveri tossiche o infiltrarsi nel terreno fino a raggiungere la falda acquifera (cianuri, cromo, mercurio, piombo, arsenico, cadmio, solfuri, fenoli, solventi organici, coloranti, etc.).

Una netta separazione tra i. del suolo, dell'acqua e dell'aria non è possibile né utile ai fini di un piano generale di controllo, e non vogliamo qui ripetere cose già illustrate o che riferiremo più opportunamente a proposito degli i. dalle acque. Tuttavia, fra i molti esempi di

contaminazione ambientale che ci hanno posto di fronte a nuovi e difficili problemi, ci limiteremo a riferire qualche dato relativo all'episodio da diossina verificatosi a Seveso e che può essere considerato emblematico della situazione attuale.

L'episodio di inquinamento ambientale da diossina a Seveso

A seguito di un incidente tecnico, nel luglio 1976, dallo stabilimento chimico ICMESA di Seveso (Milano), si ebbe l'emissione di una nube pulviscolare che, sospinta dal vento, si diffuse per alcuni chilometri in direzione sud-est venendo ad interessare una zona abitativa non solo del comune di Seveso, ma anche di quelli di Meda, Cesano e Desio. La sua azione tossica fu apprezzata solo a distanza di alcuni giorni quando incominciarono a verificarsi morie di animali, soprattutto da cortile (conigli, polli, anatre, etc.), con lesioni necrotiche alle mucose, edema polmonare, processi degenerativi epatici e, nell'uomo, lesioni cutanee prevalentemente di tipo acneico.

La natura dell'agente tossico poté ben presto essere identificata nella cosiddetta « diossina » cioè tetracloro-paradibenzodiossina (v.) (TCDD; v. anche: DIOSSENE), prodotto intermedio che può formarsi come reazione anomala nel corso della fabbricazione del triclorofenolo e di suoi derivati (quali l'esaclorofene o altri antiparassitari e diserbanti di uso agricolo) quando la temperatura di reazione superi i 300 °C. L'incidente dell'ICMESA sembra sia stato appunto provocato da surriscaldamento e rottura di un reattore; la quantità di TCDD emessa non poté essere precisata.

Le potenzialità patogene, acute e croniche, della diossina sono ancora inal note, come pure le sue possibilità di persistenza nell'ambiente.

Studi in proposito sono stati compiuti da Ton That Tung su soggetti rimasti esposti all'azione di defolianti contenenti TCDD, impiegati dagli americani durante la guerra del Vietnam e su animali da esperimento. Vennero segnalate lesioni cutanee, emorragie gastrointestinali, compromissioni epatiche, relativa

frequenza di aborti, di malformazioni fetali (palatoschisi), di aberrazioni cromosomiche, maggior incidenza di carcinomi del fegato.

Ma altri episodi di intossicazione da diossina, sia pure meno estesi di quello di Seveso, già si erano verificati in operai di varie fabbriche; così in Germania, nel 1953, presso la SBAF di Ludwigshafen; negli U.S.A., nel 1961, alla «Dow Chemical Co.», di Midland, Michigan; in Olanda, nel 1963, alla «Philips» di Amsterdam; in Inghilterra, nel 1968, alla «Coalite and Chemicals Products Limited» di Bolsover, Derbyshire; e altri ancora.

Oggi pertanto è noto che la diossina può formarsi per errori tecnici anche nel corso della preparazione industriale di taluni pesticidi, nei quali può essere reperita in concentrazioni variabili da 1 a 30 µg più ppm. Si presenta come una polvere incolore, insolubile in acqua e in alcool, solubile invece in acetone, cloroformio, esano. È molto resistente agli agenti fisici e chimici; si scompone solo a temperature superiori agli 800 °C, per cui materiali contaminati da TCDD potrebbero liberare nei comuni forni inceneritori fumi ancora contenenti il tossico. Sotto l'azione della luce la diossina, in soluzione alcalina, si degrada più o meno lentamente; tuttavia questa decomposizione fotolitica è trascurabile quando la sostanza si trova in sospensione acquosa o mescolata al terreno. Per questa sua stabilità la diossina permane praticamente intatta nel suolo ove si può ritrovare dopo un anno in ragione del 60-70% del valore iniziale. I microrganismi capaci di determinare la biodegradazione degli idrocarburi clorurati sono inattivi nei suoi confronti.

Nella tab. XVI, tratta da Saint-Ruf (1976), sono riportate le DL_{50} di diossina per varie specie animali:

TAB. XVI. DL_{50} DI DIOSSINA

Specie animali	µg/kg
ratto maschio	22,5
ratto femmina	44,7
cavia	0,6-0,7
topolino	1,0
coniglio	30
cane	30-300

È stato osservato che, nel topolino, la diossina è ca. 500 volte più tossica della stricnina e 10.000 volte più tossica del cianuro di sodio. L'azione lesiva della diossina si manifesta solo dopo un periodo di latenza che può essere anche di mesi. Nell'uomo le manifestazioni più frequenti, soprattutto per contatti ripetuti, sono le affezioni tipo «cloracne» che colpiscono oltre che il volto anche la cute degli arti e dello scroto, le porfirie cutanee, le blefarocongiuntiviti. Poco nota finora è l'azione tossica sul sistema nervoso, mentre bene accertata è quella degenerativo-necrotica sul parenchima epatico e sul suo sistema enzimatico, che viene gravemente alterato. Una sicura azione cancerogena non è stata ancora dimostrata, mentre è stato ben accertato uno stimolo mutageno su alcuni sistemi biologici, come pure la sua azione teratogena sperimentale soprattutto durante l'organogenesi e a dosi inferiori a quelle richieste dalla talidomide.

La scarsità di conoscenza sulla diossina al momento dell'episodio di Seveso spiega l'allarmismo diffuso nella popolazione interessata e le incertezze negli interventi di bonifica, fatti che indussero le autorità sanitarie a promuovere una riunione di esperti internazionali (Milano, 1976) per definire i provvedimenti da prendere. Non appena segnalato il grave incidente, si procedette alla chiusura dello stabilimento nel quale esso si era verificato e alla mappatura della zona sulla base di esami chimici del terreno. Venne delimitata una «zona A», più contaminata, in cui furono ritrovati tassi di diossina di ca. 20-30 µg/m² (in qualche campione anche oltre 2000 µg/m²). Tale zona fu evacuata dei suoi 700 abitanti e recintata in attesa che si potessero stabilire i procedimenti di bonifica più idonei (demolizione degli edifici non recuperabili, incene-

rimento del terreno, trattamento termico in campo con lanciafiamme, irradiazione con raggi U.V., trattamento con solventi, degradazione biochimica mediante sviluppo *in situ* di microrganismi capaci di scindere la diossina). Nella «zona B», meno contaminata (si ritiene che livelli inferiori a 5 µg/m² non implicino per la popolazione rischi immediati o a medio termine), si procedette a mezzo di squadre di operai protetti da scafandri, guanti, maschere, etc., alla raccolta di tutta la vegetazione e degli strati superficiali del suolo e alla loro distruzione in speciali forni inceneritori a 1200 °C con apparecchiature post-combustione per garantire la completa eliminazione del TCDD. Vennero così distrutti anche 67.000 capi di bestiame (in prevalenza animali da cortile) presenti nella zona B e in quella più ampia «di rispetto», e le derrate alimentari di origine vegetale e zootecnica (carni, latte, uova, miele). Pericolo di contaminazione delle falde acquifere non si presentava, data la natura geologica locale e il fatto che la diossina non era stata repertata nel suolo a più di 15-20 cm dalla superficie.

Nella popolazione che era venuta a contatto con TCDD per 15-20 giorni nella zona A, si verificarono casi di cloracne in numero significativamente molto più elevato (incidenza pari a 586 per 10.000 abitanti) rispetto a zone controllo (incidenza dal 5 a 46 per 10.000), come pure tassi ematici elevati di transaminasi, di γ-glutamilttransferasi.

Nei due mesi successivi all'incidente si ebbero, tra la popolazione esposta, 2 casi di aborto spontaneo e 17 di aborto provocato per timore di malformazioni fetali, su richiesta delle gestanti in base all'attuale legislazione in proposito. Non sono state finora accertate altre manifestazioni patologiche sicuramente riferibili all'esposizione alla diossina; ma la popolazione della zona è tuttora sotto osservazione per il rilievo di possibili effetti a lungo termine, che verranno eventualmente segnalati nella voce TETRACLORODIBENZOPARADIOSSINA.

Come risulta da questa breve esposizione, il tragico episodio di Seveso ci ha posto di fronte ad una serie di problemi nuovi, di natura medicobiologica, chimica, ingegneristica e legislativa. Soprattutto ci ha segnalato la necessità di un ammodernamento dell'attuale legislazione. Le norme cautelative e la sicurezza dei lavoratori e dell'ambiente circostante devono nascere nell'interno stesso della fabbrica e già nella fase di progettazione degli impianti e dei cicli di lavorazione. La vigilanza deve essere svolta da personale ben qualificato e responsabilizzato e, specialmente nelle industrie ad alta potenzialità di rischio, non deve limitarsi al prodotto finito, ma deve essere estesa ai processi intermedi di lavorazione e prevedere idonei piani di emergenza.

Smaltimento igienico dei rifiuti solidi urbani

Il problema dello smaltimento dei rifiuti solidi derivanti dalle comuni attività domestiche e urbane, per lungo tempo sottovalutato nella sua importanza, ha assunto di recente proporzioni notevolissime sia per i suoi aspetti quantitativi e qualitativi, sia per quelli economici. Talune soluzioni, prospettate anche in tempi recenti, sono ora oggetto di un riesame critico.

La distruzione delle immondizie urbane mediante forni inceneritori, di cui abbiamo ormai tanti esempi anche nel nostro paese, e che sembrava destinata a risolvere nel modo migliore il problema, non si è dimostrata tale. Infatti più che risolvere, essa sposta il problema provocando i. atmosferici altrettanto dannosi e difficili da combattere. Inoltre, in un'epoca in cui si tende a valorizzare ogni possibile fonte di energia, l'incenerimento appare una forma antieconomica che esclude il recupero di materiali utilizzabili (dalla carta agli stracci, dagli alimenti per animali ai fertilizzanti agricoli) e, in ogni caso, risulta oneroso sia per le spese d'impianto che per quelle di gestione.

Ed ecco riapparire metodi che si ritenevano superati,

TAB. XVII. SCHEMA DI ANALISI CHIMICA DI UN «COMPOST»

(da E. Romano 1976)

Composizione percentuale del prodotto tal quale:		
— umidità	52	%
— sostanza secca	48	%
Composizione percentuale del prodotto secco:		
— sostanza organica	70,6	%
— ceneri	25,2	%
— calcare	4,2	%
Componenti particolari del prodotto secco:		
— azoto totale	1,35	%
— carbonio organico	27,72	%
— acidi umici greggi	5,13	%
— anidride fosforica totale	0,62	%
— ossido di potassio totale	0,81	%
— reazione in pH = 7,12		
Rapporti:		
acidi umici	100	— 7,3
sostanza organica		
azoto totale	100	— 1,9
sostanza organica		
carbonio		— 20,5
azoto		

quali il grigliaggio e la triturazione, per lo più preceduti da separazione meccanica (non più manuale) di alcuni elementi (carta, plastica, vetro), e dei materiali ferrosi con elettrocalamite. Successivamente, il materiale così ottenuto, di natura prevalentemente organica, viene trasformato in «compost» ricorrendo a perfezionamenti vari che accelerano il processo fermentativo e umificante, in condizioni anche igienicamente migliori. Il «compost», per il suo contenuto di elementi fertilizzanti (azoto, fosforo, potassio) e per il suo potere «emendante» per taluni tipi di terreno, trova utile impiego in agricoltura (tab. XVII).

Metodi più moderni di trattamento dei rifiuti solidi, ma ancora in fase di sviluppo, sono quello tedesco denominato «di decomposizione aerobica» e quello di «imballaggio ad alta densità» sperimentato negli U.S.A. e in Giappone.

Di recente un gruppo di lavoro dell'OMS (1972) ha suggerito come particolarmente vantaggioso in numerose circostanze, il noto «scarico controllato sul terreno», purché fatto in ben precise condizioni di scelta dell'area e di esercizio. I rifiuti da ammettere in tali discariche sarebbero i seguenti: 1) rifiuti domestici e altri rifiuti simili provenienti da industrie commerciali; 2) scorie e ceneri di forni; 3) detriti provenienti da lavorazioni di minerali; 4) scorie di acciaio e di ferro; 5) materiali da costruzione e provenienti da demolizioni; 6) vecchi pneumatici; 7) fango proveniente da impianti di depurazione e rifiuti provenienti da processi industriali; 8) fango disidratato; 9) rifiuti agricoli.

Secondo detta commissione, in una discarica controllata si possono accettare anche taluni rifiuti industriali di natura tossica, purché la quantità immessa sia una piccola frazione rispetto allo scarico totale e le caratteristiche idrogeologiche locali siano favorevoli. Per spargere e compattare i rifiuti si usa un bulldozer, mentre una ruspa è necessaria per scavare e stendere il terreno di copertura. Esaurita l'area a disposizione si possono fare altri scarichi sovrapposti al primo strato.

Regolamentazione per lo scarico dei materiali solidi di rifiuto. Il T.U. delle leggi sanitarie del 1934 fa obbligo ad ogni comune di compilare un proprio regolamento locale di igiene che, ispirandosi ad apposite «istruzioni generali» ministeriali, contenga le disposizioni che le particolari condizioni climatiche, idrogeologiche, topografiche, economiche e sociali del luogo specificamente richiedono. Il regolamento comunale detta le norme relative all'igiene del suolo e dell'abitato e in particolare per la raccolta e lo smaltimento igienico dei rifiuti domestici urbani e rurali. L'ufficiale sanitario è tenuto a predisporre e a controllarne la corretta applicazione.

La legge n. 319 del 10/5/1976 per la tutela delle acque dall'inquinamento ha delle «norme integrative» (suppl. Gazz. Uff. n. 43 del 21/2/1977) che recano importanti precisazioni anche relative allo smaltimento dei fanghi residui dai cicli di lavorazione e dai processi di depurazione fognaria.

Un interessante schema di regolamento per lo smaltimento sul terreno dei rifiuti solidi è stato approntato nel 1972 dall'Ufficio regionale per l'Europa dell'OMS.

Per quanto concerne le industrie insalubri, gli art. 216 e 217 del T.U., leggi sanitarie del 1934, distinguono due classi: la prima comprende le industrie a più alto rischio che debbono essere isolate nelle campagne e tenute lontane dalle abitazioni; la seconda comprende le industrie che esigono speciali cautele per l'incolumità del vicinato.

Il D.P.R. del 19/3/1956 n. 303, pur avendo come precipuo obiettivo la tutela della salute del lavoratore, prevede che l'Ispettorato del lavoro collabori con le autorità sanitarie per impedire che l'esercizio delle aziende industriali sia causa di danno al vicinato.

La necessità di una revisione e di un aggiornamento di tutta questa legislazione appare evidente e già ne abbiamo fatto cenno a proposito dell'episodio di Seveso.

V. anche: SPAZZATURE; SUOLO; URBANA IGIENE.

Bibliografia

- De Biasi R., *Igiene*, 1973, DEMI, Roma.
 De Fraja Frangipane E., *Ingegneria ambientale*, 1974, 1, 65.
 De Fraja Frangipane E., Bozzini G., *Ingegneria ambientale*, 1976, 1, 35.
 Mazzetti G., *Ig. Mod.*, 1974, 6, 697.
 Romano E., *Ingegneria ambientale*, 1976, 1, 61.
 Saint-Ruf G., in Berlin A., Buretta A., Van der Venne M. eds., *Proceedings of the Experts Meeting on the Problems Raised by TCDD Pollution*, Milan, 30 Sept. 1976.
 Ton That Tung, *Médecine*, 1977.

DANIELE PARVIS

INQUINAMENTO DELLE ACQUE

SOMMARIO

Importanza igienica ed ecologica dell'inquinamento delle acque (col. 2022). - Fattori biologici e chimici di contaminazione delle acque fluviali e lacustri (col. 2023). - Fattori di contaminazione delle acque di mare (col. 2027). - Legislazione per la protezione delle acque dagli inquinamenti (col. 2032).

Importanza igienica ed ecologica dell'inquinamento delle acque

Lo smaltimento delle acque usate e l'approvvigionamento idrico costituiscono due problemi igienici che in tempi recenti hanno assunto, soprattutto nelle nazioni più sviluppate, aspetti talora addirittura assillanti. Si tratta di fatti tra loro intimamente connessi e che trovano alla base d'origine il continuo aumento numerico delle popolazioni, specialmente urbane, lo sviluppo delle industrie, le maggiori richieste dei servizi pubblici, l'evoluzione delle abitudini igieniche di vita, le modificate tecniche agrarie.

Purtroppo le fonti tradizionali di approvvigionamento idrico stanno divenendo insufficienti; sempre più numerosi sono i corsi d'acqua superficiale non più utilizzabili

a tale scopo e talora già si riscontrano pericolosi i chimici anche delle falde telluriche profonde ad opera di scarichi industriali incontrollati.

Ma l'acqua non è solo elemento primo per le esigenze fisiologiche e igieniche umane e animali; essa è anche indispensabile per ogni attività agricola e industriale, fonte di reddito per le sue risorse ittiche, per attività turistiche, balneari, ricreative, etc. L'importanza socio-economica delle acque è troppo rilevante e multiforme per poter essere oggetto di valutazione; è impossibile calcolare il danno ecologico che consegue al loro deterioramento a seguito di inopportuni interventi dell'uomo. È necessario sensibilizzare sempre più il grande pubblico al concetto che l'acqua è un elemento fondamentale per la vita umana e per gli equilibri biologici, che non può e non deve essere alterato, danneggiato o sperperato in quanto le risorse idriche di cui disponiamo non sono illimitate e costano denaro.

Qui riassumeremo dapprima qualche dato sulle principali cause di inquinamento delle acque fluviali e lacustri e rispettivamente marine, e sulle conseguenze che tali contaminazioni possono provocare; riferiremo poi sulla recente legislazione italiana emanata a difesa delle acque.

Fattori biologici e chimici di contaminazione delle acque fluviali e lacustri

Numerosi sono gli *agenti patogeni* che, eliminati da malati o da portatori, possono pervenire nei liquami fognari; ma anche le acque di scarico di ospedali, lavanderie, macelli, industrie alimentari, concerie, etc., possono costituire pericolosi veicoli di germi d'infezione.

Nel nostro paese sono soprattutto gli enterobatteri patogeni (salmonelle, shigelle, colonbatteri enteritogeni, etc.) che sostengono casi sporadici o epidemici di infezioni idriche; ma la loro trasmissione, oltre che per uso diretto di acque contaminate, può aversi anche per mezzo di alimenti venuti a contatto con esse, come verdure, frutta, mitili, latte, etc.

Alcuni AA. hanno cercato di valutare il numero di salmonelle che possono essere presenti nei liquami fognari; esso varia evidentemente nei vari paesi in rapporto alle condizioni epidemiologiche locali. Paoletti, a Napoli (1966), ha trovato fino a 40.000 salmonelle per litro di liquame, il che rappresenta il valore più alto citato in letteratura.

Altri microrganismi patogeni reperibili nelle acque usate sono: stafilococchi coagulasi-positivi, streptococchi fecali, *Pseudomonas aeruginosa*, micobatteri tubercolari o « atipici », come pure: clostridi anaerobi, spore del carbonchio, leptospire e miceti patogeni, cisti di amebe dissenteriche, di lamblia intestinale, etc.

Oltre che per via orale, alcune infezioni potrebbero verificarsi per via cutanea o mucosa in occasione di balneazione: piodermiti, micosi cutanee, talune congiuntiviti, infezioni da *Mycobacterium ulcerans*, *balnei*, etc., forse anche talune vaginiti da *Trichomonas*, etc.

Presenti nei liquami possono essere anche uova di metazoi parassiti (tenie, ascaridi, tricocefali, ossiuri, anchilostomi, etc.).

In tempi recenti l'attenzione dei ricercatori si è poi particolarmente polarizzata sulla possibilità della veicolazione idrica di ultravirus in particolare: poliovirus, virus coxsackie, echovirus, reovirus e virus A dell'epatite epidemica. Infatti è stata accertata, almeno per alcuni, la loro frequente presenza negli scarichi fognari (invero oggi in Italia si ritrovano soprattutto i virus polio attenuati, eliminati dai soggetti vaccinati col metodo Sabin; Bendinelli e Ruschi, 1967); ma si è anche constatato che

i comuni trattamenti chimici delle acque a scopo potabilizzante non sempre sono sufficienti a neutralizzare o ad eliminare tutti i virus patogeni.

Gli agenti di malattia sopraelencati rappresentano un indubbio pericolo sanitario, per quanto i rapporti epidemiologici non siano sempre agevolmente dimostrabili. È risaputo, d'altra parte, come una serie di fattori fisici, chimici o biologici, concorrano attivamente a realizzare nei corsi d'acqua un'autodepurazione d'importanza igienica fondamentale.

Si tratta, in primo luogo, di fenomeni di assorbimento, dispersione, diluizione, sedimentazione, come pure dell'azione battericida della radiazione solare e dell'influenza della temperatura e del pH delle acque, in genere poco favorevoli alla moltiplicazione dei germi patogeni. Anche fattori chimici vari vi prendono parte (povertà nutritiva del mezzo, ossigeno disciolto, etc.); ma larga parte hanno altresì fattori biologici quali: concorrenza vitale dei germi saprofiti, fagocitosi protozoaria, azione di animali acquatici microfagi (vermi « limivori », etc.); forse anche attività batteriofagica o di principi antibiotici provenienti da schizomiceti, muffe o alghe, etc. Di recente è stato anche descritto un vibrione (*Bdellovibrio bacteriovorus*) che può fissarsi a batteri di specie diverse, vi penetra e li distrugge: secondo Guélin, Lépine *et al.* (1967) esso coopererebbe attivamente all'autodepurazione delle acque dolci.

Purtroppo, quando la contaminazione idrica da parte dei liquami fognari oltrepassa determinati limiti, i processi autodepurativi rallentano, scompare l'ossigeno disciolto, si verificano fermentazioni anaerobiche con produzione di gas maleodoranti (H_2S , CH_4 , NH_3 , etc.) cosicché al pericolo infettivo si aggiungono i noti inconvenienti di carattere putrefattivo.

Tra i *fattori chimici di contaminazione* delle acque sono da considerare, in primo luogo, le sostanze organiche putrescibili e i solidi sedimentabili propri non solo delle acque di rifiuto domestiche ma anche di numerose attività artigianali o industriali. Queste ultime, in genere, sono caratterizzate da un contenuto più elevato di materiali in sospensione, di oli, grassi, schiuma, e dalla presenza di sostanze estranee le più svariate e talora tossiche (acidi o basi, sali di metalli pesanti, cromo esavalente, fenoli, cianuri, aniline, solventi organici, etc.). In seguito a ciò talune acque superficiali non sono più suscettibili di utilizzazione potabile o presentano difficoltà alla loro potabilizzazione non facili a superare sul piano tecnico-economico. Gli scarichi di sostanze chimiche più comuni e dannose sono rappresentati dai rifiuti liquidi delle industrie alimentari, della carta, della concia delle pelli, della cromatura dei metalli, delle raffinerie di petrolio.

Una nuova fonte di pericolo è costituita dall'attuale largo uso in agricoltura di erbicidi e di « pesticidi ». Gli insetticidi clorurati quali il DDT, la *dieldrina*, il *lindano*, l'*epaetolo*, etc., sono biodegradati molto lentamente e alcuni di essi danno luogo a prodotti secondari ancora più tossici. Il risultato è che tali tossici si accumulano nell'ambiente e soprattutto nella cosiddetta « catena alimentare »; si ritrovano nel suolo, nel plancton, nel tessuto adiposo degli animali, dei pesci e degli uccelli. Secondo Brisou (1968) sono state repertate fino a 220 ppm di DDT in delfini e cefali. Ostriche che vivono in acque contaminate sono capaci di trattenere fino a 70.000 volte la concentrazione presente nell'acqua.

I composti organofosforici (tipo *parathion*, *malathion*, etc.) sono più facilmente degradabili degli organoclorurati; tuttavia essi comportano un maggiore rischio di tossicità acuta e subacuta. In Italia interessanti studi sulle intossicazioni da composti organofosforici e sugli

effetti a lungo termine degli insetticidi sono stati condotti da Paccagnella e coll. (1963 - 1967).

Un'altra causa di i. agricolo è rappresentata dai prodotti fertilizzanti fosfati, nitrati, etc., che, trasportati dalle acque meteoriche, possono cooperare alla *eutrofizzazione* cioè ad un abnorme sviluppo delle alghe. La decomposizione di queste dà luogo ad una forte richiesta di ossigeno che, specialmente nel caso di corpi idrici con modeste capacità di riossigenazione, può ridurre il potere di autodepurazione e renderli inadatti alla vita animale. Lo stato di sofferenza della fauna ittica si rileva dalla scomparsa di alcune specie e costituisce il primo segno della degradazione del lago a palude. Al fenomeno dell'eutrofizzazione possono contribuire le acque fognarie urbane ricche di sostanze azotate e fosforate, come pure i fosfati presenti nei moderni detergenti del commercio. I gravi fenomeni di eutrofizzazione verificatisi negli U.S.A. nel lago di Erie e in Svizzera nel lago di Zurigo, sono un monito che invita a salvaguardare in tempo i nostri laghi. Anche noi abbiamo avuto occasione di lamentare in alcuni laghi (ad es. nel lago di Massaciucoli) morie di pesci causate appunto da carenza di ossigeno disciolto nelle acque, per putrefazione della vegetazione lacustre (Lapucci e coll., 1964), ma talora anche per sostanze tossiche prodotte da abnorme sviluppo di taluni fitoflagellati (*Prymnesium parvum*) (Simoni, 1972; Bisbini, 1977).

Invero, tra i nuovi fattori chimici d'i. delle acque vanno considerati anche i detergenti sintetici. Questi prodotti dotati di agenti tensioattivi per lo più anionici, hanno avuto un'eccezionale utilizzazione sia nella pratica domestica che in quella industriale; essi possono dar luogo ad inconvenienti di natura estetica per la formazione di schiume abbondanti e persistenti sugli specchi d'acqua, ma possono anche infiltrarsi nelle falde idriche e così inquinare pozzi e sorgenti. Non sembra che nelle concentrazioni pratiche i detergenti sintetici possano dare fenomeni d'intossicazione per l'uomo (alcuni AA., però, quali Borneff [1963] hanno prospettato il pericolo che essi possano facilitare la soluzione e quindi l'assorbimento da parte dell'organismo di altre sostanze tossiche o cancerogene), ma certamente possono determinare inconvenienti di natura tecnologica interferendo nel funzionamento degli impianti biologici di trattamento dei liquami fognari, sia per la loro azione tensioattiva che rallenta i processi di sedimentazione, sia per l'azione antimicrobica diretta che alcuni di essi posseggono (detergenti cationici).

L'avvento dell'era nucleare ha messo in scena anche i contaminanti radioattivi; ma le precauzioni attuate a questo proposito ci danno sufficiente tranquillità, sempreché i fenomeni contaminanti non acquistino maggior rilevanza a causa di impieghi bellici o di azioni di sabotaggio.

Da quanto finora è stato esposto appare evidente come gli i. da scarichi urbani e industriali, oltre a determinare nei corsi d'acqua recipienti danni in senso ecologico, ne degradino anche la qualità ai fini delle loro ulteriori utilizzazioni.

Numerosi studiosi hanno cercato di fornire degli indici e di stabilire dei valori limite per gli i. delle acque di superficie a seconda del possibile successivo impiego dell'acqua stessa, se cioè a scopo potabile, a scopi industriali, agricoli, per la pesca, la balneazione o sport acquatici, per navigazione, etc.

Nelle tabb. XVIII, XIX, XX e XXI sono riportati alcuni esempi dai quali risulta, fra l'altro, come non pochi valori, reperiti in studi e sperimentazioni in ogni parte

TAB. XVIII. LIMITI DI INQUINAMENTO PER ACQUE SUPERFICIALI DA POTABILIZZARE (ASSOCIATION INTERNATIONALE DISTRIBUTION D'EAU)

(Riportato da Mendia, 1969)

Caratteristiche	Limiti di inquinamento
Caratteri fisici:	
<i>temperatura</i>	al massimo 3 °C al disopra della temperatura naturale del fiume in magra, senza superare mai i 25 °C (questa regola non è applicabile se la temperatura è inferiore ai 10°C)
<i>sapore e odore</i>	né sapore, né odore sgradevoli
<i>sostanze in sospensione</i>	non devono essere aumentate di oltre il 20%
Caratteri chimici:	
<i>pH</i>	da 6,5 a 8,7
<i>BOD₅(*)</i>	non oltre i 5 mg/l
<i>ossigeno disciolto</i>	non meno del 70% della saturazione
<i>ammoniaca libera, in N</i>	non oltre lo 0,5 mg/l
<i>cloruri, in Cl</i>	non oltre i 200 mg/l
<i>fenoli</i>	non oltre lo 0,01 mg/l
<i>oli e grassi</i>	non oltre lo 0,1 mg/l
Sostanze tossiche:	
<i>piombo (come Pb)</i>	non oltre lo 0,1 mg/l
<i>selenio (come Se)</i>	non oltre lo 0,05 mg/l
<i>arsenico (come As)</i>	non oltre lo 0,2 mg/l
<i>cromati (come Cr)</i>	non oltre lo 0,05 mg/l
<i>cianuri (come CN)</i>	non oltre lo 0,01 mg/l

(*) BOD₅ = Biochemical Oxygen Demand a 5 giorni.

TAB. XIX. INDICAZIONI DI CRITERI DI QUALITÀ PER ACQUE DESTINATE AL BESTIAME

(secondo P. H. McGauhey)

Fattori di qualità	Soglia concentrazione (*)	Limite concentrazione (**)
Solidi disciolti totali, mg/l	2500	5000
Cadmio, mg/l	5	
Calcio, mg/l	500	1000
Magnesio, mg/l	250	500 (***)
Sodio, mg/l	1000	2000 (***)
Arsenico, mg/l	1	
Bicarbonati, mg/l	500	500
Cloruri, mg/l	1500	3000
Fluoruri, mg/l	1	6
Nitrati, mg/l	200	400
Nitriti, mg/l	nessuno	nessuno
Solfati, mg/l	500	1000 (***)
pH	6,0 - 8,5	5,6 - 9,0

(*) Concentrazioni alle quali animali sensibili (pollame, etc.) possono mostrare leggeri effetti per l'uso prolungato di queste acque.

(**) Animali lattanti o in gestazione possono mostrare reazioni sfavorevoli.

(***) Il composto totale di magnesio e solfato di sodio non deve superare il 50% dei solidi disciolti totali.

INQUINAMENTO DELL'AMBIENTE

del mondo, siano ancora oggi da considerare incerti o arbitrari. Più avanti riferiremo i valori previsti dalla recente legislazione italiana in argomento.

Fattori di contaminazione delle acque di mare

Le cause di i. delle acque marine sono essenzialmente quelle stesse che abbiamo segnalato per le acque dolci di superficie, ■ cioè collegate agli scarichi civili e industriali, diretti o mediati tramite fiumi o canali; ma vi si aggiunge, ■ per lo meno può acquistare particolare importanza, anche la contaminazione da idrocarburi connessa col traffico delle navi petroliere.

Il problema dell'i. marino assume però aspetti del tutto particolari, e tali da giustificare una trattazione a parte, a causa delle differenti caratteristiche dell'acqua di mare, dei rapporti volumetrici dei corpi idrici interessati, di fattori meteorologici ■ geotalassologici (moto ondoso, maree, correnti, fondali marini, etc.), e ancora, per le differenti utilizzazioni di cui il mare è oggetto (sfruttamento ittico, attività portuali, turistiche, balneari, etc.).

Ora, per quanto si riferisce alla contaminazione microbica, mentre non vi è dubbio sul grave rischio infettivo rappresentato per l'uomo dalle acque dolci contaminate, non altrettanto vale per il mare, nel quale i fenomeni di dispersione e di autodepurazione sono di regola più intensi.

La salinità marina (3,3 - 3,8% espressa in NaCl) non partecipa che debolmente all'autodepurazione; essa, al più, svolge un ruolo selettivo a vantaggio di alcune specie microbiche dette *aloofile* (ricordiamo fra quelle patogene: *klebsielle*, *stafilococchi*, *streptococchi fecali*, taluni *vibroni* e *clostridi*, numerose specie di *candide* e di *Trichophyton*). Anche nell'acqua di mare la vita dei germi patogeni può però svolgersi solo in funzione del contenuto di materie organiche e queste raramente superano i 10 mg/l, salvo nei litorali molto contaminati. La distruzione

TAB. XX. CRITERI DI CLASSIFICAZIONE PER ACQUE D'IRRIGAZIONE
(Water Resources of California, 1951)

Classificazione dell'acqua per irrigazione	Sodio (percentuale della somma di Na + K + Mg + Ca presenti)	Solidi totali ppm	Boro ppm	Cloruri ppm	Solfati ppm
Classe I, da eccellente a buona; idonea per la maggior parte delle piante nel maggior numero di condizioni	0-60	0-700	0-0,5	0-177	0-960
Classe II, da buona a dannosa; nociva ad alcune piante in certe condizioni di suolo, clima e lavorazione	60-75	700-2100	0,5-2	177-355	960-1920
Classe III, da dannosa a non soddisfacente; non idonea nel maggior numero di condizioni	> 75	> 2100	> 2	> 355	> 1920

TAB. XXI. INDICAZIONI DI CRITERI DI QUALITÀ PER ACQUE DESTINATE ALLA BALNEAZIONE, SPORT ACQUATICI, RICREAZIONE

(secondo P. H. McGauhey)

Caratteristica	Uso dell'acqua			
	Balneazione		Sport	Ricreazione
	soglia apprezzabile	valore limite	soglia apprezzabile	valore limite
Coliformi MPN/100 ml ⁽¹⁾	1000 (*)	(**)		
Solidi visibili da liquami	nessuno	nessuno	nessuno	nessuno
ABS (detergenti) mg/l ⁽²⁾	1 (*)	2	1 (*)	5
Solidi sospesi mg/l	20 (*)	100	20 (*)	100
Oli galleggianti e grassi mg/l	0	5	0	10
Oli emulsionati e grassi mg/l	10 (*)	20	20 (*)	50
Torbidità (unità scala silice)	10 (*)	50	20 (*)	(***)
Colore (unità scala cobalto)	15 (*)	100	15 (*)	100
pH	6,5-9	6-10	6,5-9	6-10
Temperatura massima °C	30	50	30	50
Trasparenza (piastra di Secchi)			20 (*)	(***)

(1) MPN - Most Probable Number.

(2) ABS - Alchilbenzensolfonati (tensioattivi anionici).

(*) Tale valore non deve essere superato in tre campioni consecutivi o nel 20% di una serie di 20 campioni consecutivi.

(**) Non si può specificare una concentrazione limite sulla base di una relazione epidemica a meno che non sia evidente un i. focale.

(***) Nessuna concentrazione corrispondente a quella delle acque superficiali ne impedirebbe l'uso.

Nota - La soglia apprezzabile rappresenta quel livello che la gente nota e che forse recrimina. Il valore limite rappresenta quel livello a cui l'uso ricreativo è proibito o seriamente compromesso.

batterica avverrebbe quindi, in primo luogo, per carenza nutritiva.

Invece, oggetto tuttora di discussione è l'esistenza nell'acqua marina di un principio battericida di tipo antibiotico, che alcuni ritengono legato al *plancton* in quanto il fenomeno è più evidente ove il *bios* idrico è maggiore; esso verrebbe distrutto dall'ebollizione e dalla clorazione, sarebbe filtrabile per candela, ma non è identificabile con il batteriofago.

Anche microrganismi predatori del *zooplancton*, sia che vivano sui fondi melmosi (*bentonici*) sia nelle acque libere (*pelagici*), come pure pesci, molluschi, celenterati, svolgono una rilevante azione depuratrice. Taluni mitili sono in grado di «filtrare» da 20 a 100 l di acqua nelle 24 h per elemento; essi trattengono batteri di cui si nutrono, ma ne conservano nel loro interno un gran numero allo stato vivente (si ritiene che possano realizzare una concentrazione microbica da 30 a 50 volte rispetto a quella dell'acqua in cui sono immersi, e ciò già in 1-2 h).

Non si può escludere che alcune specie microbiche pervenute nel mare possano adattarsi, sopravvivere e modificarsi passando a stadi filtrabili (*stadio L*) o a forme anormali (*sferoplasti*) e che divengano per questo fatto difficili a identificarsi (Brisou, 1968).

Certo è che, anche se la sopravvivenza di germi e virus patogeni nell'acqua di mare è di breve durata e la loro diretta dimostrazione sia riuscita solo raramente e in

TAB. XXII. TEMPI DI SOPRAVVIVENZA IN ACQUA DI MARE DI ALCUNE SPECIE BATTERICHE

<i>Salmonella typhi</i>	fino a 9-34 giorni
<i>Salmonella paratyphi B</i>	fino a 35 giorni
<i>Vibrio cholerae</i>	fino a 10-13 giorni
<i>Escherichia coli</i>	fino a 200 giorni
<i>Streptococcus faecalis</i>	fino a 41-49 giorni

condizioni di inquinamento massivo, pure la possibilità d'infezione per l'uomo non è da sottovalutare. Ripetutamente è stata segnalata, in quanti frequentano le spiagge, la relativa frequenza di affezioni rinofaringee, otitiche, congiuntivali, cutanee, come pure gastrointestinali; numerose osservazioni epidemiologiche provano poi che il consumo di mitili crudi può essere all'origine di infezioni tifo-paratifiche, di sindromi dissenteriche, di enterovirosi, di epatiti da virus A.

Tempi di sopravvivenza in acqua di mare riscontrati per alcune specie batteriche a habitat intestinale sono riportati nella tab. XXII; ma risultati differenti sono stati ottenuti in condizioni diverse di esperimento (Orlob, 1956; Greenberg, 1956; Van Dijk, 1973).

Nella fig. 9, tratta da Ruschi e Bendinelli (1966), è tracciato l'andamento dell'inattivazione in acqua di mare a 18-20 °C, di virus poliomielitici 1-3, di virus Cocksackie B1 e di Echovirus 5.

Numerosi sono stati gli studi compiuti per stabilire indici atti a valutare il livello igienico per le acque marine di balneazione. Tutte le legislazioni che si sono proposte di dare una disciplina al problema si sono essenzialmente polarizzate, in campo microbiologico, sulla determinazione di germi indici di i. fecale e in particolare sulla colimetria. Se si osservano però i valori proposti a questo riguardo nei vari paesi, si notano fortissime differenze e appare evidente come i limiti colimetrici suggeriti non siano basati su elementi sicuri. Dati epidemiologici interessanti a questo proposito sono quelli riferiti dalla commissione inglese istituita dal Public Health Service, che nel periodo 1953-59 controllò oltre 40 spiagge. Nel corso dell'indagine furono determinate in parallelo nell'acqua di mare la colimetria e la presenza di salmonelle; vennero isolati complessivamente 569 stipiti di salmonelle (in

prevalenza *Salmonella paratyphi B* e *Salmonella typhimurium*). I reperti positivi furono:

del 13% nei campioni con titolo di *E. coli* < 1000/100 ml
del 29% nei campioni con titolo di *E. coli* da 1000 a 10.000/100 ml
del 40% nei campioni con titolo di *E. coli* > 10.000/100 ml

Solo in 14 casi fu possibile stabilire un rapporto epidemiologico fra presenza di salmonelle e balneazione dei soggetti infettatisi.

In Italia, nel 1971, il Ministero della Sanità ha diramato una circolare in cui erano indicati i criteri tecnici per la valutazione delle acque da adibire a balneazione, ed ha precisato che esse non devono presentare un colitolo superiore a 100 colonbatteri fecali/100 ml.

Disponendo oggi di mezzi tecnici molto più efficaci che nel passato per l'isolamento delle salmonelle, vi sono AA. (Grunnet e coll., 1969; Parvis e coll., 1974; Reali, 1974) che hanno prospettato la possibilità di adottare, come standard igienico, la presenza o meno di salmonelle nell'acqua di mare anziché ricorrere al criterio indiretto della colimetria; o, per lo meno, di affiancare le due ricerche.

Per quanto si riferisce ai fattori fisici e chimici di contaminazione delle acque di mare ricordiamo, in primo luogo, il danno estetico che può derivare a spiagge di alto valore turistico dalla macchia di intorbidamento visibile nel punto di sbocco di scarichi fognari, cui possono aggiungersi colorazioni anomale, odori putrefattivi, accumuli di detriti di carta, plastica, gomma, etc. Gravi inconvenienti possono aversi per immissione in mare di inquinanti chimici industriali. L'episodio più noto è quello verificatosi nel 1950 tra pescatori del golfo di Minamata in Giappone, in cui 151 persone furono colpite da intossicazione mercuriale e 56 morirono (v. anche: MERCURI). Il fatto portò alla scoperta di un'elevata concentrazione di mercurio nelle alghe, nei crostacei e nei pesci di cui si alimentavano i pescatori della baia; la sorgente dell'i. fu identificata negli scarichi di una fabbrica. La possibilità di concentrarsi del mercurio e di altri eventuali tossici, attraverso la catena alimentare degli organismi acquatici, è schematizzata nella fig. 10.

Altri noti episodi di contaminazione marina da sostanze chimiche industriali sono quello dei «fanghi rossi» di Scarlino contenenti biossido di titanio, e quello del carico di piombo tetraetile affondato nel canale di Otranto con la nave jugoslava «Cavtat», fortunatamente recuperato.

Ma l'i. chimico forse più peculiare per le acque di mare è dato dagli idrocarburi che sempre più massivamente pervengono sulle spiagge nel corso delle operazioni di scarico delle petroliere o per l'incongrua eliminazione delle acque di lavaggio delle navi-cisterna o coi rifiuti di talune industrie, quando infine non si tratti di incidenti marittimi come quello occorso alla petroliera «Torrey Canyon», seguito poi da numerosi altri e, più di recente (1977), da quello della piattaforma «Bravo» nel Mare del Nord, nel corso di perforazioni petrolifere sottomarine.

L'incidente più grave è però quello occorso alla petroliera «Amoco Cadiz», che nel marzo 1978 disperso in mare 220.000 tonnellate di greggio, che determinarono gravissima compromissione delle coste bretoni.

Solo lentamente il petrolio viene decomposto in mare attraverso una serie di processi chimici, fisici e biologici (parte aerobici, parte anaerobici); trascinato sulle coste dalle correnti e dal moto ondoso, esso lascia dei depositi di aspetto catramoso che insudiciano la battigia e compromettono gravemente le possibilità balneari. Nota è anche la tossicità, diretta e indiretta, degli idrocarburi

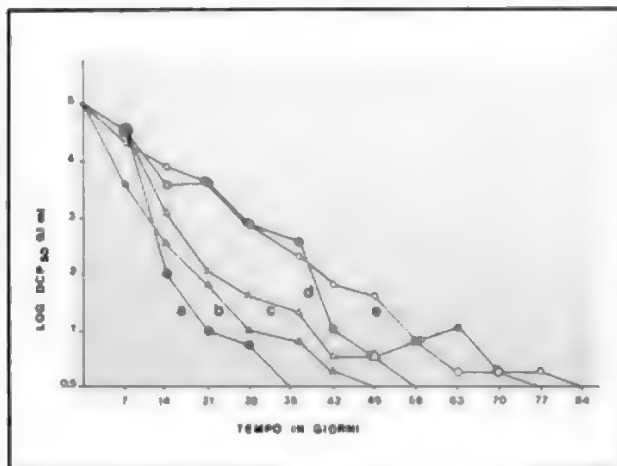


Fig. 9. Andamento dell'inattivazione in acqua di mare di cinque enterovirus: a) Echo 5; b) Polio 2; c) Cocksackie B1; d) Polio 3; e) Polio 1.

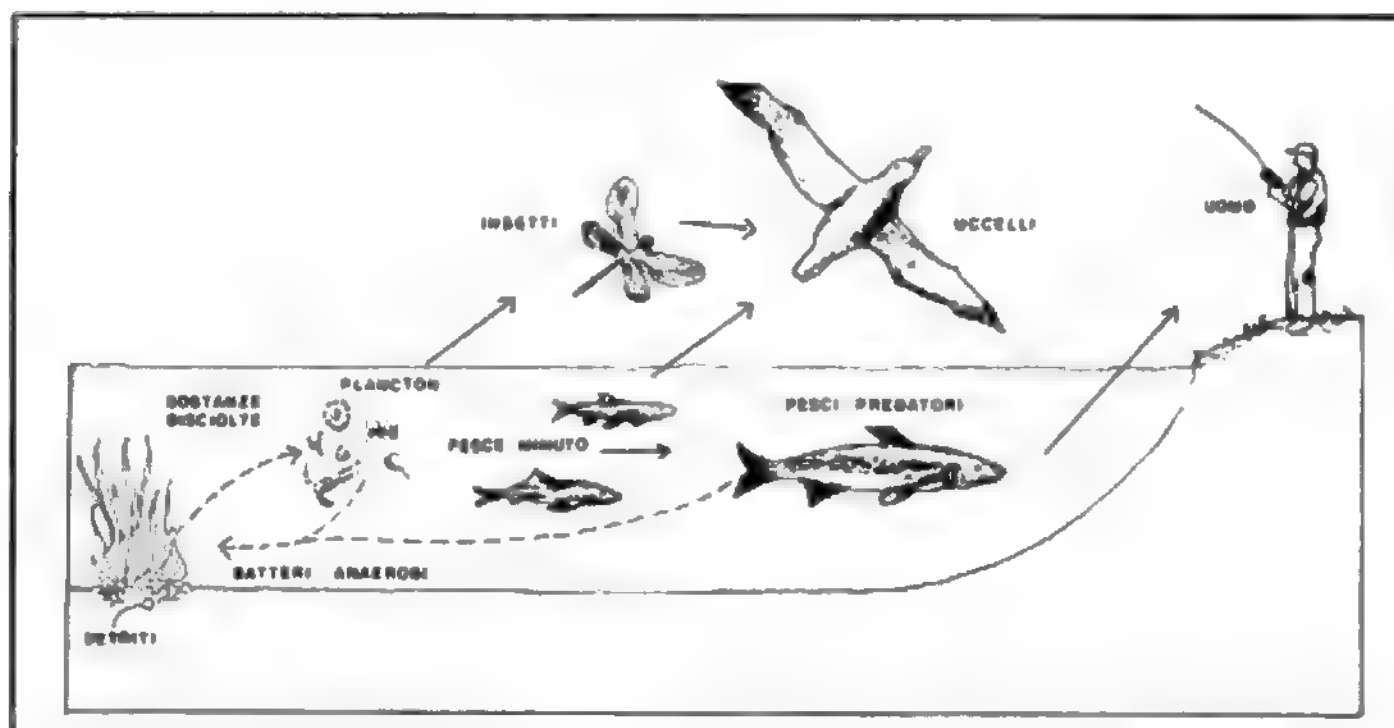


Fig. 10. Possibile meccanismo di concentrazione del mercurio attraverso la catena alimentare degli organismi acquatici. (Da *Le Scienze*, 1971, ridisegnata).

nei riguardi della fauna acquatica, mentre meno conosciuti sono i possibili danni che essi possono arrecare alla flora costiera. A questo proposito è interessante segnalare come da alcuni decenni sia stato notato nella vegetazione costiera tirrenica un progressivo decadimento, soprattutto della pineta litoranea toscana, spesso ridotta a nudi rami ischeletriti. Molteplici sono le cause prospettate per dare una spiegazione al fenomeno: possibile azione di inquinanti atmosferici industriali (SO_2 , Cl , ac. fluoridrico, etc.), gas di scappamento degli autoveicoli, inquinamento della falda freatica da scarichi tossici in grado di agire sulla vegetazione arborea a radici profonde. Importanza può avere anche la compromissione dell'«ambiente naturale» a causa di insediamenti edilizi, apertura di strade, eliminazione del sottobosco, appianamento di dune sabbiose per far posto a stabilimenti balneari, come pure l'erosione di talune spiagge verificatesi negli ultimi decenni ad opera di correnti marine e di mareggiate, con progressivo avvicinamento del mare alle zone alberate e con più intensa azione della salinità sulla vegetazione «una maggiore azione meccanica di «smerigliatura» operata dai granelli di sabbia.

Quanto esposto prospetta la complessità del problema, ma induce anche a pensare che negli ultimi anni si siano aggiunte nuove concause. In particolare vien fatto di chiedersi se nel fenomeno non possa avere una parte anche la contaminazione del mare da sostanze chimiche e soprattutto da detergenti di sintesi non biodegradabili. Questi, per le loro proprietà fisicochimiche, tendono a stratificarsi sulla superficie del mare «a formare sulla battigia, col frangersi delle onde, una schiuma persistente in cui si trovano elettivamente concentrati. Sotto l'azione del vento vengono aerosolizzati e si depositano sulle foglie e sui rami delle prime schiere di pini. La presenza di quantità analiticamente determinabili di detergenti anionici sulla vegetazione compromessa, prospetta l'ipotesi non solo di un'azione nociva diretta dei medesimi, ma forse anche che essi favoriscano la solubilizzazione e l'assorbimento di altre sostanze provenienti dal mare, quali idrocarburi, cloruri, boro, di cui è già nota l'azione lesiva sulle piante. Ulteriori indagini compiute irrorando giovani piante di pini con soluzioni di detergenti di sintesi diluite in acqua di mare, ne hanno dimostrato la lesività, mentre molto minore è risultata, in condizioni pratiche, l'azione del petrolio (Lapucci e coll., 1967, 1972).

Nell'ambito della lotta contro l'i. delle acque costiere del Mediterraneo, è in corso di realizzazione un progetto comune OMS/PNUE (*Joint WHO/UNEP Coordinated Pilot Project*

on Coastal Water Quality Control in the Mediterranean) cui collaborano 28 istituti di ricerca appartenenti a 10 paesi (Grecia, Israele, Italia [Istituto superiore di Sanità], Libano, Malta, Marocco, Monaco, Spagna, Turchia, Jugoslavia): tale progetto ha soprattutto il compito di mettere a punto i metodi per la valutazione della polluzione delle acque costiere e anche di raccomandare le soluzioni più idonee per mettere sotto controllo l'i. d'origine terrestre del Mediterraneo.

Legislazione per la protezione delle acque dagli inquinamenti

Il problema della difesa delle acque dagli scarichi civili e industriali non è nato ieri e, per quanto generiche e frammentarie, da tempo esistevano in Italia leggi in proposito.

Ma spesso si rimproverano le amministrazioni pubbliche «le autorità sanitarie per non aver saputo realizzare quelle opere «fatto rispettare quelle disposizioni che avrebbero potuto prevenire i gravi inconvenienti che si constatano attualmente nel nostro paese ove, anche fiumi tra i più celebrati per la loro bellezza, stanno trasformandosi in ripugnanti «fognature aperte».

Certo è che il boom demografico realizzatosi nell'ultimo dopoguerra e il rapido passaggio da un'economia prevalentemente rurale ad una di tipo industriale avanzato, spesso con l'impiego di sostanze altamente tossiche e scarsamente biodegradabili, ha anche proposto nuovi «più impellenti problemi igienici, fra cui l'adeguato smaltimento delle acque usate.

Ancora in un recente passato le acque fognarie trovavano larga utilizzazione a scopo fertilizzante nelle campagne, così che anche una città come Milano poteva eliminarle molto economicamente, se non igienicamente, ricorrendo al vecchio artificio delle «marcite»; città rivierasche potevano sfruttare il potere di autodepurazione dei fiumi o del mare; piccoli nuclei abitati ricorrevano a semplici fosse biologiche con dispersione per subirrigazione; in condizioni locali adatte si usava talora la «fertilizzazione».

Ma ora le cose sono profondamente cambiate, anche se lenta a modificarsi è la mentalità del pubblico, che spesso considera come un diritto acquisito lo scarico senza oneri delle acque usate; e oggi si devono di necessità adottare costosi impianti di depurazione artificiale (fanghi attivati, letti batterici percolatori, etc.) e talora anche trattamenti «terziari» di disinfezione o atti ad evitare gli inconvenienti di «eutrofizzazione».

Nel 1976, con la legge 10 maggio n. 319, «Norme per la tutela delle acque dall'inquinamento», sono state approvate importanti misure per la tutela delle acque dall'i. Tale legge ha come oggetto:

a) la disciplina degli scarichi di qualsiasi tipo, pubblici e privati, diretti e indiretti, in tutte le acque superficiali e sotterranee, interne e marine, nonché in fognature, sul suolo e nel sottosuolo;

b) la formulazione di criteri generali per l'utilizzazione e lo scarico delle acque in materia di insediamenti;

c) l'organizzazione dei pubblici servizi di acquedotti, fognature, e depurazione;

d) la redazione di un piano generale di risanamento delle acque, sulla base di piani regionali;

e) il rilevamento sistematico delle caratteristiche qualitative e quantitative dei corsi idrici.

In base alla nuova legge ogni scarico deve essere autorizzato dall'autorità competente e non deve superare determinati limiti di accettabilità (cfr. tabb. A, B e C allegate alla legge). Per ottenere l'autorizzazione occorre tener presente il corpo ricettore dello scarico; se lo scarico avviene in:

corsi d'acqua superficiali competente è la Provincia;
in pubbliche fognature competente è il Comune;
sul suolo e nel sottosuolo competente è il Comune;
nelle acque del mare competente è la Capitaneria di porto;
nel mare libero competente è il Comitato dei ministri.

La disciplina degli scarichi si diversifica notevolmente a seconda che l'insediamento sia di tipo produttivo (industrie) o civile (abitazioni, edifici di attività alberghiera, turistica, sportiva, scolastica, sanitaria, etc.) e a seconda che si tratti di scarichi già esistenti o di scarichi nuovi.

Gli scarichi di nuovi insediamenti produttivi, nel caso di recapito in corsi d'acqua superficiali, debbono essere conformi, sino dall'attivazione, ai limiti di accettabilità di cui alla tab. A, allegata alla legge. Nel caso di recapito in pubbliche fognature debbono, prima dell'entrata in funzione dell'impianto centralizzato di depurazione, essere conformi ai limiti di cui alla tab. C, allegata alla legge, e successivamente adeguarsi alle prescrizioni stabilite dai Comuni. Se tali scarichi hanno recapito nel suolo, anche adibito ad usi agricoli, o nel sottosuolo, debbono rispettare le norme igieniche stabilite dall'autorità sanitaria locale in attesa di una normativa generale.

Per gli insediamenti civili gli scarichi in pubbliche fognature sono ammessi purché siano osservati i regolamenti emanati dall'autorità locale che gestisce la pubblica fognatura. La disciplina degli scarichi civili che non recapitano in pubbliche fognature sarà definita dalle Regioni con i rispettivi piani di risanamento delle acque, in corso di elaborazione.

L'immissione diretta nelle acque del mare di rifiuti di qualsiasi specie resta subordinata all'autorizzazione del capo del compartimento marittimo. Quando lo scarico avviene in mare libero l'autorizzazione è concessa da un comitato dei ministri (dei Lavori pubblici, Marina mercantile, Sanità) e ciò in attesa dell'esecutività della convenzione di Londra del dicembre 1972, per una organica disciplina internazionale a salvaguardia delle acque del Mediterraneo.

Bibliografia

- Bendinelli M., Ruschi A., *Riv. Ital. Ig.*, 1967, 3-4.
Bisbini P. L., *Semin. Int. sull'eutrofizzazione delle coste dell'Emilia-Romagna (Bologna)*, 1977, 3, 33.
Borneff J., *Arch. Hyg. Bakteriolog.*, 1963, 147, 28.
Brisou J., *Bull. OMS*, 1968, 38, 79.
Greenberg A. E., *Public Health Rep.*, 1956, 71, 1.
Grunnet K. et al., *Appl. Microbiol.*, 1969, 18, 985.
Guélin A., Lépine P. et al., *Ann. Inst. Pasteur*, 1967, 113, 660.
Hueper W. C., *Proc. Conf. on Physiological Aspects of Water Quality, Washington*, 1960, 88, 181.
La lutte contre la pollution de l'eau, Aperçu de la Législation sanitaire comparée, 1967, OMS, Genève.
Lapucci P. L., *Ann. Accad. Ital. Sci. Forestali*, 1972, 21, 323.
Mendia L., *Ingegneria Sanit.*, 1969, 2, 93.
Mendia L., *Proteus*, 1971, 2, n. 4.
Nebbia G., *Proteus*, 1971, 2, n. 4.
Orlob G. T., *Public Health Rep.*, 1956, 71, 1246.
Paccagnella B. et al., *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1967, 18, 17.
Paoletti A., *Atti Convegno sullo smaltimento acque luride in località marine, Bologna, Ott. 1966*, Ind. Grafiche Delacti, Bologna.
Parvis D., *Riv. Ital. Ig.*, 1970, 30, 11.
Parvis D., *Riv. Ital. Ig.*, 1977, 37, 3.
Parvis D. et al., *Ig. Mod.*, 1974, 67, 807.
Reali D., *Riv. Ital. Ig.*, 1974, 3-4, 89.
Ruschi A., Bendinelli M., *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1966, 45, 525.
Standard Methods for the Examination of Water and Waste Water, 1971, 13 ed., Am. Public Health Ass., Washington.
Van Dijk P. et al., *Int. J. Environ. Stud.*, 1973, 5, 27.
Water Quality Bull., 1977, 2(1), 19.
WHO/UNEP Meet., *Seminar for the Implementation of the Project MED, VII, Rome, Apr. 1978*.

DANTELE PARVIS

INSETTI

f. *insectes*. - l. *insects*. - t. *Insekten*. - s. *insectos*.

SOMMARIO

Generalità (col. 2034). - Rapporti tra insetti e medicina (col. 2039). - Insetti utili (col. 2039). - Parassitismo da insetti (col. 2040). - Principali ordini di insetti comprendenti specie di interesse medico (col. 2040).

Generalità

Quella degli Insetti è una delle 9 classi del tipo Artropodi (v.); la più numerosa di tutto il regno animale. Comprende, infatti, un numero di forme superiore a quello di tutte le forme zoologiche riunite assieme; a tutt'oggi ne sono state descritte oltre 800.000 e si può calcolare (Silvestri) che a ca. 5 milioni ammontino quelle ancora sconosciute.

Gli i. sono artropodi di dimensioni variabili da poche frazioni di mm ad alcuni dm. I primi rappresentanti della classe comparvero nell'era paleozoica. Popolano attualmente tutte le regioni conosciute e vivono in tutti gli ambienti, ad eccezione di quello marino, nel quale poche forme si limitano alle porzioni semisommerse di scogliere o di litorali. Si nutrono a spese delle materie più disparate, viventi o no, di origine sia vegetale che animale. Quanto al grado di specificità dell'alimentazione, esistono tutte le gradazioni fra la polifagia intesa nel senso più vasto e la monofagia. La riproduzione avviene, per lo più, in seguito all'accoppiamento fra due sessi differenti, ma non è rara la partenogenesi; eccezionalmente si può avere la pedogenesi. Lo sviluppo si compie attraverso una serie più o meno numerosa di metamorfosi, prima di giungere alla forma adulta. La classificazione dei vari tipi di metamorfosi degli i. è un capitolo alquanto complesso e soggetto a varie interpretazioni. Secondo Grandi (1951) possiamo distinguere le seguenti categorie: 1) *ametabolia*; 2) *eterometabolia* (comprendente *paurometabolia* ed *emimetabolia*); 3) *prometabolia*; 4) *neometabolia*; 5) *olometabolia* (comprendente *olometabolia* propriamente detta, *ipermetabolia* e *criptometabolia*); 6) *catametabolia*. Dette categorie comprendono ogni gradazione, dalla mancanza completa di metamorfosi (*ametabolia*) fino al susseguirsi di un numero notevole di forme larvali e ninfali che precedono la forma adulta (*ipermetabolia*).

L'accrescimento corporeo si effettua solo in seguito alle mute, durante le quali l'individuo abbandona l'involucro chitinoso che non è in grado di accrescersi (v. ARTROPODI). La durata della vita è variabile, ma in genere limitata al giro di poche settimane o mesi; spesso la vita preimaginale richiede un tempo di gran lunga superiore a quella dell'i. perfetto, talvolta perfino di molti anni, come nella *Cicada septemdecim*; o, al contrario, può avere una durata di pochi giorni, come nella mosca domestica o nelle zanzare. Pochi i., allo stato adulto, possono vivere più di un giro di stagione; non mancano specie i cui adulti sopravvivono anche diversi anni (ad es., alcuni tenebrionidi).

La classificazione degli i. è tra le più difficili e complesse. I criteri seguiti dai sistematici sono molto vari, soggetti continuamente a revisioni e rimaneggiamenti, che il più delle volte vanno a scapito della chiarezza. Così, non vi è ancora un accordo definitivo sulla suddivisione in ordini, il cui numero varia a seconda dei differenti AA. La classificazione dei complessi tassonomici inferiori all'ordine (famiglie, generi, specie, etc.) non è meno complicata e, per conseguenza, incerta e soggetta

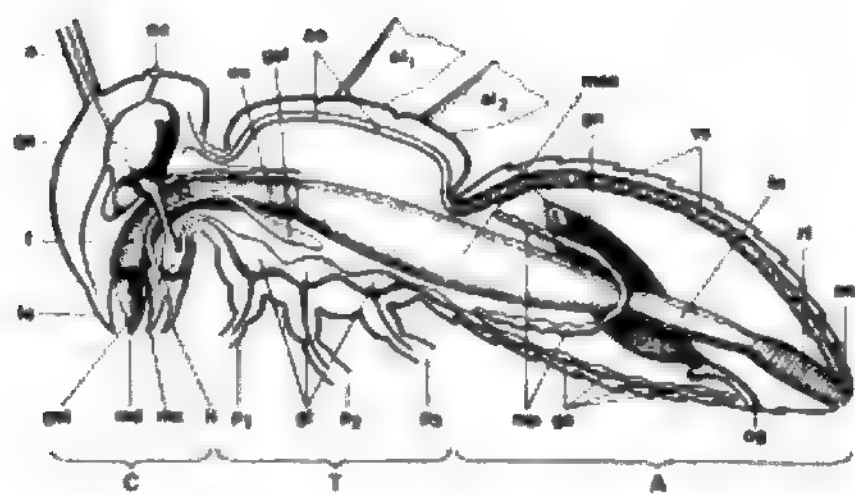


Fig. 1. Schema della morfologia di un i. C) Capo; a) antenna; oc) ocello; gs) ganglio nervoso sopraesofageo; f) faringe; ls) labbro superiore; md) mandibola; mx) mascelle; li) labbro inferiore; gss) ganglio nervoso sottoesofageo. T) Torace; al₁) e al₂) 1° e 2° paio di ali; es) esofago; ao) aorta toracica; gsh) ghiandole salivari; mes) mesointestino; gt) gangli nervosi toracici; p₁, p₂ e p₃) 1°, 2° e 3° paio di zampe. A) Addome; vs) vaso pulsante dorsale; gn) ghiandole genitali; mp) vasi malpighiani; in) intestino; rt) retto; an) ano; og) orificio genitale; ga) gangli nervosi addominali.

a cambiamenti derivanti spesso da punti di vista del tutto soggettivi, oltre che dalla difficoltà della materia e dalla mole dei gruppi; vi sono famiglie vastissime, comprendenti migliaia di specie, sul cui conto le attuali cognizioni sono ancora insufficienti perché si possa giungere ad una classificazione avente un certo carattere di stabilità. Per agevolare la classificazione, i sistematici ricorrono spesso alla creazione di complessi tassonomici di ordine superiore (sottordine, superfamiglia) o inferiore (sottofamiglia, tribù, supergenere, etc.) alla famiglia.

Gli i. si distinguono dagli altri artropodi per avere il corpo suddiviso in 3 regioni sempre distinte: testa, torace, addome (fig. 1). La testa è munita di appendici boccali variamente modificate (fig. 2), di antenne sempre in numero di un sol paio; il torace è costituito di 3 segmenti (pro-, meso-, metatorace), muniti, ciascuno di un paio di zampe (dove il termine *Esupodi*, con cui la classe viene anche designata); il meso- e il metatorace portano, ciascuno, un paio di ali, spesso ridotte o mancanti; l'addome è costituito tipicamente di 11 segmenti, per lo più variamente modificati o ridotti, gli ultimi dei quali contengono gli organi della riproduzione.

Il sistema nervoso centrale è costituito essenzialmente da 2 masse ganglionari cefaliche, sopraesofagea (o *cerebro*) e sottoesofagea, e da una doppia catena ventrale costi-

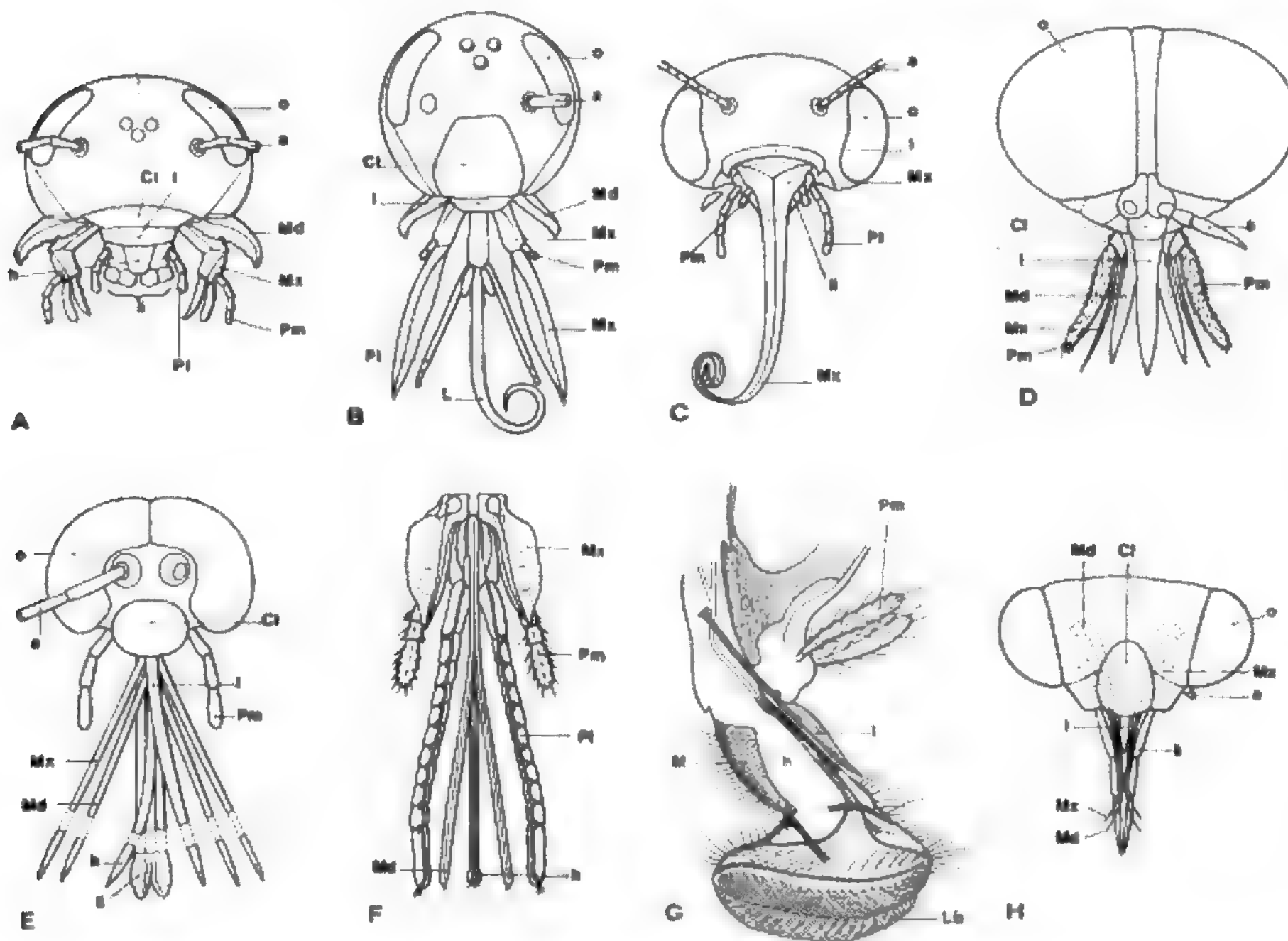


Fig. 2. Differenti tipi di apparato boccale negli i. A) Masticatore (Ortottero). B) Lambente (ape). C), D), E), F), G) e H) Succhiatore (farfalla, tafano, zanzara, pulce, mosca e cimice). a) Antenne; o) occhi; Mx) mascelle; Md) mandibole; Pl) palpi labiali; Pm) palpi mascellari; ls) labbro superiore; li) labbro inferiore; Cl) clipeo; h) ipofaringe; M) mentum; Lb) labelli; L) lingua.

tuita da 3 coppie di *gangli toracici* e da 11 coppie di *gangli addominali*, variamente ridotte in seguito a fusione reciproca; dai detti gangli hanno origine i *nervi periferici* (fig. 3, 1).

Il sistema respiratorio consta di un certo numero di coppie di aperture o *stigma*, da ognuna delle quali ha origine una *trachea*, le cui diramazioni costituiscono un complesso sistema che si distribuisce in tutti gli organi, giungendo direttamente alle cellule (fig. 3, 2).

Il tubo digerente si compone di 3 porzioni:

1) *intestino anteriore*, costituito a sua volta da *bocca*, *faringe* ed *esofago*; quest'ultimo può presentare 1 o 2 dilatazioni, denominate *ingluvie* e *ventriglio*;

2) *intestino medio* o *mesointestino*, separato dagli altri due tratti per mezzo delle valvole *cardiaca* (anteriore) e *pilorica* (posteriore), e munito di estroflessioni cecali assai variabili per forma e numero;

3) *intestino posteriore*, o *postintestino*, suddiviso in *ileo* (in cui sbocca il sistema escretore dei *vasi malpighiani*), *colon*, *retto* (fig. 3, 3).

Il sistema circolatorio è in parte vascolare e in parte lacunare. Il primo è costituito da un tubo che nel torace e nel capo prende il nome di *aorta*, mentre nell'addome è detto *vaso pulsante*, essendo soggetto a contrazioni dovute ai *muscoli alari*. Dal sistema lacunare, sparso in tutto l'organismo, l'*emolinfa* viene aspirata attraverso fori (*ostiole*) di detto vaso pulsante o dorsale e, in seguito alle contrazioni suddette e per la presenza di valvole nel suo lume, viene spinta anteriormente (fig. 3, 4).

I caratteri morfologici usati nella classificazione sono molti e vari, a seconda dei gruppi differenti. Gli antichi morfologi si servivano dei caratteri più appariscenti: colore del corpo o di parti di esso; presenza o assenza, forma, numero, dimensione, posizione delle formazioni più svariate; numero dei segmenti che le compongono, etc.; caratteri dei quali, anche oggi, non si può non tenere conto, ma il cui studio, oltre ad essere condotto con determinati criteri e su di un numero di individui non limitato a poche unità, va completato, ove possibile, con dati biologici, fisiologici, ecologici, geografici, etc. Spesso lo studio particolareggiato di una specie precedentemente descritta ha messo in evidenza trattarsi di un gruppo di specie consimili; a queste conclusioni si

è giunti spesso, non solo con l'acquisizione di nuovi dati biologici, etc., ma anche con l'addentrarsi nello studio morfologico di elementi dapprima trascurati, quali: le parti chitinee degli organi genitali, specie maschili, l'*esocorion* delle uova, le strutture chitinee della faringe e della cavità boccale, e perfino di altri organi interni, come le spermateche, la pompa genitale, i testicoli; ma la moderna sistematica è giunta a servirsi perfino di ricerche istologiche e dello studio delle strutture cromosomiche, su cui è in parte basata la classificazione di alcuni gruppi fra i meglio conosciuti.

La suddivisione in ordini si basa su vari caratteri morfologici e biologici, fra cui menzioniamo la costituzione e lo sviluppo delle ali e il tipo di metamorfosi. Ci limitiamo a riportare il loro elenco secondo la classificazione data da Grandi.

Classe Insecta

Sottoclasse I: Apterygota

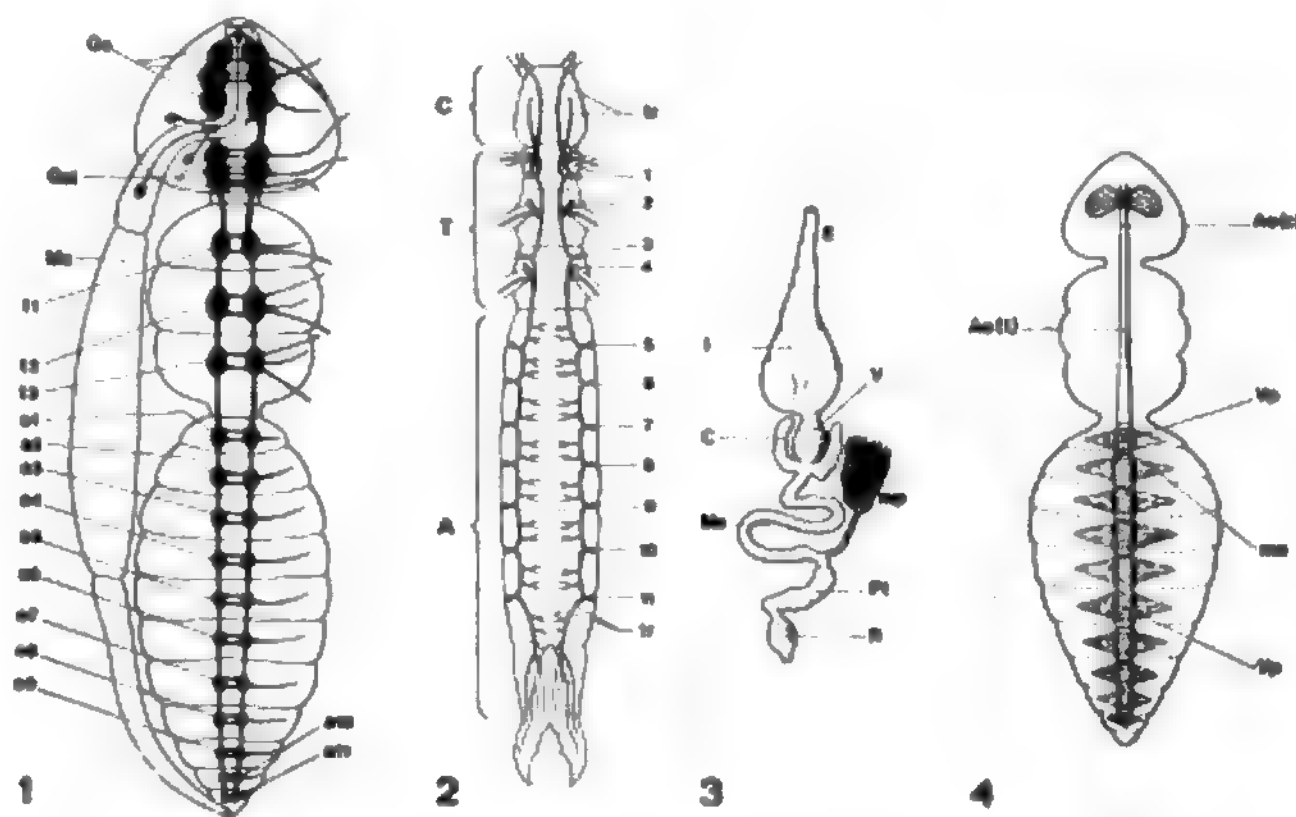
<i>Entotropha</i>	Ordine	1 : <i>Protura</i>
	»	2 : <i>Collembola</i>
	»	3 : <i>Diplura</i>
<i>Ectotropha</i>	»	4 : <i>Thysanura</i>

Sottoclasse II: Pterygota

<i>Paleoptera</i>	»	5 : <i>Ephemeroidea</i>
	»	6 : <i>Odonata</i>
<i>Polyneoptera</i>	»	7 : <i>Blattoidea</i>
	»	8 : <i>Mantoidea</i>
	»	9 : <i>Isoptera</i>
	»	10 : <i>Zoraptera</i>
	»	11 : <i>Plecoptera</i>
	»	12 : <i>Grylloblattoidea</i>
	»	13 : <i>Phasmoidea</i>
	»	14 : <i>Orthoptera</i>
	»	15 : <i>Embioidea</i>
	»	16 : <i>Dermaptera</i>

<i>Paraneoptera</i>	»	17 : <i>Corrodentia</i>
	»	18 : <i>Mallophaga</i>
	»	19 : <i>Anoplura</i>
	»	20 : <i>Thysanoptera</i>
	»	21 : <i>Hemiptera</i>

Fig. 3. Morfologia interna negli i. 1) Schema di sistema nervoso; Gs) ganglio sopraesofageo; Gsr) ganglio sottoesofageo; T1, T2 e T3) gangli toracici; A1-11) gangli addominali; Ms) mesointestino sollevato e spostato a sinistra, per mostrare la catena gangliare. 2) Schema di sistema respiratorio; C) capo; T) torace; A) addome; 1-4) stigma toracici; 5-11) stigma addominali; tr) trachee. 3) Schema di sistema digerente; E) esofago; I) ingluvie; V) ventriglio; C) ciechi; Ms) mesointestino; mp) tubi di Malpighi; Pt) intestino posteriore; R) retto. 4) Schema di sistema circolatorio (vaso pulsante); Aot) aorta cefalica; Aot1) aorta toracica; Vp) vaso pulsante; ma) muscoli alari.



INSETTI

Sottoclasse II:

<i>Oligoneoptera</i>	Ordine	22 : <i>Neuroptera</i>
»		23 : <i>Mecoptera</i>
»		24 : <i>Trichoptera</i>
»		25 : <i>Lepidoptera</i>
»		26 : <i>Diptera</i>
»		27 : <i>Aphaniptera</i>
»		28 : <i>Coleoptera</i>
»		29 : <i>Strepsittera</i>
»		30 : <i>Hymenoptera</i>

Rapporti fra insetti e medicina

Insetti nocivi. - Gli i. possono esplicare azione nociva per l'uomo nelle seguenti maniere:

1) come parassiti (v. sotto);
2) perché dotati di organi speciali, mediante i quali possono causare lesioni, specie a scopo difensivo. In questa categoria vanno annoverati gli Imenotteri, dotati di un apparato vulnerante, alla cui puntura segue l'immissione di un veleno (v. ACULEATI). Molti i. sono dotati di secrezioni irritanti che, a contatto con la cute e con tessuti più delicati, possono provocare lesioni talora gravi; fra questi vanno menzionati, soprattutto, i bruchi di alcune farfalle;

3) perché, pur non esplicando un'azione direttamente nociva mediante parassitismo o lesioni, possono, vivendo nell'ambiente in cui vive l'uomo, diffondere germi di malattie infettive. A questa categoria appartiene, tra gli altri, la mosca domestica;

4) vi sono infine i. la cui nocività deriva dalla loro azione a detrimento delle sostanze alimentari, specie se conservate nei magazzini; alla semplice sottrazione si accompagna, per lo più, la contaminazione della derrata, la quale, anche se in buona parte risparmiata, può diventare del tutto incommestibile per la presenza di i. viventi o di loro residui. Rientra in questa categoria un numero molto grande di specie appartenenti specialmente agli ordini: Coleotteri, Lepidotteri, Ditteri, Tisanuri, Blattoidei, Imenotteri. Potremmo aggiungere, infine, l'enorme numero degli i. nocivi alle piante coltivate, di cui, peraltro, si occupa l'entomologia agraria; alcuni di essi possono rivestire, sia pure indirettamente, un certo interesse igienico, quando il prodotto della pianta coltivata, nonostante l'attacco da parte dell'i., venga ugualmente destinato al consumo; ciò, ad es., accade nel caso della mosca olearia (*Dacus oleae* Rossi), in cui, dalle olive bacate, si ottiene un olio di qualità scadente.

Insetti utili

Pochi i. possono esplicare azione di qualche utilità in medicina.

1) Producendo sostanze ad azione medicamentosa, quali la cantaridina, prodotta dal coleottero *Lytta vesicatoria* ■ da altre specie affini, e la cera, prodotta dall'ape domestica; anche il veleno di quest'ultima viene utilizzato per la confezione di specialità ad azione antireumatica; proprietà medicamentose sono anche attribuite ad alcuni mieli e alla pappa reale prodotta dalle api (v. ACULEATI).

2) Le larve di alcune mosche furono utilizzate per provocare *miasi terapeutiche* nella cura di piaghe da affezioni croniche (v. MIASI).

3) Ricordiamo che l'uso di alcuni imenotteri iperparassiti fu consigliato per la lotta biologica contro zecche, glossine e altre mosche parassite.

4) Non bisogna poi dimenticare alcuni i. che esplicano azione di utilità igienica liberando il suolo da sostanze in decomposizione o da escrementi. Fra i necrofagi

citiamo i coleotteri del genere *Necrophorus* e affini, che interrano i cadaveri dei piccoli animali, e le larve di mosche carnarie (v. MOSCHE) che contribuiscono al loro disfaccimento; fra i coprofagi, oltre alle larve di alcune mosche del genere *Sarcophaga* e altre, vi sono numerosi coleotteri scarabei dei generi *Scurus*, *Copris*, *Geotrupes*, *Onthophagus*, etc., che, oltre a cibarsi delle materie fecali, le fanno rapidamente scomparire interrando le più o meno profondamente nei loro nidi.

5) Alcuni i., facendo parte della fauna dei cadaveri, sono utili in medicina legale, permettendo di stabilire con una certa approssimazione la data del decesso (v. TANATOLOGIA).

Parassitismo da insetti

Molti i. parassiti non si limitano ad esplicare una semplice azione sottrattiva o lesiva nei tessuti dell'ospite, ma sono anche capaci di trasmettere agenti patogeni. Ci limitiamo qui a ricordare che la trasmissione di molte fra le più note malattie epidemiche va ascritta ad i.

Gli i. parassiti possono essere classificati secondo il seguente schema a seconda del tipo di parassitismo.

1) *Parassiti accidentali.* - Come tali possono qualificarsi le più svariate forme, pervenute accidentalmente sull'ospite e rimastevi per un periodo più o meno lungo, causando talora disturbi, come farebbe un qualunque corpo estraneo.

2) *Parassiti facoltativi.* - Citiamo le larve dei generi *Sarcophaga*, *Calliphora*, *Lucilia*, *Chrysomya*, *Muscina*, e altre che si sviluppano normalmente su materiale organico non vivente, ma che possono eccezionalmente adattarsi a vivere in condizioni parassitarie (v. MIASI; MOSCHE).

3) *Parassiti obbligati.*

a) *Temporanei.* - Moltissimi i. ematofagi possono rientrare in questo gruppo. Essi si recano sull'ospite per nutrirsi e vi si trattengono per un tempo più o meno lungo; ciò vediamo soprattutto negli i. adulti (cimici, triatomi, pulci, zanzare, tafani, glossine, etc.), più raramente nelle larve, come nelle mosche del genere *Auchmomyia* e *Choeromyia*.

b) *Permanenti.* - Rientrano fra questi i pidocchi, che vivono sull'ospite durante tutti gli stadi della loro vita (v. PEDICULOSI).

c) *Periodici.* - Le mosche dei generi *Dermatobia*, *Gasterophilus*, *Hypoderma* e altre (v. MOSCHE) vivono come parassiti allo stadio larvale; le femmine della pulce *Tunga penetrans*, lo sono dopo essere state fecondate (v. PULCI).

Oltre a ciò ricordiamo che molti i. parassiti obbligati di una data specie possono divenire *occasional*i, cambiando ospite (ad es., estridi degli animali presso l'uomo), o *erratici*, cambiando la sede (ad es., oftalmomiasi da *Oestrus ovis* nell'uomo).

Principali ordini di insetti comprendenti specie di interesse medico

L'ordine dei *Ditteri* è di gran lunga il più importante in epidemiologia. Racchiude quasi 100.000 forme descritte fino ad oggi in tutto il mondo, ripartite in 83 famiglie. È suddiviso nei due sottordini: Nematoceri (19 famiglie) e Brachicerci (64 famiglie), distinti fra loro in base al numero dei segmenti di cui si compone l'antenna: 10 o più nei primi, 3 nei secondi.

Fra i nematoceri, ricordiamo le seguenti 4 famiglie, comprendenti specie ematofaghe: 1) *Psychodidae* (v. PAPPATACI); 2) *Culicidae* (v. ZANZARE); 3) *Melusiidae* (v. SIMULIDI); 4) *Tendipedidae*. Quest'ultima famiglia, che non viene trattata a parte per la sua importanza

limitata, comprende tuttavia diverse forme ematofaghe, tutte incluse nella sottofamiglia *Ceratopogoninae*. Si tratta di piccole specie, appartenenti ai generi *Culicoides*, *Ceratopogon*, *Forcipomyia*, *Leptoconops* e altri, le cui punture riescono estremamente moleste, specie in alcuni climi, dato l'enorme numero di individui; qualche specie è anche stata accusata, più o meno fondatamente, della trasmissione di forme patogene, come, ad es., le leishmanie (v. PAPPATACI). Per qualche altra, la funzione di ospite intermedio è stata dimostrata con sicurezza nei riguardi di certi nematodi parassiti dell'uomo o di animali domestici. Così, *Culicoides grahmi* trasmette all'uomo *Dipetelonema streptocerca* (Zaire, Henrard e Peel, 1949); *Culicoides austeni* trasmette all'uomo *D. perstans* (Africa Occidentale, Sharp, 1928); *C. furens* trasmette all'uomo *Filaria ozzardi* (India, Buckley, 1933); *C. nubeculosus* trasmette al cavallo *Onchocerca cervicalis* (Inghilterra, Steward, 1933); *C. sp.* trasmette ai bovini *O. gibsoni* (Malesia, Buckley, 1938).

Fra i brachiceri, che sono stati oggetto di varie classificazioni da parte dei differenti AA., almeno 12 famiglie comprendono specie che furono citate come capaci di nuocere all'uomo o agli animali domestici. Tuttavia, tenuto conto del fatto che molti dei reperti citati debbono considerarsi accidentali, ci limiteremo qui a menzionare le seguenti famiglie: *Tabanidae*, *Syrphidae*, *Phoridae*, *Plophilidae*, *Chloropidae*, *Muscidae*, *Larvaevoridae*, *Hippoboscidae*, per le quali rimandiamo alle voci: TAFANI; MOSCHE; MIASI.

I seguenti altri ordini comprendono specie di interesse medico: 1) Emitteri, 2) Afanitteri, 3) Anopluri, 4) Imenotteri, 5) Lepidotteri. Per i primi 4 rimandiamo rispettivamente alle voci: CIMICI; TRIATOMI; PULCI; PIDOCCHI; ACULEATI. Fra i lepidotteri ricordiamo alcune specie della famiglia *Lasiocampidae*, volgarmente dette *processionarie*, i cui bruchi sono muniti di un apparato urticante che li rende, talora, abbastanza pericolosi. Detto apparato urticante è costituito, essenzialmente, da gruppi di peli sottilissimi e fragili, perforati internamente da un canale che comunica alla base con una ghiandola velenifera situata nell'ipoderma. Quando il bruco viene toccato, un certo numero di peli si spezzano e possono penetrare superficialmente nei tessuti con i quali vengono a contatto; il più delle volte si hanno manifestazioni cutanee eritematopapulose che ricordano l'orticaria e che possono durare anche qualche settimana e accompagnarsi a febbre. Spesso l'etiologia sfugge del tutto, perché il contatto può essere stato indiretto: i bruchi possono, infatti, lasciare, ove passano, frammenti di peli urticanti, ma soprattutto li lasciano, dopo ogni muta, nelle loro spoglie e, in tali casi, i peli conservano a lungo le loro proprietà urticanti; data la loro leggerezza, essi possono perfino essere ispirati e provocare un'inflammatione abbastanza seria delle mucose respiratorie. Ma gli accidenti più gravi si verificano a carico dell'occhio: si possono avere delle congiuntiviti e anche delle cheratiti che talora compromettono seriamente la funzione dell'organo, specie quando vi sia ritenzione di peli nello spessore della cornea. Fra le specie più note sono la processionaria della quercia (*Cnecotampa processionea*) e quella del pino (*C. pityocampa*) i cui bruchi vivono in gruppi numerosi entro sacchi sericei che essi filano fra i rami e che abbandonano la notte per recarsi a brucare le foglie della pianta che li ospita. È facile, in primavera, osservarli mentre procedono lentamente sul terreno in lunghe file, costituite da decine e decine di individui (donde il nome volgare). Anche altre specie di farfalle italiane (genere *Bombyx*, *Liparis*, etc.) hanno bruchi dotati di peli urticanti.

Bibliografia

- Beer S., Sacchetti A., *Problemi di sistematica biologica*, 1952, Einaudi, Torino, bibl.
 Berlese A., *Gli insetti*, 1925, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Brumpt E., *Précis de parasitologie*, 1949, Masson, Paris.
 Busvine J., *Insects and Hygiene*, 1966, 2 ed., Butler & Tanner, Frome & London.
 Grandi G., *Istituzioni di entomologia generale*, 1966, Calderini, Bologna.
 Herms W. B., James M. T., Harwood T. S., *Medical Entomology*, 1979, McMillan, New York.
 Huxley J., *The New Systematics*, 1949, Oxford Univ. Press, London, bibl.
 Leclercq M., *Entomological Parasitology. The Relation between Entomology and the Medical Science*, 1969, Pergamon, Oxford, bibl.
 Mariani M., *Manuale di entomologia per i medici e studio sull'applicazione pratica delle sostanze insetticide*, 1952, Perna, Palermo, bibl.
 Mayr E., *Systematics and Origin of Species*, 1947, Columbia Univ. Press, New York.
 Munro J. W., *Pests of Stored Products*, 1966, Hutchinson, London, bibl.
 Neveu-Lemaire M., *Traité d'entomologie médicale et vétérinaire*, 1938, Vigot, Paris, bibl.
 Silvestri F., *Compendio di entomologia applicata*, I, 1934, Tip. Bellavista, Portici, bibl.
 Smart M. A., *Insects of Medical Importance*, 1965, British Museum (Natural History), bibl.
 Smith K. G. V., *Insects and Arthropods of Medical Importance*, 1973, The Trustee of the British Museum (Natural History), bibl.

GIUSEPPE SACCA

INSETTICIDI

F. insecticides. - I. Insecticides. - T. Insektizide. - S. insecticides.

SOMMARIO

Generalità (col. 2042). - **Sostanze inorganiche** (col. 2044): *Composti arsenicali*. - *Cianuri* (col. 2044). - *Derivati del petrolio* (col. 2044). - *Composti naturali* (col. 2045): *Piretro*. - *Rotenone*. - *Bacillus thuringiensis*. - *Nereistossina*. - *Ormoni*. - *Idrocarburi alogenati* (col. 2047): *DDT* (clorfenotano) e suoi analoghi. - *Esaclorocicloesano*. - *Ciclodienici* (col. 2049): *Chlordane*. - *Toxaphene*. - *Aldrin*. - *Dieldrin*. - *Esteri fosforici* (col. 2050): *Parathion*. - *Dichlorvos*. - *Diazinone*. - *Ditton*. - *Malathion*. - *Meccanismo d'azione*. - *Carbamati* (col. 2052). - *Chemosterilanti* (col. 2053). - *Fagostatici* (col. 2053). - *Repellenti* (col. 2053). - *Resistenza agli insetticidi* (col. 2053). - *Pericoli connessi con l'impiego degli insetticidi* (col. 2054). - *Disciplina dell'uso degli insetticidi in Italia* (col. 2054).

Generalità

Sono chiamati *insetticidi* le sostanze ad azione letale sugli insetti. Gli i. vengono impiegati per combattere le specie nocive all'uomo, agli animali domestici e alle piante, cioè le specie parassite o vetttrici di malattie. In questa voce tratteremo essenzialmente degli i. impiegati per difendere l'uomo da questi insetti. L'insieme dei procedimenti atti a combattere gli insetti prende il nome di *disinfestazione* (v.).

Si possono classificare gli i. secondo il gruppo chimico cui appartengono (idrocarburi alogenati, esteri fosforici, etc.) oppure secondo la loro via di penetrazione nell'insetto (i. per inalazione, per contatto o per ingestione). Questa seconda classificazione però non presenta confini netti in quanto, sebbene la maggior parte degli i. esplichi la sua tossicità principalmente attraverso una sola delle vie di penetrazione, spesso anche le altre vie sono implicate. Ad es., alcuni i. organici di sintesi, che sono tossici essenzialmente per contatto, lo possono essere anche per inalazione, quando cioè essi siano sufficientemente vola-

tili, o per ingestione se opportunamente miscelati con esche.

Con il termine i. s'intende spesso non tanto il principio attivo quanto la miscela di questo con particolari solventi, emulsionanti, disperdenti, etc., che ne permettono un utile impiego attraverso la sua soluzione, emulsione o sospensione in acqua. Tale miscela prende il nome di *formulato* o *formulazione*.

Gli i. possono essere suddivisi in due grandi gruppi: composti inorganici e composti organici. Questi ultimi, poi, si possono classificare in derivati del petrolio, composti naturali, idrocarburi alogenati, esteri fosforici, carbamati, etc. Per ogni i., e in alcuni casi per ogni gruppo d'i., esiste un particolare *meccanismo d'azione*, ma non sempre esso è del tutto conosciuto.

La maggior parte degli i. possiede un vasto raggio d'azione nella classe degli Insetti, anzi spesso la tossicità è generale per tutto il regno animale. Ma molte sono le sostanze che mostrano una particolare selettività verso alcuni gruppi d'insetti, o meglio verso gli insetti in generale, mentre la loro tossicità per i vertebrati è bassa.

Diversi i. agiscono bloccando uno o più enzimi e, raggiunto un dato livello, inducono danni tali da provocare la morte dell'organismo colpito: in tal caso si parla di *enzimi bersaglio*. Per alcuni di questi enzimi, la ricerca si è indirizzata già da tempo sulle eventuali differenze che possono esistere fra quelli che hanno la stessa funzione, ma che sono presenti in specie diverse, come ad es. le colinesterasi. È fuori dubbio infatti che alcune di queste ultime siano più sensibili di altre all'azione bloccante degli esteri fosforici. Su questa base si è molto speculato per ottenere tossici selettivi verso particolari specie dannose.

Tuttavia, nel caso delle selettività, sono in gioco vari fattori che la condizionano. Ovviamente, non si tratta solo di differenze enzimatiche, ma anche di diversità nelle vie di penetrazione, nelle difese biochimiche, nell'alterazione della conduzione nervosa e nelle sue conseguenze. L'azione diretta o indiretta degli insetticidi organici sulla funzione nervosa, ad es., potrebbe essere la causa di squilibrio ormonale, quindi dell'alterazione secondaria di una serie di attività fisiologiche, ed essere perciò la causa sia della particolare sintomatologia, che delle alterazioni biochimiche dell'insetto.

Non rientrerebbero nella classe degli i. veri e propri, secondo la definizione data, alcuni gruppi di sostanze che, pur utilmente impiegate per combattere alcune specie di insetti, per il loro peculiare meccanismo d'azione non provocano direttamente la morte dell'organismo, ma agiscono indirettamente in modo da abbassare la densità di una specie, anche se nel giro di più di una generazione. Fra questi, un gruppo di composti che possiedono la capacità di alterare il normale sviluppo dell'insetto attraverso un'azione specifica sul suo equilibrio ormonale. Sono queste, in particolare, le sostanze ad azione analoga a quella indotta dagli ormoni giovanili o dagli ecdisoni, sostanze che, come vedremo in seguito, impediscono il naturale sviluppo degli stadi preimaginali dell'insetto.

Altre sostanze non insetticide, tuttavia incluse fra queste, sono i chemosterilanti, impiegati nello sterilizzare in massa i maschi della specie che si vuole combattere: i maschi sterili si accoppiano normalmente, senza però fecondare le femmine. Particolari caratteristiche biologiche della specie sono necessarie per ottenere risultati positivi con questo metodo di lotta. Egualmente non insetticide, ma aventi lo stesso risultato, sono le sostanze fagostatiche, quelle che inibiscono gli stimoli che conducono l'insetto a nutrirsi. Infine, vengono di solito elencate come i., anche le sostanze repellenti, che servono solo

ad allontanare alcune specie moleste, parassite o vettrici di malattie.

Sostanze inorganiche

Composti arsenicali

Il più largamente usato è il *verde di Parigi* (*Schweinfurt*), acetoarsenito di rame, dalla formula $\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$. La sostanza ha trovato larga applicazione nella lotta contro le larve di anofeli (v. ZANZARE) vettori della malaria (v.).

È una polvere di color-verde, insolubile in acqua, i cui granuli, se sufficientemente minuti, rimangono per 1-2 giorni alla superficie dell'acqua, ove vengono deglutiti dalle larve di anofeli che ne rimangono intossicate. Il verde di Schweinfurt venne adoperato in diversi modi nella pratica della lotta antilarvale dei luoghi malarici (v. MALARIA).

L'*arseniato di sodio* o di *potassio* è stato impiegato con successo da Berlese per comporre una miscela, con melassa e latte, largamente adoperata nella lotta contro le mosche.

La miscela ha la seguente composizione: *melassa* degli zuccherifici 100 g, *arseniato di sodio* o di *potassio* 5 g, *latte* (anche se scremato o inacidito) 10 g. La melassa deve avere un titolo di zucchero non inferiore al 45%. La soluzione *madre* concentrata, diluita in 5 volumi d'acqua, viene impiegata per irrorare rami di piante fronzute o arboscelli destinati ad essere distribuiti nell'abitato.

I composti dell'As mostrano una scarsa azione insetticida per contatto, mentre sono assai attivi per ingestione, per cui sono efficaci su tutte le specie masticatrici ma non su quelle che posseggono un apparato boccale succhiatore. È nota, ed è stata esaurientemente studiata, l'azione locale sull'epitelio dell'intestino medio (non protetto da una membrana chitinoso) che degenera con un quadro istologico caratteristico. Ma l'intimo meccanismo dell'As risiede nella sua azione sui gruppi -SH in generale, effetto che è particolarmente accusato dalle funzioni dell'organismo allorché vengono colpiti i gruppi -SH degli enzimi. Tale legame è però labile in quanto aumentando nell'organismo intossicato la concentrazione di gruppi -SH (somministrando per es. glutazione), questi spostano l'As, disintossicando così l'organismo.

Cianuri

I *cianuri di calcio, sodio e potassio* hanno avuto largo impiego come i. nella lotta contro gli insetti domestici. L' HCN che si svolge dai cianuri a contatto con un acido forte (H_2SO_4) viene ancora usato per la disinfestazione degli ambienti, soprattutto sulle navi, ma richiede speciali accorgimenti e precauzioni per la sua alta tossicità verso l'uomo, onde non può venir usato se non da personale specializzato. Come i., dà risultati ottimi e sicuri, ma transitori. L'azione dell' HCN , comune a tutti gli animali, consiste nell'inibizione della citocromossidasi e quindi del metabolismo cellulare aerobico.

Derivati del petrolio

Il petrolio, grezzo o raffinato, è stato largamente impiegato, e lo è tuttora in casi particolari, come nella lotta contro le larve di zanzare (v. MALARIA). L'effetto sulle larve di zanzara si esplica sia attraverso un abbassamento della tensione superficiale (per cui le larve non riescono a mantenersi alla superficie dell'acqua per respirare e quindi muoiono per asfissia) sia attraverso una vera e propria azione tossica di alcune frazioni della sostanza

che penetrano, allo stato liquido, attraverso la cuticola o, allo stato gassoso, attraverso le trachee.

Composti naturali

Piretro

Polvere ottenuta dal fiore disseccato di *Chrysanthemum* (*Pyrethrum*) *cinerariaefolium*, che si raccoglie soprattutto in Dalmazia e in Giappone, ma si coltiva anche nel Kenia, Brasile e altre regioni dell'America meridionale. I principi attivi sono contenuti nei fiori, che ne hanno una percentuale maggiore (dall'1 al 2,5%) quando s'inizia la loro maturazione.

I principi attivi sono costituiti dalla *piretrina I e II*, dalla *cinerina I e II* e dalla *jasmolina I e II*. La più usata, in quanto la più efficace fra i sei principi attivi, è senz'altro la *piretrina I*. Sulla base delle caratteristiche chimiche di queste sostanze naturali sono stati ottenuti diversi composti sintetici, fra cui l'*alletrina*, la *barthrin*, la *ciclethrin* e la *jurethrin*. Di questi, la più attiva è risultata l'*alletrina*; tuttavia il suo grado di attività non raggiunge quello dei composti naturali. A questo difetto però supplisce con il suo più basso costo. Ma sia i composti naturali del piretro che i loro analoghi di sintesi non avrebbero avuto un così vasto impiego se non fosse stato per l'esaltazione della loro azione insetticida, che si è ottenuta mediante l'effetto sinergizzante di alcuni composti, derivati tutti dalla *sesamina* in quanto con essa hanno in comune il gruppo metilendiossifenolico. I sinergici più usati sono il *butossido di piperonile* (8 parti di sinergico con 1 parte di piretrina), il *saftoxan*, il *sesossano*, etc.

La polvere di piretro viene usata in miscela con talco, bentonite, etc. Usualmente viene però impiegato l'estratto di piretro diluito con solventi comuni e confezionato in bombole spray, unitamente ad un sinergico e a un propellente, di solito freon 12.

Le piretrine causano, anche a bassissime dosi, una rapidissima azione paralizzante negli insetti; ma il loro effetto è di solito transitorio. L'azione tossica di queste sostanze verso i vertebrati è molto bassa; viene riferita all'interazione fra le piretrine e il sistema nervoso. L'attività specifica delle piretrine verso gli insetti è dovuta a differenze metaboliche fra questi e altri gruppi quali i mammiferi.

A lungo si è dibattuto se l'azione delle piretrine avvenisse sul S.N.C. o sul sistema nervoso periferico. La risposta è venuta in seguito agli studi compiuti da Narahashi con microelettrodi endocellulari. Egli notò che le alletrine agiscono sull'assone causando scariche ripetute, aumento e poi diminuzione del potenziale postumo negativo e quindi il blocco della conduzione. Sembra che si verifichi l'accumulo di una sostanza al di dentro o al di fuori della membrana nervosa. Questa sostanza non è costituita né da ioni K⁺ né da ioni Na⁺, ma forse da ioni Cl⁻ o da un qualche prodotto metabolico del nervo. La paralisi causata dalle alletrine potrebbe perciò essere dovuta al blocco della conduttanza della membrana nervosa sia per il Na che per il K.

Si ritiene che la molecola dell'alletrina chiuda, al loro ingresso, i canali del Na e del K o che essa penetri nella membrana nervosa e raggiunga la regione che divide questi canali alterando così, per mezzo di forze intermolecolari, la permeabilità dei canali stessi agli ioni suddetti. Quindi l'azione delle piretrine sarebbe principalmente dovuta ad un processo biofisico sulla membrana nervosa piuttosto che ad un'interazione biochimica.

Rotenone

Il rotenone (C₂₃H₂₂O₆) viene estratto dalle radici di *Derris elliptica* e *D. malaccensis*, leguminose che crescono nell'Estremo Oriente, soprattutto nelle Filippine, ove

cresce la qualità migliore. Rotenone e sostanze strutturalmente affini si estraggono anche da leguminose del genere *Lonchocarpus*, che crescono nel Perù e in Brasile, e del genere *Tephrosia* di cui si conoscono ca. 150 specie diffuse in varie parti del mondo.

Il rotenone si presenta in forma di piccoli cristalli bianchi, è insolubile in acqua e poco solubile in petrolio. Si scioglie in cloroformio, bicloruro di etilene, tricloroetilene, benzina e acetone. Il rotenone agisce per contatto e per ingestione; viene spesso associato ad altri i., soprattutto agli arsenicali e al piretro. Ha anche azione residua, ma di breve durata per la sua instabilità. Largamente adoperato in campo agricolo, ha avuto applicazione efficace contro le miasmi del bestiame da larve di *Hypoderma bovis* e *H. lineatum* che, a volte, danno miasmi anche nell'uomo.

Nel muscolo di blatta, come d'altra parte anche nei mitocondri del fegato di ratto, il rotenone sembra inibire in modo specifico la reazione di ossidoriduzione fra l'*NADH₂* e il citocromo *b*. Come conseguenza si ha un'inibizione del consumo di ossigeno mediato dall'*NADH₂*, come ad es. nell'ossidazione del glutammato e del piruvato; mentre non viene influenzato il consumo di ossigeno che non dipende dall'*NADH₂*, come ad es. nell'ossidazione del succinato. Rimane tuttavia ancora sconosciuto il perché la tossicità del rotenone sia bassa per i mammiferi e alta per gli insetti e i pesci.

Esistono numerose altre nuove sostanze, originarie o derivate da composti naturali, ma poco usate nella lotta contro i parassiti dell'uomo.

Bacillus thuringiensis

Fra gli i. che hanno come principio tossico tossine batteriche primeggiano quelli preparati con colonie di *Bacillus thuringiensis*. I ceppi di questo batterio sono molti, dovuti fra l'altro anche all'instabilità delle colture in laboratorio (in seguito a mutazioni o dissociazioni nell'ambiente). Manipolazioni delle colture possono portare a nuovi ceppi con particolari caratteristiche di tossicità. Ciò conduce i vari ceppi ad una specificità di tossicità verso le diverse specie di insetti. Si tratta di un batterio sporigeno che durante la sua vita vegetativa produce alcuni coenzimi ed esotossine, e che durante la sua fase di spora produce un'inclusione batterica cristallina. Due sono le entità tossiche principali del batterio: le esotossine e il cristallo proteico. Il meccanismo d'azione è stato ben studiato. Sembra che i polipeptidi giunti nell'epitelio intestinale dell'insetto subiscano un'idrolisi enzimatica, scomponendosi in peptidi del p. m. di 5-10.000. Tali sostanze a loro volta agirebbero sulle membrane cellulari alterandone la permeabilità; avrebbero perciò la funzione di *ionofori* similmente a molte altre tossine batteriche.

Nereistossina

Fra i composti naturali vengono anche utilizzati come i. alcuni veleni animali, o meglio prodotti di sintesi con struttura simile e funzione analoga a quella dei veleni animali. Classico è l'esempio del Cartap, derivato della *nereistossina*, veleno di un anellide marino parassita, *Lumbriconereis heteropoda*. Questo veleno, e così il Cartap, possiede un meccanismo d'azione ben diverso da quello degli i. tradizionali agendo sulla trasmissione nervosa a livello del S.N.C. degli insetti e causando paralisi. Questo fatto riveste particolare importanza in quanto tale prodotto può pertanto essere impiegato con successo contro le specie resistenti a tutti i gruppi di i. tradizionali. Una resistenza anche verso il Cartap è tuttavia possibile.

Ormoni

Esiste un delicato gioco ormonale che regola lo sviluppo degli insetti e che si basa sul rapporto fra gli ecdisoni, che favoriscono la metamorfosi, e gli ormoni giovanili, che inibiscono tale processo fisiologico: in altre parole, gli ecdisoni sono necessari per la muta, ma gli ormoni giovanili sono presenti quando la «programmazione» genetica dell'insetto subisce un accrescimento senza maturazione o differenziazione. È ovvio che somministrando all'insetto, in eccesso, le une o le altre sostanze s'indurrà uno squilibrio ormonale che porterà al precoce sviluppo dell'individuo o al ripetersi delle mute con il mantenimento dell'insetto allo stato giovane. Tali alterazioni conducono infine alla morte dell'individuo senza che esso abbia avuto la possibilità di accoppiarsi.

Di qui l'enorme interesse pratico nella sintesi di prodotti con azione ecdisonica o di sostanze analoghe agli ormoni giovanili per il loro impiego come i. L'industria ha oggi svolto un rilevante lavoro di sintesi in ambedue i campi. Dal punto di vista commerciale, tuttavia, si è giunti solo a prodotti analoghi agli ormoni giovanili. Tali sostanze vengono già impiegate, soprattutto nella lotta contro le larve di zanzara e in agricoltura.

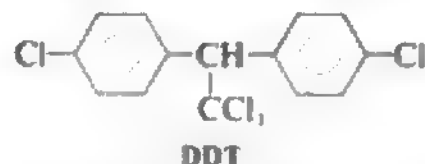
Questo campo è senza dubbio destinato a sollevare sempre maggior interesse data la specificità dei prodotti verso gli artropodi, la conseguente non tossicità verso i vertebrati, il loro meccanismo d'azione del tutto diverso da quello degli altri gruppi di i. per cui tali prodotti possono essere utilmente impiegati contro le specie resistenti agli i. tradizionali.

Idrocarburi alogenati

La chimica moderna ha conseguito enormi progressi nel campo della sintesi di i. organici, dopo che P. Müller (1940) scoprì l'eccezionale azione insetticida di un composto alogenato, oggi universalmente noto come DDT, sintetizzato da O. Zeidler nel 1873 e il cui uso nella lotta contro gli insetti si è molto diffuso dopo il 1942. Dopo di allora le ricerche e gli studi sugli i. organici sintetici hanno subito uno sviluppo sempre crescente e il numero di tali sostanze va ogni giorno accrescendosi. Daremo qui le notizie fondamentali sugli i. di azione più efficace e più largamente sperimentati (per il loro uso pratico v. DISINFESTAZIONE).

DDT (clorfenotano) e suoi analoghi

Il DDT (v.) è una sigla con la quale si suole definire il diclorodifeniltricloroetano, termine generico che, come fa rilevare S. Dormal (1951), si potrebbe applicare a 27 composti chimici differenti. In realtà si tratta del composto 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano, che ha la seguente formula di costituzione:



Il prodotto grezzo contiene dal 60 al 95% dell'isomero *para-para* che è quello di massima efficacia insetticida; la principale impurezza è data da una percentuale più o meno elevata di isomero *orto-para*, di efficacia molto inferiore, e dal 5% ca. di altri prodotti. Il *p-p'* DDT si ottiene per ricristallizzazione del DDT tecnico in alcool etilico diluito e si presenta in forma di cristalli aghiformi bianchi, che emanano caratteristico odore. Fonde a ca. 108 °C; è insolubile in acqua e solubile nei principali solventi organici, sebbene in grado diverso. In pra-

tica il DDT tecnico deve contenere almeno il 74% dell'isomero *p-p'*.

L'azione tossica del DDT si esplica per ingestione e per contatto, e si ritiene che sia dovuta alla combinazione molecolare di un componente liposolubile ($-CCl_3$) e di un componente tossico ($-C_{12}H_9Cl_2$). Il DDT, assorbito dalla cuticola chitinoso che riveste il corpo degli artropodi, vi si concentra e passa attraverso l'emolinfa ai nervi periferici. Gli insetti che si posano sulla superficie cosparsa di DDT assorbono la sostanza attraverso gli arti. La morte non è immediata: vi è prima un periodo di eccitazione, cui segue la paralisi.

Il grado di tossicità del DDT varia inversamente con la temperatura. Il suo meccanismo d'azione non è stato del tutto chiarito: varie teorie sono state avanzate per spiegarlo, dall'inibizione della succinossidasi e della citocromossidasi a quella dell'ossidazione di sostanze intermedie del ciclo di Krebs, ma nessuna di esse è stata sufficientemente confermata. Sembra invece ormai provato che la causa determinante la morte dell'insetto sia da ricercare in un'interferenza con la conduzione nervosa. Già nel 1957 Yamasaki e Narahashi avevano riportato per la prima volta che il DDT aumentava notevolmente il potenziale postumo negativo del potenziale d'azione del nervo crurale di blatta, sia *in vitro* che *in vivo*; tuttavia, questo effetto fu solo osservato a 16,5 °C, con una dose che provocava convulsioni, ma non a 29 °C, per cui non si poteva sostenere che almeno quel tipo particolare di alterazione della conduzione nervosa fosse la causa della sintomatologia da DDT.

Gli stessi AA. ritennero in seguito che l'effetto sul nervo potesse essere spiegato con un'interferenza del DDT sulla permeabilità della membrana agli ioni K in quanto la fuoruscita di questi è associata con il potenziale postumo. Recentemente è stato suggerito che il DDT formi un complesso di trasferimento di carica con componenti dell'assone e che la formazione di questo complesso alteri la fuoruscita del K: almeno due di questi complessi sono stati separati cromatograficamente.

Il DDT, alle diluizioni adoperate per uso insetticida (v. DISINFESTAZIONE), non può riuscire tossico né all'uomo, né al bestiame. In soluzione di idrocarburi, petrolio, etc., può dar luogo a dermatiti e, per assorbimento attraverso tali lesioni cutanee, può, dopo lunga esposizione, determinare lesioni necrotiche degli organi, soprattutto del fegato. Le persone addette alle disinfestazioni con DDT in soluzione devono essere, quindi, convenientemente protette dal pericolo di assorbimento della sostanza.

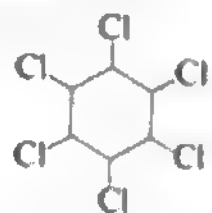
Analoghi del DDT sono: 1) il DDD o 1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano che, per alcuni insetti, sembra riesca più tossico del DDT. Viene denominato anche TDE o *rothane*; 2) il *metassiclolo*, o 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-metossifenil)etano, utilizzato, soprattutto in polvere, nell'agricoltura. Nel campo della lotta contro gli insetti domestici sembra che riesca meno tossico del DDT; 3) l'omologo bromato del DDT, o 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-bromofenil)etano, ha dato risultati eguali a quelli del DDT sulle mosche adulte, un po' minori sulle larve di mosca; 4) l'omologo fluorato del DDT, o 1,1,1-tricloro-2,2-bis(p-fluorofenil)etano, noto anche come *gix* oppure DFDT, molto solubile in solventi organici, è altrettanto tossico del DDT ma sembra abbia azione residua meno prolungata.

Esaclorocicloesano

(*Sin.*: esacloruro di benzene, Gammexane[®], HCH). È un prodotto sintetizzato nel 1825 da M. Faraday e del quale fu scoperta l'azione insetticida negli U.S.A. nel 1933. Il prodotto grezzo è composto di 5 isomeri, dei quali uno, l'isomero γ , contenuto nel prodotto nelle

proporzioni del 10 ÷ 12%, ha potente azione insetticida. È possibile, tuttavia, arricchire la miscela di isomero γ ; attualmente esiste in commercio un prodotto denominato *lindane*, che contiene il 99% di tale isomero.

Ha la formula seguente:



esaclorocicloesano

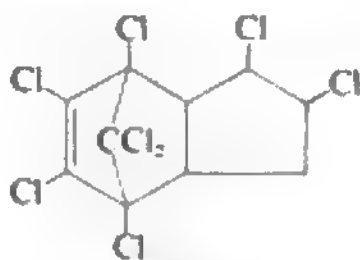
Il prodotto grezzo si presenta come polvere biancastra, con un caratteristico odore di muffa che ne ha sovente ostacolato l'applicazione per uso domestico. Il *lindane*, praticamente composto dal solo γ -isomero, è inodoro.

Il prodotto è solubile in solventi organici, quali acetone, benzene, cloroformio, etere, alcol etilico e metilico, ac. acetico; è insolubile in acqua. È più volatile del DDT ed ha, quindi, effetto residuo meno prolungato. Agisce per contatto, per ingestione e anche, sebbene in modo meno efficace, per fumigazioni. Viene utilizzato in soluzione e in polvere, ma soprattutto in forma di polvere bagnabile che contiene il 12% di γ -isomero e che viene diluita in ragione di 10 ÷ 16 g per 5 l di acqua. Ha azione sugli stessi insetti che vengono uccisi dal DDT. La sua azione tossica sull'uomo è di ca. 4 volte superiore a quella del DDT.

Ciclodienici

Chlordane

Il chlordane, 1,2,4,5,6,7,8,8-octacloro - 4,7 - metano - 3a,4,7,7a-tetraidroindano, è un prodotto sintetizzato da J. Hyman (1945) dalla formula bruta $C_{10}H_6Cl_8$; la formula di struttura è la seguente:



Chlordane

Il prodotto tecnico contiene 60 ÷ 75% di chlordane; quello puro si presenta come liquido vischioso, incolore, quasi inodoro, di densità 1,6 ca., insolubile in acqua, solubilissimo nella maggioranza dei solventi organici, aromatici, alifatici, chetoni, esteri, etere ed alcol. È più volatile del DDT, ma meno del *lindane*.

Sugli insetti ha azione tossica somigliante a quella del DDT; agisce per contatto, per ingestione e anche per fumigazione. Ha limiti di tossicità ed effetti tossici presso a poco simili a quelli del DDT.

Ha potente azione insetticida, in certi casi superiore a quella del DDT, specie contro le mosche, sebbene l'effetto residuo sia un po' meno prolungato.

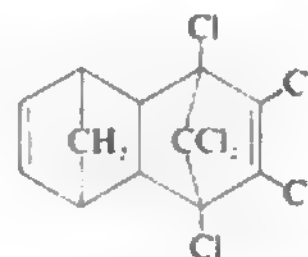
Toxaphene

(*Sin.*: clorato di canfene). Ha la formula bruta $C_{10}H_{10}Cl_8$; si presenta come prodotto sciropposo, emanante odore di pino, di densità 1,6, insolubile in acqua e solubile nella maggioranza dei solventi organici. Agisce per ingestione e per contatto. È efficace i., di azione, tuttavia, non superiore a quella degli i. già descritti. Le soluzioni della sostanza vengono assorbite attraverso la pelle, onde è necessario proteggere la cute nella sua utilizza-

zione. La sindrome tossica, che è a carico del sistema nervoso, può manifestarsi anche per inalazione della sostanza. Viene impiegato in soluzione oleosa, in emulsione concentrata e in polvere bagnabile; tanto nelle polveri bagnabili quanto nelle soluzioni (ad es.: in petrolio) la sostanza è contenuta in proporzione del 25%.

Aldrin

(*Sin.*: octalene, composto 118). L'aldrin è 1,2,3,4,10,10-esacloro-1,4,4a,5,8,8a-esaidro - 1,4:5,8 - dimetanonaftalene. Ha la seguente formula di struttura:



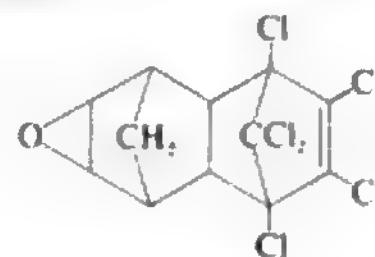
aldrin

Si presenta in forma di cristalli bianchi, fonde a +100 ÷ 103 °C; è insolubile in acqua, solubile nella maggioranza dei solventi organici, compresi gli idrocarburi paraffinici molto raffinati. Inodoro alla temperatura ambiente, sviluppa odore di pino per riscaldamento.

Esperimenti sui ratti hanno dimostrato che la dose letale media è di 15 mg/kg; risulta quindi piuttosto tossico, per cui va adoperato con precauzione. Agisce per ingestione e per contatto. Viene messo in commercio in polvere bagnabile al 25%, in polvere all'1 e al 2,5% e in soluzione concentrata emulsionante. È stato adoperato con successo nel campo agricolo e contro le larve di mosche.

Dieldrin

(*Sin.*: composto 497, octalox). Il dieldrin è 1,2,3,4,10,10-esacloro - 6,7 - eposs - 1,4,4a,5,6,7,8,8a - octaidro - endo, exo-1,4:5,8-dimetanonafalene (HEOD). Ha la seguente formula di struttura:



dieldrin

Si presenta in cristalli bianchi, inodori. Fonde a - 175 ÷ 176 °C; solubile in benzene, acetone, esano e altri solventi organici. Agisce come i. per ingestione e per contatto ed ha effetto residuo prolungato, anche maggiore di quello del DDT, ma è più tossico per l'uomo. Viene preparato in soluzioni, emulsioni, polveri bagnabili e per polverizzazioni. Si presta molto per la disinfestazione di ambienti abitati, essendo efficacissimo contro mosche, zanzare, pulci, cimici, etc.

Esteri fosforici

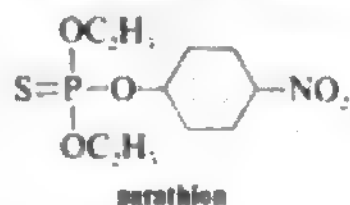
Parathion

Appartiene a tale gruppo il *parathion* (Thiophos 3422^A) considerato uno degli i. tra i più attivi; chimicamente è un O, O-dietil, O(*p*-nitrofenil) tiofosfato, ed ha la formula di struttura riportata a col. 2051.

Si presenta come liquido giallo; bolle a + 375 °C; è praticamente insolubile in acqua (20 ÷ 25: 1.000.000). È completa-

INSETTICIDI

mente miscibile in tutti i solventi organici, fatta eccezione dell'etere di petrolio nel quale è pochissimo solubile.



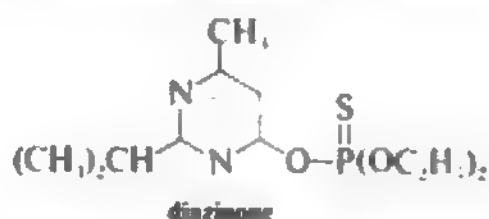
Agisce per ingestione, per contatto e come fumigante ed è assorbito rapidamente attraverso la cuticola degli insetti. È stato adoperato, sinora, soprattutto in campo agricolo. In campo domestico è meno usato perché è molto tossico per l'uomo come per tutti gli altri mammiferi.

Dichlorvos

Il *dichlorvos* (DDUP, Vapona®) è un estere fosforico molto volatile e ad alta tossicità. È stato impiegato soprattutto contro specie di insetti che interessano la sanità pubblica. In alcune prove di mutagenicità, la sostanza ha dato risultati allarmanti, per cui il suo uso è stato prosritto.

Diazinone

Il *diazinone* (O,O-dietyl-O-2-isopropil-4-metil-6-pirimidilfosfato), ha la seguente formula di struttura:



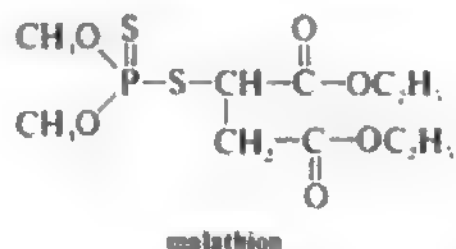
Il prodotto tecnico commerciale (purezza 95% ca.) è un liquido di colore bruno-chiaro con bassa viscosità. In pratica viene per lo più usato in associazione al DDT per accrescerne l'efficacia, specialmente quando gli insetti mostrano di avere un certo grado di resistenza a tale prodotto. Viene preparato in paste emulsionabili contenenti il 75% di DDT e il 10% di diazinone, oppure in polveri bagnabili con il 10% di DDT e il 10% di diazinone.

Ditton

Altro prodotto sintetizzato in Italia è il *ditton*, O,O-diethylfosfato della 7-ossi-3,4-tetrametilencumarina, che viene associato, come il precedente, al DDT. È scarsamente assorbito dalle pareti sulle quali viene irrorato e non viene trasformato dagli intonaci e dalle tinte delle pareti, sulle quali persiste a lungo per la sua bassa volatilità. Si prepara in forma di pasta emulsionabile contenente il 55% di DDT e il 25% di *ditton*; 1 kg di pasta, emulsionato in 15 l di acqua, è sufficiente a trattare 350 m² di superficie.

Malathion

Tra gli ortoditiofosfati va menzionato il *malathion* (O,O-dimetil-S-[1,2-dicarboctossietil] ditiofosfato) dalla formula:



Il prodotto tecnico è un liquido di colore bruno e di odore agiaceo piuttosto sgradevole. È miscibile con molti solventi organici e con oli vegetali, è poco solubile in oli minerali. Viene associato di solito al DDT come gli altri organofosforici.

Di tali prodotti ne sono stati sintetizzati diversi, ma la loro tossicità ne limita l'uso per il trattamento degli ambienti domestici.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione degli esteri fosforici è noto fin dal tempo in cui furono impiegati i primi i. di questa classe, poiché era già stato studiato nei vertebrati, nei quali l'effetto tossico si esplica sostanzialmente attraverso le stesse alterazioni enzimatiche. Gli esteri fosforici, infatti, agiscono bloccando, sia negli insetti che nei vertebrati, l'acetilcolinesterasi (AChE), l'enzima che, a livello delle giunzioni nervose e neuromuscolari di tipo colinergico, scinde, e quindi inattiva, il trasmettitore chimico, l'acetilcolina (ACh) in ac. acetico e colina. L'inibizione di questo enzima da parte degli esteri fosforici, quindi, permette l'accumulo di ACh, che ad alte concentrazioni agirebbe come un veleno per l'organismo. Il grado di inibizione dell'AChE nelle varie specie, da parte degli esteri fosforici, dipende dalla struttura molecolare dell'enzima. Quest'azione inibitoria può richiedere, per manifestarsi con maggiore intensità, una trasformazione *in vivo* del tossico stesso. È questo il caso dei fosforamidati e dei fosfotionati, prodotti non tossici, i quali nell'insetto vengono trasformati in idrossialchil-derivati e in fosfati, prodotti questi, invece, altamente tossici. Nel primo caso rientra lo Schradan, nel secondo il parathion e il malathion con i relativi ossiderivati, il paraoxon e il malaixon. L'ossiderivato possiede sempre un'azione tossica molto più alta dell'estere fosforico originale. Questo processo di ossidazione avviene negli insetti a livello dei corpi grassi e nei vertebrati a livello del fegato. Ciò vale per il parathion, il cui ossiderivato paraoxon viene formato, sia negli insetti che nei vertebrati, con la ben nota alta tossicità per ambedue i gruppi. Per il malathion, invece, il caso è diverso: la sostanza viene trasformata dall'insetto in malaixon, prodotto molto più tossico; ma lo stesso processo non avviene nel vertebrato ove un'esterasi, la carbossierasi, presente nel fegato, riesce a detossificare rapidamente l'estere fosforico. Tale diverso meccanismo conferisce al malathion una notevole selettività d'azione verso gli insetti e una bassa tossicità verso i vertebrati. I sintomi dell'avvelenamento consistono in nausea, vomito, crampi addominali, cefalea, scialorrea, sudori intensi. Nell'avvelenamento acuto da esteri fosforici la terapia di elezione è la somministrazione di solfato di atropina a dosi generose (fino a 40 mg al giorno). Anche se gli esteri fosforici si legano di solito tenacemente alla colinesterasi, esistono delle sostanze, le ossime, di cui la 2-piridinaldossima (2-PAM) è il composto più usato, che riescono a liberarli da questo legame.

V. anche: ORGANOFOSFORICI ESTERI.

Carbamati

I carbamati (*aminocarb*, *carbaryl*, *di-allate*, *tri-allate*) sono usati soprattutto come erbicidi e acaricidi, ma svolgono un ruolo importante anche come i. I carbamati, similmente agli esteri fosforici, posseggono la capacità di bloccare la colinesterasi, ma con un effetto scarsamente persistente, analogo a quello dell'alcaloide eserina (v.). Necessaria per questo tipo di meccanismo d'azione insetticida e acaricida, è una struttura particolare della molecola dei carbamati che le conferisca una stabilità tale da poter penetrare nell'insetto e giungere intatta al sito d'azione, cioè alla giunzione colinergica.

Benché i carbamati siano in generale molto meno tossici degli esteri fosforici, essi possono dar luogo ad avvelenamenti anche gravi; l'antidoto di elezione è l'atropina.

Chemosterilanti

Al fine di distruggere alcune specie d'insetti si è recentemente fatto uso anche della cosiddetta *manipolazione genetica*, termine che raggruppa qualsiasi condizione o trattamento atto a ridurre il potenziale riproduttivo di organismi nocivi alterando o sostituendo il loro materiale ereditario. I metodi utilizzati sono molti, ma ci si occuperà qui solo degli agenti chimici impiegati a provocare alterazioni cromosomiche da utilizzare come metodi di lotta biologica. Con l'uso di sostanze chemosterilanti (come l'uso di irradiazioni) è infatti possibile indurre dominanti letali in una popolazione nociva sterilizzando i maschi della specie da combattere e distribuendoli poi in natura. Si tratta di allevare in massa la specie da combattere, sterilizzarla e poi distribuire sul terreno gli individui sterili affinché interferiscano con la riproduzione della popolazione naturale fertile.

Fagostatici

Esistono anche sostanze che inibiscono il comportamento di nutrizione, non avendo di regola un'azione tale da uccidere l'insetto; lo inducono solamente ad interrompere la nutrizione e, se la morte sopraggiunge, è dovuta unicamente al digiuno. Le caratteristiche possedute da alcune piante di resistere all'attacco di particolari specie di insetti sembrano doversi attribuire proprio ad alcune di queste sostanze. Esistono tuttavia altre sostanze, non di origine vegetale, fra cui quelle a base di zinco, che hanno la stessa azione sul comportamento degli insetti.

Repellenti

Altre sostanze non insetticide, ma che vengono comunemente annoverate fra queste ultime, sono i repellenti, nati con lo scopo di proteggere l'uomo dall'attacco degli insetti parassiti o vettori di malattie. Si tratta di sostanze che stimolano l'insetto ad allontanarsi da esse. Fra le sostanze repellenti più in uso, per applicazione dermica, nella difesa dalle zanzare, vanno segnalati, il dimetilftalato, il benzilbenzoato, il 2-etil-1,3-exanediolo e l'N,N-dietil-*m*-toluamide.

Resistenza agli insetticidi

Il fenomeno della resistenza è una conseguenza comune, anche se non obbligata, dell'uso continuo di i. Nasce da *breeding* selettivo d'individui resistenti sopravvissuti ai trattamenti. Generazioni successive della specie, quindi, tendono, dopo ogni trattamento, ad aumentare la proporzione dei loro individui resistenti. Quasi sempre i fattori che determinano la resistenza sono geneticamente controllati, per cui la progenie di genitori resistenti ha anch'essa tendenza ad essere resistente. Per queste ragioni, la resistenza, in una popolazione, può persistere per varie generazioni anche dopo la cessazione dei trattamenti di un particolare i.

Molte sono le specie di insetti d'importanza medica che nell'ultimo lustro hanno acquisito un notevole grado di resistenza verso alcuni i.: nel 1970 se ne contavano 102, di cui 17 specie resistenti a esteri fosforici. Il problema della resistenza è complicato dal fenomeno della *resistenza crociata*, per cui un ceppo sviluppa una resistenza verso due o più sostanze in seguito all'esposizione di una sola di esse. Questo fenomeno è dovuto alla presenza di un unico meccanismo biochimico o fisiologico che conferisce la resistenza verso diversi gruppi di sostanze insetticide aventi però un meccanismo d'azione simile. I gruppi principali di i. con meccanismo d'azione simile sono: DDT e suoi analoghi; esaclorocicloesano e ciclo-dienici; esteri fosforici.

Con il termine *resistenza multipla* s'intende, invece, una resistenza simultanea da parte di una specie verso due o più sostanze, in seguito a contatto successivo, o simultaneo, con le stesse.

Pericoli connessi con l'impiego degli insetticidi

Dato che la selettività tossica da parte degli i. verso gli insetti non è mai stata raggiunta in modo completo, anche le sostanze a bassa tossicità per l'uomo, e i vertebrati in generale, se vengono ripetutamente assorbite possono causare fenomeni tossici. I pericoli derivanti dall'uso degli i. sono di varia natura. A livello della produzione, il lavoratore viene spesso a contatto diretto (contaminazione o inalazione) con alte concentrazioni di i. o dei loro precursori. È perciò necessario che molte lavorazioni avvengano in apparecchiature a ciclo chiuso o che, per lo meno, da una parte il datore di lavoro e dall'altra il lavoratore, osservino, per ciò che a ciascun compete, le norme indispensabili per evitare il contatto con i tossici da parte del personale. Quando un i. viene messo in commercio, è necessario che esso sia opportunamente confezionato e che il contenitore rechi le indicazioni previste dalla legge. I pericoli d'intossicazione accidentale sono evidenti, trattandosi a volte di formulazioni concentrate che debbono essere diluite per l'uso. Un altro momento che presenta notevoli pericoli d'intossicazione si verifica all'applicazione degli i., e questo perché, anche ove l'uso dei tossici segua scrupolosamente le norme imposte, esiste sempre da parte dell'irroratore l'inevitabile ripetizione dell'esposizione con conseguente accumulo del tossico nell'organismo, oppure di accumulo dell'effetto tossico sul ricambio. Anche in questo caso l'irroratore è tenuto a seguire norme precise durante le operazioni di disinfestazione. Una volta che l'i. è stato applicato, sorge il problema della contaminazione dei prodotti vari che possono venire a contatto con l'uomo, e soprattutto degli alimenti, e la contaminazione dell'ambiente. Si tratta di due capitoli molto importanti che riguardano, da un lato, i residui degli i. negli alimenti dell'uomo e, dall'altro, gli squilibri ecologici che gli stessi i. possono causare in natura. Del primo capitolo si sono da tempo ampiamente occupate l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'Organizzazione per gli alimenti e l'agricoltura (FAO) stabilendo i *limiti di tolleranza* di ogni sostanza tossica per ciascun prodotto alimentare. I residui negli alimenti derivano non solo, come può apparire ovvio, dagli i. impiegati in agricoltura, ma anche da quelli usati per scopi sanitari, come avviene nel caso delle disinfestazioni dei ricoveri animali, nella lotta contro gli anofeli o le mosche, ove le sostanze venute a contatto con il bestiame o con i mangimi vengono assorbite passando nelle carni, nel latte, nelle uova, etc.

Per quanto riguarda poi il secondo capitolo, quello ecologico, è oggi ritenuto fuori dubbio che gli i. sono responsabili di molti casi di squilibri fra popolazioni di specie, e conseguentemente, a volte, di danni notevoli nei riguardi dell'uomo. Ciò avviene maggiormente quando gli i. impiegati hanno una lunga persistenza in natura e sono inoltre difficilmente metabolizzati dagli organismi che li assorbono. Si verifica così, attraverso la *catena trofica*, un aumento della concentrazione degli i. nelle varie specie, fino a raggiungere livelli 100.000 volte superiori a quelli originali.

Disciplina dell'uso degli insetticidi in Italia

Il capitolo degli i. è disciplinato in Italia da una normativa relativamente recente. La prima legge, DPR del

INSETTICIDI

3/8/1968 n. 1225 («Regolamento concernente la disciplina della produzione, del commercio e della vendita dei fitofarmaci e dei presidi delle derrate alimentari immagazzinate»), classifica convenzionalmente le sostanze già note in 4 classi secondo un ordine crescente di tossicità e riporta i dati e la documentazione che il privato deve presentare a corredo della domanda di registrazione di un nuovo prodotto insetticida. Il decreto ministeriale del 4/12/1967 («Disposizioni concernenti l'impiego limitato di alcuni disinfestanti ciclodienici clorurati») limita invece l'uso dei prodotti appartenenti al gruppo dei ciclodienici (chlordan, toxaphene, heptachlor, aldrin, dieldrin, etc.) data la loro alta tossicità e la lunga persistenza nel terreno.

Infine l'ordinanza ministeriale del 22/12/1967 («Limiti di tolleranza nei prodotti ortofrutticoli, con esclusione delle patate, di alcuni antiparassitari agricoli e metodi di analisi»), seguendo l'indirizzo della FAO/OMS, elenca una serie di prodotti maggiormente in uso in Italia e i loro rispettivi limiti di tolleranza; inoltre disciplina i metodi di analisi per la determinazione dei residui di due esteri fosforici, parathion e parathion-metile, nonché di un carbamato, il carbaryl.

Una normativa in via di attuazione prenderà in esame le disposizioni concernenti l'impiego degli i. come presidi sanitari.

V. anche: ALIMENTI (I, 1257); AVVELENAMENTI (II, 1749; 1763); DDT (IV, 1992); ORGANOFOSFORICI ESTERI; PESTICIDI.

Bibliografia

- Accademia Nazionale dei Lincei, *Nuove prospettive nella lotta contro gli insetti nocivi*, in *Quaderni* n. 128, 1969, 366.
Beroza M. ed., *Chemicals Controlling Insect Behavior*, 1970, Academic Press, New York.
Bettini S., *Lotta biologica*, in *Enciclopedia del Novecento*, III, 1978, Istituto dell'Enciclopedia italiana, Roma.
Bettini S., Maroli M., *Riv. Tossicol.*, 1973, 125-131.
Brown A. W. A., Pal M., *Résistance des arthropodes aux insecticides*, OMS, Sér. monogr., n. 38, 1973.
Burgess H. D., Hussey N. W., *Microbial Control of Insects and Mites*, 1971, Academic Press, London, New York.
Casida J. E., *Pyrethrum: the Natural Insecticides*, 1973, Academic Press, New York, London.
Davidson G., *Genetic Control of Insect Pests*, 1974, Academic Press, New York, London.
Dethier V. G., *Chemical Insect Attractants and Repellents*, 1947, Lewis, London.
FAO-WHO, *Evaluations of Some Pesticide Residues in Food*, 1970, FAO & WHO.
Hayes W. J., *Clinical Handbook on Economic Poisons. Emergency Information for Treating Poisoning*, 1963, U.S. Department of Health, Education and Welfare, USA.
Labrecque G. C., Smith C. N. eds., *Principles of Insect Chemosterilization*, 1968, North-Holland, Amsterdam.
Menn J. J., Beroza M., *Juvenile Hormones. Chemistry and Action*, 1972, Academic Press, New York, London.
Müller P. ed., *DDT*, I, 1955, Birkhäuser, Basel, Stuttgart.
O'Brien R. D., *Insecticides. Action and Metabolism*, 1967, Academic Press, New York, London.
Proc. Sympos. on Sterility Principle for Insect Control and Eradication, Athens, 1970, 1971, I.A.E.A., Wien.
Sampaolo A., *Contaminazioni chimiche degli alimenti*, 1969, USES, Firenze.
Sampaolo A., Bettini S., *Pesticidi*, in *Enciclopedia del Novecento*, Istituto dell'Enciclopedia italiana, Roma (in corso di pubblicazione).
Sisto A. M., *Biochimismo dei fitofarmaci*, 1969, S.I.F., Pavia.
Tavola rotonda su *Fitoecdisoni: Gli insetticidi del futuro*, *Inform. Fitopatol.*, 1973, 23, (1-2).
White-Stevens R. ed., *Pesticides in the Environment*, 1971, Dekker, New York.

SERGIO BETTINI E GIULIO RAFFAELI

INSOLAZIONE: v. COLPO DI SOLE (IV, 722).

INSONNIA: v. SONNO, *patologia*.

INSTILLAZIONI

F. *instillations*. - I. *instillations*. - T. *Einträufelungen*; *Instillatione*. - S. *instilaciones*.

Definizione

Le instillazioni consistono nel portare a contatto di una mucosa una piccola quantità di una soluzione medicamentosa.

Usate per la medicazione locale di superfici mucose, le i. non limitano necessariamente i loro effetti al punto di applicazione del medicamento; questi, per assorbimento del farmaco, possono estendersi ad apparati contigui (i. congiuntivali di miotici e midriatici) e, nel caso di forti concentrazioni e di ripetute somministrazioni, interessare l'intero organismo. Alcune preparazioni per impiego locale, nasale e laringo-tracheo-bronchiale sono preferibilmente applicate in forma di *spray* o di aerosol.

La i. mucosa di sostanze radiopache viene impiegata a fini diagnostici per lo studio contrastografico dell'albero bronchiale (v. BRONCOGRAFIA) e delle vie urinarie (v. CISTOGRAFIA).

Instillazioni congiuntivali e lacrimali

Consistono nell'introduzione di alcune gocce di una soluzione medicamentosa, rispettivamente nel sacco congiuntivale e nel sacco e nelle vie lacrimali. Le i. congiuntivali si praticano, sia a scopo terapeutico che diagnostico, mediante colliri antisettici, decongestionanti, anestetici, miotici, midriatici, etc. Lo strumentario è costituito dal contagocce, da una bottiglia di Strosheim o da un semplice tampone di cotone che viene imbevuto di soluzione. Per eseguire l'i. si allontana con le dita o con gli elevatori di Desmarres la palpebra inferiore e, invitato il paziente a ruotare il bulbo verso l'alto, si depongono poche gocce della soluzione nel fornice congiuntivale.

Al fine di evitare lesioni strumentali della cornea il contagocce verrà orientato tangenzialmente alla superficie dell'occhio e l'operatore farà appoggio, con il mignolo della mano che tiene il contagocce, sulla fronte del paziente. Le i. lacrimali, meno usate delle precedenti, si praticano di solito dopo il lavaggio lacrimale; lo strumentario è costituito da un ago per sondaggio lacrimale e da una siringa di Anelio o altre siringhe. Per l'introduzione dell'ago nel sacco lacrimale si segue lo stesso procedimento descritto per il lavaggio lacrimale, cui si rimanda il lettore (v. LAVAGGIO).

Instillazioni nasali e paranasali

Consistono nella deposizione di poche gocce di una soluzione antisettica, decongestionante, etc., rispettivamente sulla mucosa nasale e su quella dei seni. Si pratica in molti processi flogistici acuti e cronici del naso nonché dei seni paranasali, in tal caso, oltre che per medicare la mucosa, per consentire il drenaggio degli essudati ivi raccolti. I medicamenti usati allo scopo sono: vaso-costrittori, chemioantibiotici, antiflogistici, etc. Per le i. nasali lo strumentario è costituito da una pipetta contagocce; fatto estendere il capo al paziente, si depongono alternativamente in ciascuna narice poche gocce della soluzione medicamentosa, facendo compiere, dopo ogni i., una profonda inspirazione da ogni singola narice, per facilitare il deflusso del liquido nella regione posteriore del naso. Le i. paranasali si praticano dopo sondaggio instillando il medicamento mediante una cannula tipo Sebilén nella cavità sinusale.

Attualmente si ricorre sempre più largamente alle bombole *spray*. La bombola è un sistema ermeticamente

chiuso nel quale l'energia di propulsione è dovuta ad un gas liquefatto o ad un gas sotto pressione. Numerosi sono i vantaggi di tale tecnica: rapidità d'applicazione, efficienza della dispersione, eliminazione dei pericoli di contaminazione, assenza del contatto manuale con il medicamento, applicazione locale diretta, alta concentrazione del farmaco su un'area limitata, minima irritazione, etc. Inconvenienti sono la relativa tossicità (freon [v. FLUOROCARBURI]), l'infiammabilità (butano) dei propellenti e la relativa imprecisione della dose di farmaco somministrata.

Instillazioni auricolari

Consistono nell'introduzione di soluzioni medicamentose emollienti, cheratolitiche, antisettiche, etc., nel condotto uditivo esterno. Dopo avere invitato il paziente a inclinare il capo sul lato opposto a quello dell'orecchio da trattare si stira il padiglione in alto e indietro nell'adulto, indietro e in basso nel bambino, in modo da raddrizzare il decorso del condotto uditivo esterno e, assicuratisi dell'integrità della membrana timpanica, s'instillano poche gocce della soluzione a temperatura ambiente.

Instillazioni laringo-tracheo-bronchiali

Consistono nel far pervenire una piccola quantità di soluzione medicamentosa concentrata nella laringe, nella trachea e nei bronchi (v. anche: AEROSOLTERAPIA). Le i. laringo-tracheo-bronchiali si praticano con fluidificanti, broncodilatatori, antiflogistici, antibiotici e coagulanti. L'i. si usa talora anche per l'introduzione di liquidi radio-opachi. Le vie di accesso sono: la transtracheale inter-cricotiroidica e la nasolaringea.

1. *Via transtracheale.* - È usata, ora raramente, per la i. di mezzi di contrasto broncografici in alternativa alla via laringea, rispetto alla quale comporta il vantaggio di un uso limitato di anestetici di contatto. Lo strumentario è costituito da un ago ricurvo con il quale, previa disinfezione della cute e anestesia locale, si trafigge la cartilagine cricoide, e attraverso il quale si introduce in trachea una guida metallica, sulla quale, con la comune tecnica angiografica di Seldinger, si avanza un piccolo catetere. Quest'ultimo, opportunamente manipolato, viene guidato, dopo una blanda anestesia della biforcazione tracheale, nell'albero bronchiale di destra e di sinistra per l'esecuzione di broncografie selettive e superselettive (v. anche: BRONCOGRAFIA). Tale tecnica è controindicata in presenza, o nel sospetto, di flogosi polmonari per il pericolo di propagazione del processo flogistico dal parenchima alla cartilagine cricoide.

2. *Via nasolaringea.* - Lo strumentario è costituito da una siringa laringea (tipo Fränkel o tipo Rosenthal) da 10 ml e da una cannula ricurva della lunghezza di ca. 15 o 20 cm, o da una sonda Nelaton n. 15-17 di 24-25 cm. Si pratica dapprima l'anestesia della faringe con cocaina 1:10, poi quella della laringe con cocaina 1:50; questo tempo è necessario all'applicazione dello specchio laringeo. Successivamente la lingua del paziente viene abbassata con la lama del laringoscopia e si introduce la sonda nella laringe, mentre si fanno compiere al paziente profonde inspirazioni e brevi espirazioni; tale sonda può essere quindi guidata nell'albero bronchiale per l'i. di farmaci, di mezzo di contrasto broncografico oppure attraverso essa si può eseguire una *brush biopsy* o un lavaggio bronchiale per citodiagnostica.

Instillazione vescicale

Consiste nell'introduzione di una soluzione concentrata di un medicamento nella vescica. Essa costituisce un complemento al lavaggio vescicale. Lo strumentario è costituito da una sonda e da una siringa: si possono adoperare sia la siringa a 3 anelli sia una comune siringa

di vetro. Praticato il lavaggio della vescica, si applica alla stessa sonda, lasciata *in situ*, la siringa e si instillano ca. 20 ml di una soluzione medicamentosa.

Le soluzioni per la i. vescicale sono le stesse che vengono impiegate per il lavaggio (v.).

Instillazione uretrale

Consiste nell'introduzione nell'uretra di una soluzione medicata. Lo strumentario è costituito dall'*instillatore a bolla*, che è una sonda calibro 12 della filiera Charrier, provvista di un'estremità olivare di diametro alquanto superiore a quello della sonda stessa, e della siringa del Guyon, che è una siringa in vetro provvista di becco conico e di pistone spostabile a passo di vite. Praticato il lavaggio del meato uretrale, s'introduce la sonda, che viene spinta fino al punto voluto dell'uretra; s'innesta poi la siringa e si esegue l'i. spostando il pistone a vite. Durante l'operazione è opportuno spostare la sonda in modo da estendere la medicazione alle varie parti dell'uretra.

V. anche: LAVAGGIO.

EUGENIO PAROLI E M. CATERINA GRASSI

INSUFFICIENZA CARDIACA: v. CUORE (IV, 1826; 1871; e relativo quadro sistematico, IV, 1620); v. anche: ARITMIE (II, 671); CARDIOTERAPIA INTENSIVA (III, 1031); INFARTO MIocardico; SHOCK.

INSUFFICIENZA CORONARICA: v. CORONARICA INSUFFICIENZA (IV, 1112); v. anche: ANGINA PECTORIS (I, 2245); INFARTO MIocardico.

INSUFFICIENZA EPATICA: v. FEGATO E VIE BILIARI, *insufficienza epatica* (VI, 1301); v. anche: ATROFIA GIALLO-ACUTA (II, 1558); CIRROSI EPATICA (III, 2400).

INSUFFICIENZA IPOFISARIA: v. IPOFISI (e relativo quadro sistematico); v. anche: DIABETE INSIPIDO (IV, 2296); GRAVIDANZA, *sindrome di Sheehan*; IPERPIUITARISMO E IPOPIUITARISMO; NANISMO.

INSUFFICIENZA MESENTERICA: v. SPLANCNICI VASI.

INSUFFICIENZA PANCREATICA: v. PANCREAS (e relativo quadro sistematico); DIABETE MELLITO (IV, 2301).

INSUFFICIENZA PARATIROIDICA: v. PARATIROIDI GHIANDOLE (e relativo quadro sistematico); v. anche: IPERPARATIROIDISMO E IPOPARATIROIDISMO.

INSUFFICIENZA RENALE: v. RENE E BACINETTO; v. anche: ANURIA (I, 490); AZOTEMIA, *iperazotemia* (II, 1778); NEFROPATIE MEDICHE.

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA: v. RESPIRATORIO APPARATO (e relativo quadro sistematico).

INSUFFICIENZA SURRENALICA: v. SURRENALI GHIANDOLE (e relativo quadro sistematico); v. anche: ADDISON, MORBO DI (I, 462); IPERSURRENALISMO E IPSURRENALISMO.

INSUFFICIENZA TIROIDICA: v. TIROIDE (e relativo quadro sistematico); v. anche: GOZZI; IPERTIROIDISMI E IPOIROIDISMI; MIXEDEMA.

INSUFFICIENZA VENOSA: v. VENE; VARICI.

INSUFFLAZIONE

INSUFFICIENZE VALVOLARI CARDIACHE: V. VALVOLARI CARDIOPATIE.

INSUFFLAZIONE

F. *insufflation*. - I. *insufflation*. - T. *Insufflation*; *Einblasen*. - S. *insuflación*.

Tecnica mediante la quale si fa giungere, a scopo terapeutico, un medicamento polverizzato nelle cavità naturali del corpo umano poste in comunicazione con l'esterno. Per essere insufflati, i medicinali devono essere finemente polverizzati fino ad ottenerne una polvere impalpabile, e miscelati con sostanze indifferenti, anch'esse polverizzate, quali: licopodio, talco veneto preparato, gomma arabica, lattoso in polvere. Queste sostanze vengono aggiunte a parità di dose o in quantità 10-20 volte superiore a quella del medicamento base, per mitigarne e modificarne l'azione specifica.

Le cavità naturali che possono essere insufflate, sono: la cavità faringea e laringea, le trombe auricolari, la vagina, il retto, il condotto uditivo esterno, le cavità nasali.

Le indicazioni della terapia insufflatoria sono: le infiammazioni acute e croniche, l'iperemia attiva e passiva, l'eccesso di secrezione della mucosa delle vie respiratorie; i processi ulcerosi a carico delle mucose orale, faringea e laringea, i processi eczematosi del condotto uditivo esterno, le lesioni trasudanti della mucosa nasale. Oggi la terapia insufflatoria è quasi completamente abbandonata, sia per gli inconvenienti e i disturbi che le polveri, anche se impalpabili, recano al malato (irritazione intensa delle mucose; tosse, sternutazione intensa, bruciore quando si tratti delle vie respiratorie), sia per introduzione di più appropriate pratiche terapeutiche.

RED.

INSUFFLAZIONE TUBARICA

F. *insufflation tubaire*. - I. *utero-tubal insufflation*; *Rubin's test*. - T. *Tubendurchblasung*. - S. *insuflación tubárica*; *prueba de Rubin*.

È un metodo d'indagine in grado di dare utili indicazioni sullo stato di pervietà delle tube di Falloppio; serve, inoltre, allo studio chimografico della motilità tubarica. Viene quindi impiegato soprattutto nelle donne affette da sterilità, in concomitanza con l'isterosalpingografia (v.), in confronto alla quale presenta i vantaggi di una più facile realizzazione, ma risulta un'indagine meno raffinata. Per questo molti usano eseguire prima l'insufflazione tubarica e poi l'isterosalpingografia se la prima è risultata negativa.

L'insufflazione transuterotubarica, proposta e attuata

da T. C. Rubin (1919), consiste nell'introduzione nell'utero, sotto pressione controllata, di un gas (aria, ossigeno, anidride carbonica, protossido di azoto), al fine di rilevare se esso passa nella cavità peritoneale.

L'apparecchio originale di Rubin è basato sul metodo dell'immissione continua di gas a getto costante (bottiglia con tappo a tre vie, contenente un volumometro per misurare la velocità della corrente gassosa e la quantità del gas) per mezzo di una cannula metallica munita di piccoli fori per l'uscita del gas all'estremità; sulla cannula scorre un cono di gomma che dovrà adattarsi all'orificio uterino esterno in maniera ermetica, per impedire qualsiasi reflusso di gas.

Fra gli apparecchi variamente modificati rispetto a quello originale, più larga diffusione ebbe l'apparecchio di Douay (a erogazioni successive di quantità note di gas a pressione controllata), perché più semplice e di più facile maneggio. Allo scopo di un più preciso studio funzionale della muscolatura tubarica (Rubin aveva già stabilito «curve di passaggio») è entrato recentemente in uso l'apparecchio di Bonnet, per l'insufflazione chimografica e, in Italia, quello di Fasset. In questi apparecchi la pressione del gas e la velocità di corrente sono regolate da un sistema di valvole. Fra i più diffusi attualmente è l'apparecchio di Finkentscher e Semm, nel quale la pressione di passaggio del CO₂ viene predeterminata.

Negli ultimi anni l'insufflazione tubarica ha avuto un'ulteriore diffusione, entrando a far parte delle indagini di routine per diagnostica della sterilità. È consigliabile eseguire questo esame durante cicli mestruali consecutivi, almeno per tre volte, una delle quali in lieve anestesia.

Nel corso degli anni, si è cercato di perfezionare da un lato la cannula endocervicale e dall'altro il sistema di registrazione chimografica. Al fine di eliminare la presa del collo uterino con pinze uncinati, è vantaggioso l'uso di un sottile catetere flessibile, inferiore al n. 3 dei dilatatori di Hegar, munito di palloncini che, opportunamente gonfiati, danno la completa occlusione a livello del canale cervicale; oppure di modelli a campana di vetro aspirante (rischiosi per il pericolo di rottura) o di plastica.

L'utilizzazione di un chimografo a maggior ampiezza di tracciato e a maggior velocità ha permesso di registrare curve più perfette e di più facile interpretazione.

Evidenti sono le differenze della curva a seconda che si tratti di pervietà tubarica, di impervietà o di stenosi. Nel primo caso (fig. 1) la curva pressoria decorre rettilinea, ai diversi livelli raggiunti progressivamente, finché la fuga di gas (CO₂) attraverso l'ostio tubarico non produce una caduta della pressione interna con conseguente abbassamento della linea, la quale assume un aspetto

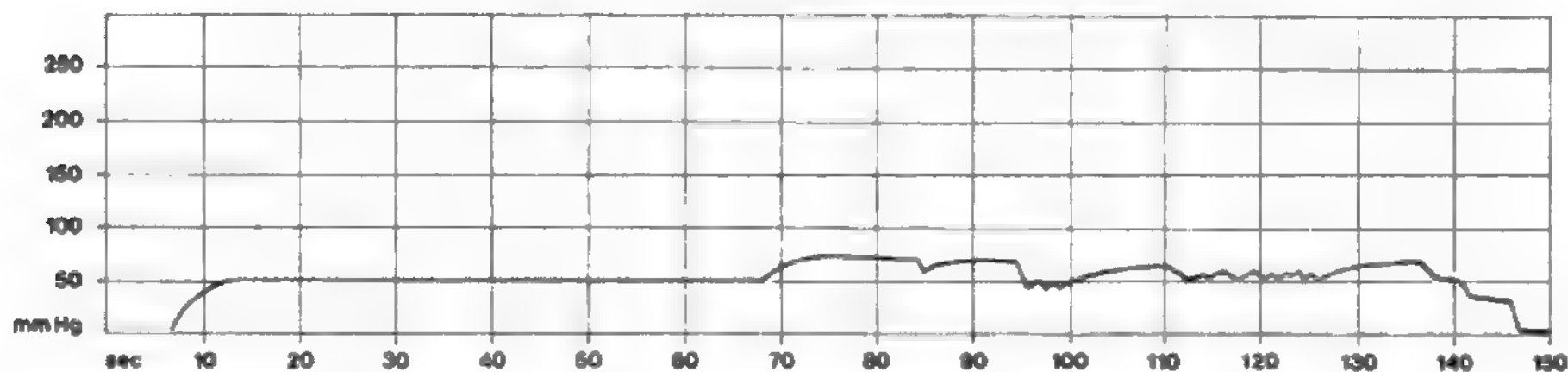


Fig. 1. Pervietà tubarica bilaterale: tracciato insufflatorio normale. (Da Finkentscher e Semm, ridisegnata).

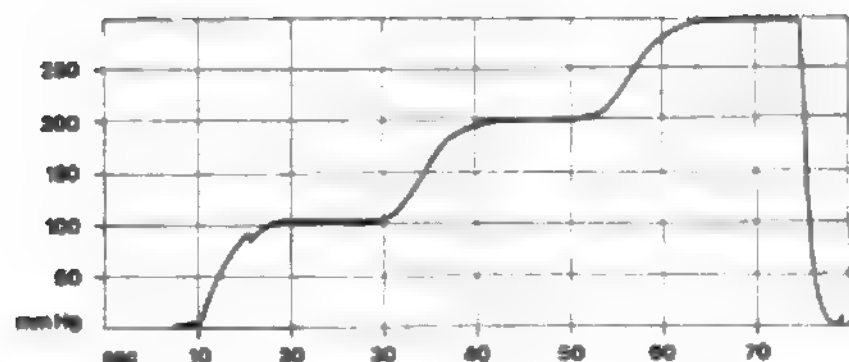


Fig. 2. Chimogramma in un caso di impervietà tubarica bilaterale. (Da Fikentscher e Semm, ridisegnata).

ondulato. Nell'impervietà (fig. 2) si ottiene una caratteristica curva a scala con livelli pressori orizzontali corrispondenti a quelli del serbatoio interno dell'apparecchio insufflatore. Se, mantenendo il sistema ad una pressione di gas di 200 mmHg e registrando, si nota, dopo 30-60 sec o poco più, una graduale discesa, questa depone per la presenza di un restringimento della tuba (stenosi, inginocchiamento, etc.) (fig. 3). Tale dislivello acquista, però, valore solo se è superiore a 5-10 mmHg al min (ritmo di riassorbimento del CO_2 da parte dell'endometrio) e se si è sicuri della perfetta tenuta del catetere cervicale.

Tecnica dell'insufflazione

L'i. t. va eseguita in periodo postmestruale (da 4 a 8 giorni dopo la fine della mestruazione e in ogni caso prima dell'ovulazione); nell'immediato postmestruo è però da evitare il pericolo di proiettare cellule endometriali dentro le tube e il peritoneo (endometriosi). Solo in casi eccezionali è necessaria l'anestesia generale, da evitare se possibile in quanto la paziente sveglia può fornire utili ragguagli sulle sue sensazioni soggettive; è invece consigliabile far precedere un'iniezione sottocutanea di atropina mezz'ora prima dell'esame, quando questo non abbia appunto per scopo lo studio di eventuali spasmi, ma solo l'accertamento di pervietà. È buona norma delimitare preliminarmente l'area di ottusità epatica, mantenendola nelle stesse condizioni in cui dovrà essere poi controllata. L'esame può essere eseguito ambulatoriamente, fermo restando l'assoluto rispetto delle misure di asepsi e antisepsi (disinfezione accurata dei genitali della paziente, con particolare attenzione alla *portio*, accurata sterilizzazione dello strumentario che deve venire usato).

L'esame non deve essere eseguito in presenza di processi flogistici a carico dell'utero e degli annessi, in

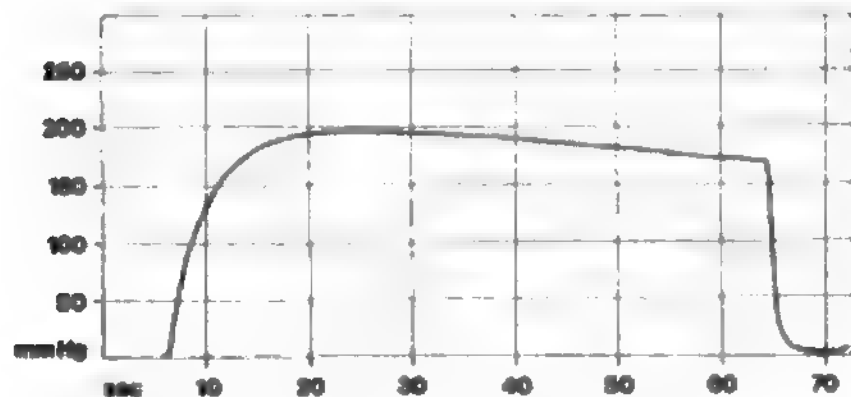


Fig. 3. Chimogramma in un caso di stenosi tubarica. (Da Fikentscher e Semm, ridisegnata).

quanto può conseguire aggravamento o riacutizzazione del processo in atto. Nei casi in cui si sospetti una flogosi di lieve entità, qualora ve ne sia l'indicazione, si può praticare l'esame, previa profilassi antibiotica; la paziente dovrà, inoltre, rimanere a letto, sotto controllo, per 24 h. Rappresentano una controindicazione assoluta le metrorragie e la gravidanza iniziale, anche se solo sospettata.

Prima di iniziare l'esame vanno controllati: la pervietà della cannula, il funzionamento del manometro, la normalità di flusso del gas dalla bombola e, eventualmente, il funzionamento del chimografo. La cannula uterina viene introdotta nel canale cervicale in modo che l'estremità superi, ma di poco, l'orificio uterino interno (qualche tipo di cannula porta il gas solamente nel canale cervicale) e il dispositivo di chiusura viene sistemato in modo efficace. Talora l'immobilizzazione della *portio* con pinze, da alcuni giudicata superflua, è indispensabile. Il gas viene generalmente immesso nell'utero ad una pressione fra 60 e 120 mmHg; se non si rilevano segni di passaggio, si aumenta la pressione, non superando in generale i 250 mmHg. L'introduzione del gas va interrotta se la paziente accusa vivo dolore o senso di nausea.

Se le tube sono pervie a ca. 70 mmHg, la curva dimostra una caduta con piccole ondulazioni, dovute alla peristalsi tubarica.

L'ascoltazione, con stetoscopio o con fonendoscopio, all'ipogastrio o alle fosse iliache fa rilevare un rumore a tipo di sibilo, che può, in casi favorevoli, essere localizzato all'una o all'altra tuba. Dopo qualche tempo, e paziente in posizione eretta, l'area di ottusità epatica apparirà ridotta o completamente abolita; radiologicamente può essere dimostrabile una bolla gassosa sotto-diaframmatica, mentre compare il caratteristico dolore alla spalla destra da irritazione del frenico (di minore intensità usando l'anidride carbonica). L'assenza totale dei segni ora ricordati depone per l'occlusione tubarica bilaterale (il reflusso di gas dall'utero allorché si toglie la cannula non è affatto indicativo).

In presenza di spasmo, l'ostacolo (per lo più a sede intramurale) viene superato alla pressione di 150-250 mmHg, con brusca caduta della curva.

In caso di occlusione bilaterale delle tube a livello dell'ostio uterino, la curva mostra un regolare e continuo innalzamento, proporzionale alle pressioni successive del gas; compare, inoltre, un dolore sovrapubico, dovuto alla distensione dell'utero da parte del gas, dolore che cessa una volta che il gas, tolta la sonda, rifluisce dalla cavità uterina.

Quando l'occlusione è localizzata a livello dell'ostio addominale delle tube, la curva mostra una leggera caduta, per il passaggio del gas nelle tube, assumendo poi un andamento progressivamente ascendente; compare in questi casi un dolore laterale dovuto alla distensione della tuba; allora bisogna sospendere l'insufflazione.

Nei casi di stenosi con pervietà limitata, la curva assume le caratteristiche di un tracciato in progressiva ascesa; questa, ad un certo punto, si arresta e il tracciato prosegue con un *plateau* più o meno ondulato.

Mentre è ormai scontata l'interpretazione delle oscillazioni principali, per quelle di ampiezza minore presenti nel tracciato le indagini sperimentali su animali, le registrazioni intraoperatorie e le prove farmacodinamiche hanno fornito risultati discordanti, diversamente spiegati da vari AA. Verosimilmente, queste ultime oscillazioni non riconoscono una causa unica, ma sono dovute alla somma di vari fattori, in diretto rapporto con lo stato funzionale dei singoli individui e col metodo usato.

Molto spesso, infatti, diagnosi errate possono derivare dall'uso di pressioni troppo elevate, da rapidi aumenti di pressione, da risposte abnormi ai farmaci somministrati, da fattori ambientali.

La medicazione pertubarica, potendo essere associata all'insufflazione, può essere ricordata in questa sede. Le indicazioni sono la constatata impervietà uni- o bilaterale e la pervietà fortemente condizionata da esiti infiammatori. Questa misura, che va anche sotto il nome di *idrotubazione*, si attua con l'istillazione uterotubarica di cortisonici, associati per lo più ad antibiotici (tetraciclina ■ streptomina) oppure con enzimi alfa-chimo-tripsinici, ialuronidasi, etc.

Tali medicazioni sono meno pericolose di quanto non lo siano le reiterate insufflazioni con elevazione della pressione a 300 mmHg. La loro efficacia varia a seconda della natura e della gravità dell'alterazione dell'organo.

Infine alla tecnica dell'i. t. si lega la possibilità di introdurre soluzioni eventualmente colorate per via trans-uterotubarica, nel corso d'interventi laparotomici o di indagini endoscopiche.

V. anche: ISTEROSALPINGOGRAFIA.

Bibliografia

- Bonnet L., *Appareil pour insufflation tubaire kymographique*, 1954, Masson, Paris.
 Fikentscher R., Semm K., *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 1964, 24, 541.
 Palmer R., *Les explorations fonctionnelles gynécologiques*, 1963, Masson, Paris.
 Rubin I. C., *J.A.M.A.*, 1920, 75, 661.
 Quartararo P., in *Fertilità e sterilità*, 1972, Piccin, Padova.
 Semm K., *Z. Geburtshilfe Gynaekol. Beilageheft*, 1963, 162, 48.

ETTORE DEBIASI

INSULINA

F. *insuline*. - I. *insulin*. - T. *Insulin*. - S. *insulina*.

SOMMARIO

Definizione e cenni storici (col. 2063). - Caratteristiche chimiche e fisiche (col. 2064). - Preparazione e dosaggio dell'insulina (col. 2065). - Sintesi e secrezione dell'insulina (col. 2068). - Degradazione dell'insulina (col. 2073). - Azioni dell'insulina (col. 2073). - Antagonisti biologici dell'insulina (col. 2076). - Preparazioni di insulina (col. 2077). - Considerazioni cliniche (col. 2078).

Definizione e cenni storici

Ormone ipoglicemizzante prodotto dalle cellule β delle isole di Langerhans (V. PANCREAS).

Nel 1889, von Mering e Minkowski ottennero un diabete sperimentale con la pancreatectomia; nel 1902, Szobolew e Schultze dimostrarono che la legatura dei dotti pancreatici era seguita dalla disintegrazione degli acini pancreatici, non

delle isole, e che in queste condizioni il diabete non si manifestava; essi conclusero che le isole erano fonte del principio antidiabetico.

A questo principio, ancora ipotetico, de Meyer attribuì, nel 1909, il nome di insulina, ma solo nel 1922 Banting e Best riuscirono ad estrarre l'ormone dal pancreas.

Nel 1926, Abel ottenne l'i. in forma cristallina e ne individuò la natura proteica. La struttura molecolare fu interamente chiarita da Sanger nel 1955.

La sintesi dell'ormone fu realizzata da Katsoyannis e coll. negli U.S.A., da Wang e coll. in Cina, da Zann e coll. in Europa, nel 1964. Nel 1966 fu realizzata da Katsoyannis la sintesi dell'i. umana.

L'i. è stata la prima proteina umana, e anche la prima proteina, ottenuta per sintesi.

Caratteristiche chimiche e fisiche

La struttura molecolare dell'i. è stata chiarita da Sanger nel 1955. Le figg. 1 e 2 illustrano schematicamente la struttura dell'i. umana. Essa ha un p.m. di ca. 6000 e consiste di due catene: la catena A, composta da 21 aminoacidi, e la catena B, composta da 30 aminoacidi, unite da due ponti disolfurici; un terzo ponte disolfurico congiunge due punti della catena A.

Le i. di diverse specie animali hanno identici effetti metabolici, e presentano una notevole somiglianza nella struttura fondamentale, ma differiscono per quanto concerne gli aminoacidi che compongono le catene e nel comportamento immunologico. L'i. più simile a quella umana è quella porcina, che ne differisce solo per quanto concerne l'aminoacido C-terminale della catena B.

In soluzione acquosa l'i. si trova in forma di polimero con un p.m. multiplo di 6000; è incerto se la forma monomerica esista nelle condizioni fisiologiche.

L'i. ha un punto isoelettrico a pH 5,3; a questo punto è praticamente insolubile in acqua. Essa è solubile in alcol e acetone diluiti, fenolo, ac. acetico e cresolo ed è insolubile in etere, acetone e alcol concentrati, e nelle soluzioni sature di sali come il solfato di ammonio, il solfato di Na e il cloruro di Na.

Lo spettro di assorbimento ha un massimo a 270-280 m μ .

I cristalli di i., che in genere sono microscopici e raggiungono al massimo qualche mm di lunghezza, assumono o la forma « romboedrica », che si presenta con un aspetto esagonale, o quella « rombica », che si presenta con aspetto di prismi all'esame microscopico.

In ambiente acquoso a pH 1,5-3 l'i. può trasformarsi in una forma fibrillare insolubile; la reazione, accelerata dal calore e dall'aggiunta di elettroliti, è catalizzata da centri di cristallizzazione e in particolare dalle fibrille stesse, la cui aggiunta può denaturare in poche ore tutta la sostanza.

L'i. è relativamente resistente agli effetti del calore, dei solventi organici e a valori bassi di pH, proprietà

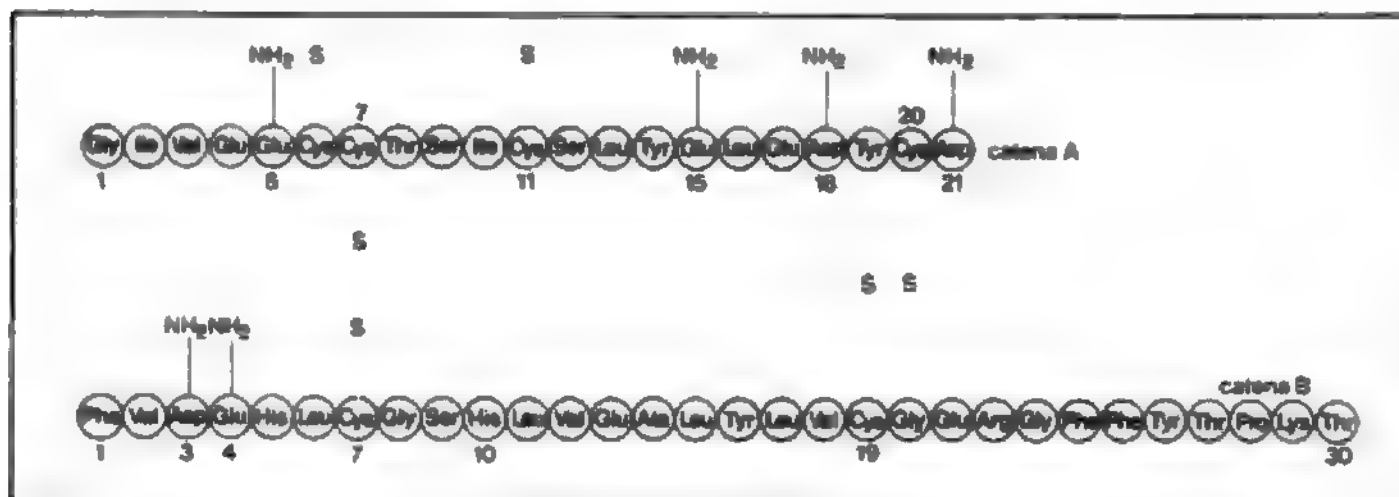
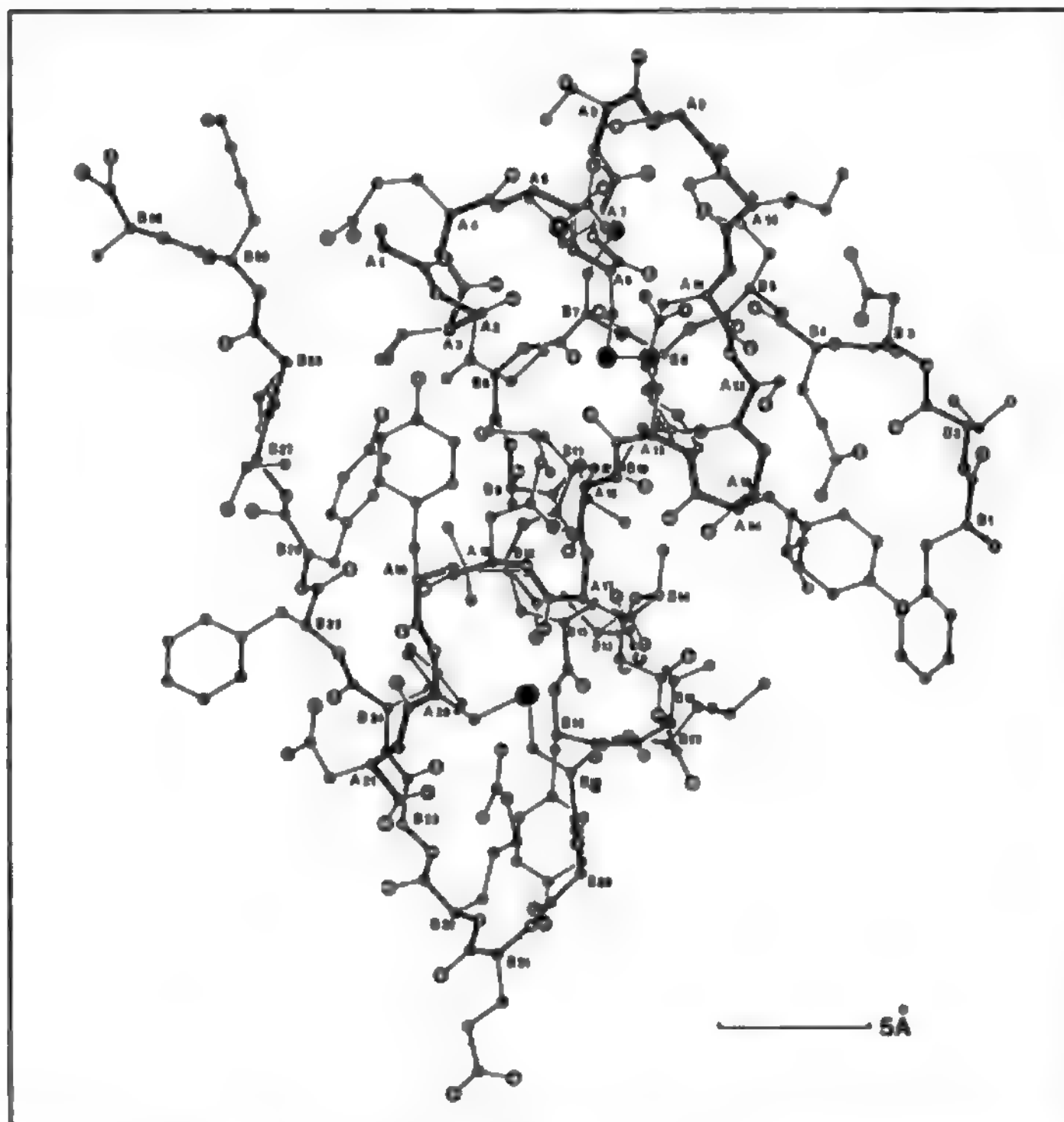


Fig. 1. Struttura schematica della molecola dell'i. umana (p. m. 6000) con la sequenza degli aminoacidi componenti le molecole e i numeri convenzionalmente loro attribuiti.

Fig. 2. Rappresentazione schematica della configurazione spaziale delle catene peptidiche nella molecola dell'i. (Da T. L. Blundell e coll., ridisegnata).



che vengono sfruttate per l'estrazione; è invece rapidamente inattivata da enzimi digestivi come la chimotripsina, la pepsina e la tripsina; ciò spiega l'impossibilità di somministrarla per via orale.

Per quanto concerne i rapporti tra struttura e attività si può notare che:

i ponti disolfurici sono essenziali per l'attività biologica;

la sequenza esatta degli aminoacidi all'interno dell'anello formato dai ponti disolfurici non è essenziale per l'attività biologica, perché varia secondo le specie animali, ad eccezione di alcuni punti che restano stabili durante l'evoluzione;

l'eliminazione degli 8 aminoacidi C-terminali della catena B riduce l'attività biologica dell'85%;

la catena B isolata non ha alcuna attività, e anzi inibisce l'azione dell'ormone, mentre la catena A ha una modestissima attività *in vitro*.

Preparazione e dosaggio dell'insulina

I metodi usati per la preparazione delle i. commerciali sono in genere basati su un'estrazione preliminare del pancreas con etanolo acidificato, seguita da una precipitazione con sali. In laboratorio vengono usati numerosi metodi sia per ottenere un'estrazione più completa, sia per ottenere una purificazione più spinta. I metodi di uso più corrente si servono di un'estrazione iniziale con etanolo acidificato seguita da una precipitazione con

solventi organici. In qualche procedimento l'intero tessuto pancreatico viene liofilizzato *in toto* prima di essere sottoposto all'estrazione con etanolo acidificato. Dopo l'estrazione iniziale e la rimozione dei sali sono stati usati molti metodi per ottenere una ulteriore purificazione dell'ormone. Tra questi ricordiamo la cromatografia a scambio ionico su carbossimetil- o diaminoetil-cellulosa, la cromatografia su gel di silice, la gel-filtrazione e infine la precipitazione dell'ormone per mezzo di anticorpi antinsulina.

Con i metodi commerciali l'i. proveniente dall'estrazione e purificazione si trova nello stato amorfo; per la cristallizzazione è necessaria la presenza di tracce di metalli, in particolare di zinco, che è presente nella proporzione dello 0,3 - 0,9‰ nei comuni preparati insulinici.

Steiner (1968) è riuscito a separare l'i. commerciale in tre componenti di diverso peso molecolare tramite gelcromatografia. La componente a più alto peso molecolare (componente a, p. m. = 15.000) contiene proteine ancora non identificate di preciso, che sono da attribuire al tessuto del pancreas. La componente b (p. m. = 9000 ca.) contiene proinsulina e i cosiddetti *intermediates*, cioè frammenti formati per conversione incompleta di proinsulina a i., oltre a i. sotto forma di dimero. La componente c (p. m. = 6000 ca.) è costituita da i. e suoi derivati.

A causa del basso pH utilizzato nell'estrazione, l'i. cristallina contiene sempre A21-desamidoinsulina ed

esteri insulinici; la componente *c* contiene anch'essa *intermediates*, con un peso molecolare intorno a 6000, come, ad es., Ao-arginilinsulina. L'i., la desamido-insulina, gli esterii insulinici e gli *intermediates* sono separabili, per cromatografia a scambio ionico o elettroforesi, sfruttando le loro diverse cariche. Dopo la dimostrazione che l'i. chimicamente pura non provoca, o quasi, formazione di anticorpi, si sono rese disponibili una serie di i. altamente purificate.

L'eliminazione delle componenti *a* e *b* ha permesso quindi di ottenere preparazioni di i. costituite dalla sola componente *c*, che, sottoposte ad ulteriore purificazione mediante cromatografia a scambio anionico, hanno consentito la realizzazione delle cosiddette i. *monocomponenti* (o *single-component* o MC).

Poiché si va registrando una crescente discrepanza tra produzione e domanda dell'i., causa del progressivo aumento del numero di diabetici, ci si è volti recentemente a possibili fonti alternative rispetto all'estrazione dal pancreas animale.

Il procedimento di sintesi diretta messo a punto in ambito sperimentale è troppo complesso e costoso per un'applicazione industriale. Maggiori speranze vengono dall'ingegneria genetica (v.): recentemente è stato possibile inserire la frazione di DNA contenente l'informazione necessaria alla sintesi insulinica nella struttura genetica di *Escherichia coli*, e si spera che ciò consenta la produzione di grandi quantità di i. in modo economicamente conveniente.

Per il dosaggio dell'i. vengono impiegati metodi biologici, metodi radioimmunologici e metodi immunoenzimatici.

I *metodi biologici*, introdotti in epoca più antica, conservano una grande utilità, sia per il dosaggio dell'i. estratta dal pancreas, sia per il controllo dell'attività biologica riferibile all'i. in varie condizioni. Si distinguono metodi *in vivo* e metodi *in vitro*. I primi sono basati sull'effetto ipoglicemizzante dell'i. su animali interi; sono stati resi più sensibili e più specifici utilizzando ratti ipofisectomizzati, surrenectomizzati o resi diabetici con allossana. Si tratta sempre, però, di metodi poco sensibili e di difficile esecuzione. Ciononostante i metodi *in vivo* vengono usati per il dosaggio dei preparati di i. L'efficacia di un preparato insulinico è espressa in unità internazionali (U.I.), corrispondenti ad 1/3 della dose minima di i. che iniettata per via sottocutanea in un coniglio di 2 kg (tenuto a digiuno per 24 h) ne abbassa, in tre ore, la glicemia fino al cosiddetto limite di convulsione (45 mg%). Un'unità internazionale corrisponde a 0,04167 mg del IV standard internazionale, costituito da un miscuglio di i. di bue (52%) e di i. di suino (48%). Buone i. commerciali hanno un'attività di 24-28 U.I./mg.

I metodi *in vitro* sfruttano vari effetti metabolici dell'i.; quelli di più larga validità utilizzano la sintesi del glicogeno nel diaframma di ratto o la produzione di $^{14}\text{CO}_2$ dal glicoso ^{14}C da parte del grasso epididimale di ratto. Una più recente versione di quest'ultimo metodo utilizza cellule adipose isolate.

Tutti i metodi biologici posseggono una specificità limitata, essendo soggetti all'interferenza di ormoni e di altre sostanze che modificano la risposta all'i. dei preparati (v. sotto: *antagonisti biologici dell'insulina*); la variabilità dei dati in diversi laboratori e tra i diversi metodi è notevole. Recentemente sono stati introdotti metodi che utilizzano la capacità dell'i. di legarsi a recettori situati sulle membrane cellulari, che avrebbero il vantaggio di una assai maggiore specificità e sensibilità.

Nell'attività che viene dosata biologicamente *in vitro*

(*Insulin Like Activity*, ILA), è quasi sempre possibile identificare una frazione sicuramente rappresentata dall'i., e una frazione con un p.m. di 40-50.000, la cui attività, più scarsa sul tessuto muscolare, più evidente sul tessuto adiposo, non è soppressa dagli anticorpi antinsulina. Se questa frazione rappresenti una modificazione dell'i. o una sostanza del tutto diversa, non è chiaro: è stata recentemente prospettata una sua affinità o identità con le somatomedine, sostanze che mediano l'attività dell'ormone somatotropo su alcuni tessuti periferici.

I metodi biologici sono stati oggi soppiantati dai metodi radioimmunologici e immunoenzimatici. La specificità, precisione e relativa semplicità di questi nuovi metodi ne hanno fatto uno strumento utilizzabile anche da parte di laboratori di livello medio, e li hanno resi disponibili per l'uso clinico. Rimandando ad altre voci per la trattazione specifica dell'argomento (v. RADIOIMMUNOLOGIA; IMMUNOENZIMATICI SAGGI), in questa sede ricordiamo che nel soggetto normale i livelli insulinemici medi a digiuno, ottenuti in diversi laboratori, oscillano tra 10 e 20 $\mu\text{U./ml}$ mentre 60 min dopo carico di glicoso orale ottengono valori di 50-110 $\mu\text{U./ml}$. Valori più elevati si hanno nei soggetti obesi e diabetici obesi, mentre nel diabete giovanile si hanno valori molto bassi che non si elevano dopo carico di glicoso. Valori insulinemici elevati anche in presenza di ipoglicemia si osservano caratteristicamente negli insulinomi (tumori funzionanti delle β -cellule). Nei diabetici curati con i. il dosaggio radioimmunologico dell'ormone è reso quasi impossibile dalla presenza di anticorpi antinsulina che interferiscono con l'immunodosaggio. La difficoltà può essere parzialmente superata solo con tecniche molto sofisticate.

Sia nel pancreas che nel sangue circolante si trovano insieme all'i. notevoli quantità di proinsulina e di peptide C (v. sotto).

La concentrazione plasmatica del *peptide C*, anch'essa valutabile con metodi radioimmunologici, fornisce una misura della produzione endogena di i. nei diabetici insulinodipendenti, perché esso viene secreto in quantità equimolari con l'i. (v. sotto).

La *proinsulina* ha un'attività biologica pari ad 1/2-1/8 di quella dell'i.; l'attività è maggiore nel tessuto adiposo che non nel tessuto muscolare. Essa reagisce più debolmente dell'i. nei metodi di dosaggio radioimmunologici per l'i. Nel soggetto normale, l'immunoreattività da proinsulina oscilla tra lo 0 e il 40% del totale, mentre nei soggetti affetti da insulinoma, in cui la proinsulina viene secreta in grande quantità, può superare il 60% della radioimmunoreattività totale.

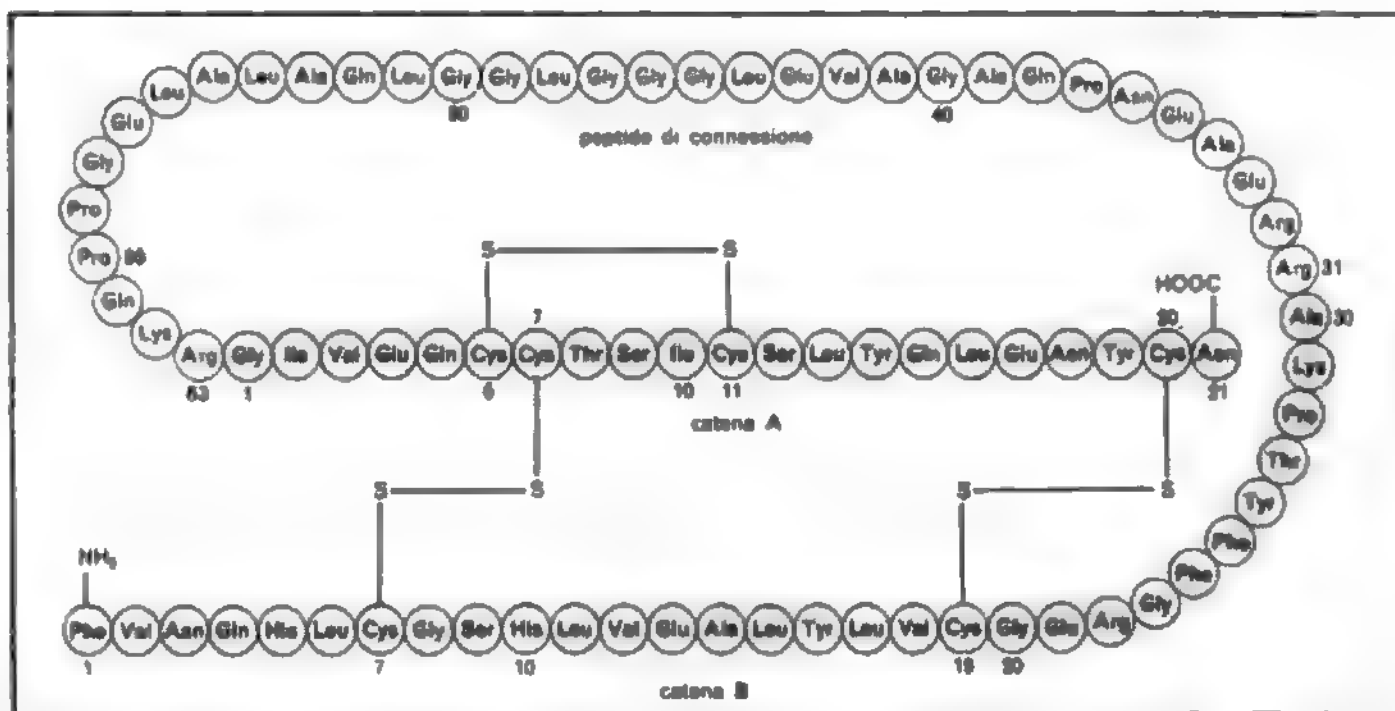
L'i. è stata riscontrata nel pancreas dei mammiferi, uccelli, rettili, anfibi e pesci. In altri organi e nel sangue la si trova in concentrazioni molto più basse e variabili, a seconda dell'organo e delle condizioni di esame. Piccole quantità si riscontrano nelle urine.

Il pancreas di alcuni animali contiene quantità molto elevate di i. (fino a 40.000 U.I./kg nel vitello, 4000 U.I./kg nella pecora, bue e maiale). In ciascun pancreas umano si riscontrano ca. 50-100 U.I.; quantità inferiori si trovano nei diabetici, specie nel diabete giovanile, in cui l'i. può non essere dosabile.

Sintesi e secrezione dell'insulina

Nelle cellule β l'i. non viene sintetizzata come tale ma attraverso un precursore, noto come proinsulina, la cui formula è indicata nella fig. 3. Come si vede, le due catene dell'i. vi appaiono congiunte da una catena di aminoacidi, detta peptide di connessione, a formare una

Fig. 3. Struttura schematica della molecola della proinsulina suina (p. m. 9100), con la sequenza degli aminoacidi componenti la molecola e i numeri convenzionalmente loro attribuiti. Allorché si stacca il peptide di connessione (*in bianco*), restano le catene A e B unite dai ponti disolfuro.



catena unica. Tale catena assume la forma sterica propria alla formazione dell'ormone attraverso la saldatura dei ponti disolfurici.

La proinsulina ha un p.m. di ca. 9000 ed ha una capacità di reagire con lo Zn per formare un esamero del p.m. di ca. 55.000.

Recentemente è stato individuato un precursore della proinsulina a p.m. 11.500; questa molecola deriverebbe direttamente dalla traduzione del mRNA per l'i.; essa ha in più, rispetto alla proinsulina, una regione N-terminale che avrebbe la funzione di assicurare il legame del ribosoma alla membrana del reticolo endoplasmatico e di indirizzare la molecola neoformata dentro le cisterne del reticolo endoplasmatico granuloso, garantendone la segregazione dallo ialoplasma o *citosol*. Normalmente il frammento N-terminale si distacca già prima del completamento della molecola intera della preproinsulina.

Rispetto all'i., le proinsuline dimostrano una maggiore specificità; infatti la proinsulina umana si differenzia in 10 aminoacidi da quella porcina e in 12 da quella bovina; conseguentemente la loro capacità antigenica è più elevata e si è notato che la proinsulina e il peptide C contribuiscono largamente alla produzione di anticorpi indotta nell'uomo dalle i. commerciali.

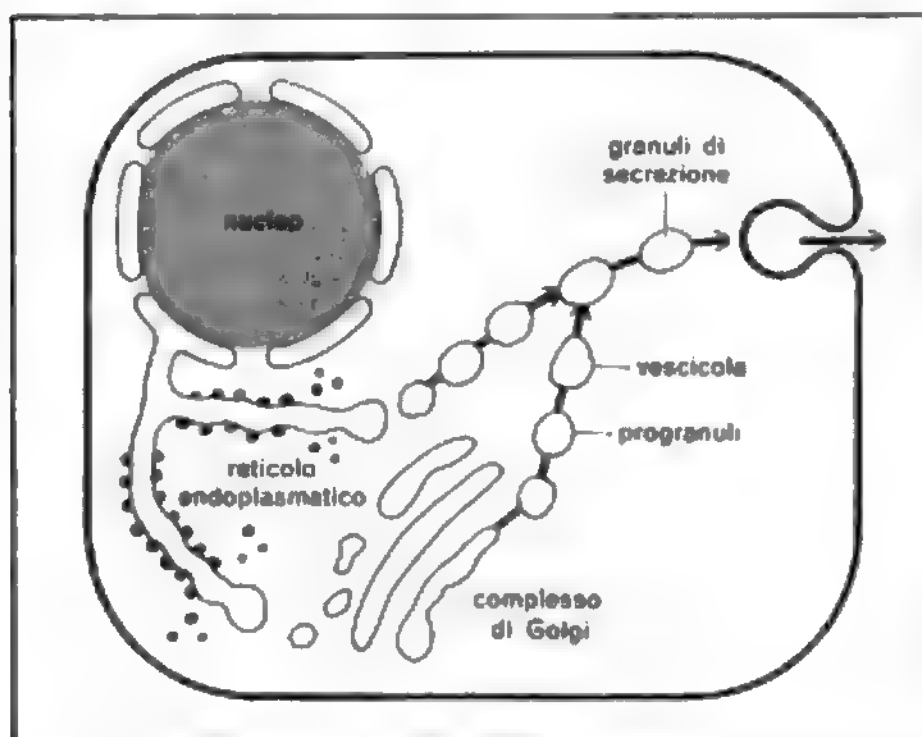


Fig. 4. Rappresentazione schematica della cellula β con illustrazione del processo di biosintesi e secrezione. (Da N. K. Wessel, « Sci. Am. », 1969).

La proinsulina viene sintetizzata a partire dai singoli aminoacidi nei ribosomi disposti alla superficie del reticolo endoplasmatico granuloso delle cellule β , essa viene quindi trasferita nel complesso di Golgi (fig. 4) e trasformata in i. ad opera di un enzima triptico e di una carbossipeptidasi, che determinano una scissione in corrispondenza dell'estremità N-terminale della futura catena A e dell'estremità C-terminale della futura catena B. Insieme all'i. ha, quindi, origine un peptide, noto come peptide C, che differisce dal peptide di connessione originario per la mancanza di 4 aminoacidi che vengono persi nel corso della scissione. Il peptide C non reagisce con gli anticorpi antinsulina, ma può combinarsi, invece, con gli anticorpi antiproinsulina; non sembra avere alcuna azione specifica. Si ha quindi il passaggio di proinsulina e i. nei granuli, dove si completa la scissione della proinsulina ad i. I granuli β possono rimanere liberi nel citoplasma o essere legati al sistema microtubulare e microfilamentoso. Il loro numero è proporzionale al rapporto tra i. prodotta e i. secreta, e quindi alla quantità di ormone presente nella cellula.

L'iperglicemia induce una diminuzione dei granuli β e una ipertrofia del reticolo endoplasmatico e dell'apparato di Golgi.

In presenza di uno stimolo appropriato per la secrezione dell'i. si osserva un avvicinamento dei granuli β alla membrana cellulare: questo avvicinamento appare mediato dall'intervento di alcune strutture microtubulari e microfilamentose che, per azione dell'AMP-ciclico e il conseguente aumento della fosforilazione, appaiono modificarsi strutturalmente e contrarsi (fig. 5). La contrazione del sistema microtubulare trasporta i granuli fino alla membrana cellulare, dove i sacchi membranosi che li circondano si fondono con la membrana stessa e i granuli vengono liberati per emiocitosi. Il processo è calciodipendente, e si è visto che l'ingresso del calcio nelle β -cellule è stimolato dal metabolismo del glicoso e in generale da ogni stimolo secretagogo. Inoltre è necessaria la presenza dell'ATP e di altri fattori. Accanto a questo meccanismo non si può escludere l'esistenza di altre modalità di secrezione, quali ad es. la solubilizzazione dell'i. all'interno della cellula o anche l'escrezione dei granuli senza il passaggio mediato dai microtubuli.

Il glicoso stimola la secrezione e la biosintesi dell'i., ma i due processi non sembrano soggetti allo stesso meccanismo di controllo. Infatti la soglia di stimolo da parte del glicoso è molto più bassa per la biosintesi che non

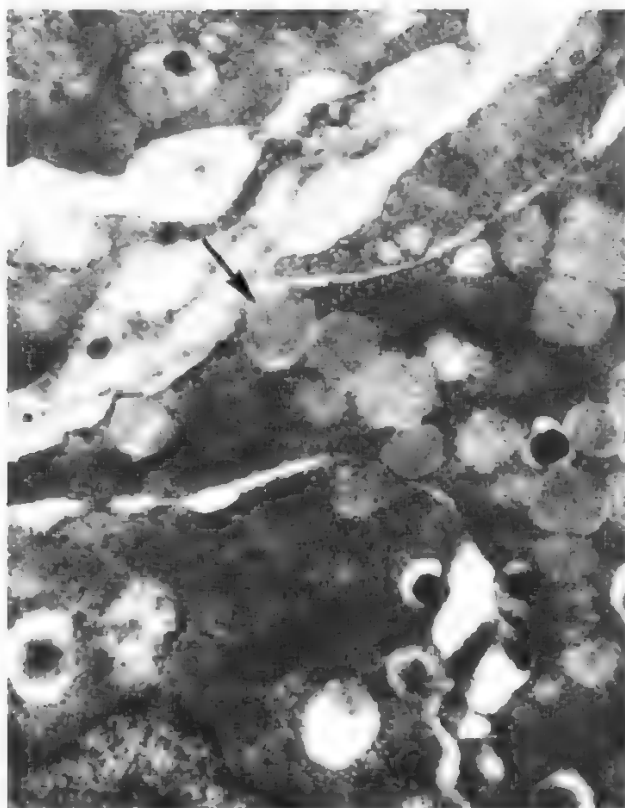


Fig. 5. Quattro granuli β (indicati dalla freccia) durante il processo di liberazione mediante emiocitosi in un unico locus della membrana cellulare della cellula β . (Ingrandimento 24.000 \times). (Da Lacy, *Acta Diab. Latina*, 1968, 5, Suppl. 1, 436).

per la secrezione e d'altra parte l'aumento del AMP intracellulare accresce l'effetto massimo del glicoso sulla secrezione ma non sulla sintesi. Inoltre, mentre alcune sostanze (glicoso, mannosio, gliceraldeide, riboso, glucagone) stimolano sintesi e secrezione e altre (mannoeptuloso, 2-desossiglicoso, somatostatina) inibiscono entrambe, altre sostanze esercitano effetti discordi sui due processi; ad es., le sulfoniluree appaiono stimolare la secrezione e inibire la sintesi, mentre le catecolamine, nonostante gli importanti effetti sulla secrezione, non sembrano influire sulla sintesi. Il calcio, infine, sembra necessario per la secrezione, ma non per la sintesi.

Al di là del riconoscimento di meccanismi di regolazione distinti per la sintesi e per la secrezione, resta una vasta zona di incertezza, specie nella regolazione della biosintesi; maggiori conoscenze si hanno sulla regolazione della secrezione.

Il fattore più importante nella regolazione della secrezione insulinica è rappresentato dal glicoso; con l'aumentare della concentrazione di questo nel mezzo d'incubazione di isole pancreatiche isolate si raggiunge un livello soglia, che coincide con la glicemia di base della specie studiata e al di sopra del quale la secrezione insulinica aumenta bruscamente; l'aumento si arresta quando venga raggiunta una concentrazione di ca. 50 mM. La secrezione dell'i. sembra dipendere dal metabolismo del glicoso e può essere inibita da farmaci (mannoeptuloso, 2-desossiglicoso, monoiodoacetato), che interferiscono con varie fasi della glicolisi e della fosforilazione del glicoso fino alla conversione della gliceraldeide-3-fosfato in ac. 3-fosfoglicerico. Dei metaboliti

successivi al glicoso è importante notare che la gliceraldeide è capace di stimolare la secrezione ma il piruvato non la stimola.

Il problema del meccanismo con cui il glicoso stimola la secrezione insulinica è però lontano da un chiarimento definitivo. Tre teorie generali si disputano il campo.

a) Il glicoso interagisce con un recettore a livello della membrana β -cellulare, stimolando la secrezione attraverso un mediatore.

b) Il trasporto del glicoso attraverso la membrana β -cellulare stimola la secrezione.

c) Il glicoso, all'interno della cellula, viene metabolizzato ad una sostanza che funge da segnale per la secrezione.

Considerando la complessità del processo secretivo non è escluso che tutti e tre i meccanismi vi contribuiscano in varia misura.

Il ruolo dell'AMP-ciclico nella secrezione insulinica è stato studiato con molta attenzione negli ultimi anni, e si è dimostrata la sua importanza nell'attivazione del sistema microtubulare; sembra probabile che esso svolga almeno un ruolo permissivo nella secrezione dell'i. in risposta al glicoso. Un aumento dell'AMP-ciclico si è riscontrato nella secrezione insulinica indotta da altre sostanze; in particolare gli enterormoni, il glucagone e l'ACTH sembrano stimolare la secrezione insulinica attivando l'adenilciclasa mentre la teofillina e probabilmente la tolbutamide eserciterebbero la loro azione secretagoga inibendo l'inattivazione dell'AMP-ciclico da parte della diesterasi. La secrezione insulinica è inibita dall'adrenalina, che, attraverso gli α -recettori (prevalenti nel pancreas) determina una riduzione dell'AMP-ciclico. Una riduzione dell'AMP-ciclico e della secrezione insulinica si ottiene anche con il diazossido; questa proprietà viene sfruttata nella clinica per il trattamento dell'ipoglicemia.

Studi recenti indicano che all'interno delle cellule l'i. è distribuita in un *pool* stabile e un *pool* labile; il secondo sarebbe molto più piccolo e costituito da i. che può essere liberata immediatamente. Ciò spiegherebbe il fatto che la secrezione insulinica dopo glicoso è difasica, con un rapido aumento seguito da una riduzione e da un nuovo aumento più lento e sostenuto. Non è ancora ben chiaro a quale situazione strutturale corrisponda questo livello funzionale, sebbene alcuni studi facciano supporre una diversa posizione dei granuli rispetto all'apparato dei microtubuli e microfilamenti; sembra comunque che il ritardo della fase lenta non corrisponda al tempo necessario per la sintesi. Il rilievo è di notevole interesse, anche perché nei diabetici si è riscontrata una riduzione della fase rapida della secrezione.

Oltre al glicoso alcuni zuccheri come il mannosio e i pentosi hanno la capacità di provocare la secrezione insulinica da parte del pancreas *in vitro*, mentre altri, come il fruttosio e il galattosio, ne sono privi.

Molti aminoacidi sono capaci di stimolare la secrezione insulinica *in vivo* e *in vitro*; i più potenti sono la leucina e l'arginina. La leucina differisce dagli altri aminoacidi perché sembra capace di stimolare la secrezione insulinica *in vitro*, in assenza di glicoso. Ciò rende ragione dell'aumento dell'insulinemia osservata dopo pasto carneo. I corpi chetonici stimolano la secrezione insulinica; forse ciò spiega perché essa non si riduca a zero nel digiuno protratto. In ogni modo questo meccanismo sembra avere notevole importanza nella regolazione del metabolismo degli acidi grassi.

Il glicoso, gli aminoacidi e altre sostanze alimentari hanno la capacità di stimolare la secrezione insulinica

indirettamente, prima ancora di essere assorbite in quantità notevoli, attraverso il cosiddetto «asse entero-insulare». Numerosi principi di origine gastroenterica (pancreozimina, enteroglucagone, etc.) sono capaci di stimolare la secrezione insulinica e hanno un ruolo nel modularla dopo i pasti e nel prevenire le oscillazioni glicemiche indotte dall'assorbimento dei cibi.

La secrezione insulinica è infine soggetta ad un'importante regolazione nervosa. Fibre nervose amieliniche sono riconoscibili nelle isole ed è dimostrata la presenza di fibre simpatiche e parasimpatiche. La stimolazione del vago e l'introduzione di farmaci parasimpaticomimetici hanno un effetto stimolante sulla secrezione insulinica che viene abolito dall'atropina *in vivo* e *in vitro*. L'effetto della stimolazione simpatica è più complesso in quanto gli impulsi α -adrenergici sopprimono e quelli β -adrenergici stimolano la secrezione insulinica. *In vivo*, in condizioni fisiologiche, l'attivazione del simpatico sopprime la secrezione insulinica. I centri che governano questi meccanismi sono situati a livello ipotalamico, dove il nucleo ventromediale sopprime e nuclei nella regione ventrolaterale stimolano la secrezione insulinica; essi ricevono impulsi dai centri superiori, come dimostra la secrezione insulinica indotta dalla vista del cibo e altri stimoli olfattivi e gustativi. La regolazione nervosa della funzione insulare si integra con quella di altri importanti organi endocrini (midollare e corticale del surrene, ormone della crescita) e partecipa al controllo dell'omeostasi glicidica in maniera assai più importante di quanto comunemente si ritenga.

La tolbutamide e le altre sulfoniluree stimolano potentemente la secrezione insulinica; questo meccanismo è alla base della loro azione terapeutica. Vi è però da rilevare che dopo qualche mese di trattamento con sulfoniluree i livelli insulinemici sembrano ridursi pur avendosi sempre un'effetto ipoglicemizzante. Ciò fa sospettare che la stimolazione della secrezione insulinica non sia l'unico fattore determinante il loro effetto terapeutico.

Degradazione dell'insulina

L'i. scompare rapidamente dal torrente circolatorio; la sua emivita, dopo iniezione endovenosa, è di ca. 5 min. L'i., così somministrata, passa in numerosi tessuti ma si concentra soprattutto nel fegato e nel rene; in particolare il fegato rimuove dal 20 al 50% dell'i. presente nel sangue portale. Una quota considerevole dell'i. fissata nel fegato e negli altri tessuti viene degradata.

Molti tessuti sono capaci di degradare l'i.; i più attivi sono il fegato, il rene, la placenta e il pancreas. Almeno in alcuni tessuti, e in particolare nel fegato, la degradazione ha inizio ad opera di un enzima, la glutathione-insulina-transidrogenasi (*insulinasi*) che catalizza la scissione riduttiva dei ponti disolfurici liberando le due catene A e B costituenti la molecola intera.

Non si sono rilevate chiare differenze tra soggetti normali e diabetici, né per quanto riguarda la degradazione ad opera dei singoli tessuti, né per quanto riguarda la semivita dell'i. presente nel sangue. Soltanto nei diabetici precedentemente trattati con i. si registra un allungamento notevole della semivita, perché la presenza di anticorpi leganti ne rallenta la fissazione nei tessuti e quindi la degradazione. Attualmente sono oggetto di vivo interesse la relazione tra fissazione al recettore (v. sotto) e degradazione.

Azioni dell'insulina

L'i. promuove il trasporto del glicoso e di altri zuccheri attraverso la membrana cellulare di vari tessuti ma prin-

cipalmente del tessuto muscolare e adiposo, aumentando l'utilizzazione periferica del glicoso; dirige una quota importante del glicoso intracellulare verso la glicogenogenesi; promuove il trasporto di aminoacidi all'interno delle cellule e la loro incorporazione nelle molecole proteiche; inibisce la lipolisi a livello del tessuto adiposo; promuove l'ingresso del potassio nella cellula e aumenta il potenziale di membrana anche in assenza di glicoso.

La maggior parte dei tessuti dell'organismo possiede un meccanismo attivo per il trasporto del glicoso attraverso la membrana cellulare, che può essere attivato dall'i., oltre che da altri stimoli. Notevoli eccezioni sono rappresentate dal tessuto renale, dalla mucosa intestinale e dagli eritrociti, che possiedono un meccanismo di trasporto del glicoso non sensibile all'i., e dalle cellule del S.N.C. che utilizzano glicoso indipendentemente dall'azione dell'ormone. Ancora diversa è la situazione del fegato (v. sotto).

Per lungo tempo si è ritenuto che nella promozione dell'ingresso del glicoso attraverso la membrana cellulare fosse da ricercare il meccanismo d'azione dell'i., da cui far discendere tutti gli effetti metabolici sopra indicati. In realtà la situazione è molto più complessa.

I tessuti più studiati e quelli in cui gli effetti dell'ormone sono più determinanti sono il fegato, il tessuto adiposo e il tessuto muscolare.

Nell'epatocita, la cui membrana cellulare può essere attraversata facilmente dal glicoso anche in assenza di i., l'ormone determina tuttavia un aumento della captazione e dell'utilizzazione del glicoso (probabilmente attraverso l'induzione della glicochinasi, enzima fosforilante avente un K_m per il glicoso 100 volte superiore a quello della esochinasi), stimola la glicogenosintesi e inibisce la glicogenolisi; favorisce la sintesi proteica dagli aminoacidi, sottraendoli alla neoglicogenesi, e promuove la sintesi dei grassi a partire dall'acetil-CoA. La quantità di glicoso immessa nella vena epatica, che costituisce la principale fonte del glicoso circolante nel soggetto a digiuno, viene finemente regolata dal rapporto tra i. e glucagone, ormone neoglicogenetico e glicogenolitico. La produzione basale di glicoso da parte del fegato viene normalmente sostenuta dal glucagone e l'i. interviene a sopprimerla quando si verifica un eccesso di disponibilità di glicoso e altri substrati energetici, ad es. dopo il pasto. L'importanza relativa dei due ormoni in questo equilibrio è ancora discussa.

Sul tessuto adiposo l'i. svolge una funzione fondamentale; essa, favorendo la captazione e l'utilizzazione del glicoso, da un lato rende disponibile il glicerofosfato, dall'altro, attraverso lo *shunt* dei pentosi, aumenta la disponibilità del NADP ridotto, necessario per la sintesi degli acidi grassi; la combinazione degli acidi grassi con il glicerofosfato porta alla sintesi dei trigliceridi; in secondo luogo l'ormone è in grado di inibire la lipolisi anche in assenza di glicoso, ostacolando l'effetto degli ormoni lipolitici, che, tramite l'aumento dell'AMP-ciclico, attivano la lipasi ormonosensibile.

In sintesi, l'i. promuove la liposintesi e inibisce la lipolisi. L'effetto dell'i. sul tessuto adiposo si verifica a concentrazioni inferiori a quelle che sono necessarie per ridurre la produzione epatica e aumentare l'utilizzazione del glicoso da parte degli altri tessuti.

Nel tessuto muscolare l'i. ha un'azione molto simile a quella da essa svolta nell'adipocita, ma meno centrata sulla sintesi dei trigliceridi: l'effetto sulla sintesi dei nucleotidi, delle proteine e del glicogeno appare preminente. Nel complesso, l'effetto svolto sul muscolo può essere definito un effetto «anabolizzante»; infatti

l'i. stimola l'ingresso del glicoso all'interno delle cellule e la sintesi del glicogeno. È da notare che la contrazione determina un aumento della captazione di glicoso da parte del muscolo interessato analogo a quello dell'i.; ciò spiega la riduzione del fabbisogno insulinico nei diabetici che fanno un lavoro muscolare.

In assenza di i., si riduce l'utilizzazione del glicoso da parte dei tessuti periferici, si riduce la liposintesi e grandi quantità di acidi grassi vengono liberate dal tessuto adiposo e convogliate al fegato, dove sono metabolizzate a corpi chetonici; questi vengono immessi in circolo in quantità eccessiva e superiore alla capacità metabolica dei tessuti periferici; si riducono le sintesi proteiche e gli aminoacidi che si rendono disponibili vengono nel fegato utilizzati per la neoglicogenesi. Dal fegato, in seguito all'aumento della neoglicogenesi e della glicogenolisi, vengono immesse in circolo maggiori quantità di glicoso. La ridotta utilizzazione periferica e l'aumentata produzione epatica di glicoso concorrono a determinare la manifestazione più caratteristica del difetto di i. e cioè l'iperglicemia. Il significato metabolico più importante di questo insieme di fenomeni è rappresentato dalla mobilitazione dei substrati energetici dalle riserve disponibili.

Mentre vi è uno stabile e sostanziale accordo sugli effetti dell'i., l'interpretazione del meccanismo con cui tali effetti sono ottenuti ha subito sostanziali modificazioni negli anni settanta.

Dall'ipotesi che l'i. agisse esclusivamente promovendo il passaggio dei substrati (glicoso, aminoacidi) attraverso la membrana cellulare, si è passati alla concezione di un effetto dell'i. a diversi livelli, e cioè si è ritenuto che essa da un lato agisse modificando la permeabilità cellulare e dall'altro penetrasse nella cellula provocando modificazioni metaboliche attraverso un'azione indipendente sulla sintesi del glicogeno, sulla liposintesi, sulla sintesi proteica.

Recentemente questa concezione è stata fortemente criticata, per vari motivi. Infatti è stato dimostrato che, in generale, la risposta cellulare a diversi ormoni è legata al riconoscimento dell'ormone da parte di specifici recettori cellulari, riconoscimento che a sua volta suscita un secondo «messenger», responsabile, questo, dell'azione sul metabolismo cellulare.

In secondo luogo, non è stato possibile dimostrare alcun significativo effetto biologico dell'i. a livello subcellulare. Infine è stato recentemente dimostrato che l'i. può svolgere i suoi effetti all'interno della cellula (almeno nel tessuto adiposo) anche se l'ingresso le è impedito dalla sua connessione con un polimero inerte.

Un importante effetto dell'i. è la riduzione dell'AMP-ciclico, ma anche questo effetto non dà ragione di tutta l'azione dell'ormone perché non spiega la promozione del trasporto di substrati attraverso la membrana cellulare.

Si è quindi proposta la seguente ipotesi interpretativa del meccanismo di azione: l'i. si congiunge con un recettore specifico sulla membrana cellulare; questo evento causa una modificazione strutturale a livello della membrana, che a sua volta attiva il meccanismo di trasporto per alcuni zuccheri, aminoacidi ed elettroliti, mentre allo stesso tempo una molecola (X) viene liberata all'interno della cellula come «secondo messenger»; il secondo messenger agisce a livello di una reazione forse fosforilativa che influenza l'attività di enzimi preposti alla regolazione dei diversi processi anabolici (glicogeno-sintesi, protidosintesi, liposintesi).

Quale che sia il meccanismo d'azione, la conseguenza più appariscente dell'azione insulinica resta la riduzione della glicemia, e quella più significativa, dal punto di

vista dell'economia generale dell'organismo, è la promozione dell'anabolismo e dell'accumulo delle riserve metaboliche.

Antagonisti biologici dell'insulina

Vari ormoni contrastano l'azione dell'i.

L'ormone somatotropo (GH) è un antagonista fondamentale in ragione del suo effetto lipolitico; gli acidi grassi liberati riducono l'utilizzazione periferica del glicoso.

L'ACTH esercita direttamente un effetto lipolitico e indirettamente gli effetti caratteristici dei corticoidi glicoattivi.

Per un altro verso, sia il GH che l'ACTH sembrano capaci di stimolare direttamente la secrezione di i. da parte del pancreas.

Gli steroidi surrenalici glicoattivi, stimolando il catabolismo proteico, aumentano la disponibilità di aminoacidi e così inducono un aumento della neoglicogenesi e quindi della produzione epatica di glicoso. Essi inoltre probabilmente facilitano la lipolisi.

Il glucagone (v.) stimola energicamente la glicogenolisi epatica (non quella muscolare) e la neoglicogenesi dagli aminoacidi; la sua capacità di aumentare la produzione epatica di glicoso è tale che per annullarla è necessaria una quantità di i. da 4 a 10 volte superiore in termini molarli. Esso peraltro è capace di stimolare direttamente la secrezione di i. Infine il glucagone ha un effetto lipolitico importante.

L'adrenalina sopprime potentemente la secrezione insulinica agendo sugli α -recettori pancreatici, stimola direttamente la glicogenolisi epatica e muscolare, aumentando la produzione epatica e riducendo l'utilizzazione periferica del glicoso; essa infine esercita un'importante azione lipolitica.

Gli ormoni tiroidei hanno un'azione complessa sul ricambio glicidico in quanto da un lato aumentano l'utilizzazione periferica del glicoso e dall'altro la degradazione dell'i.; essi, inoltre, potenziano l'azione delle catecolamine (v.).

Oltre a questi antagonisti ormonali, di cui ben si conoscono natura e ruolo fisiologico, sono stati descritti in varie riprese antagonisti circolanti dell'i., come la «sin-albumina» di Vallance-Owen, così chiamata perché trattasi di un fattore connesso alla frazione albuminica, un'altra proteina a maggior p. m. capace di legare l'insulina in un complesso meno attivo (*bound insulin*), una frazione globulinica riscontrata in soggetti con acidosi diabetica capace di interferire con l'azione insulinica a livello dei tessuti. Per nessuno di questi fattori è stato dimostrato chiaramente un preciso significato fisiologico né un ruolo ben definito nella patogenesi del diabete e delle sue complicanze.

Un'importante forma di antagonista circolante è invece rappresentato dagli anticorpi antinsulina, che si sviluppano nella maggior parte dei soggetti diabetici trattati con l'i.

La forma più comune di resistenza all'i. è rappresentata dall'obesità; il tessuto adiposo, ed anche altri tessuti, in questa condizione, sono poco responsivi all'azione dell'ormone e l'obeso tollera livelli elevati di insulinemia senza presentare ipoglicemia. La condizione regredisce con la correzione dell'obesità.

Studi recenti hanno dimostrato che il numero dei recettori cellulari per l'i. e la loro affinità con l'ormone, sono regolati dalla concentrazione di quest'ultimo nei liquidi extracellulari, nel senso che un aumento della concentrazione insulinica ha un effetto depressivo sui

recettori. Questo fenomeno sembra ordinato ad evitare oscillazioni troppo brusche degli effetti ormonali in relazione a mutamenti di concentrazione. Esso è stato chiamato in causa anche nell'interpretazione della resistenza all'i. caratteristica dell'obesità.

Una forma particolare di resistenza all'i. è caratterizzata da un difetto di recettori tissutali o dalla presenza di anticorpi antirecettore. Si tratta in genere di donne portatrici di *acanthosis nigricans*, che presentano un fabbisogno insulinico giornaliero dell'ordine delle migliaia di U.

Preparazioni di insulina

Le caratteristiche delle principali i. disponibili commercialmente sono indicate nella tab. 1.

È conveniente distinguere 3 gruppi di i. a seconda della loro rapidità di azione (i. ad azione rapida, intermedia, ritardata).

L'i. *pronta* o *ordinaria*, costituita da i. pura più volte cristallizzata, con tracce di zinco (0,01-0,02 mg/100 U.I.) in soluzione limpida a pH 3, può essere iniettata per via sottocutanea o venosa. Di solito è costituita da una miscela di ormone proveniente dal bue e dal maiale; ma esistono anche i. pure dell'una e dell'altra specie (i. monospecie). In Giappone, nel corso dell'ultimo conflitto mondiale, è stata prodotta e utilizzata anche una i. di pesce.

L'i. *Actrapid*[®] è costituita da i. porcina ricristallizzata, in soluzione limpida a pH 7. Ha un'azione lievemente più rapida dell'i. ordinaria; inoltre, per essere costituita da i. porcina, è meno antigenica. Come l'i. ordinaria, può essere iniettata anche per via venosa.

L'i. *zinco-protamina* è la più antica delle i. ad effetto ritardato; è costituita da microcristalli in soluzione opalescente a pH 7,2. Contiene zinco (0,2-0,25 mg/100 U.I.) e protamina in eccesso (1,25 mg/100 U.I.). Dai cristalli si libera lentamente l'i. nel giro di 36 h, con un massimo di attività tra le 10 e le 20 h. Questo tipo di i. gode di una popolarità decrescente, perché evita con difficoltà l'ipoglicemia nelle ore notturne e l'iperglicemia postprandiale.

Spesso essa viene associata con i. pronta, e in questo caso è necessario ricordare che, dato l'eccesso di prota-

mina e zinco, buona parte dell'i. pronta diviene ritardata.

L'i. *NPH* (*Neutral Protamine Hagedorn*) è costituita da una sospensione opalescente a pH 7,2 di i. unita a protamina (0,5 mg/100 U.I.) e zinco (0,04 mg/100 U.I.) in proporzioni studiate attentamente per evitarne l'eccesso e quindi la modificazione dell'i. pronta eventualmente aggiunta.

L'i. *globina* contiene globina (3,8 mg/100 U.) e zinco (fino a 0,35 mg/100 U.I.) in soluzione limpida a pH 3,2. Ha caratteristiche d'impiego simili a quelle dell'*NPH*.

Nell'i. in sospensione con zinco (i. del gruppo « lenta ») il ritardo dell'azione farmacologica viene ottenuto sfruttando la proprietà dell'i. unita a tracce di zinco di non essere solubile al pH dei liquidi biologici se preparata in assenza di citrato e di fosfato, e di presentare una durata di azione che è più breve quando sia ottenuta nella condizione amorfa e più lunga nella forma cristallina; in questo gruppo di i. l'effetto ritardo viene quindi ottenuto senza aggiunta di proteine estranee, e ciò teoricamente può ridurre la frequenza dei fenomeni allergici.

L'i. in sospensione con zinco cristallina (i. *ultralenta*) è costituita da una sospensione di particelle cristalline della dimensione di 10-40 μ . Ha caratteristiche di impiego simili a quelle dell'i. zinco-protamina.

L'i. in sospensione con zinco amorfa (i. *semilenta*) è costituita da una sospensione a pH 7,3 di particelle amorphe di dimensioni inferiori ai 2 μ ; essa ha una durata di azione un poco più breve dell'i. globina e *NPH*.

L'i. in sospensione con zinco (i. *lenta*) è costituita da una miscela di i. semilenta e ultralenta in un rapporto da 3 a 7.

L'i. *lenta* ha caratteristiche d'impiego simili a quelle di una miscela d'i. pronta e i. *NPH*, con la differenza che l'inizio dell'azione è più lento e la durata di azione un poco maggiore.

L'i. *Rapitard*[®] è costituita da una miscela di i. *Actrapid*[®] e di un'i. cristallina bovina; essa presenta un rapido inizio dell'azione congiunta con una durata piuttosto lunga.

Di recente sono state realizzate commercialmente delle i. dette *monocomponenti* per l'assenza di proinsulina, peptide C e altri contaminanti, che, come detto sopra, sono responsabili per una notevole quota della capacità immunogena delle i. comuni. Con tali i. è possibile ridurre nettamente la produzione di anticorpi leganti e, a quanto sembra, anche l'incidenza dei fenomeni allergici. Le preparazioni farmaceutiche di i. monocomponente (MC) hanno proprietà farmacologiche simili a quelle delle i. normali. Abbiamo così la *Actrapid MC*[®], la *Semilenta MC*[®], la *Monotard*[®] (una i. monospecie di origine porcina, praticamente sovrapponibile come effetto iniziale alle i. lente ma con una durata d'azione lievemente più breve, analoga a quella della i. *NPH*). Le i. monocomponenti finora menzionate sono monospecie di origine bovina o porcina. Sono state recentemente introdotte nel commercio delle monocomponenti miste di i. bovina e porcina (70% e 30% rispettivamente) denominate *Lenta MC Mix*[®] e *Rapitard MC Mix*[®], con caratteristiche farmacologiche uguali a quelle delle rispettive insuline non monocomponenti.

V. anche: DIABETE MELLITO (IV, 2349; 2377).

Considerazioni cliniche

L'uso dell'i. è necessario in tutte le forme di diabete giovanile, e in quelle forme di diabete della maturità che non rispondono al trattamento dietetico né agli ipoglicemizzanti orali; nella chetoacidosi e in tutte le condizioni (malattie infettive, traumi, interventi chirurgici, etc.)

TAB. 1. QUADRO RIASSUNTIVO DELLE CARATTERISTICHE DI VARI TIPI DI INSULINA

Tipo	Inizio attività	Massima attività (h)	Durata attività (h)	pH
<i>Insuline ad azione rapida</i>				
Insulina pronta o solubile	15'-30'	3-6	6-8	acido
Insulina neutra (<i>Actrapid</i> [®])	10'-20'	2,5-5	5-8	neutro
Insulina semilenta	0,5-1 h	4-6	10-16	neutro
<i>Insuline ad azione intermedia</i>				
Insulina bifasica (<i>Rapitard</i> [®])	45'-1 h	4-12	18-24	neutro
Insulina <i>NPH</i>	2-3 h	8-12	18-24	neutro
Insulina globina	2-3 h	6-10	12-18	acido
Insulina lenta	2,5-3 h	8-12	18-28	neutro
<i>Insuline ad azione ritardata</i>				
Insulina protamina-zinco	3-6 h	14-20	24-36	neutro
Insulina ultralenta	4-8 h	16-24	30-36	neutro

che possono aumentare il fabbisogno insulinico in un diabetico, di qualsiasi tipo e comunque trattato (v. DIABETE MELLITO).

L'uso dell'i. è anche legittimo nel diabete della maturità di peso normale resistente alla dieta ma sensibile al trattamento con ipoglicemizzanti orali; generalmente esso non è invece indicato nei diabetici obesi in cui, oltre a richiedere dosi alquanto elevate, rischia di favorire il persistere dell'obesità.

I vari tipi di i. possono utilizzarsi secondo vari schemi e combinazioni rispondenti alle necessità del singolo paziente.

Gli schemi più usati nella cura di mantenimento del diabete mellito (v.) sono i seguenti:

a) 3, o raramente 2, iniezioni al giorno di i. ad azione pronta; tale schema è adatto soprattutto ai pazienti che non possono rispettare un orario regolare dei pasti e può essere utilizzato nel diabete instabile;

b) 4 iniezioni giornaliere di i. ad azione pronta ad intervalli di 6 h; tale schema è indicato fondamentalmente per il trattamento del diabete in condizioni che possono aumentare bruscamente e irregolarmente il fabbisogno insulinico (infezioni, traumi, etc.);

c) 1 sola iniezione al giorno:

1) di una i. intermedia con o senza aggiunta di un'i. rapida al mattino (con l'avvertenza di associare l'i. NPH con l'i. pronta o la lenta insieme con l'Actrapid[®]).

Tale schema è adatto soprattutto per il diabete molto stabile dell'adulto, ma viene talvolta usato con successo nel diabete infantile;

2) di una i. intermedia più un'i. rapida, al pasto del mezzogiorno;

3) di i. zinco-protamina associata ad i. pronta: quest'ultimo schema è ormai poco usato.

d) 2 iniezioni al giorno (alla prima colazione e a cena) di una i. intermedia associata ad un'i. rapida. Tale schema è adatto per il diabete giovanile non eccessivamente stabile, ed è fortemente consigliabile nel diabete instabile e durante la gravidanza. Esso consente infatti un controllo molto stretto del diabete, paragonabile a quello che si ottiene con 4 iniezioni di i. pronta.

Il trattamento della chetoacidosi diabetica si fonda sulla somministrazione rapida e precoce di i. pronta possibilmente per infusione venosa continua, e su una serie di provvedimenti, la cui descrizione esula da questa trattazione (v. DIABETE MELLITO; GLICEMIA).

Lo stesso dicasi per quanto riguarda i problemi legati all'ipoglicemia da i. (v. GLICEMIA, ipoglicemia e neuroglicopenia; IPERINSULINISMO E IPOINSULINISMO; INSULOMI).

Il trattamento insulinico può essere complicato da fenomeni allergici che sono più comuni nel caso delle i. contenenti proteine estranee e più rari, ma non eccezionali, nel caso delle i. altamente purificate e delle i. monocomponenti. L'allergia può assumere gradi diversi, da una reazione infiammatoria localizzata alla sede dell'iniezione ad un'orticaria generalizzata e fino allo shock anafilattico. Essa è più frequente quando il trattamento venga ripreso dopo un periodo di sospensione.

La lipodistrofia insulinica consiste nell'atrofia oppure nell'ipertrofia del tessuto adiposo sottocutaneo nella sede dell'iniezione. La lipodistrofia atrofica risponde spesso favorevolmente all'uso delle i. monocomponenti, mentre la lipodistrofia ipertrofica risponde molto meno (v. anche: LIPODISTROFIA).

L'uso di insuline monocomponenti dà buoni risultati anche nell'allergia localizzata all'i., mentre risultati non univoci si sono ottenuti nelle allergie sistemiche da i.

L'impiego di i. monocomponenti è indicato, oltre che nella lipodistrofia insulinica e nelle allergie generali o localizzate da i., anche nei seguenti casi: a) in caso di insulinoresistenza con fabbisogno di i. > 200 U.I. (con l'uso di i. monocomponenti si osserva spesso una significativa riduzione del fabbisogno insulinico); b) nel caso di insulinoterapie intermittenti (in questi soggetti i periodi di remissione e di compenso con la sola dieta o con i soli ipoglicemizzanti orali appaiono significativamente prolungati dall'uso di insuline monocomponenti durante la fase di insulinodipendenza); c) nei soggetti con marcata reattività allergica connessa con patologia autoimmune in atto (ad es. asma bronchiale, artrite reumatoide); d) nel diabete giovanile di prima diagnosi.

Una valutazione più corretta sull'uso delle insuline monocomponenti sarà possibile solo tra qualche anno; è comunque da evitare l'uso indiscriminato di queste preparazioni farmaceutiche.

Bibliografia

- Bajaj J. S., *Diabetes*, 1977, Excerpta Medica, Amsterdam.
Blundell T., Dodson G. et al., *Adv. Protein Chem.*, 1972, 26, 279.
Cahill G. F., *Diabetes*, 1971, 20, 785.
Ellenberg M., Rifkin H., *Diabetes Mellitus. Theory and Practice*, 1970, McGraw-Hill, New York.
Lacy P. E., *Acta Diabetol. Lat.*, 1968, 6, suppl. 1, 436.
Lacy P. E., *Diabetes*, 1971, 19, 895.
Lazarus N. R., *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1972, 1, 623.
Newsholme E. A., *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 3, 543.
Oakley W. G., Pyke D. A., Taylor K. W., *Clinical Diabetes and Its Biochemical Basis*, 1968, Blackwell, Oxford.
Taylor K. W., *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1972, 1, 602.
Wessel N. K., *Sci. Am.*, 1969.

GUIDO MENZINGER

INSULOMI

F. *Insulomes*. - I. *insulomas*. - T. *Insulome*. - S. *Insulomas*.

SOMMARIO

Premessa (col. 2080). - Origine cellulare dei tumori endocrini del pancreas (col. 2082). - Insulinomi (col. 2083). - Gastrinomi (col. 2086). - Glucagonomi (col. 2087). - Tumori diarreogenici (col. 2087). - Terapia degli insulomi (col. 2088).

Premessa

Sono definiti insulomi i tumori endocrini del pancreas (adenomi o carcinomi delle isole di Langerhans) che traggono la loro origine dal tessuto insulare pancreatico.

La prima neoplasia derivante dal tessuto endocrino del pancreas è stata descritta nel 1902 da Nicholls; poiché questo tumore non si accompagnava ad alcuna sintomatologia clinica si sostenne, per un lungo periodo di tempo, che tali neoplasie fossero clinicamente silenti. Nel 1927 Wilder et al. riconobbero, per la prima volta, che un tumore pancreatico induceva una grave sindrome ipoglicemica. Il caso riguardava un medico di 40 anni che, dopo diversi episodi di coma che regredivano in seguito alla somministrazione di glicoso per via venosa, fu sottoposto a laparotomia esplorativa, nel corso della quale fu identificata una neoplasia maligna del pancreas con metastasi diffuse al fegato; il paziente morì un mese più tardi e un estratto del tumore, iniettato in alcuni animali di laboratorio, dimostrò di possedere la capacità di ridurre il livello glicemico.

Le conoscenze sui tumori endocrini del pancreas si sono particolarmente accresciute dagli anni sessanta in poi, dopo che si sono rese disponibili le tecniche radioimmunologiche per il dosaggio degli ormoni polipeptidici nei fluidi circolanti e negli estratti di tessuti; più recentemente le tecniche di immunoistochimica e di immuno-

Fig. 1. Tecnica di immunofluorescenza; sezioni seriate di una isola di Langerhans di pancreas di ratto dopo trattamento con sieri antinsulina, antiglucagone e antisomatostatina. Notare la caratteristica disposizione dei vari tipi di cellule. (Osservazione L. Orci, Ginevra).



fluorescenza hanno permesso di localizzare esattamente la sede di produzione dei differenti ormoni, e infatti, sulla base delle più moderne acquisizioni, è stato riconosciuto che le isole di Langerhans producono almeno 4 ormoni di natura peptidica a derivazione da differenti tipi cellulari: insulina, glucagone, somatostatina e polipeptide pancreatico (fig. 1); questi ultimi 2 vengono spesso rappresentati con le sigle rispettivamente di GIF (*Growth-hormone Inhibiting Factor*) e hPP (*human Pancreatic Polypeptide*). Le cellule delta delle isole pancreatiche contengono gastrina nei granuli citoplasmatici. Il peptide pancreatico è stato anche dimostrato in cellule endocrine sparse nei duttuli intrapancreatici (v. anche: PANCREAS; GASTROINTESTINALI ORMONI; v. sotto: gastrinomi).

Il riscontro, in larghissime casistiche di materiale autoptico non selezionato, di tumori pancreatici non associati a sintomi da ipoglicemia con una frequenza variabile tra 0,5 e 1,5%, aveva giustificato, sino agli anni sessanta, l'affermazione che la maggior parte di essi non fosse funzionante. Nel 1955, Zollinger ed Ellison avanzarono l'ipotesi che alcuni tumori di origine pancreatico fossero responsabili, in alcuni pazienti, di ulcere intestinali multiple, recidivanti, associate ad ipersecrezione acida gastrica. Nel 1958, Verner e Morrison descrissero una sindrome clinica caratterizzata da diarrea coleriforme, ipopotassiemia e ipocloridria, collegata alla presenza di una neoplasia pancreatico. Nel 1966, McGraven descrisse un nuovo tipo di tumore del pancreas, produttore glucagone, che si associava a diabete e ad una malattia cutanea definita «eritema bolloso necrotico migrante». Nel 1976 e 1977 Larsson *et al.* descrissero due neoplasie maligne del pancreas con metastasi epatiche che contenevano un'elevatissima percentuale di cellule produttrici, la prima, il polipeptide pancreatico, la seconda, somatostatina; la prima si associava a diarrea coleriforme, la seconda ad una ridotta tolleranza glicidica, steatorrea e acloridria. Recentemente è stato possibile dimo-

strare la produzione, da parte di alcuni tumori del pancreas, di diversi ormoni non presenti normalmente nella ghiandola (ACTH, MSH, paratormone, calcitonina, VIP, GIP, secretina, pancreozimina-colecistochinina) anche se raramente essi sono responsabili di una sindrome clinica.

V. anche: GASTROINTESTINALI ORMONI; PANCREAS; ENDOCRINE PARANEOPLASTICHE SINDROMI.

Se il tessuto tumorale viene prelevato e trattato adeguatamente, con tecniche morfologiche e biochimiche specifiche, è possibile, nella maggioranza dei casi, identificare all'interno delle cellule numerosi granuli secretori di tipo endocrino; soltanto in tale modo è possibile procedere ad un corretto inquadramento degli i.

Molto spesso la sindrome clinica da i. è sostenuta dalla presenza di un adenoma singolo benigno che produce un solo ormone; si può avere, talvolta, la produzione contemporanea di più ormoni dalla medesima neoplasia (tumore a produzione ormonale multipla). Adenomi multipli (adenomatosi, microadenomatosi) sono stati descritti in ca. il 10% dei casi, mentre solo sporadicamente è dato osservare una sindrome adenomatosa plurighiandolare, spesso a carattere familiare, che si caratterizza con la presenza in diverse ghiandole endocrine di neoplasie più o meno funzionanti; il pancreas endocrino è quasi costantemente coinvolto in questo quadro morboso (v. POLIADENOMATOSI ENDOCRINA).

Il grado di malignità dei tumori insulari è di difficile interpretazione a ragione di alcune peculiarità di queste neoplasie: la capsula connettivale che riveste gli i. è di riscontro molto frequente, tuttavia essa si presenta spesso incompleta o mancante, specie nei tumori più piccoli, e ciò potrebbe essere falsamente interpretato come un atteggiamento infiltrante; anche l'aspetto polimorfo dei

TAB. I.

Nome	Tipo cellulare predominante	Malignità
Insulinoma	B	10%
Glucagonoma	A	80%
Gastrinoma	G	90%
Tumore con diarrea	IV Tipo	50%
Somatostatina*	D	elevata ?
PP-oma*	IV Tipo	?

(*) Il numero dei casi descritti in letteratura è troppo scarso per poter formulare un giudizio conclusivo.

nuclei cellulari può essere presente nelle neoplasie endocrine benigne del pancreas; pertanto la maggior parte degli AA. è concorde nel definire carcinomi solo quei tumori che hanno già dato metastasi a distanza o una grossa invasione del fegato e dei linfonodi. Sulla base degli studi più recenti si è messo in evidenza che il grado di malignità degli i. è diverso in relazione al tipo cellulare predominante rilevabile nelle differenti neoplasie (tab. I).

Origine cellulare dei tumori endocrini del pancreas

Esistono alcuni elementi convincenti sull'origine comune dei tumori endocrini del pancreas (e dell'intestino), argomenti che si fondano principalmente su quanto già esposto e su studi clinicoterapeutici: a) gli i. possono produrre ormoni che non sono normalmente presenti nella ghiandola e ciò può essere spiegato in termini di sdifferenziazione cellulare; pertanto le cellule tumorali, in uno stadio precoce, sarebbero pluripo-

INSULOMI

tenti; b) il tessuto insulare deriva dal sistema duttile che prende origine dall'intestino primitivo e praticamente in tutte le neoplasie endocrine del pancreas sono riconoscibili delle strutture duttili e tubulari le cui cellule originano da altre non ancora differenziate indirizzandosi, successivamente, verso duttuli non endocrini o cellule endocrine immature; c) Weichert ha ipotizzato che i tessuti endocrini ad origine ectodermica ed endodermica peptidosecernenti siano correlati con il sistema nervoso per la loro comune origine da uno stipite di cellule endocrine multipotenti di derivazione neuroectodermica appartenenti al sistema APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*); d) la terapia con streptozocina, un composto ad azione oncolitica, risulta particolarmente efficace sia nei tumori endocrini maligni del pancreas che nei carcinoidi dell'intestino, mentre nessun effetto si verifica nei carcinomi gastrointestinali non endocrini, e questo fatto può essere interpretato come la risposta ad una sostanza speciale di cellule tra loro strettamente correlate.

Insulinomi

I tumori del pancreas secernenti insulina si presentano con una lieve prevalenza nel sesso femminile (55%); ricorrono ad ogni età, ma con una frequenza maggiore tra i 40 e i 60 anni. La grandezza di queste neoplasie può variare da meno di 0,5 cm ad oltre 10 cm di diametro; nella maggioranza dei casi lo sviluppo è tra 1 e 5 cm. Qualsiasi settore della ghiandola può essere sede del tumore e pertanto la concezione classica della prevalenza assoluta delle localizzazioni caudali dell'i. non si può considerare valida; tra l'altro è necessario ricordare che nel 3% dei casi gli i. si localizzano nel processo uncinato e che nell'1,5% si può ritrovare il tumore in sede ectopica.

L'aspetto fisiopatologico più caratteristico dell'insulinoma è quello di produrre insulina in maniera affatto irregolare e capricciosa; la secrezione dell'ormone appare svincolata dai meccanismi fisiologici di regolazione che governano l'attività delle cellule B normali; l'i., pertanto, può dar luogo in qualsiasi momento a produzione e immissione in circolo di insulina indipendentemente dal fabbisogno fisiologico e senza alcun rapporto armonico con questo; ne consegue la possibilità di insorgenza di sintomi ipoglicemici in rapporto ad imprevista liberazione di insulina negli intervalli tra i pasti, nonché l'opposta evenienza che la sintomatologia ipoglicemica possa essere mascherata dall'assunzione frequente di cibo, come spesso sono soliti fare spontaneamente questi pazienti. L'inappropriata secrezione di insulina nei pazienti portatori di adenoma o carcinoma

TAB. II. A) LOCALIZZAZIONE DEI TUMORI INSULARI SU 1044 CASI

(da Stefanini *et al.*, 1972)

Sede	testa	corpo	coda	processo uncinato	ectopica
%	31,5	30	34	3	1,5

B) LOCALIZZAZIONI ECTOPICHE

- stomaco
- parete duodenale
- diverticolo di Meckel
- regione preaortica
- milza
- loggia renale sinistra
- mesentere
- colecisti
- albero bronchiale

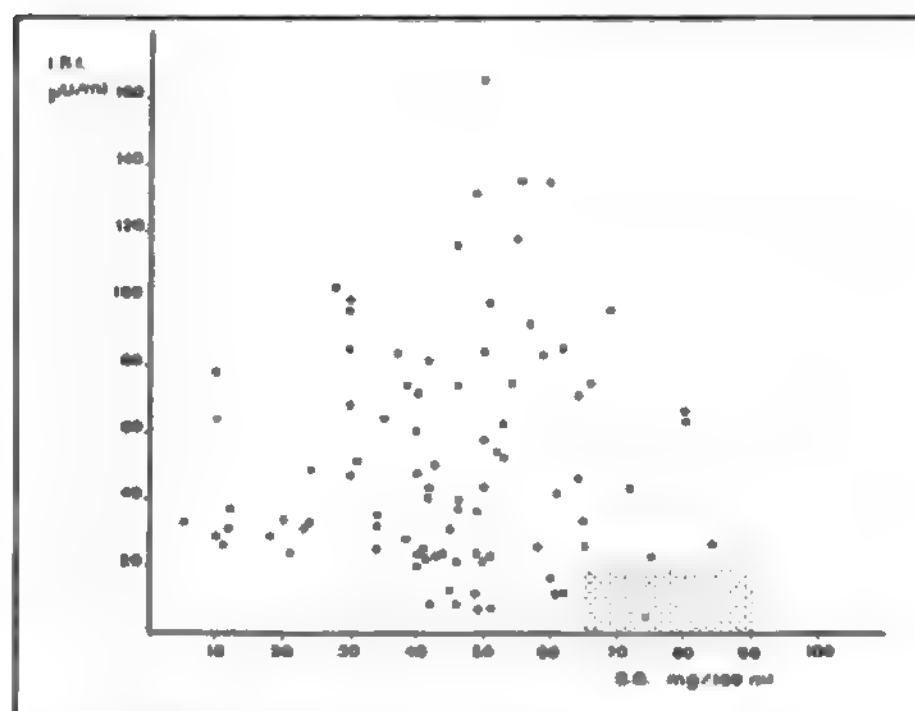


Fig. 2. Rapporti esistenti tra livelli glicemici (B. G.) e insulinemici (I.R.L.) in pazienti con insulinoma (89 determinazioni in 20 pazienti); l'area tratteggiata rappresenta i rapporti normali. Solamente in un caso si è osservata una sovrapposizione con i soggetti normali.

insulare può riconoscere diversi meccanismi patogenetici: a) eccessivo aumento delle cellule secernenti insulina; b) aumentata sintesi intratumorale di proinsulina con successiva conversione ad insulina e superamento della capacità di accumulo intracellulare; c) perdita della capacità di accumulo intracellulare associata a secrezione non regolata di insulina per alterazione dei meccanismi di trasporto e secrezione.

La sintomatologia clinica degli insulinomi, legata principalmente alla carenza di glicoso nel sistema nervoso e alla reazione adrenergica compensatoria, ricorre per lungo tempo in maniera subdola si da indurre ad errori diagnostici anche grossolani che possono compromettere gravemente la sfera psichica dei pazienti. Gli episodi ipoglicemici possono essere rari all'inizio, con andamento capriccioso, ma con il tempo tendono a ricorrere con maggior frequenza e gravità assumendo caratteri peculiari per ogni paziente.

Gli errori diagnostici più frequenti prima di arrivare alla diagnosi corretta sono: epilessia, specie temporale per le caratteristiche peculiari e talvolta stereotipate degli episodi convulsivi; psicosi e sindromi psicodpressive; isteria; insufficienza cerebrovascolare; processi espansivi cerebrali; alcolismo; menopausa. Tutti i pazienti descrivono i loro disturbi come ricorrenti in maniera episodica ad intervalli irregolari e di varia durata nel tempo e compaenti più frequentemente nel pomeriggio avanzato, oppure al mattino prima della colazione, in generale, cioè, diverse ore dopo l'assunzione di un pasto. Uno studio elettroencefalografico condotto in questi pazienti mostra, di solito, minime irregolarità aspecifiche senza alcun significato diagnostico preciso; anche le altre indagini neurologiche condotte mediante ecoencefalogramma, scintigrafia cerebrale, angiografia e tomografia assiale computerizzata (T.A.C.) risultano completamente negative.

Sulla base dei dati disponibili si può affermare che la diagnosi di insulinoma si fonda principalmente su 4 elementi: 1) ripetuti episodi con sintomi da neuroglicopenia verificanti più spesso in condizione di digiuno; 2) conferma che i disturbi sono causati da ipoglicemia (glicemia < 40 mg/100 ml); 3) scomparsa dei sintomi dopo la somministrazione di glicoso; 4) determinazione del rapporto glicemia insulinemia, valutato come media di almeno 3 misurazioni effettuate al mattino a digiuno,

inferiore a 2 (fig. 2). Soltanto quando i sintomi sono poco frequenti e di difficile osservazione è necessario ricorrere a prove diagnostiche dinamiche di stimolazione e di soppressione della funzione pancreatica endocrina; il reperto più probante è fornito dalla prova del digiuno protratto (72 h con prova da sforzo finale per 30 min) durante la quale è dato osservare una progressiva caduta dei livelli glicemici senza una concomitante e adeguata riduzione dei valori insulinemici; anche la prova con iniezione endovenosa di tolbutamide (1 g/2 min) (fig. 3) può dare un utile apporto diagnostico in ca. il 60-70% dei casi. Infatti una rapida caduta della glicemia, con livelli ipoglicemici persistenti per 2-3 h dopo la somministrazione del farmaco, e, insieme, una massiccia elevazione della concentrazione plasmatica dell'insulina, costituiscono elementi caratteristici del tessuto adenomatoso insulino-secerente. Più recentemente è stata messa a punto la prova di soppressione con diazossido (600 mg 60 min per via venosa); nel corso della prova la riduzione dei livelli plasmatici dell'insulina, nei pazienti portatori di insulinoma, è più protratta rispetto ai soggetti normali. Un altro metodo idoneo a valutare l'inappropriata secrezione di insulina da parte del tumore consiste nel somministrare una certa quota di insulina esogena (0,1 U. kg di peso corporeo in 60 min per via venosa) e nel determinare le concentrazioni plasmatiche del peptide C; in tal modo si potrà osservare che, nonostante l'ipoglicemia protratta, si verifica un'insufficiente soppressione della secrezione autonoma dell'insulina da parte dell'insulinoma. Una volta posta la diagnosi di insulinoma è opportuno tentare di localizzare la neoplasia utilizzando metodi radiologici e radioisotopici: l'arteriografia selettiva del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore è la metodica che ha suscitato i maggiori consensi (fig. 4), mentre la scintigrafia pancrea-

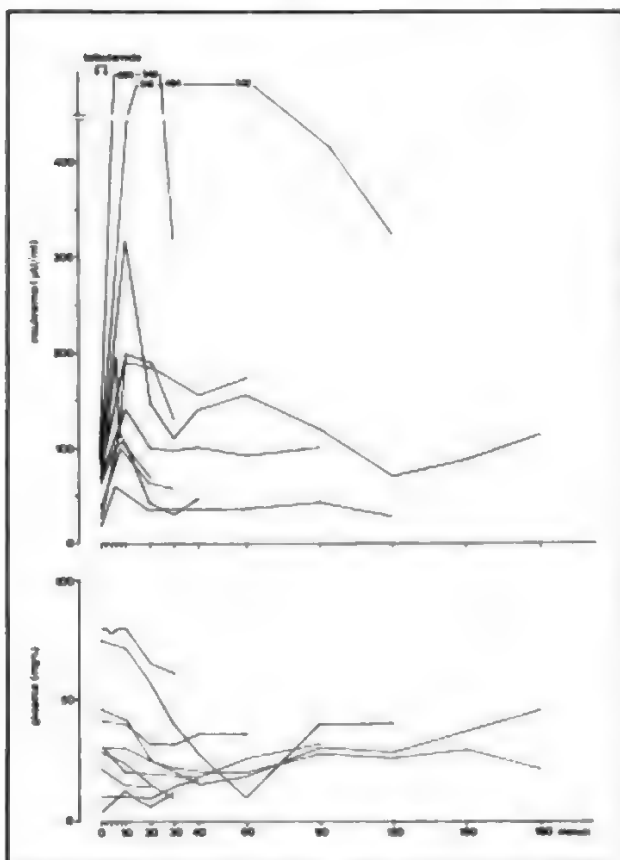


Fig. 3. Variazioni della glicemia e dell'insulinemia in 10 pazienti con insulinoma dopo iniezione endovenosa di tolbutamide (1 g in 2 min). Nella maggioranza dei casi la prova è stata interrotta per l'insorgenza di disturbi ipoglicemici.



Fig. 4. Arteriografia del tronco celiaco. Si visualizza un'immagine rotondeggiante per addensamento del mezzo di contrasto, dovuta alla ricca vascolarizzazione di un adenoma pancreatico.

tica eseguita con ^{75}Se -metionina solo in un limitato numero di casi ha potuto indicare la dislocazione della neoplasia. Da poco tempo il cateterismo selettivo percutaneo transepatico del sistema venoso pancreatico, con prelievi di sangue per la determinazione dei livelli insulinemici, sembra in grado di localizzare la sede del tumore ed eventualmente segnalare la presenza di neoplasie multiple.

Dal punto di vista ultrastrutturale, Creutzfeldt *et al.* hanno potuto classificare gli insulinomi in 4 categorie sulla base della morfologia dei granuli di secrezione presenti nelle cellule tumorali: a) tipo I: tumori con cellule contenenti granuli β tipici; b) tipo II: tumori con granuli misti (tipici e atipici); c) tipo III: tumori con cellule contenenti soltanto granuli atipici; d) tipo IV: tumori che contengono cellule virtualmente degranulate.

La terapia verrà discussa al termine della voce insieme a quella degli altri tumori endocrini del pancreas.

Gastrinomi

Nella sindrome di Zollinger-Ellison si riscontra, in meno del 30% dei casi, un tumore pancreatico solitario secernente una notevole quantità di gastrina; frequentemente sono presenti neoplasie multiple della ghiandola. Nella maggioranza dei casi il tumore è localizzato in sede extra-pancreatica, con particolare riferimento alla mucosa dello stomaco e del duodeno. È ancora discusso se alla base di questa sindrome possa esserci nel 10% dei casi un'iperplasia diffusa delle isole pancreatiche.

Clinicamente i gastrinomi si caratterizzano per la presenza di ulcere peptiche recidivanti del tratto gastrointestinale superiore, ipersecrezione acida e ipergastrinemia; con una certa frequenza sono presenti diarrea e steatorrea. L'aspetto fisiopatologico principale dei gastrinomi consiste nella produzione da parte delle cellule tumorali di notevoli quantità di gastrina (la cui eterogeneità è dimostrabile sia nel siero che negli estratti tumorali per la presenza di numerose forme molecolari: G-45, G-34, G-17, G-13) che induce un'ipersecrezione massiva a digiuno (BAO [Basal Acid Output] $> 15\text{ mEq/h}$ e $> 100\text{ mEq/l}$) con scarso o nessun aumento dopo pasto; anche la secrezione di pepsinogeno risulta aumentata. L'ulcera, spesso multipla e in sede atipica (II e III porzione del duodeno, digiuno, etc.), è responsabile precocemente di perforazione acuta e gravi enterorragie e recidiva dopo i comuni in-

terventi di chirurgia gastroduodenale. La diagnosi di gastrinoma si può sospettare sulla base dei reperti radiografici usuali, ma deve essere confermata con la determinazione dei livelli plasmatici di gastrina che, salvo rare eccezioni, sono estremamente elevati a digiuno. Oltre alla prova del pasto proteico, con la quale si differenziano le ulcere duodenali comuni da quelle della sindrome di Zollinger-Ellison, ulteriori prove di stimolo possono essere utilizzate per riconoscere gli occasionali casi di gastrinoma con moderati aumenti della gastrinemia: l'infusione endovenosa di Ca^{2+} (5 mg/kg/h per 3 h) oppure di secretina (3-4 U. cliniche/kg/h per 90 min); con tali prove si ottengono, nella sindrome di Zollinger-Ellison, incrementi della gastrinemia di 2-3 volte rispetto ai valori basali, mentre nelle ulcere comuni non si osservano variazioni di rilievo. I metodi di localizzazione della neoplasia sono quelli descritti per gli insulinomi. Anche i gastrinomi, in accordo con la loro ultrastruttura, possono essere classificati in 4 gruppi sulla base del contenuto dei granuli di secrezione nelle cellule tumorali; il tipo IV, a differenza degli insulinomi, presenta cellule contenenti granuli di secrezione caratteristici di altre cellule endocrine del tratto gastrointestinale.

Glucagonomi

Ca. 40 casi di tumori producenti glucagone sono stati descritti dal 1966 e la maggioranza di essi era maligna con diffusione metastatica al fegato. La sindrome clinica che caratterizza l'ipersecrezione di glucagone da parte di questi tumori endocrini del pancreas si manifesta con una dermatite eritemato-bollosa necrotica migrante, diabete, anemia, glossite e disturbi dell'alvo. Similmente a quanto accade nei gastrinomi, il glucagone secreto da questi tumori presenta una notevole eterogeneità, con forme molecolari differenti. La diagnosi viene sospettata sulla base delle caratteristiche cliniche di questi pazienti ed è confermata dagli elevati livelli plasmatici di glucagone a digiuno, di solito superiori a 500 pg/ml quando per il dosaggio radioimmunologico venga usato un antisiero specifico per il glucagone pancreatico. I granuli di secrezione visibili all'interno delle cellule neoplastiche tramite l'elettromicroscopia rivelano caratteristiche strutturali simili a quelle delle cellule A normali anche se, talvolta, si ritrovano granuli atipici.

Tumori diarreogenici

Da quando Verner e Morrison descrissero una sindrome clinica che comprendeva diarrea coleriforme, ipopotassiemia e ipocloridria in un paziente con un tumore endocrino del pancreas, più di 60 casi ne sono stati descritti. Non è ancora ben definito se di tale quadro morboso sia responsabile un singolo ormone o una combinazione

di differenti ormoni che stimolino la secrezione liquida ed elettrolitica dalla mucosa digiunale e forse del pancreas e nello stesso tempo inibiscano la secrezione gastrica. Il VIP (*Vasoactive Intestinal Polypeptide*), il GIP (*Gastric Inhibitory Polypeptide*), la secretina e, più recentemente il PP (*Pancreatic Polypeptide*) e la somatostatina sono stati trovati elevati nel plasma. Questi peptidi, inoltre, sono stati messi in evidenza con tecniche immunologiche o mediante l'estrazione dal tessuto tumorale pancreatico. Ca. il 50% delle neoplasie associate a questa sindrome sono maligne. Dal punto di vista ultrastrutturale le cellule tumorali presentano dei granuli di secrezione simili a quelli delle cellule tipo IV o D, e sono quasi indistinguibili dai granuli atipici presenti negli insulinomi e nei gastrinomi. (V. anche: GASTRO-INTESTINALI ORMONI).

Terapia degli insulinomi

I tumori delle isole di Langerhans devono essere asportati ogni qual volta ciò risulti concretamente attuabile al fine di evitarne le complicazioni (fig. 5). Durante l'intervento, poi, il chirurgo deve riuscire ad individuare il tumore quando esso non sia stato messo in evidenza con le tecniche precedentemente descritte ed essere sicuro che non ve ne siano altri anche nelle zone extrapancreatiche che sono riconosciute come sedi possibili. Il persistere nel corso dell'intervento dell'ipoglicemia dopo escissione di un insulinoma, costituisce un dato molto indicativo per l'esistenza di un'altra localizzazione neoplastica passata inosservata; anche la misurazione dei livelli plasmatici dei differenti peptidi, eseguita successivamente all'intervento, potrà confermare, nel caso di una riduzione degli stessi entro i limiti della norma, la totale asportazione del tessuto neoplastico; in caso contrario si dovrà sospettare la presenza di tumori multipli o di metastasi funzionanti. Nel caso di gastrinomi si può consigliare l'intervento di gastrectomia totale con il presupposto di eliminare completamente il principale bersaglio dell'iperstimolazione gastrica. Una terapia sintomatica può essere instaurata in quei casi nei quali, per diverse ragioni, l'intervento chirurgico non sia indicato o risulti scarsamente efficace: il diazossido alla dose giornaliera di 200-800 mg per via orale è in grado di eliminare i disturbi ipoglicemici negli insulinomi; anche la streptozocina, come è già stato ricordato, ha un'importante applicazione nella terapia delle neoplasie insulari maligne specie in presenza di metastasi. Il farmaco ha un potere tossico molto elevato e può essere utilizzato alla dose di 1 g m² di superficie corporea per settimana per via venosa oppure 4-5 g in unica infusione lenta protratta per alcuni giorni nell'arteria pancreatica. La terapia con cimetidina, un farmaco bloccante i recettori H₂ dell'istamina, si è dimostrata molto efficace nel controllo sintomatico della sindrome di Zollinger-Ellison specie in condizioni cliniche di emergenza come emorragie e diarrea profusa; gli effetti collaterali sono scarsi specie alle dosi meno elevate. Il farmaco può essere somministrato per via orale alla dose di 0,6-2 g al giorno oppure per via venosa alla dose di 0,8-1,8 g al giorno.

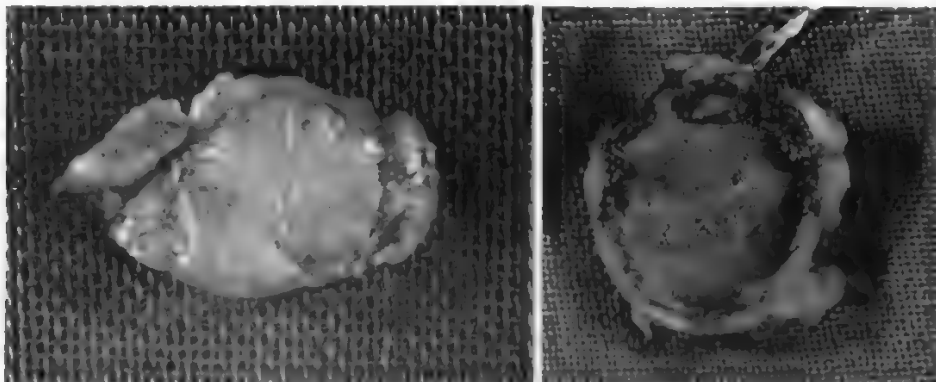


Fig. 5. Reperti operatori di 2 pazienti portatori di insulinoma. Notare il diverso colore dovuto alla differente vascolarizzazione dei tumori.

Bibliografia

- Cassano C., Andreani D., *Trattato italiano di endocrinologia*, 1977, Universo, Roma.
 Creutzfeldt W., *Endocrine Tumors of the Pancreas*, 1977, Rhenum Publ. Corp., W. Germany.
 Laurent J., Debry G., Floquet J., *Hypoglycemic Tumours*, 1971, Excerpta Medica, Amsterdam.
 Lucchelli P. E., *Cimetidina: farmacologia e clinica*, in *Atti Simposio di Taormina*, 1978, SR-F, Milano.
 Williams R. H., *Textbook of Endocrinology*, 1974, Saunders, Philadelphia.

GUIDO TAMBURRANO

INTARSIO

F. Incrustation; inlay. - I. inlay. - T. Gussfüllung. - S. incrustación.

Definizione

Per intarsio, in odontoiatria, s'intende una otturazione solida, preparata in laboratorio, di forma e dimensioni uguali a quelle della cavità dentaria cui è destinata, in grado di ricostruire l'anatomia e la funzione dell'elemento dentario interessato.

Il materiale che più comunemente viene impiegato nella costruzione degli i. è rappresentato dall'oro o da sue particolari leghe che, per le caratteristiche di malleabilità, consentono una rifinitura e brunitura dei bordi tali da assicurarne la maggiore precisione possibile. Per motivi estetici tale materiale non può tuttavia essere usato per tutte le cavità, quindi, in zone particolarmente visibili, si utilizzano altri materiali quali la porcellana e le resine. Buoni risultati danno anche gli i. di oro rivestito da porcellana, che associano discrete qualità sia di ordine funzionale che di ordine estetico.

Indicazioni

I vantaggi degli i. rispetto alle otturazioni in materiale plastico sono numerosi e possono essere così riassunti:

- 1) possibilità di ricostruzione anche di notevoli porzioni dentarie, in modo da ripristinare completamente la primitiva anatomia del dente;
- 2) maggiore precisione dei bordi dell'i., specie se preparato in oro, che consente, appunto per le caratteristiche di inalterabilità dell'oro nell'ambiente orale, una maggiore durata nel tempo;
- 3) ideale ricostruzione dell'anatomia dentaria sia per quanto riguarda la superficie masticatoria, che per quanto si riferisce ai punti di contatto la cui buona ricostruzione risulta impossibile con otturazioni in materiali plastici;
- 4) le otturazioni mediante i. possono essere utilizzate come mezzi di ancoraggio in molte ricostruzioni protesiche.

Procedimento operativo

La preparazione della cavità destinata ad accogliere un i. ricalca nelle linee generali quella destinata ad accogliere un'otturazione in materiale plastico. Mentre in quest'ultima le pareti si presentano divergenti verso il fondo della cavità in modo da creare dei sottosquadri che impediscano la fuoriuscita dell'otturazione, le pareti di una cavità per i. non debbono creare alcun sottosquadro, in modo da consentire una facile rimozione del materiale da impronta dalla cavità, senza che si verifichino deformazioni.

Le pareti di una cavità per i. debbono essere cioè perpendicolari al fondo e quindi parallele tra loro, per assicurare una ritenzione ottimale.

I sistemi per eseguire l'impronta della cavità possono essere distinti in diretto e indiretto. Nel primo caso l'im-

pronta viene eseguita direttamente con la cera, nel secondo caso con particolari materiali da impronta estremamente precisi, da cui viene ricavato il modello in tutto e per tutto identico alla cavità preparata. Su questo modello viene quindi eseguita la modellazione in cera dell'i.

Una volta che l'i. è stato preparato, esso viene collocato nella cavità dentaria e infine cementato con apposito cemento di fissazione. Dopo l'indurimento del cemento si procede alla brunitura dei bordi in modo che aderiscano perfettamente allo smalto periferico della cavità.

MARCELLO CATTABRIGA

INTELLIGENZA

F. intelligence. - I. intelligence. - T. Intelligenz. - S. inteligencia.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2090). - **Fasi di sviluppo dell'intelligenza** (col. 2090). - **Misura dell'intelligenza** (col. 2095): *L'oggetto da misurare. - Unità di misura. - Zone d'intelligenza e debolezza mentale. - Potenziale ed efficienza. - Intelligenza ed eredità* (col. 2100): *Nozioni di base. - Calcolo degli indici di ereditabilità. - Risultati e loro interpretazione. - Eredità e azione educativa.*

Definizione e generalità

L'intelligenza è una funzione di adattamento a situazioni nuove. L'adattamento mentale, come ogni adattamento biologico, costituisce un rapporto tra ambiente esterno e organismo; esso implica, da un lato, una modificazione dell'organismo in funzione dell'ambiente (*accomodazione*), ma anche, d'altro canto, un'incorporazione dell'ambiente alle strutture organiche (*assimilazione*). Ogni adattamento costituisce dunque un *equilibrio* tra accomodazione e assimilazione, e l'i. obbedisce a questa legge generale, operando in un primo tempo sul piano dei processi sensomotori, poi su quello dei processi interiorizzati o « mentalizzati »; essa consiste in una continua equilibratura tra le condizioni nuove dell'ambiente e gli schemi di condotta precedenti. In breve, il carattere essenziale dell'i. è di creare coordinazioni sempre nuove tra le diverse azioni. Questo vale anche per le manifestazioni superiori dell'i., come il pensiero logico e quello matematico. Anche in queste varietà l'azione è rappresentata sotto forma di *operazioni*, che sono azioni interiorizzate (ad es., l'addizione è l'azione di riunire), reversibili (l'addizione e la sottrazione sono una sola e medesima azione, ma orientata ora in un senso, ora nel senso inverso) e coordinate in sistemi o strutture d'insieme (ad es., la serie dei numeri o una classificazione, una serie di rapporti, etc.).

La reversibilità propria delle operazioni è senza dubbio il carattere peculiare dell'i. Infatti l'abitudine è irreversibile: il saper scrivere da sinistra a destra non implica la capacità di scrivere da destra a sinistra. Anche la percezione, l'associazione, la memoria, etc., non implicano il concetto di reversibilità costitutiva. L'i., al contrario, tende alla reversibilità, e ciò è dovuto, d'altra parte, alla sua proprietà fondamentale di costituire un'equilibratura, perché un equilibrio mobile è necessariamente reversibile.

Fasi di sviluppo dell'intelligenza

Lo sviluppo dell'i. è caratterizzato dal succedersi di determinati stadi che si presentano sempre nello stesso

ordine e che sono, a loro volta, caratterizzati dal genere di azioni o di operazioni che il soggetto diventa capace di compiere. Allo stato attuale delle conoscenze il funzionamento e l'evoluzione dell'i. possono venire descritti soltanto sulla base di tale metodo, ma l'analizzare l'i. sotto forma di operazioni non esclude affatto la possibilità di stabilire certi rapporti e persino certi isomorfismi con lo sviluppo delle strutture nervose; infatti ci si è serviti delle stesse operazioni logiche per fornire una rappresentazione delle connessioni e delle reti neuro-niche (McCulloch e Pitts, 1943).

In una *prima fase*, che precede la comparsa del linguaggio, si può parlare di *i. sensomotrice* per indicare le coordinazioni mentali che permettono la soluzione dei problemi pratici nello spazio prossimo. L'i. sensomotrice, studiata da W. Koehler e da molti altri AA. negli animali superiori e soprattutto nelle scimmie antropoidi, presenta un interesse particolare nel bambino, a partire dalla seconda metà del 1° anno di vita e per tutto il 2° anno. Fin dal 3°-4° mese si osservano alcune importanti generalizzazioni di procedimenti scoperti per caso, e ripetuti per *reazione circolare*. Abbiamo visto, ad es., che un bambino, il quale aveva osservato la possibilità di scuotere il tetto della sua culla e gli oggetti ad esso sospesi tirando un cordone che pendeva davanti a lui, ha utilizzato questo schema di «tirare il cordone» per far continuare il movimento interrotto di oggetti osservati a 2-3 m di distanza, o per far ripetere dei suoni di fischietto, etc.

Più tardi (verso i 18 mesi) il bambino riuscirà a risolvere problemi come quello di avvicinare a sé un oggetto tirando ciò su cui è posato (tovaglia, coperta, etc.), oppure tirando una cordicella cui l'oggetto stesso è legato, o anche utilizzando bastoni o altri «strumenti». Sebbene non si possa ancora parlare di *operazioni* nel senso di cui sopra, l'i. sensomotrice si orienta già in direzione della reversibilità, come dimostrano la costruzione dell'oggetto permanente e quella dello spazio sensomotorio per coordinazione di spostamenti. Durante i primi mesi dello sviluppo, infatti, non esiste ancora alcuna ricerca degli oggetti che esulano dal campo percettivo (oggetto nascosto da uno schermo, etc.), mentre, verso la fine del 1° anno, si ha una ricerca sistematica dell'oggetto scomparso, tenendo conto anche dei suoi successivi spostamenti. La scoperta di questo primo elemento «invariante», che è la permanenza dell'oggetto, è dovuta, in realtà, all'organizzazione dello spazio; i movimenti di traslazione o di rotazione (degli oggetti o del proprio corpo), dapprima incoordinati, vengono a poco a poco «strutturati» secondo una forma di «gruppo», vale a dire di sistema reversibile. Il grande matematico Henri Poincaré aveva già visto nel gruppo degli spostamenti l'origine della costruzione dello spazio, ma in realtà questo «gruppo» non è, come egli credeva, un elemento «innato», ma costituisce una forma di equilibrio che si raggiunge al termine dell'organizzazione dello spazio sensomotorio.

Un *secondo periodo* di evoluzione dell'i. ha inizio verso i 18-24 mesi con la comparsa della funzione simbolica, che si manifesta, non solo attraverso l'acquisizione del linguaggio, ma anche attraverso il gioco simbolico (rappresentazione, mediante gesti od oggetti, di elementi non presenti) dell'imitazione ritardata e dell'immagine mentale stessa che costituisce senza dubbio una imitazione interiorizzata. La funzione simbolica, nelle sue diverse forme verbali o immaginate, permette allora l'elaborazione delle rappresentazioni, vale a dire l'interiorizzazione delle azioni in pensiero propriamente detto.

Anziché essere limitata, come abbiamo visto finora, allo spazio prossimo e all'azione attuale, l'i. opera dunque, da questo momento, sull'*inattuale* (il passato, determinato dalla *conduite du récit*, secondo P. Janet) e sullo spazio lontano o nascosto, oltre che su quello immediato. Essa deve pertanto adattarsi a poco a poco a questi nuovi domini, e il passaggio dall'azione all'operazione non è possibile se non dopo una fase organizzativa e preparatoria. Chiameremo dunque *i. rappresentativa preoperativa* quella forma di i. che comporta già il pensiero o la rappresentazione, ma che ignora ancora l'operazione nel senso definito precedentemente; il secondo periodo di evoluzione, così caratterizzato, dura in media fino ai 7-8 anni.

Essendo la reversibilità la caratteristica fondamentale delle operazioni, l'assenza di queste è contrassegnata psicologicamente dall'incomprensione dei diversi procedimenti di conservazione o di invarianza (fatta eccezione per l'oggetto permanente nello spazio prossimo, già acquisito al livello sensomotorio). È così che quando si interrogano bambini da 4 a 6 anni a proposito di sostanze liquide o di collezioni discontinue (ad es. perle) che vengono travasate da un recipiente all'altro, essi non credono che il quantitativo non subisca modificazioni: la quantità di acqua o di perle, passando da un recipiente all'altro, viene da essi valutata maggiore o minore a seconda del livello che esse raggiungono. Parimenti, quando di due pallottole equivalenti di plastilina se ne plasma una a forma di budino, o di focaccia, il bambino non ha il concetto della conservazione quantitativa, ponderale, volumetrica della materia usata. Analogamente, quando due asticcioline di uguale lunghezza e affiancate in modo che le estremità coincidano, vengono spostate di poco l'una rispetto all'altra, la loro lunghezza non è più considerata equivalente dal bambino.

Con questa mancanza della conservazione dei valori coincide, d'altra parte, un difetto del senso di transitività: se $A = B$ e se $B = C$, in linea di massima il bambino, in fase preoperativa, non sa concludere che $A = C$. Ugualmente, se il bambino riesce a far corrispondere due serie di 6 gettoni, rossi e blu, disponendo ogni elemento rosso di fronte ad un elemento blu, cessa di ritenere equivalenti le due collezioni dal momento in cui si avvicinano o si allontanano gli elementi dell'una senza fare altrettanto con gli elementi dell'altra.

In sintesi: in tutti questi casi la configurazione percettiva prevale sui rapporti logici, in mancanza, nel bambino, di operazioni reversibili.

Queste ultime cominciano in media a costituirsi verso il 7°-8° anno. Ha inizio allora una *terza fase* di evoluzione, che si protrae fin verso gli 11-12 anni, e che chiameremo il periodo delle *operazioni concrete*. Questo termine significa che le operazioni nascenti riguardano esclusivamente gli oggetti manipolabili e i loro rapporti (classi, relazioni e numeri), in contrapposito alle operazioni che concernono proposizioni o ipotesi verbali.

In tal modo, non viene tuttavia ancora scoperta tutta la logica delle classi dei rapporti, ma solo certi sistemi elementari, che chiameremo *aggruppamenti*, caratterizzati tanto da alcune limitazioni quanto dai loro caratteri positivi. I più semplici di questi sistemi sono la classificazione e la seriazione.

a) La *classificazione* è un'embricatura (*emboitement*) di inclusioni di classi:

$A \cdot A' = B$; $\Pi \cdot \Pi' = C$; oppure $\Pi - A' = A$; $C - B' = B$. L'inclusione di classe vera e propria, cioè la relazione tra la parte (A) e il tutto (B), non è in realtà compresa

prima che si instauri la costruzione delle operazioni reversibili ($A + A' = B$ e $A = B - A'$).

Si dia, per es., al bambino una scatola aperta, che contenga soltanto palline di legno (B) di cui la maggior parte nere (A) e alcune bianche (A') e si chieda semplicemente: «in questa scatola vi sono più palline di legno (B) o più palline nere (A)?». Il bambino al livello preoperativo risponderà che le palline nere sono più numerose di quelle di legno perché, una volta dissociata la parte (A) dal tutto (B) quest'ultimo non è più conservato «in quanto tutto», e la parte (A) viene allora comparata soltanto con l'altra parte (A'). Di contro: a livello delle operazioni concrete la parte (A) può essere comparata correttamente al tutto (B), senza che per questo venga a distruggersi il «tutto», e ciò perché all'operazione $A + A' = B$ il soggetto fa immediatamente corrispondere le operazioni inverse $B - A' = A$ o $B - A = A'$. La costruzione delle inclusioni e delle classificazioni è resa possibile dalla reversibilità dell'operazione additiva.

b) La *seriazione*, cioè il concatenamento delle relazioni asimmetriche transitive ($A < B < C \dots$), dà luogo a constatazioni analoghe.

Al livello preoperativo il soggetto procede per coppie (un elemento piccolo e uno grande, un altro piccolo e un altro grande, e così via) senza riuscire a coordinare le coppie tra loro; oppure costruisce tante piccole serie che arriverà poi a coordinare con tentativi successivi.

Al livello delle operazioni concrete il soggetto, invece, applica un metodo sistematico: cerca per prima cosa l'elemento più piccolo fra tutti (A), poi il più piccolo fra quelli che restano (B , poi C , etc.). In tal modo il soggetto possiede lo schema operativo secondo il quale un qualunque elemento (E) è nello stesso tempo maggiore di tutti gli elementi posti precedentemente ($E > D, C, B, A$) e minore di tutti quelli che restano da porre dopo di esso ($E < F, G$, etc.). È evidente che la costruzione stessa della seriazione presuppone un meccanismo reversibile ($>$ e $<$) e, per tale ragione, essa si accompagna a prima vista alla coscienza della transitività: se $A < B$ e $B < C$, allora $A < C$. Altre operazioni concrete sono in relazione essenziale con gli aggruppamenti moltiplicativi (matrici, o tabelle a doppia entrata, corrispondenze, etc.); ma è inutile darne descrizione dettagliata trattandosi soltanto della contemporanea combinazione di parecchie classificazioni o seriazioni. Conviene, per contro, insistere sul fatto che la *logica* delle operazioni concrete non è ancora una logica formale dato che non può essere del tutto dissociata dal suo contenuto. Pertanto il bambino acquisisce la conservazione quantitativa della materia, degli insiemi, delle lunghezze, etc., dai 7-8 anni, mentre la conservazione ponderale viene elaborata solo verso i 9-10 anni, e non prima degli 11-12 quella volumetrica. Correlativamente a quest'ordine di successione, i meccanismi operativi, come la seriazione, la transitività, etc., vengono acquisiti verso i 7-8 anni per le grandezze semplici, verso i 9-10 anni per i pesi (cfr. la seriazione dei pesi che caratterizza il livello dei 10 anni nella scala metrica di Binet-Simon), e verso gli 11-12 anni per i volumi.

Intorno agli 11-12 anni s'inizierà, infine, una *quarta fase* di sviluppo dell'i., che raggiunge il suo equilibrio verso i 14-15 anni (adolescenza) e che lo manterrà tale per tutta l'età adulta. Le operazioni che caratterizzano quest'ultimo livello sono le operazioni *proposizionali* o *formali*, come la congiunzione e la disgiunzione, l'implicazione e l'incompatibilità, etc. Il carattere più notevole delle operazioni formali consiste nella possibilità di basarsi tanto su ipotesi, quanto su fatti e nell'essere, quindi, ipotetico-deduttiva. Ne segue che il pensiero for-

male non ha più per oggetto gli oggetti stessi, ma le proposizioni che enunciano le proprietà di questi: in tal senso si costituisce una vera e propria logica formale, cioè a dire tale che le sue inferenze divengano psicologicamente atte ad applicarsi a un contenuto qualsiasi o vengano considerate dal soggetto valide indipendentemente da tale contenuto. Dal punto di vista delle strutture, le operazioni formali non si coordinano più soltanto in «aggruppamenti elementari», ma presentano ugualmente una doppia struttura di «rete» (*lattice*, in inglese: espressione del linguaggio matematico definita come un «insieme parzialmente ordinato, in cui due termini qualsiasi possiedono sempre un *giunto* [*joint*: il meno anteriore degli elementi anteriori ai due termini] e un *punto d'incontro* [*meet*: il meno posteriore degli elementi posteriori ai due termini]») e di gruppo. È interessante notare che queste stesse strutture sono servite a McCulloch e a Pitts per descrivere le connessioni di una rete nervosa, e a Shannon per tradurre il passaggio delle «informazioni» in certi modelli cibernetici. Dal punto di vista psicologico, queste strutture servono a spiegare perché, al livello delle operazioni formali, compaia un certo numero di schemi operativi che, a prima vista, non sembrano presentare alcuna analogia con le operazioni proposizionali, e che, in realtà, sono tutti in stretto rapporto con le strutture delle reti e dei gruppi: per es., le operazioni combinatorie, le proporzioni, le operazioni che servono a spiegare un equilibrio meccanico, etc.

In sintesi, lo sviluppo dell'i. si effettua quindi per successive fasi di equilibrizzazione, e ogni grado di equilibrio (o periodo di evoluzione) è caratterizzato da un particolare tipo di strutture, preoperative od operative, il cui equilibrio, dapprima limitato e instabile, si stabilizza progressivamente in campi di attività sempre più estesi.

Dal punto di vista pratico, questa concezione può essere applicata specialmente nella diagnosi di oligofrenia. In un'interessante opera («*Le diagnostic du raisonnement chez les débiles mentaux*») la Inhelder ha dimostrato che i test abituali di i. presentano, a tal riguardo, due inconvenienti: da un lato riguardano essenzialmente il rendimento dell'i. e non i suoi meccanismi costitutivi, vale a dire le operazioni; dall'altro forniscono solo una media statistica, per compensazione empirica dei successi e degli insuccessi. Utilizzando prove operative fondate sulle nozioni in precedenza esposte (conservazione, etc.) la Inhelder ha potuto fornire, al contrario, un mezzo più preciso, non solo dal punto di vista diagnostico, ma anche prognostico, i cui risultati si sono dimostrati utili per l'applicazione sia nel campo della psicologia scolastica, sia in quello dei servizi medico-pedagogici.

Sarebbe interessante, infine, poter stabilire una relazione tra l'*analisi operativa* dell'i. e l'*analisi cosiddetta fattoriale*, dovuta a Spearman e ad altri psicologi, basata sul metodo delle intercorrelazioni. Ma anche questo costituisce un lavoro a venire che non è stato ancora intrapreso.

Bibliografia

- McCulloch W. S., Pitts W., *Bull. Mathem. Biophys.*, 1943, 5, 115.
 Piaget J., *La naissance de l'intelligence chez l'enfant*, 1937, Delachaux & Niestlé, Paris.
 Piaget J., *La construction du réel chez l'enfant*, 1939, Delachaux & Niestlé, Paris.
 Piaget J., *Psicologia dell'intelligenza*, 1952, Ed. Universitaria, Firenze.
 Piaget J., Inhelder B., *Le développement des quantités chez l'enfant*, 1941, Delachaux & Niestlé, Paris.
 Piaget J., Inhelder B., *La représentation de l'espace chez l'enfant*, 1948, PUF, Paris.

Piaget J., Szeminska A., *La genèse du nombre chez l'enfant*, 1940, Delachaux & Niestlé, Paris.
 Spearman C., *The Nature of Intelligence and the Principles of Cognition*, 1923, McMillan, New York.

JEAN PIAGET

Misura dell'intelligenza

L'oggetto da misurare

La misura dell'i. si ottiene tramite test il cui prototipo è la celebre « scala metrica » di Binet e Simon.

Il problema pregiudiziale, prima di ogni commento sulla misura, riguarda la pertinenza di questi test: le domande che li compongono raggiungono veramente quell'oggetto che si chiama i.?

Si è detto che i test misurano con precisione l'i., senza però informarci veramente sulla sua natura, sui suoi meccanismi, mentre invece le prove immaginate da Piaget rivelano e permettono di analizzare i meccanismi delle operazioni intellettuali, ma non si prestano affatto alla misura. Per importanti che siano queste differenze tra prove piagetiane e test, esse non sono fondamentali o, in ogni caso, sono secondarie ad una differenza ben più radicale: *non si riferiscono allo stesso oggetto*. L'i. che misurano i test non è l'i. che analizza Piaget.

Con le sue prove Piaget analizza il ragionamento, le operazioni logiche; con i loro test gli psicologi verificano i risultati di funzioni mentali diverse, fra le quali il ragionamento non è l'unica a essere in gioco.

Ci si trova allora in diritto di interrogarsi sulla natura di questa i. misurata dai test. La risposta è da cercare nel modo in cui questi test vengono costruiti. Se n'è parlato, particolarmente per la scala metrica, come di un mosaico, di un *hoche-pot*. In effetti essi sono costituiti da *items* numerosi, diversi, disparati. Così, il livello mentale di un bambino, al test di Binet-Simon, è ottenuto dall'addizione dei risultati di una ventina di *items* o prove di un'estrema diversità (descrizione di immagini, ripetizione di cifre, critica di frasi assurde, etc.).

Questa addizione di risultati disparati può sembrare un nonsenso, se si considera che l'i. è un'attività strutturata. Bisogna tuttavia far notare prima di tutto che la disparità degli *items* non è arbitraria. Tutto lo sforzo di Binet è consistito nel trovare delle prove (*items*) che da un lato non facessero intervenire le conoscenze scolastiche, ma che dall'altro mettersero in gioco le *funzioni mentali soggiacenti al successo scolastico*. Queste prove, immaginate in un primo tempo a priori, sono state modificate, trasformate, selezionate, nel corso di un lungo lavoro di analisi (dal 1904 al 1910) delle attività cognitive di bambini parigini. La scala metrica è stata quindi costruita con la collaborazione di bambini attraverso una specie di movimento dialettico fra le loro risposte e le idee di Binet. Per quanto riguarda la procedura di addizione, essa non è in contraddizione con l'ipotesi che l'i. sia una struttura. Essa consiste nello stimare l'attività intellettuale di un soggetto in base ai risultati di questa stessa attività, alla sua efficienza (quali che siano i meccanismi e le strutture di questa attività).

Il principio di diversità delle prove che conduce alla procedura di addizione dei risultati non deriva quindi, come si crede molto spesso, da un'atteggiamento semplicistico o puramente pragmatico. In Binet esso deriva da un'osservazione minuziosissima delle attività reali dei bambini, e dalla convinzione che l'i. non è una « facoltà » bensì un fenomeno estremamente complesso che egli indica come un *fascio di tendenze*. « È — dice — la risultante di tutte queste tendenze, che bisogna saper valutare ».

Si è in grado di valutare la risultante grazie ai test *hoche-pot*, ma il funzionamento di questa i. globale, definita come fascio di tendenze, non ha ancora il suo teorico. Il divorzio fra la pratica psicotecnica, di utilità immediata, e la teoria consacrata essenzialmente alla genesi del pensiero logico, ha immerso nell'oblio l'insegnamento di Binet.

Ci è voluto mezzo secolo perché alcuni psicologi scoprissero nuovamente il problema di questa i. globale, di questo « pensiero corrente » che mobilita rapidamente informazioni, intuizioni, abitudini sensomotorie e logiche per l'adattamento quotidiano. Il problema è ora all'ordine del giorno.

Tuttavia, in mancanza di una teoria, i test rimangono sempre lo strumento privilegiato per la misura dell'i. I test maggiormente utilizzati, nella lingua originaria o in traduzione, sono il Binet-Stanford (Terman-Merrill, 1937), la Nuova Scala Metrica dell'Intelligenza (Zazzo-Gilly-Verba, 1966), revisione francese della scala di Binet, i test di Wechsler per bambini e per adulti. Lo Stanford e la N.S.M.I. coprono il periodo da 3 anni all'adolescenza (l'età di 16 anni essendo considerata il termine dello sviluppo intellettuale). I baby-test, costruiti anch'essi secondo il principio del *hoche-pot*, il più famoso dei quali è quello di A. Gesell, coprono i primi 3 anni di vita. Test come il Wechsler-Bellevue o il W.A.I.S. (*Wechsler Adults Intelligence Scale*) sono tarati dalla fine dell'infanzia sino alla vecchiaia: essi costituiscono una scala analitica delle capacità intellettuali e del loro deterioramento. Alcune di queste capacità resistono bene agli effetti dell'età, mentre altre si deteriorano. Essendo così il deterioramento *dovuto all'età* tarato di età in età, un calcolo semplice permette di scoprire e di misurare un eventuale deterioramento *dovuto alla patologia*.

Al contrario della tradizione *hoche-pot*, la tradizione fattoriale, inaugurata nel 1910 da Charles Spearman, mira ad una valutazione dei *fattori* che sono in opera nelle attività cognitive. Il nome di Spearman è legato alla « teoria dei due fattori »: in ogni attività interviene un'attitudine, un fattore generale (G), e aggiunto a questo fattore ogni compito mette in opera un fattore che gli è proprio (S o fattore specifico). Per la misura di ciò che potrebbe esserci di essenziale all'i., il lavoro degli psicologi consiste nel costruire dei test fortemente saturi di fattore G. I test di fattore G più comunemente usati sono le « matrici progressive » di Penrose e Raven, ■ il D. 48.

Altri AA., come Thurstone e R. B. Cattell, hanno respinto la teoria di Spearman, mettendo in evidenza fattori di gruppo, vale a dire né generici né specifici ma ognuno dei quali è comune a diversi compiti. Questa concezione porta a definire una pluralità di attitudini o di forme di i. Essa è la concezione privilegiata per la selezione ■ l'orientamento professionale.

La tradizione piagetiana, per le sue procedure di osservazione clinica e per la sua problematica, si dichiara indifferente, se non ostile, alla pratica dei test. Si tratta per Piaget di spiegare i meccanismi operativi del pensiero, di cercare l'ordine del susseguirsi degli stadi e non di calcolare età medie di acquisizione, di studiare ciò che vi è di comune a tutti i soggetti in uno stesso stadio ■ non ciò che li differenzia. Tuttavia, a partire dagli anni '50, numerosi discepoli di Piaget (Bärbel Inhelder, Vinh-Bang, Nassefat, Longeot) si sono impegnati nel codificare, nello standardizzare le prove operative per farne veri ■ propri test. La Scala di Pensiero Logico (S.P.L.) di François Longeot è indubbiamente la più interessante tra tutte quelle tentate poiché, ispirandosi ai recenti

lavori di Reuchlin, l'A. getta un ponte tra la teoria operativa di Piaget e l'analisi fattoriale (lo stesso A. ha tentato anche un paragone tra il proprio test e la N.S.M.I.). Ma, constatando che la costruzione di queste scale «logiche» richiede una pluralità di prove e che i risultati sono gerarchizzati all'interno di ogni stadio, ci si può chiedere se il successo della costruzione non supponga il ritorno ad un processo di *hoche-pot* e alla rimessa in causa degli studi piagetiani. È ancora troppo presto per rispondere.

Ad ogni modo non si tratta di scegliere tra le tre grandi tradizioni che riguardano la valutazione delle funzioni cognitive. Si può supporre che in funzione di scopi differenti, di griglie differenti, esse afferrino aspetti diversi ma altrettanto reali dell'i. Il lavoro degli psicologi contemporanei consisterà forse nel coordinare sforzi fino ad ora dispersi.

Unità di misura

Non si misura certo l'i. nello stesso modo in cui si misurano l'altezza o il peso. Non è tuttavia un minor rigore ciò che distingue la misura in psicologia dalla misura degli oggetti fisici. Essa è diversa: si presenta, in generale, almeno per quanto riguarda le sue forme più semplici e più correnti, come una procedura di gerarchizzazione, di classificazione. Dire di un test che esso misura una certa attitudine di un individuo significa, in effetti, che per quanto riguarda l'attitudine in questione, questo test situa quest'individuo in un gruppo di soggetti che sono in qualche modo paragonabili con lui. L'importante, in ultima istanza, non è di sapere, ad es., che un certo bambino di 12 anni ottiene 53 punti ad un test d'i. (la N.S.M.I., nella fattispecie), bensì che quei 53 punti lo classificano 20° su 100 bambini della sua stessa età, o anche, da un'altro punto di vista, ch'essi lo collocano nella media dei bambini di 13 anni.

Trattandosi di prove di sviluppo, e più particolarmente di sviluppo intellettuale, due sono i tipi di misura utilizzati, come è illustrato dall'esempio precedente: la misura in termini di età, e la classificazione all'interno di un gruppo di età (la tecnica delle unità standardizzate di cui parleremo sotto, e che consiste nel situare un individuo a seconda della sua distanza dalla media del gruppo di riferimento, corrisponde, in pratica, alla tecnica di classificazione).

La procedura più antica è quella che consiste nel situare il soggetto su una scala di età. Essa venne suggerita a Binet dalla realtà scolastica: gli anni di ritardo o di anticipo degli scolari. La nozione di livello scolastico ha preparato la nozione di livello mentale. In modo più generico, l'istituzione dell'istruzione obbligatoria, alla fine del secolo scorso, ha portato gli psicologi ad isolare la nozione di ritardo mentale, per poi prendere coscienza dello sviluppo graduale dell'i. Le nozioni di età mentale, di scala di sviluppo, di debolezza mentale, sono figlie della scuola pubblica. Si spiega così storicamente la risposta data da Binet, a proposito dell'i., al problema, fino allora insolubile, della misura dei fatti psichici: i gradi dell'i. vengono assimilati ai livelli di sviluppo. La misura dello spirito umano si ottiene attraverso la misura del tempo, attraverso la cronologia dell'infanzia.

Tuttavia, senza dubbio per non aver messo in evidenza chiaramente la nozione di età mentale (Binet userà soltanto l'espressione di «livello»), egli non risolverà la questione che si pose sin dal 1905: «come tener conto insieme dell'età (del bambino) e del suo livello intellettuale? come combinare questi due elementi?». Egli si limiterà a calcolare la differenza tra i due. È un anno

dopo la sua morte, nel 1912, che William Stern risolve la questione: molto semplicemente dividendo, l'una per l'altra, l'età mentale e l'età reale.

Il «quoziente mentale» inventato da Stern verrà divulgato alcuni anni dopo da Terman sotto la sigla Q.I. (quoziente intellettuale). Il vantaggio del quoziente in confronto al calcolo di una differenza è evidente: una stessa differenza (2 anni di ritardo, ad es.) è più importante in un bambino di 5 anni che in un bambino di 10. Invece, uno stesso quoziente indica, qualunque sia l'età, la stessa velocità di sviluppo. Ad es., un vantaggio di 3 anni in 5 anni è identico al vantaggio di 6 anni in 10 anni: si tratta, in tutti e due i casi, di una velocità di sviluppo che corrisponde ugualmente, in unità di età, al 60% della velocità dello sviluppo medio. Ma questo truismo, il fatto che per età diverse la stessa cifra di Q.I. esprima la stessa velocità o la stessa brillantezza intellettuale, ha portato a credere nella *costanza* del Q.I. nello sviluppo di ogni bambino. Credenza rafforzata dall'attribuzione di valore diagnostico al Q.I., non in uno spirito probabilistico, come si dovrebbe, ma come criterio assoluto. L'ostilità al Q.I. deriva da questo malinteso e spesso anche dall'ignoranza: si parla di «Q. I.» o di «test di Q.I.», come di un oggetto malefico, di una formula magica, senza sapere che esso è, molto semplicemente, un quoziente di età.

Le tecniche di classificazione propriamente dette — centilaggio, decilaggio, quartilaggio — non richiedono lunghi commenti. Esse consistono nel dividere il campione rappresentativo di una popolazione determinata in un certo numero di parti di uguale consistenza numerica: in 4 (*quartili*), in 10 (*decili*), in 100 (*centili*), a seconda della sottigliezza di discriminazione che si vuole o che si può ottenere. Viene così stabilita una scala di riferimento sulla quale si può classificare ogni soggetto appartenente a questa popolazione. Queste tecniche di classificazione hanno il pregio di essere facilmente comprensibili per il profano. Il loro inconveniente sta nel non rendere conto di differenze tra i gradi di classificazione. Una stessa differenza di gradi nelle frazioni mediane della distribuzione è comunque meno importante che nelle frazioni estreme.

Gli psicometristi preferiscono quindi costruire le loro scale di misurazione per mezzo di un indice statistico relativo alla dispersione dei risultati. Questo indice è la deviazione quadratica media, indicata anche con la lettera greca σ (sigma): è la radice quadrata della somma dei quadrati degli scarti individuali (dalla media) divisa per

il numero dei soggetti meno 1. Cioè $\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - m)^2}{N - 1}}$. Alla

sola condizione che il campione sia preso a caso in una popolazione relativamente omogenea, il 68% dei soggetti si collocano nell'intervallo fra -1 e $+1$ sigma attorno alla media, il 95% nell'intervallo fra -2 e $+2$ sigma, e la quasi totalità tra -3 e $+3$ sigma, che si tratti dell'altezza, dei risultati ad un test d'i. o di ogni altra variabile (legge di Laplace e Gauss). Il sigma viene quindi utilizzato come unità fondamentale (con delle sottounità come il *tetron*, che è il quarto di un sigma) per collocare un individuo in una scala.

Poiché questa lettera greca σ questa formula statistica rischiano di sembrare misteriose o ingrate al grosso pubblico, alcuni psicometristi hanno creduto opportuno tradurre e camuffare i loro sigma sotto la veste familiare del Q.I. Traduzione del tutto approssimativa: essi hanno constatato che l'intervallo di ± 1 sigma attorno alla media corrispondeva grosso modo all'intervallo di ± 15

punti di Q.I. Il risultato viene quindi così camuffato: per soggetti che si collocano ad un sigma al disotto della media si dirà che hanno un Q.I. di 85, per un sigma al di sopra della media gli si accrediterà un Q.I. di 115, e così via per tutti i livelli della distribuzione.

L'interesse delle unità standardizzate come il sigma è di omogeneizzare le valutazioni dell'i. per tutte le età, sia per gli adulti che per il periodo dello sviluppo. Infatti, una stessa cifra di Q.I. può non avere lo stesso significato di classificazione nelle diverse età dell'infanzia; per di più il Q.I. propriamente detto, e cioè il rapporto tra un'età di sviluppo e un'età reale, è privo di significato per un adulto, a meno che non sia ritardato.

L'interesse del vero Q.I. è infatti quello di informarci sulla velocità di crescita intellettuale del bambino in riferimento esplicito alla sua età mentale.

L'inconveniente del camuffamento del sigma in Q.I., suggerito da Heinis, adottato da Terman nel 1937, poi da Wechsler e numerosi altri A.A., è di aggravare la confusione che persiste intorno alla nozione di Q.I.

Zone d'intelligenza e debolezza mentale

Per moltissimo tempo la debolezza mentale venne definita, e lo è a volte tuttora, in termini di Q.I. fra i limiti di 50 e 70. Al disotto di 50 c'è l'imbecillità; al di sopra di 70 c'è l'i. quasi normale. Queste cifre di 50 e 70, date nelle prime pubblicazioni di Terman (1916), non sono un decreto arbitrario dell'A., o una virtù magica del Q.I. Esse non sono altro che la traduzione di criteri pedagogici esplicitati da Binet.

Indicheremo con il termine «debole di mente» — dice Binet — un individuo che, giunto al termine del suo sviluppo, non ha raggiunto il pensiero astratto (livello di 10 anni ca.) ma che è capace almeno di comunicare con i suoi simili mediante il linguaggio scritto, di capire ciò che legge (livello di 7 anni ca.). Dal momento in cui si sarà constatato, con Terman, che il termine dello sviluppo intellettuale si situa a ca. 15 anni, si potrà dire che al limite inferiore il Q.I. del debole di mente è di ca. 50, al limite superiore di ca. 70.

Questa definizione psicometrica della debolezza mentale corrisponde alle esigenze della società così come esse vengono trasmesse dalla scuola. Sono *criteri sociali* di un adattamento minimo, criteri che possono cambiare e che cambiano effettivamente in funzione delle esigenze culturali della società. Il limite superiore fissato ad un Q.I. di 70 all'inizio del secolo tende ad elevarsi progressivamente. Secondo le disposizioni che regolano in Francia il reclutamento delle classi e scuole speciali, il limite superiore si situa non più a 70 bensì a 80. Così, d'un tratto, la proporzione di deboli di mente passa dal 2,5% della popolazione al 12% ca., senza che l'i. di questa popolazione sia diminuita.

Potenziale ed efficienza

La misura dell'efficienza dà una piena misura dell'i. in questione? È difficile pensare, salvo il caso di un errore tecnico, che i risultati ottenuti ad un test siano superiori alle capacità del soggetto. Lo psicologo, invece, si chiede sempre al momento di interpretare i risultati: «questa efficienza che ho misurata non è forse inferiore alle possibilità del mio soggetto? Con quali indici lo posso sapere e ottenere eventualmente una valutazione del suo vero potenziale?».

Per non essere puro miraggio, il potenziale, o virtualità, dev'essere definito su piani precisi di realtà.

Il primo piano è definito dal confronto tra i risultati del test e i risultati ottenuti dal soggetto nelle sue atti-

vità intellettuali abituali, particolarmente i suoi risultati scolastici, se si tratta di un bambino. Da questo punto di vista, è la stessa efficienza al test che viene considerata come un potenziale (osservabile) in rapporto con l'efficienza scolastica. Si potrà anche calcolare un «quoziente di rendimento», come si farebbe per la potenza di una macchina, rapportando il livello scolastico al *livello mentale*. Restano da cercare le ragioni di un rendimento insufficiente, di un cattivo uso delle capacità: infatti non basta avere dell'i., bisogna anche sapersene e potersene servire. E l'i. non è l'unica funzione che interviene nel successo scolastico.

La distinzione è certo più delicata a livello dell'i. stessa: e cioè quando si va dall'efficienza misurata dai test ad un potenziale non osservabile. Alla difficoltà del tentativo, si aggiunge l'uso spesso confuso della nozione di potenziale o di virtualità. Converrebbe distinguere tra *potenziale intellettuale* e *potenziale biologico*. È frequente l'errore di supporre l'esistenza di una buona i. dietro l'i. mediocre di un bambino handicappato dall'insufficienza di apporti materiali, sensoriali, culturali. Dietro a questa povera i., dovuta ad apporti troppo poveri, come potrebbe esservi una ricca i.? Con che cosa si sarebbe nutrita? Con quali attività si sarebbe costruita? L'i. è ciò di cui è fatta e ciò che fa: l'idea di un'altra i. virtuale non è altro che un miraggio, un sogno platonico.

Si può dire invece che le *condizioni* materiali, l'equipaggiamento cerebrale di una buona i. esistono benché non siano stati sfruttati, messi in opera: è questo che indichiamo come potenziale biologico.

La nozione di potenziale intellettuale, d'i. virtuale, è valida tuttavia nell'ipotesi di blocco, di rallentamento, di «rifiuto» affettivo, di smobilitazione o d'indebolimento dovuto all'ambiente. L'arte dello psicologo consisterà allora nell'afferrare gli indici, le manifestazioni di questa i. che non può esprimersi normalmente.

Ad ogni modo una misura per quanto precisa non è altro che una constatazione che resta da spiegare. Essa ci rinvia, soprattutto se è una constatazione d'insufficienza, alla ricerca delle cause.

Intelligenza ed eredità

Quali sono le quote rispettive dell'eredità e dell'ambiente nel determinismo dell'i.? I termini di questo problema devono essere, prima di tutto, definiti molto chiaramente.

Nozioni di base

a) Si tratta di spiegare, in termini di eredità e di ambiente, non l'i. umana paragonata all'i. animale, ma le *differenze* di i. tra individui: in quale misura queste differenze, che si esprimono nei risultati ad un test d'i., sono dovute all'eredità, in quale misura all'influsso dell'ambiente?

b) Nel termine *ambiente* sono compresi fattori estremamente diversi: il nutrimento materiale e culturale, le stimolazioni affettive, i rapporti scolastici, della strada, dei mass-media, etc., ma anche le complicazioni della vita intrauterina, del parto, e tutte le aggressioni della malattia. Di solito si pensa all'ambiente esclusivamente come *environnement* socioculturale. Ma se questa definizione è valida, grosso modo, per le indagini psicologiche, essa rischia di essere ingannevole per le analisi dello psicologo. Ad evitare ogni malinteso, numerosi A.A., al termine troppo globale di ambiente, preferiscono l'espressione di «fattori mesologici», o più largamente ancora di fattori non ereditari, a costo di analizzare, in seguito, la loro diversità.

c) Il termine *eredità* è inteso evidentemente nel senso

che gli è stato conferito dalla biologia moderna. Si tratta del patrimonio trasmesso dai genitori ai figli attraverso i geni e più precisamente con molecole di ac. desossiribonucleico (DNA) contenute nei cromosomi. Gli effetti della sifilide, ad es., come quelli della rosolia nel corso della vita intrauterina, non sono più attribuiti all'eredità, benché li si possa dire «congeniti», cioè presenti alla nascita; essi appartengono all'ambiente in senso lato.

L'espressione, frequentemente usata, di eredità psicologica o di eredità intellettuale è scorretta. Un comportamento, un oggetto psichico, non è mai ereditato. Sono i determinanti, il DNA, che sono ereditati e la cui azione passa per il tramite delle strutture e degli apparati fisiologici (essi stessi dipendenti dall'ambiente). Per essere rigorosi, si deve comunque parlare di «eredità in psicologia» e non di eredità psicologica.

d) L'i. di cui si parla nelle analisi eredità-ambiente è, il più delle volte, quella che viene definita e misurata nei test *hoche-pot* (Binet, Terman, particolarmente). Si tratta dunque di i. globale. Gli psicologi si sono applicati anche allo studio ereditologico delle funzioni cognitive messe in luce dall'analisi fattoriale: particolarmente delle P.M.A. (*Primary Mental Abilities*) di Thurstone.

Calcolo degli indici di ereditabilità

Il tentativo di calcolare le quote rispettive di eredità e di ambiente consiste sempre nello studiare il rapporto che può esistere tra il grado di parentela e il grado di somiglianza psichica: analisi genealogiche, confronti tra genitori e figli, tra figli e genitori adottivi, etc. Il tentativo più frequente e più rigoroso (benché esso sia fonte di errori conosciuti da tempo) è il metodo dei gemelli inaugurato, nel 1875, da Francis Galton: esso consiste essenzialmente nel paragonare una popolazione di coppie di gemelli veri (o MZ, monozigoti) con una popolazione di gemelli falsi (o DZ, dizigoti) (v. anche: GEMELLI).

Nel caso, di gran lunga più frequente, in cui i *partners* di ogni coppia vengono allevati insieme, si può pensare che le differenze di i. dovute alle differenze di ambiente (intrafamiliare e interfamiliare) hanno la stessa importanza per la popolazione MZ e per la popolazione DZ. A queste differenze dovute all'ambiente si aggiungono evidentemente, per la popolazione DZ, quelle dovute alle differenze ereditarie esistenti tra i *partners* di ognuna delle coppie. Così, sottraendo le differenze osservate nella popolazione MZ (varianza MZ [V_{MZ}]) da quelle, molto più importanti, osservate nella popolazione DZ (varianza DZ [V_{DZ}]), si ottiene una valutazione dell'eredità: $H = \frac{V_{DZ} - V_{MZ}}{V_{DZ}}$. La percentuale così ottenuta è ciò che si chiama «indice di ereditabilità». Esistono diverse formule per il calcolo di questo indice; esse portano grosso modo agli stessi risultati. Ma l'essenziale è di interpretare questi risultati correttamente.

Risultati e loro interpretazione

I risultati ottenuti dalla maggior parte degli AA., a partire dagli anni '40, sono più o meno concordanti: l'ereditabilità dell'i., «la parte di varianza attribuibile all'eredità», corrisponde ai 2/3 o ai 3/4 della varianza totale. In altri termini: i fattori genetici pesano due o tre volte più dei fattori mesologici nella determinazione delle differenze intellettuali tra individui.

Una corretta interpretazione di questi risultati esige tuttavia alcune note di estrema importanza:

a) le quote rispettive di eredità e di ambiente dipendono dal *grado di omogeneità sociale della popolazione studiata*. La quota attribuibile all'ambiente è, evidentemente, tanto più debole quanto più l'ambiente che definisce la popolazione è omogeneo. Ora le popolazioni di ricerche per le quali sono stati ottenuti i rapporti da 2/3 a 3/4 sono abbastanza omogenee (ad es. stesso ambiente urbano). Ciò che, in fin dei conti, vi è di interessante, non è la cifra di ereditabilità, che può variare da una popolazione all'altra, ma il livello in cui si situa l'i. in una scala di ereditabilità: l'i. è ereditabile allo stesso grado dell'altezza, ad es., ed è più fortemente ereditabile del peso, delle attitudini scolari o di certi tratti di carattere;

b) queste cifre di 2/3 o di 3/4 non sono altro che delle verità medie per l'insieme degli individui che costituiscono la popolazione studiata. Esse non valgono (se non in termini di probabilità) per spiegare la differenza d'i. constatata *tra due individui*;

c) queste cifre non valgono neanche per spiegare la differenza eventuale *tra due popolazioni*. Si capisce facilmente il perché: due popolazioni possono avere lo stesso patrimonio ereditario e vivere in condizioni diverse, allora la differenza d'i. si spiega interamente con la differenza di ambiente. È questo il problema delle differenze di i. tra classi sociali o tra gruppi etnici. La risposta al problema delle differenze interindividuali in seno ad una stessa popolazione non si può trasporre al problema delle differenze inter-popolazione.

Queste riflessioni dovrebbero, in un certo qual modo, rassicurare gli spiriti egualitari che hanno la fobia dell'eredità. Questa gente pretende che i test non diano una valutazione valida dell'i. perché misurano essenzialmente le differenze di cultura. Il test ideale, ma che diventerebbe allora perfettamente inutile, sarebbe una prova totalmente indipendente dalla cultura. Questo test dovrebbe eliminare, prima di tutto, secondo loro, tutto ciò che vi è di verbale, essendo l'attività verbale in stretta relazione con l'ambiente sociale.

Da Porteus a R. B. Cattell, numerosi AA. si sono lanciati alla scoperta dell'i. fondamentale sforzandosi di creare dei *free-culture tests*. Il loro fallimento è stato completo. Hanno ottenuto, indubbiamente, dei risultati non privi di interesse, rivelatori di diverse forme di i., ma che dipendevano sempre, più o meno, dalle condizioni ambientali. E non poteva non essere così, essendo l'i. una costruzione operata dall'individuo sulla base del suo equipaggiamento biologico ma con tutti gli «alimenti» che gli vengono proposti dal suo ambiente circostante. L'avventura dei *free-culture tests* è l'inseguimento di un miraggio, di quel sogno platonico di cui abbiamo già parlato a proposito del potenziale intellettuale: una i. pura, fuori dal tempo, da ogni creazione.

La fobia dei test verbali è più o meno legata al miraggio dell'i. pura. Si suppone che un'attività non verbale, un'attività di manipolazione in particolare, potrebbe esprimere in modo sicuro il potenziale intellettuale, o che essa rivelerebbe una forma di i. in cui gli individui culturalmente svantaggiati sarebbero uguali se non superiori agli individui privilegiati. Ma, anche qui, bisogna disilludersi. La maggior parte delle ricerche fatte tramite i P.M.A. di Thurstone ci danno un indice massimo di ereditabilità per il fattore verbale. Invece è il fattore «ragionamento» che dipende più fortemente dall'ambiente. Uno studio del W.A.I.S. di Wechsler rivela una stessa ereditabilità per la scala verbale (0,70) e per la scala di *performance* (0,71).

L'analisi degli *items* che compongono queste scale è

ancora più eloquente: gli indici massimi di ereditabilità sono ottenuti per l'informazione e per il vocabolario (0,68) mentre quelli minimi sono ottenuti per due *items* non verbali: il completamento di immagini e l'accostamento di oggetti (0,26).

In realtà, la nozione di « verbale » è estremamente vaga; l'opposizione « verbale / non verbale » è estremamente artificiale, tranne che per individui che presentano handicap severi di espressione orale o di ordine prassico. Ma, per la maggior parte degli individui, bambini o adulti, il fatto di parlare o di non parlare conta molto meno del tipo di attività (ragionamento, sforzo di memoria, messa in opera di conoscenze) che è loro richiesto.

Eredità e azione educativa

L'accrescimento di coloro che negano l'evidenza dei fatti, che persistono nel confondere il principio etico dell'uguaglianza umana con quello dell'uguaglianza psicobiologica delle *i.*, scoraggia ogni discussione. Conviene rispondere invece all'inquietudine degli educatori.

L'eredità non è fatalità. Per il semplice fatto, prima di tutto, che essa non è sola ad agire, che un margine importante resta aperto a tutte le azioni dell'ambiente. Ma bisogna ricordare che l'*i.* vale anche per l'uso che se ne fa. L'efficienza intellettuale dipende da fattori non intellettuali come la motivazione (*v.*), fattori che dipendono essi stessi dall'atteggiamento degli educatori, genitori e maestri. È significativo, a questo proposito, che i risultati scolastici dipendano molto meno strettamente della *i.* dai fattori genetici. Esempio rivelatore: i gemelli identici, allevati *separatamente*, ottengono risultati scolastici molto disparati, mentre i falsi gemelli allevati *insieme*, ottengono dei risultati molto simili. In breve, l'indice di ereditabilità è vicino allo 0,70 per l'*i.*, è ca. 0,40 per la maggior parte delle materie scolastiche.

Gli insegnanti devono anche essere molto consapevoli del fatto che le differenze di origine sociale possono spiegare totalmente le differenze di *i.* tra alcuni dei loro allievi. Tutti gli educatori devono sapere che le parti rispettive dei fattori genetici e dei fattori dell'ambiente variano nel corso dell'infanzia: i fattori ambientali hanno la loro massima efficacia nei periodi rapidi dello sviluppo, vale a dire nell'adolescenza, verso il 6° anno di vita, ma più ancora nella prima infanzia.

La fobia dell'eredità si attenuerà indubbiamente quando si capirà che essa non è una forza monolitica. Così come l'ambiente, essa si risolve in una moltitudine di fattori più o meno indipendenti gli uni dagli altri. Ecco perché il termine di eredità tende a scomparire nel linguaggio scientifico per far posto all'espressione « fattori genetici ». Per definizione, un fattore non è mai una causa assoluta; la sua azione dipende da tutti gli altri fattori in gioco; e si è ora quasi certi che l'*i.* dipenda da diversi geni, senza parlare di quelli che intervengono anche nelle attitudini speciali e nelle attitudini affettive che concorrono alla sua messa in opera, alla sua efficacia. Questa poligenia dell'*i.* favorisce il suo essere modellata dall'ambiente.

Infine, il dibattito eredità contro ambiente è una opposizione oggi superata. La formulazione delle « parti relative » lanciata da Galton, appena un secolo fa, non è che un'approssimazione molto grossolana. È in funzione della sua eredità che un individuo utilizza il proprio ambiente ed è tramite l'azione dell'ambiente che si realizza il potenziale ereditario. Tra i fattori genetici e i fattori mesologici, tra il genotipo e l'ambiente circostante, si operano delle interazioni molto complesse.

V. anche: CERVELLO, *Integrazione cerebrale dell'attività psichica* (III, 1860); DEBOLEZZA MENTALE (IV, 1996); DEFICITARIE INTELLETTIVE SINDROMI (IV, 2027); GEMELLI (VI, 2306); MOTIVAZIONE; OLIGOFRENIE; REATTIVI MENTALI.

Bibliografia

- Binet A., Simon Th., *Année Psychol.*, 1908, 14, 1.
 Longcot F., *Psychologie différentielle et théorie opératoire de l'intelligence*, 1969, Dunod, Paris.
 Nassefat M., *Etude quantitative sur l'évolution des opérations intellectuelles*, 1963, Neuchâtel, Delachaux & Niestlé, Paris.
 Reuchlin M., *Méthode d'analyse factorielle à l'usage des psychologues*, 1964, PUF, Paris.
 Reuchlin M., *J. Psychol.*, 1973, 4, 389.
 Spearman Ch., *The Nature of Intelligence and the Principles of Cognition*, 1923, McMillan, London.
 Terman L., Merrill M., *Measuring Intelligence*, 1973, Harrap, London.
 Thurstone L. L., Thurstone T. G., *Factorial Studies of Intelligence*, in *Psychometric Monographs*, 1941, n. 2.
 Wechsler D., *The Measurement of Adult Intelligence*, 1944, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Wechsler D., *Intelligence Scale for Children*, 1952, Psychological Corporation, New York.
 Zazzo R., Gilly M., Verba M., *Nouvelle échelle métrique de l'intelligence*, 1966, Colin, Paris.

RENÉ ZAZZO

INTERCONDRALE ARTICOLAZIONI: V. TORACE.

INTERCOSTALI NERVI

F. nerfs intercostaux. - *I. intercostal nerves.* - *T. Interkostalnerven.* - *S. nervios intercostales.*

I nervi intercostali sono rappresentati dai rami anteriori dei nervi toracici. In numero di 12, si distinguono in I, II, III, IV, etc., procedendo dall'alto verso il basso. Eccettuato l'ultimo n. i., il quale decorre al disotto dell'ultima costola (e che per tale disposizione meriterebbe il nome di nervo sottocostale), gli altri percorrono da dietro in avanti gli spazi intercostali.

I n. i. sono ad un tempo motori e sensitivi e si distribuiscono alle pareti anterolaterali del torace e dell'addome.

Decorso e rapporti

Ciascun n. i. (fig. 1), dopo aver fornito i rami comunicanti per il cordone del simpatico (distinti in: superiore per il ganglio toracico sovrastante, e inferiore per il ganglio toracico sottostante), percorre lo spazio intercostale corrispondente in tutta la sua lunghezza, decorrendo, alla sua origine, tra il muscolo intercostale esterno e la fascia endotoracica (fig. 2, A); giunto in corrispondenza dell'angolo costale, si colloca tra il muscolo intercostale interno e l'intercostale esterno, insieme con l'arteria e la vena intercostale, a ridosso del solco della costa sovrastante (fig. 2, B). Nella parte media dello spazio intercostale i n. i., con l'arteria e la vena, sono compresi tra il muscolo intercostale medio e l'intercostale interno. In questo spazio si trovano: in alto la vena, in mezzo l'arteria, in basso il n. i. (fig. 2, C). Nel terzo anteriore dello spazio intercostale (fig. 2, D) i nervi si portano di nuovo in mezzo allo spazio medesimo, terminando in prossimità del margine laterale dello sterno. Nella parte terminale, però, tale regolarità di decorso è riferibile solo ai primi 5 n. i., poiché gli altri assumono rapporti particolari.

Infatti, il VI, il VII, l'VIII e il IX incrociano prima la cartilagine della costola sottostante, indi si insinuano tra i muscoli obliquo interno e trasverso dell'addome, per addentrarsi nella guaina del muscolo retto. Il X e l'XI, dallo spazio intercostale corrispondente, penetrano direttamente nella parete addominale, ove decorrono nell'interstizio tra il muscolo obliquo interno e il trasverso.

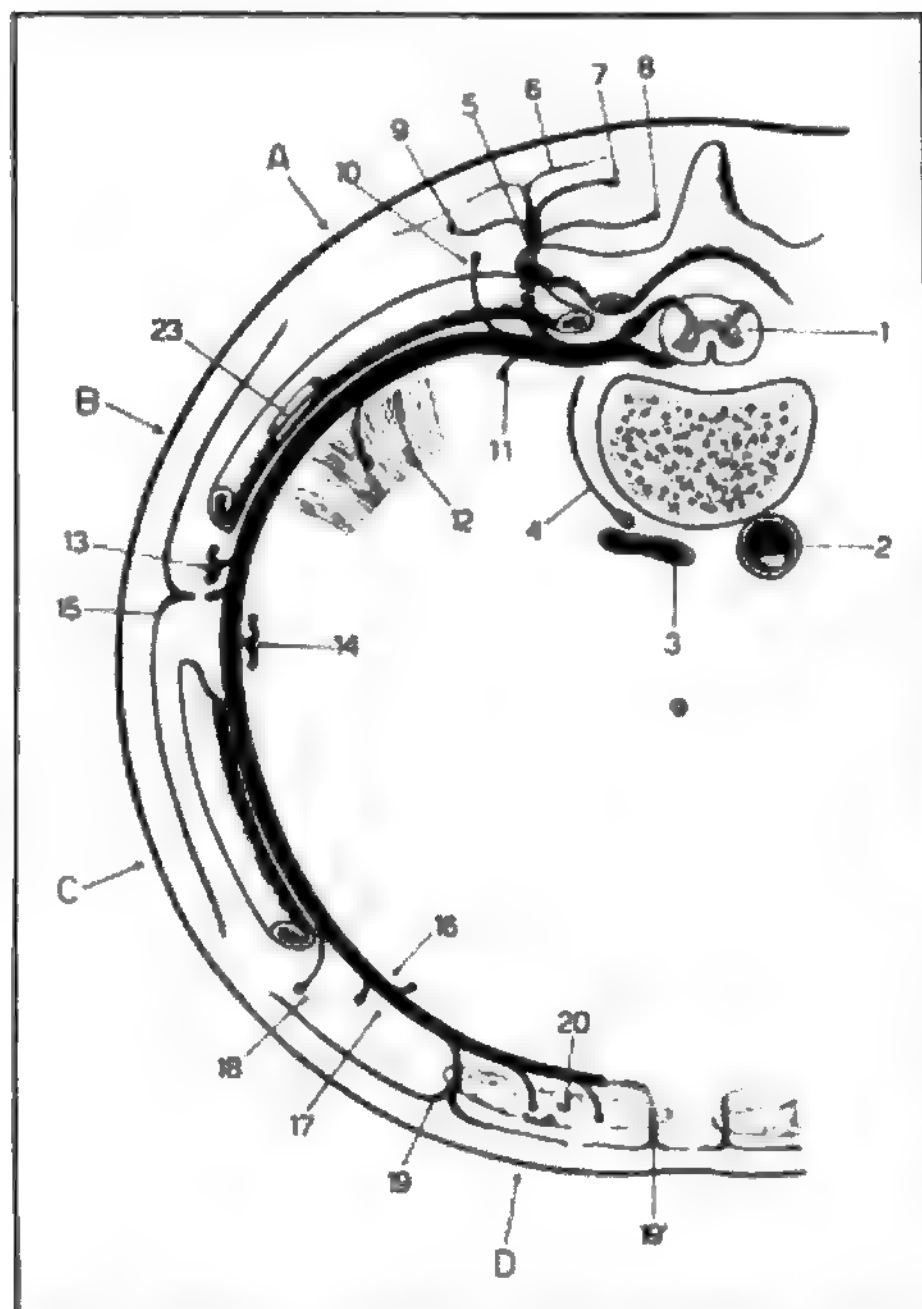


Fig. 1. Schema del decorso e della distribuzione di un n. i. 1) Midollo spinale; 2) aorta; 3) vena cava inferiore; 4) ramo comunicante con la catena laterovertebrale del simpatico; 5) ramo posteriore del nervo spinale; 6) terminazione sensitiva del ramo posteriore; 7) ramo per il muscolo sacrolombare; 8) ramo per il muscolo trasverso spinoso; 9) ramo per il muscolo lungo dorsale; 10) ramo per il muscolo sopracostale; 11) ramo per il muscolo sottocostale; 12) diaframma; 13) muscolo intercostale esterno; 14) muscolo intercostale interno; 15) ramo perforante laterale; 16) ramo per il muscolo trasverso; 17) ramo per il piccolo obliquo; 18) ramo per il grande obliquo; 19 e 19') rami perforanti anteriori; 20) muscolo grande retto dell'addome. A, B, C, D) Livelli delle sezioni verticali di cui alla fig. 2. (Da Testut-Pitres, ridisegnata).

Lungo il decorso ciascun n. i. fornisce esili ramoscelli ai muscoli sottocostali, intercostali interno, medio ed esterno, al triangolare dello sterno, ai muscoli dell'addome, al periostio e alla pleura: i primi 4 inviano inoltre delicati filuzzi alle digitazioni del muscolo dentato posterosuperiore; il IX, il X e l'XI innervano anche il muscolo dentato posteroinferiore.

Gli ultimi 2 n. i. innervano il muscolo diaframma o prendono parte alla costituzione del plesso diaframmatico. Oltre a questi rami, ciascun n. i. invia rami cutanei ■ perforanti, distinti in: *ramo perforante laterale* ■ *ramo perforante anteriore* (fig. 1).

Il *perforante, o cutaneo, laterale* dopo aver perforato il muscolo intercostale esterno, diventa sottocutaneo, e si divide in: *ramo anteriore* per la cute della regione anteriore del torace e *ramo posteriore* per la cute della parete laterale.

Il *perforante, o cutaneo, anteriore*, nei primi 6 spazi intercostali, dopo aver perforato le inserzioni sternali del muscolo grande pettorale, giunge al disotto dei tegumenti, dove si divide in: *ramo mediale* ■ *ramo laterale*, che si distribuiscono entrambi alla cute della faccia anteriore del torace; i rami perforanti anteriori degli ultimi 6 spazi intercostali attraversano la guaina del muscolo retto dell'addome e si distribuiscono alla cute della regione anteriore dell'addome.

Caratteri differenziali dei vari nervi intercostali

I nervo intercostale. - Più sottile di tutti gli altri, in quanto la maggior parte del ramo anteriore del I nervo partecipa alla costituzione del plesso brachiale, si distingue anche per la mancanza del ramo perforante laterale. Decorre lungo il margine laterale della I costola e si distribuisce alla cute della regione sternale.

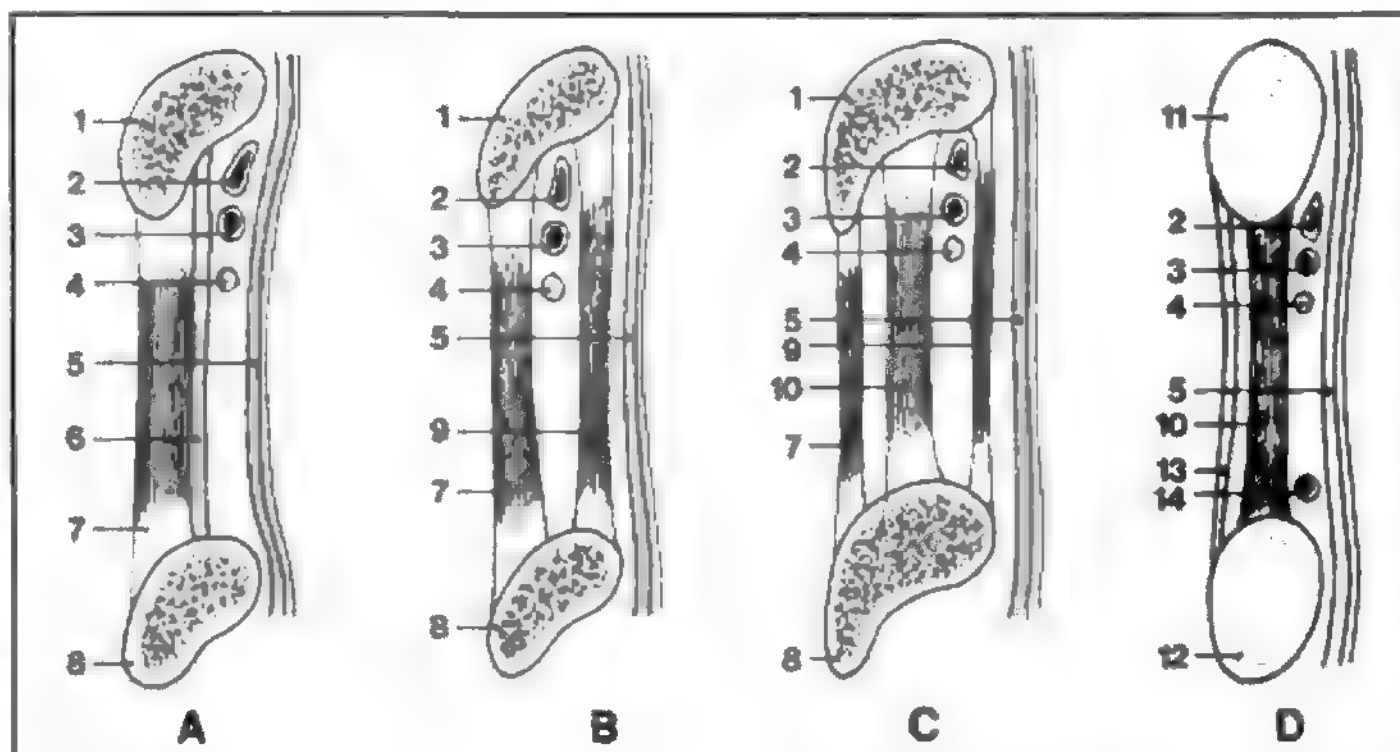
II nervo intercostale. - È importante segnalare il suo ramo perforante laterale, perché penetra nell'ascella ■ si anastomizza con il nervo cutaneo mediale del braccio, assumendo il nome di nervo intercostobrachiale di Hyrtl.

III e IV nervi intercostali. - I loro rami perforanti laterali si distribuiscono alla cute della faccia mediale del braccio anastomizzandosi con il nervo cutaneo mediale del braccio. Qualche filuzzo si porta alla regione mammaria.

V e VI nervi intercostali. - Si distribuiscono alla cute della regione posteriore della spalla, alla ghiandola mammaria, al capezzolo e medialmente innervano il muscolo triangolare dello sterno.

VII, VIII, IX, X e XI nervi intercostali. - Si distribuiscono ai muscoli obliqui, trasverso e retto dell'addome, nonché alla cute corrispondente.

Fig. 2. Sezioni verticali semi-schematiche di uno spazio intercostale, condotte a livello dei punti A, B, C e D della figura 1. 1) Costa soprastante; 2) vena intercostale; 3) arteria intercostale; 4) nervo intercostale; 5) fascia endotoracica raddoppiata dalla pleura; 6) membrana intercostale esterna; 7) muscolo intercostale esterno; 8) costa sottostante; 9) muscolo intercostale interno; 10) muscolo intercostale medio; 11) cartilagine costale soprastante; 12) cartilagine costale sottostante; 13) fascia intercostale esterna anteriore; 14) ramo inferiore dell'arteria intercostale. (Da Testut-Latarjet, ridisegnata).



INTERCOSTALI NERVI

XII nervo intercostale. - Più propriamente detto *nervo sottocostale*, fuoriesce dal canale vertebrale tra la XII vertebra dorsale e la I lombare; inizialmente decorre al disotto del margine inferiore dell'ultima costola, indi nell'interstizio che separa il muscolo obliquo interno dal muscolo trasverso dell'addome e, infine, penetra nella guaina del muscolo retto. Innerva, oltre ai muscoli obliqui, trasverso e retto, anche il muscolo quadrato dei lombi e il muscolo piramidale. Si anastomizza con il nervo ileopogastrico del plesso lombare; il suo ramo perforante laterale, dopo aver attraversato il muscolo obliquo esterno, si dirige verticalmente in basso e si distribuisce nel sottocutaneo della regione glutea.

ALFREDO LEPORE*

INTERDIZIONE: V. CAPACITÀ CIVILE (III, 647).

INTERFEROMETRIA

F. *interferométrie*. - I. *interferometry*. - T. *Interferometrie*. - S. *interferometria*.

Branca dell'ottica applicata che utilizza l'*interferenza* della luce per effettuare, con molta precisione, misure di vario genere, ma riportabili sempre, in ultima analisi, a una variazione di lunghezza, o di indice di rifrazione o, infine, di lunghezza d'onda.

L'*interferenza* della luce (usualmente luce visibile) è un fenomeno caratteristico della propagazione per onde. Due onde luminose che si sovrappongono in un determinato punto dello spazio possono dar luogo all'*interferenza* se sono soddisfatte le condizioni seguenti:

- 1) *identità* della lunghezza d'onda delle due vibrazioni;
- 2) *coerenza* delle vibrazioni che si portano ad interferire: cioè costanza nel tempo della differenza di fase tra le vibrazioni emesse dalle due sorgenti;
- 3) *comparabilità* (meglio *identità*) delle intensità, e quindi delle ampiezze, delle due vibrazioni che si sovrappongono.

Si soddisfa nel modo migliore a queste condizioni, prima fra tutte quella della coerenza, facendo in modo che le vibrazioni che si portano ad interferire siano emesse dalla medesima sorgente.

L'*interferenza* della luce si manifesta, usualmente, con una serie di frange luminose e oscure, non necessariamente rettilinee né parallele, che indicano il luogo dei punti in cui le onde si sovrappongono in concordanza di fase (*frange chiare*) o, rispettivamente, in opposizione (*frange oscure*). La distanza tra due frange contigue (chiare o oscure) dipende essenzialmente dalla lunghezza d'onda della luce impiegata, e dalle condizioni sperimentali realizzate per introdurre la necessaria differenza di fase tra le onde che arrivano nei diversi punti del piano di osservazione delle frange. Questa proporzionalità alla lunghezza d'onda spiega anche come le *frange di interferenza* risultino confuse, o invisibili, se prodotte con luce bianca, la frangia chiara corrispondente ad una lunghezza d'onda potendo coincidere con quella oscura corrispondente ad un'altra lunghezza d'onda.

L'interpretazione dei fenomeni di interferenza riporta al diverso cammino ottico che le onde provenienti da due sorgenti distinte, coerenti, compiono per giungere nei diversi punti considerati. Differenze di cammino ottico possono essere introdotte variando il *cammino geometrico* (e) o variando l'*indice di rifrazione* (n). In ogni caso, per il meccanismo stesso di formazione delle frange, deve ritenersi che la differenza di cammino ottico tra i raggi che, da una medesima sorgente, giungono a formare due frange contigue, sia eguale alla lunghezza d'onda λ

della luce considerata e, analogamente, che la differenza di cammino ottico tra i raggi che, provenendo da una medesima sorgente, vanno a formare le frange di ordine K e $K + p$, sia di $p \cdot \lambda$.

Tale proprietà è utilizzata nell'*interferometria*: infatti, se, a seguito del fenomeno in esame che provoca in definitiva una variazione di cammino ottico $n \cdot e$, si osserva uno spostamento di p frange di fronte al reticolo di riferimento di cui è munito ogni interferometro, si può subito concludere che la variazione di cammino ottico è stata $p \cdot \lambda$. Naturalmente, per effettuare buone misure, occorre si possa ritenere che la variazione di cammino ottico sia dovuta a sola variazione di cammino geometrico, o di indice di rifrazione.

Siccome usualmente λ è dell'ordine di $5 \cdot 10^{-3}$ cm, e si può apprezzare fino ad $1/25$ di frangia, si vede come col metodo interferenziale si possano apprezzare variazioni di lunghezza dell'ordine di 10^{-8} cm, o variazioni di indice di rifrazione dell'ordine di 10^{-7} - 10^{-9} .

Nella pratica interferometrica è utile che i due fasci di luce che si portano ad interferire siano separati tra loro: a tale principio si ispirano, ad es., l'*interferometro di Jamin* (fig. 1) e altri tipi similari da questo derivati (Zeiss, Joannard, etc.).

Variazioni di indice di rifrazione di un liquido, in funzione della concentrazione di una data sostanza in esso disciolta, possono essere facilmente svelate per via interferometrica: ad es., già lo 0,0004% di NaCl in acqua provoca una variazione di indice sicuramente misurabile.

Ciò spiega come i metodi interferometrici abbiano assunto sempre maggiore importanza anche nel campo della biologia e della medicina, in tutti quei casi in cui la misura possa essere effettuata durante lo svolgimento di un dato fenomeno o, almeno, prima e dopo di questo svolgimento (si ricordi, a tale proposito, che l'i. non fornisce, normalmente, la misura assoluta dell'indice di rifrazione, ma direttamente dà solo la misura delle sue variazioni).

Interessanti sono, dal punto di vista biologico, le applicazioni che l'i. trova nello studio delle proteine e, in particolare, nelle indagini sulla sedimentazione di queste: in tale campo, sull'i. si fondano interessanti metodi diagnostici.

L'i. è applicata con vantaggio per effettuare il rilievo quantitativo della sedimentazione che si verifica nel rotore di certi tipi di ultracentrifughe (V. CENTRIFUGAZIONE) durante il loro funzionamento (metodo di Toepler-Schlieren) come pure per seguire il processo di *elettroforesi* (V.) e individuare le diverse frazioni proteiche (nonché determinarne la percentuale relativa) che possono gradualmente separarsi con tale tecnica.

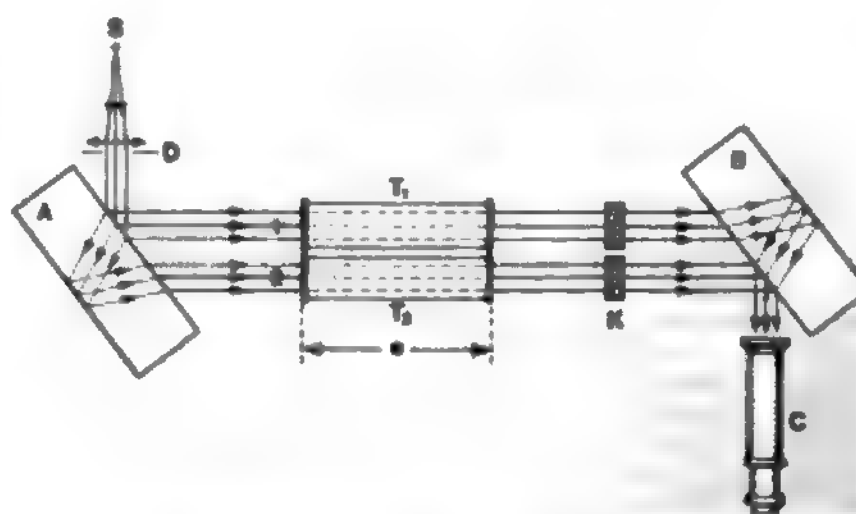


Fig. 1. Interferometro di Jamin. S) Sorgente; D) diaframma; A e B) lastre di vetro a facce piane e parallele; T₁ e T₂) vaschette in cui sono contenuti i liquidi o gas da esaminare; K) compensatore; C) cannocchiale munito di reticolo di riferimento.

Infine l'i. viene utilizzata per la determinazione dello spessore di sottili lamine: ne sono state fatte applicazioni alla microtomia.

Bibliografia

Bouasse H., Carrière Z., *Interférence. Diffraction*, 1923, Delagrave, Paris.
 Bruhat G., *Optics*, 1938, Masson, Paris.
 Drigo A., Alocco G., *Fisica pratica*, 1945, Zannoni, Padova.
 Jenkins F. A., White H. E., *Optics*, 1951, McGraw-Hill, London.
 Perucca E., *Fisica generale*, 1949, UTET, Torino.
 Wood R. W., *Physical Optics*, 1934, McMillan, New York.

ANGELO DRIGO

INTERFERONE

F. interféron. - I. interferon. - T. Interferon. - S. interferon.

SOMMARIO

Generalità (col. 2109). - Caratteristiche e produzione (col. 2110). - Meccanismo d'azione (col. 2111). - Ruolo nelle malattie virali e possibili applicazioni terapeutiche (col. 2112). - Azione sui virus oncogeni (col. 2112). - Azione sulle cellule (col. 2113).

Generalità

Con questo termine si designa una sostanza solubile, prodotta dalle cellule eucariotiche, sia in coltura che nell'animale, in seguito ad un'infezione virale. Tale sostanza è capace di inibire la moltiplicazione dello stesso virus infettante o di altri virus, rappresentando così uno dei meccanismi attraverso i quali si realizza il fenomeno dell'interferenza virale (v. VIROLOGIA). In realtà sarebbe più esatto parlare di interferoni, dato che si conoscono il tipo 1, prodotto da leucociti e fibroblasti, e il tipo 2, l'i. immune prodotto da linfociti sensibilizzati, diversi per proprietà antigeniche e biologiche. L'i. 2 è ancora poco studiato e in questa trattazione si parlerà solo del tipo 1.

L'i. fu scoperto nel 1957 da Isaacs e Lindenmann nel corso di studi sugli effetti di virus influenzali inattivati con i raggi U.V. su frammenti di membrana corionallantoidea di embrione di pollo, mantenuti in terreni di coltura artificiali; tali terreni asportati dalle colture, sebbene completamente privi di particelle virali, erano capaci di inibire la moltiplicazione di virus influenzale attivo in altri frammenti. In seguito si vide che sostanze ad azione analoga erano prodotte da cellule infettate con molti altri virus animali, sia a DNA che a RNA e sia in colture di tessuti che in animali.

L'importanza dell'i. risiede nella sua mancanza di specificità per un virus in particolare. Tutti i virus citopatici animali, infatti, possono in vario grado indurre le cellule a sintetizzare i. e nelle cellule che sono state esposte all'azione dell'i. non è più possibile la replicazione di tali virus. Inoltre, l'i. presenta una caratteristica specificità di specie, essendo attivo su cellule omologhe ma non su cellule eterologhe. La specie-specificità non è tuttavia assoluta, in quanto i. prodotto da cellule di una determinata specie può essere attivo, anche se in grado minore, su cellule di specie animali correlate (ad es., i. prodotto da cellule umane ha effetto anche su cellule di scimmia, ma non su cellule di topo o di pollo). Altra caratteristica importante è la mancanza di tossicità per cellule non infette.

Molte sono le sostanze, oltre ai virus, che possono indurre la produzione di i. La classe più importante e più attiva di induttori non virali è rappresentata da molecole di ac. ribonucleico a doppia elica, di origine sia naturale che sintetica, le quali sono attive anche in concentrazioni dell'ordine del μg ; probabilmente anche nel

processo d'induzione mediato da virus la presenza di intermediari di RNA a doppia elica rappresenta il reale stimolo induttore. Infatti i migliori induttori virali di i. sono i reovirus, il cui genoma è costituito da 10 frammenti di RNA a doppia elica (Lampson *et al.*, 1967). Altri induttori in grado di stimolare la cellula, *in vitro* o *in vivo*, a produrre i. sono: protozoi, rickettsie, endotossine batteriche, fitoemagglutinine.

Caratteristiche e produzione

L'i. è una glicoproteina, eccezionalmente stabile a pH acidi e relativamente resistente al calore, la cui produzione può essere messa in evidenza nelle cellule utilizzando la sua attività biologica antivirale. È molto attivo; probabilmente solo poche molecole bastano a rendere la cellula resistente all'infezione virale. È difficile ottenere i. allo stato di purezza, dato che occorrono grossi quantitativi di i. grezzo da cui partire per la purificazione. Le migliori preparazioni hanno un'attività specifica di 2×10^6 U./mg e sono attive fino a concentrazioni di 10^{-10} M. Il p. m. oscilla tra 17.000 e 25.000 dalton ca., con variazioni nelle differenti specie produttrici.

La quantità di i. prodotta nei differenti sistemi varia ampiamente; in linea generale si può dire che virus il cui ciclo replicativo è molto rapido e che producono nelle cellule infette alterazioni citopatiche precoci, risultano scarsi induttori, mentre virus a replicazione più lenta e che non danneggiano in modo marcato le cellule risultano i migliori induttori. Virus con ciclo replicativo rapido possono diventare buoni induttori in seguito ad inattivazione mediante calore o raggi U. V.

Nelle infezioni virali a ciclo unico la sintesi di i. comincia quando è iniziata la maturazione virale; se non intervengono fenomeni citopatici entro breve tempo, la produzione continua con ritmo uniforme per 20-50 h. La maggior parte dell'i. prodotto viene rilasciata nei liquidi extracellulari. Ceppi virali capaci d'indurre la produzione di quantità elevate di i. possono dar luogo al fenomeno dell'*autointerferenza*: nelle infezioni con questi virus, infatti, insieme al rilascio di virioni si ha anche la produzione di i. da parte delle cellule. Quando tali preparazioni virali sono usate per infettare ad alta molteplicità altre colture, l'i. presente nell'inoculo virale interferisce con il ciclo replicativo del virus e, di conseguenza, la resa in virus è inferiore a quella che si ottiene infettando con meno virus.

La produzione di i. dipende dall'espressione di uno o più geni cellulari. Secondo studi recenti (Tan e Berthold, 1977) un gene è situato, nell'uomo, sul braccio lungo del cromosoma 5. Dato che per la sintesi di i. è necessaria la presenza di RNA messaggeri (mRNA) cellulari, trascritti su tale gene, è facile capire perché i diversi virus abbiano differente potere inducente: infatti i virus che bloccano la sintesi di mRNA cellulari sono scarsi induttori di i.

Le cellule non producono i. costitutivamente, in quanto è presente in esse un repressore del gene dell'i., che impedisce l'espressione del gene stesso. La molecola del repressore ha un metabolismo molto rapido ed è necessaria la sintesi continua di nuove molecole per mantenere represso il gene dell'i.

La natura dello stimolo che attiva il gene cellulare non è ancora completamente chiarita. Molti potenti induttori contengono RNA a doppia elica; non è necessario che l'ac. nucleico abbia delle sequenze specifiche, dato che anche omopolimeri sintetici e virus inattivati con raggi U. V. sono ottimi induttori. Dato che in genere gli induttori di i. inibiscono reversibilmente le sintesi proteiche

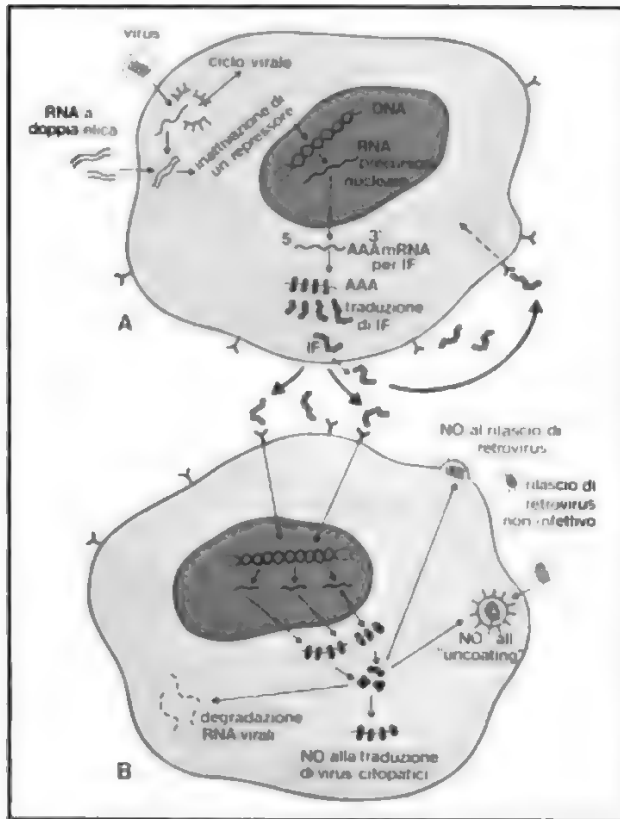


Fig. 1. Produzione di i. (IF) e stato antivirale: la cellula A, se non viene uccisa dal virus eventualmente usato come induttore, ha lo stesso stato antivirale della cellula B. (Originale Dolei e Cioè).

cellulari, è stata avanzata l'ipotesi che l'induzione si verifichi come conseguenza di un blocco temporaneo della sintesi del repressore del gene cellulare per l'i. (Tan e Berthold, 1977).

Meccanismo d'azione

Quando le cellule sono venute a contatto con i., prima dell'infezione con virus citopatici si verifica una marcata inibizione della replicazione virale. È stato dimostrato che in presenza di i. il virus infettivo e gli antigeni virali intracellulari sono rapidamente eliminati dalle colture infettate e non è possibile rilevare alcuna attività biologica legata al genoma virale (Friedman *et al.*, 1976).

È ormai evidente che l'i. esplica la sua azione antivirale senza penetrare nelle cellule, ma con un meccanismo che richiede un contatto con la membrana cellulare. Sono stati iniziati studi sulla presenza o meno di recettori per l'i. sulla superficie esterna della membrana cellulare. Secondo Chany e coll. (1977), nelle cellule di topo sono presenti due recettori, uno non specifico, di natura glicosidica, e l'altro, il vero e proprio sito attivatore specifico, di natura glicoproteica. Per l'attuarsi dello stato antivirale è necessario che l'i. si leghi al recettore aspecifico, per poi spostarsi sul sito specifico. Nelle cellule umane, invece, sembra che sia presente solo il recettore specifico glicoproteico. Probabilmente il/i geni che codificano per questi recettori sono situati sul cromosoma 21. È stato inoltre dimostrato che il citoscheletro, cioè il complesso di filamenti che costituiscono la struttura

portante della membrana cellulare, deve mantenere inalterata la sua organizzazione perché possa instaurarsi lo stato antivirale. In seguito a ciò le cellule manifestano la capacità di discriminare fra mRNA virali e cellulari, inibendo molto di più la traduzione dei primi. Il meccanismo di questa capacità selettiva non è chiaro. È stato osservato che gli mRNA cellulari sono lievemente più grandi, nelle cellule trattate, «come se fosse stata aggiunta loro qualche cosa». Sono state trovate anche alterazioni a carico degli RNA transfer (Riley e Levy, 1977). Secondo alcuni AA. (Sen *et al.*, 1977) l'azione dell'i. si esplicherebbe attraverso la fosforilazione di almeno due proteine e un'aumentata attività endonucleasica che porterebbe alla degradazione degli RNA virali. Anche altri AA. hanno trovato, nelle cellule trattate con i. o con induttori di i., almeno una nuova proteina, apparentemente non specie-specifica, di p.m. 60.000 - 67.000, che sarebbe responsabile dello stato antivirale in quanto inibitore della sintesi proteica virale.

Ruolo nelle malattie virali e possibili applicazioni terapeutiche

L'i. endogeno, prodotto nel corso di infezioni virali, svolge un ruolo protettivo sia sulle cellule in coltura, sia negli animali. È stato osservato che trattando topi con siero anti-i., in modo da eliminare l'i. endogeno non appena prodotto, e infettando con virus patogeni, la malattia si sviluppa con maggiore gravità. Inoltre topi neonati, capaci di produrre poco i., sono sensibili all'infezione con certi virus, ai quali sono resistenti invece da adulti, quando sono in grado di produrre notevoli quantità di i.

In teoria l'i. potrebbe essere l'agente antivirale ideale, dato che ha scarso potere antigene, agisce sui virus indistintamente, non ha effetti tossici sulle cellule ed ha attività molto elevata. Il suo valore terapeutico, tuttavia, è limitato da vari fattori: l'effetto si esplica solo per periodi relativamente brevi; l'azione è reversibile se si sospende troppo presto il trattamento; infine, la produzione di i. su larga scala è difficile.

Sono stati ottenuti risultati anche somministrando, anziché i., degli induttori di i., quali, ad es., ceppi virali attenuati non patogeni, oppure induttori sintetici: questi ultimi non presentano il rischio di provocare essi stessi un'infezione virale, però sono generalmente molto tossici e quindi non possono essere somministrati che localmente in infezioni superficiali. L'istillazione intranasale di poli I:C (ac. poliriboinosinico: ac. poliribocitidilico), il più noto tra gli induttori sintetici, a volontari umani, ha avuto un effetto protettivo nei riguardi della successiva infezione con rinovirus. È possibile anche curare la cheratocongiuntivite erpetica dei conigli, trattando gli animali localmente con poli I:C ogni 3 giorni. Si è provato anche a somministrare i. esogeno a pazienti affetti da *Herpes zoster*, epatite virale cronica, come pure da malattie neoplastiche. Le ricerche sono ancora in corso, ma risultati preliminari indicano che, nei pazienti affetti da neoplasie trattate, si sono avuti un minor sviluppo di metastasi e una maggiore sopravvivenza, rispetto ai pazienti non trattati (Strander, 1977).

Azione sul virus oncogeno

I virus oncogeni a DNA non riescono ad integrarsi e a determinare nella cellula la trasformazione oncogenica se la coltura è stata pretrattata con i., il cui effetto sembra verificarsi ad uno stadio intermedio tra la fase di denudamento e l'integrazione del DNA virale nel genoma cellulare. Una volta che il virus si è integrato, l'i. non ha effetto sull'espressione degli antigeni virali (abituamente le cellule trasformate da virus

oncogeni a DNA non producono virus; Mozes e Defendi, 1977).

L'i. non inibisce, invece, l'instaurarsi dell'infezione da virus oncogeni a RNA, e ciò indica che non ci sono fasi sensibili all'i. nel processo di sintesi del provirus e di integrazione di questo nel genoma cellulare. L'i. determina, tuttavia, un blocco reversibile della moltiplicazione di virus endogeni integrati (colture cronicamente infette) ed esogeni (colture normali infettate con retrovirus; Pitha *et al.*, 1976). L'inibizione della replicazione virale non è dovuta ad un generico blocco delle sintesi proteiche virali, come accade per i virus citopatici; infatti, mentre non si ha liberazione di virus nei liquidi extracellulari, si ha sintesi, all'interno della cellula, di numerose proteine virali (Ramoni *et al.*, 1977). Al microscopio elettronico è stato osservato che le particelle virali sono parzialmente assemblate all'interno della cellula e si ammassano al di sotto della membrana o nelle cisterne citoplasmatiche. Questo indicherebbe che in presenza di i. non può avere luogo un passo tardivo del processo di maturazione virale, per cui gli antigeni virali intracellulari si accumulano in quantità maggiori che nelle cellule non trattate (Friedman, 1977). Dato che l'i. non altera, almeno in gran parte, l'espressione del genoma virale, si è pensato che possa agire sui virus oncogeni a RNA indirettamente, alterando in qualche modo la fisiologia della cellula, per es. le proprietà della membrana, in modo tale da interferire con il complicato processo di maturazione di queste particelle virali.

Azione sulle cellule

Recenti studi di molti gruppi di ricercatori hanno messo in evidenza ulteriori attività biologiche dell'i., il quale non si comporterebbe soltanto come un agente antivirale, ma sarebbe anche in grado di determinare effetti molteplici su cellule sia normali che trasformate. Per poter mettere in evidenza questi effetti è necessario trattare le colture con dosi di i. maggiori di quelle necessarie per l'instaurarsi dello stato antivirale; tali dosi, comunque, sono sempre inferiori alle concentrazioni che l'i. può raggiungere negli spazi intercellulari dei tessuti in seguito a stimolazione dell'animale con induttori di i. (Dianzani e Baron, 1975); è quindi da escludere che tali effetti siano dovuti a fenomeni di tossicità.

È stato osservato che l'i. determina nelle cellule un'alterazione delle sintesi macromolecolari (Fuse e Kuwata, 1976) e inibisce la crescita alterando la normale durata del ciclo cellulare (Matarese e Rossi, 1977). Quest'effetto sulla cellula *in toto* si riflette, ad es., su una diminuita capacità di produrre anticorpi, un'aumentata agglutinabilità delle cellule trattate nei confronti della concanavalina A e delle lectine in genere e un'aumentata espressione di antigeni dell'istocompatibilità. Azioni più specifiche sono state osservate, ad es., sulla produzione e attività di particolari proteine di origine cellulare, quali la tirosilamminotransferasi (Beck *et al.*, 1974) e l'emoglobina (Rossi *et al.*, 1977); in entrambi i casi l'i. determina una diminuzione anche notevole della loro sintesi.

Tutti questi effetti, così diversi tra loro, sono stati interpretati da alcuni ricercatori come manifestazioni di un'azione regolatrice esplicata dall'i. sulle cellule, sia in coltura che nell'animale. Questa proteina, pertanto, esplicherebbe nell'organismo non solo la nota e importante funzione difensiva nei confronti di infezioni virali, ma anche un ruolo determinante nella regolazione dei processi metabolici cellulari, analogo a quello svolto da ormoni e sostanze ad essi correlate, quali i caloni (v.).

Bibliografia

- Beck G., Poindron P. *et al.*, *FEBS Lett.*, 1974, **48**, 297.
Billiau A., Heremans H. *et al.*, *Virology*, 1976, **73**, 537.
Chany C., Chany-Fournier F., Pauloin A., *Symposium on Interferons and the Control of Cell-Virus Interactions*, 1977, Rehovot, Israel.
Cioè L., Dolei A. *et al.*, in Murphy M. ed., *In vitro Aspects of Erythropoiesis*, 1978, Springer, Berlin, p. 159.
Dianzani F., Baron S., *Nature*, 1975, **257**, 682.
Dianzani F., *La Ricerca*, 1975, **5**, 196.
Dolei A., Capobianchi M. R. *et al.*, in Chandra P. ed., *Antiviral Mechanisms in the Control of Neoplasia*, 1978, Plenum, New York, p. 729.

- Friedman R. M., *Bacteriol. Rev.*, 1977, **41**, 543.
Fuse A., Kuwata T., *J. Gen. Virol.*, 1976, **33**, 17.
Gisler R. H., Lindahl P., Gresser I., *J. Immunol.*, 1974, **113**, 438.
Huet C., Gresser I. *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1974, **147**, 52.
Isaacs A., Lindenmann J., *Proc. R. Soc. Lond. (S P)*, 1957, **147**, 258.
Lampson G. P., Tytell A. A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1967, **57**, 782.
Levy H. B., *Interferone*, in *Enciclopedia della chimica*, VI, 1977, USES, Firenze.
Lindahl P., Gresser I. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, **73**, 1284.
Mozes L. W., Defendi V., *Symposium on Interferons and the Control of Cell-Virus Interactions*, 1977, Rehovot, Israel.
Osterlag W., Pragnell I. B., *Symposium on Interferons and the Control of Cell-Virus Interactions*, 1977, Rehovot, Israel.
Pitha P. M., Rowe W. P., Oxman M. N., *Virology*, 1976, **70**, 324.
Ramoni C., Rossi G. B. *et al.*, *J. Gen. Virol.*, 1977, **37**, 285.
Riley F. L., Levy H. B., *Virology*, 1977, **76**, 459.
Rossi G. B., Dolei A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, **74**, 2036.
Rossi G. B., Matarese G. P. *et al.*, *Nature*, 1977, **267**, 50.
Sen G. C., Ratner L. *et al.*, *Symposium on Interferons and the Control of Cell-Virus Interactions*, 1977, Rehovot, Israel.
Strander H., *Symposium on Interferons and the Control of Cell-Virus Interactions*, 1977, Rehovot, Israel.
Tamm I., Sehgal P. B., *Amer. J. Medicine*, 1979, **66**, 1.
Tan Y. H., Berthold W. R., *Symposium on Interferons and the Control of Cell-Virus Interactions*, 1977, Rehovot, Israel.

ANTONINA DOLEI e LIVIA CIOÈ

INTERMEDIARIO DI WRISBERG: V. FACCIALE NERVO (VI, 609).

INTEROCETTORI: V. RECETTORI.

INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA

Saranno trattati in questa sede gli aspetti medicolegali dell'interruzione di gravidanza volontariamente provocata, che hanno assunto un grande interesse in quanto sono stati recentemente e in modo nuovo regolamentati in un unico testo di legge. La legge in questione è la n. 194, del 22 maggio 1978, che ha sostituito le precedenti disposizioni in materia, e che ha introdotto come evento non punibile l'interruzione volontaria della gravidanza quando eseguita per i motivi e con le modalità indicate dalla legge stessa.

Si rimanda invece alla voce ABORTO per tutto quanto riguarda l'aborto cosiddetto spontaneo, nonché per la trattazione delle diverse malattie che possono costituire un'indicazione alla provocazione dell'aborto terapeutico e per la parte che si riferisce all'accertamento dello stato di gravidanza e del rapporto di causalità tra un'azione e l'evento abortivo.

Della legge indicata, che tratta anche della tutela sociale della maternità, verranno illustrati gli articoli che si riferiscono specificamente all'i. di g.

Per l'art. 4 della legge, « la donna che accusi » entro i primi 90 giorni di gravidanza « circostanze per le quali la prosecuzione della gravidanza, il parto o la maternità comporterebbero un serio pericolo per la sua salute fisica o psichica » può rivolgersi per l'interruzione ad un consultorio pubblico o ad una struttura sociosanitaria abilitata dalla regione o ad un medico di sua fiducia. Le suddette strutture o il medico consultato debbono indicare alla donna tutte le possibili soluzioni dei problemi proposti, informarla dei suoi diritti e degli interventi di carattere sociale cui può fare ricorso, e praticare i « necessari accertamenti medici ». Questi ultimi però non sono esplicitamente enunciati dalla legge, per cui non è chiaro se possano estendersi allo studio delle motivazioni indicate dall'interessata o se debbano limitarsi — come

INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA

di fatto avviene nella maggior parte dei casi — all'accertamento della gravidanza e del suo stato di avanzamento. Sembra più rispondente allo spirito della legge quest'ultima interpretazione, dato che non è prevista la possibilità che il medico ricusi di rilasciare una certificazione. L'eventuale azione del medico in contrasto con la richiesta può unicamente assumere la forma di un intervento persuasivo atto a favorire la piena consapevolezza dei problemi in questione. Fatto questo, il medico può rilasciare una certificazione che attesti l'esistenza di condizioni tali da rendere urgente l'intervento di i. di g. o può invitare la donna a soprassedere per 7 giorni, fermo restando l'obbligo di rilasciarle una certificazione, che va firmata anche dalla donna stessa, attestante lo stato di gravidanza e la richiesta di interruzione.

Dopo il 90° giorno, l'interruzione è consentita solo quando la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna (art. 6) o « quando siano accertati processi patologici tra cui anomalie o malformazioni del nascituro che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna ». In questi casi devono essere opportunamente documentati gli esami e gli accertamenti praticati, che vanno compiuti in ambiente ospedaliero e dei quali deve essere data comunicazione al direttore sanitario dell'ospedale stesso. L'intervento per imminente pericolo di vita può essere eseguito immediatamente e anche in sedi diverse da quelle indicate dalla legge. Se sussiste la possibilità che il feto sia capace di vita autonoma, si può praticare l'intervento solo per i casi di pericolo di vita, adottando le misure idonee a salvaguardare la vita del feto stesso.

Gli interventi di i. di g. possono essere praticati presso ospedali, istituti o enti scelti secondo le regole indicate all'art. 8. La legge prevede che, nei primi 90 giorni, essi possano essere eseguiti anche in poliambulatori opportunamente attrezzati, da organizzare nell'ambito delle future unità sanitarie locali. Per l'intervento e, se necessario, per il ricovero è titolo valido il certificato di urgenza o, alla scadenza dei 7 giorni, il documento attestante lo stato di gravidanza e la richiesta di interruzione. Tutte le prestazioni mediche relative all'i. di g. rientrano tra quelle poste a carico della Regione. Le strutture sanitarie presso le quali l'intervento è stato eseguito sono tenute a darne notizia al medico provinciale, senza fare menzione dell'identità della donna. L'anonimato è cioè imposto dalla legge, per cui è abrogata la disposizione contenuta nel T.U. delle leggi sanitarie (lettera h, art. 103 e relativo regolamento) che imponeva al medico la denuncia degli aborti, con l'indicazione dei dati anagrafici della donna e di tutte le notizie relative all'aborto stesso (art. 11). Pertanto le denunce o, come dice la legge, le dichiarazioni di aborto avendo il solo fine statistico, non debbono portare all'identità della donna, sia nel caso di aborto spontaneo sia nel caso di aborto provocato; si noti che l'obbligo al segreto è anche ribadito esplicitamente dall'art. 21.

Per il personale sanitario o esercente le attività ausiliarie è ammessa l'obiezione di coscienza con dichiarazione preventiva da far pervenire al medico provinciale entro un mese dal conseguimento dell'abilitazione professionale o al medico provinciale e al direttore sanitario entro un mese dall'assunzione presso un ente tenuto a fornire prestazioni dirette all'i. di g. L'obiezione può essere proposta anche al di fuori dei termini indicati, ma in tal caso non ha effetto immediato, ma soltanto dopo un mese dalla sua presentazione al medico provinciale. L'obiezione di coscienza non esonera dall'assistenza antecedente e conseguente all'intervento, né può essere

invocata nei casi nei quali l'opera del personale sanitario sia indispensabile per salvare la vita della donna in imminente pericolo. L'obiezione può essere revocata volontariamente in ogni momento, ovvero s'intende revocata se chi l'ha sollevata prende parte a procedure o a interventi relativi ad i. di g. previsti dalla legge.

Per ovviare ad una possibile carenza di personale non obiettore la Regione può garantire l'effettuazione degli interventi anche attraverso la mobilità del personale stesso.

Per le donne che hanno superato i 18 anni di età la richiesta deve essere fatta personalmente; alle minori è richiesto anche l'assenso di chi esercita la patria potestà (genitori) o la tutela. Se però la gravidanza è nei primi 90 giorni e vi sono seri motivi che sconsigliano di richiedere tale assenso, o questo venga rifiutato, o non sia accettabile per discordanza di parere tra le persone esercenti la potestà (ad es. tra padre e madre), si deve rimettere entro 7 giorni una relazione al giudice tutelare, il quale entro il termine di 5 giorni può autorizzare l'intervento. Se l'intervento è urgente per l'esistenza di un grave pericolo per la salute della minore, e anche nelle situazioni di pericolo di vita che si verificano dopo i primi 90 giorni, si può procedere all'i. di g. indipendentemente dall'assenso di chi esercita la potestà o la tutela.

In caso di donna interdetta per infermità di mente la richiesta può essere presentata o dalla donna stessa o dal marito non separato di essa, sentito il tutore, o dal tutore; in questi ultimi due casi la richiesta deve essere confermata dalla donna. La richiesta documentata deve essere poi trasmessa al giudice tutelare per l'autorizzazione. Nella legge si parla soltanto di donna interdetta per infermità di mente e invece non si fa menzione di persone inferme di mente per le quali non sia stato emanato il provvedimento d'interdizione o vi sia soltanto quello d'inabilitazione. Quando però sia evidente l'esistenza di disturbi psichici tali da far ritenere la donna incapace di provvedere ai propri interessi, sembra legittimo agire in analogia ai casi precedenti e quindi richiedere una decisione del giudice tutelare. Il consenso della donna potrebbe infatti venire considerato non validamente espresso e portare a gravi conseguenze penali. Non va dimenticato che, in mancanza di consenso o per consenso estorto con violenza o minaccia o carpite con inganno, colui che ha cagionato l'aborto viene punito con le stesse pene previste per chi produce lesioni volontarie causa di aborto.

Per le nuove disposizioni è previsto infatti un trattamento più severo per l'aborto in esito a lesioni dolose o volontarie rispetto a quello in esito a lesioni colpose; in quest'ultimo caso però la pena è aumentata se il fatto è stato commesso in violazione delle norme poste a tutela del lavoro.

L'i. di g. al di fuori delle modalità indicate dalla legge è tuttora considerata un reato, punibile con la reclusione per chi lo esegue, e con la sola multa per la donna che volontariamente si sottopone a tale intervento, sempre che la gravidanza sia ancora nei primi 90 giorni. Se invece tale termine è stato superato e l'aborto viene provocato senza che siano stati fatti gli accertamenti medici, e senza che siano state osservate le regole indicate dalla legge, la pena anche per la donna è la reclusione, sebbene di durata ridotta rispetto a quella che viene comminata all'esecutore dell'aborto. Tutte le pene sono aumentate adeguatamente in caso di lesione personale o di morte della donna. Da notare ancora che le pene sono aumentate se questi reati sono stati commessi da chi ha sollevato obiezione di coscienza.

Bibliografia

- Galli G., Italia V. et al., *L'interruzione volontaria della gravidanza*, 1978, Giuffrè, Milano.
 Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1978, Schirru, Roma.
 Palagi U., *Luci e ombre della legge 22 maggio 1978 n. 194. Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza*, 1978, Pacini, Pisa.

MATILDE ANGELINI ROTA

INTERSESSUALITÀ: V. SESSO E SESSUALITÀ; ERMAFRODITISMO E PSEUDOERMAFRODITISMO (VI, 106).

INTERTRIGINE

F. *intertrigo*. - I. *intertrigo*. - T. *Intertrigo*. - S. *Intertrigo*.

Col termine intertrigine si designano comunemente le infiammazioni superficiali delle pieghe cutanee.

Etiologia e patogenesi

Dalle lesioni di i. si possono isolare numerosi microrganismi: tra i più frequenti, stafilo- streptococchi e miceti vari. È difficile rispondere alla domanda se questi germi siano causa determinante dell'affezione o se invece l'infezione rappresenti solo una complicazione nel decorso della malattia.

L'i. si osserva soprattutto in soggetti obesi di qualsiasi età, con eguale distribuzione tra i due sessi. Da sottolineare il ruolo dell'ambiente: l'i. si osserva soprattutto nel periodo estivo e nel clima caldo-umido. Tra le cause generali predisponenti sono da ricordare il diabete, vari disturbi immunitari e discrasie ematiche.

Clinica

Nella forma più semplice l'i. si presenta con un eritema vivo che poi, pian piano, si può associare con fissurazioni lineari, vescicole, pustole, croste. In alcune forme severe e prolungate si constatano anche lesioni vegetanti e dermoepidermiti o lichenificazione. Soggettivamente si ha prurito o bruciore. Le pieghe più colpite sono le retroauricolari, le inguinocrurali, le sottomammarie e le ascellari.

Diagnosi

La diagnosi di una i. non presenta in genere difficoltà, tuttavia, per un perfetto inquadramento nosologico, è utile l'identificazione dei vari germi presenti nelle lesioni.

Alcune localizzazioni evocano una certa specificità etiologica, come l'i. del terzo spazio interdigitale della mano (candidosica), l'i. retroauricolare (microbica) o la cosiddetta malattia da pannolini dei neonati, nella quale svolge un certo ruolo il contatto prolungato con urine e feci.

Sono da tenere presenti alcune dermatosi che possono essere facilmente confuse con l'i., come l'eczema seborroico, la psoriasi invertita, etc.

In vari casi può essere utile anche un prelievo biotico per la diagnosi differenziale con un penfigo, un Paget extramammario, una pustolosi subcornea.

Profilassi

I soggetti predisposti all'i. devono evitare il clima caldo-umido. Si raccomandano vestiti leggeri, che non stringano, evitando lana, nylon e altre fibre sintetiche.

Terapia

Prescrivere la più accurata pulizia della regione interessata. Medicare con materiale assorbente (cotoni) in

modo da evitare il contatto tra le superfici cutanee contrapposte.

Di solito la terapia a base di creme, di lozioni o spray, contenenti antibiotici e antimicotici associati con cortisonici è rapidamente risolutiva.

Possono essere utili anche soluzioni di coloranti, come il violetto di genziana 0,5-1%, o la soluzione di Castellani.

Per i casi con intenso prurito si raccomanda la somministrazione di antistaminici.

Si devono ovviamente trattare anche le eventuali cause generali (diabete) responsabili dell'insorgenza e della persistenza dell'i.

Bibliografia

- Marples R. R., *Intertrigo*, in *Dermatology*, 1975, Saunders, Philadelphia, p. 519.
 Monacelli M., Nazzaro P., *Intertrigine piogenica*, in *Dermatologia e venerologia*, I, 1967, Vallardi, Milano, p. 218.

LAURIAN BALUS

INTESTINO TENUE E CRASSO

F. *intestin grêle et gros intestin*. - I. *small intestine and large intestine*. - T. *Dünndarm und Dickdarm*. - S. *intestino delgado e intestino grueso*.

QUADRO SISTEMATICO

ARGOMENTI

RIFMANI

Actinomicosi

ACTINOMICOSI (I, 414); INTESTINO TENUE E CRASSO; ADDOME, *sindromi addominali acute* (I, 486)

Addome acuto

Amebiasi

AMEBIASI (I, 1416)

Anatomia comparata

DIGERENTE APPARATO (V, 177)

Anatomia dell'intestino

INTESTINO TENUE E CRASSO; APPENDICE CECALE (II, 558); DIGERENTE APPARATO (V, 159); DUDENO (V, 639); PERITONIO E MESENTERI; RETTO E ANO; SPLENCICI VASI

Anchilostomiasi

ANCHILOSTOMIASI (I, 1788)

Angina abdominalis

ANGINA ABDOMINIS (I, 2243); SPLENCICI VASI

Ani preternaturali

INTESTINO TENUE E CRASSO

Ano

RETTO E ANO

Anoscopia

RETTO E ANO

Apparato digerente

DIGERENTE APPARATO (V, 159 e relativo quadro sistematico)

Appendice cecale

APPENDICE CECALI (II, 558)

Appendicite

ADDOME (I, 518); APPENDICE CECALI (II, 561)

Apudomi

SISTEMA APUD

Arterie

ARTERIE (II, 748); INTESTINO TENUE E CRASSO; SPLENCICI VASI

Ascaridiosi

ASCARIDIOSI (II, 1309)

Balantidiosi

BALANTIDIOSI (II, 1837)

Botriocefalosi

BOTRIOCEFALOSI (III, 97)

Biopsia intestinale

INTESTINO TENUE E CRASSO

Carcinoide

CARCINOIDE (III, 733)

Chirurgia dell'intestino

INTESTINO TENUE E CRASSO; APPENDICE CECALI (II, 578); DUDENO (V, 673); RETTO E ANO; ULTERA GASTRODUCENALI

Cieco

INTESTINO TENUE E CRASSO; APPENDICE CECALI (II, 558)

INTESTINO TENUE E CRASSO

ARGOMENTI

RIMANDI

Clisma opaco
 Colera
 Colica intestinale
 Colite cistica profonda
 Colite granulomatosa (malattia di Crohn del colon)
 Colite ischemica
 Colite ulcerosa criptogenetica
 Coliti
 Colon
 Colon irritabile
 Colopatie funzionali
 Coloscopia
 Corpi estranei dell'intestino
 Crasso
 Crohn, malattia di
 Diarrea
 Digestione
 Digiuno
 Dischezia
 Discinesie
 Dispepsia
 Dissenteria
 Diverticoli
 Diverticolo di Meckel
 Dolicocolon
 Duodenale succo
 Duodeniti
 Duodeno
 Duodenoplegia acuta
 Duodenoscopia
 Ematemesi
 Embriologia
 Emorragie
 Emorroidi
 Endometriosi
 Enterite regionale
 Enteriti
 Enteriti ed enterocoliti nel bambino
 Enteropatia da glutine

CLISMA OPACO (IV, 159)
 COLERA (IV, 401)
 COLICA (IV, 452)
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 COLITI ULCEROSA (IV, 467)
 COLITI (IV, 491); ENTERITIS ED ENTEROCOLITI (V, 2180)
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 COLOPATIE FUNZIONALI (IV, 665)
 COLOPATIE FUNZIONALI (IV, 665)
 COLOSCOPIA (IV, 705)
 APPENDICE CECALE (II, 577); DUODENO (V, 693); INTESTINO TENUE E CRASSO; RETTO E ANO
 INTESTINO TENUE E CRASSO; RETTO E ANO, *retto*; v. anche: APPENDICE CECALE (II, 558)
 ENTERITE REGIONALE (V, 2168); INTESTINO TENUE E CRASSO
 DIARREA (V, 40)
 DIGESTIONE (V, 213)
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 DISCHEZIA (V, 272)
 DUODENO (V, 679); COLOPATIE FUNZIONALI (IV, 665)
 DISPEPSIA (V, 357)
 DISSENTERIA (V, 401); AMEBIASI (I, 1416); SHIGELIOSI
 INTESTINO TENUE E CRASSO; DUODENO (V, 684); DIVERTICULOSI (V, 495)
 MECKEL, DIVERTICOLO DI
 DOLICOOLON (V, 515)
 DUODENALE SUCCO (V, 636); SONDAGGIO
 DUODENO (V, 681)
 DUODENO (V, 679); v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO
 DUODENOPLEGIA ACUTA (V, 699)
 DUODENOSCOPIA (V, 704)
 EMATEMESI (V, 1137); GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2219)
 DIGERENTE APPARATO (V, 169); EMBRIOLOGIA (VI, 1242)
 GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217); EMATEMESI (V, 1137); ENTERORRAGIA (V, 2217); FECI (VI, 1012); MELENA
 EMORROIDI (V, 1522)
 INTESTINO TENUE E CRASSO; ENDOMETRIOSI (V, 2115)
 ENTERITE REGIONALE (V, 2168)
 ENTERITIS ED ENTEROCOLITI (V, 2180); GASTROENTERITIS (VI, 2204)
 ENTERITIS ED ENTEROCOLITI (V, 2191); GASTROENTERITIS DEL LATTAnte (VI, 2202)
 GLI E HERTER, MALATTIA DI (VI, 2275); MALASSORBIMENTO, SINDROME DA

ARGOMENTI

RIMANDI

Enterorragia
 Febbre tifoide
 Fecaloma del colon
 Feci
 Fisiologia dell'intestino
 Fistole
 Gastroenteriti
 Gastroenteropatie proteino-disperdenti
 Hirschsprung, malattia di
 Ileite segmentaria
 Ileo
 Ileo spastico e paralitico
 Infarto intestinale
 Invaginazione intestinale
 Laparoscopia
 Lassativi
 Linfangectasia intestinale
 Linfomi
 Litiasi intestinale
 Malassorbimento, sindrome da
 Malattia di Crohn
 Malattie dei vasi dell'intestino tenue e crasso
 Malformazioni dell'intestino
 Megacolon
 Melanosi del colon
 Melena
 Mesentere
 Mesenteriti
 Meteorismo
 Micosi intestinali
 Nausea
 Occlusioni intestinali
 Ormoni gastrointestinali
 Parassitosi intestinali
 Parete addominale
 Perforazioni intestinali

GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217); ENTERORRAGIA (V, 2217); ADDOME (I, 549)
 FEBBRE TIFOIDE (VI, 958)
 FECALOMA (VI, 995); STIPSIS
 FECI (VI, 996; 1012)
 INTESTINO TENUE E CRASSO; DIGERENTE APPARATO (V, 181); DUODENO (V, 654)
 INTESTINO TENUE E CRASSO; DUODENO (V, 689); FISTOLA (VI, 1675)
 GASTROENTERITIS (VI, 2204); GASTROENTERITIS DEL LATTAnte (VI, 2202)
 GASTROENTEROPATIE PROTEINO-DISPERDENTI (VI, 2206)
 MEGACOLON
 ENTERITE REGIONALE (V, 2168)
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 OCCLUSIONI INTESTINALI; ADDOME (I, 552)
 SPLANCNICI VASI; v. anche: ADDOME (I, 510)
 INVAGINAZIONE; v. anche: ADDOME (I, 554)
 LAPAROSCOPIA
 LASSATIVI; ENTERITIS ED ENTEROCOLITI, *malattia da lassativi* (V, 2190)
 GASTROENTEROPATIE PROTEINO-DISPERDENTI (VI, 2206)
 LINFOMI; v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 MALASSORBIMENTO, SINDROME DA
 ENTERITE REGIONALE (V, 2168); INTESTINO TENUE E CRASSO, *colite granulomatosa*
 SPLANCNICI VASI; v. anche: ADDOME, *sindromi addominali acute di origine vascolare* (I, 510)
 DUODENO (V, 673); INTESTINO TENUE E CRASSO; RETTO E ANO
 MEGACOLON
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2219); MELENA
 PERITONEO E MESENTERE
 MESENTERITIS
 METEORISMO
 INTESTINO TENUE E CRASSO
 NAUSEA
 OCCLUSIONI INTESTINALI; ADDOME (I, 552); DUODENO (V, 690); INTESTINO TENUE E CRASSO
 GASTROINTESTINALI ORMONI (VI, 2239)
 AMEBIASI (I, 1416); ANCHILOSTOMIASI (I, 1788); ASCARIOSI (II, 1309); BALANTIDIOSI (II, 1837); BOTRIOCEFALOSI (III, 97); GIARDIASI (VII, 193); OSSIURIASI; TENIASI, ETC.
 ADDOMINALE PARETE (I, 566)
 INTESTINO TENUE E CRASSO; FEBBRE TIFOIDE (VI, 948); PERITONITE; ADDOME (I, 535)

ANATOMIA

SOMMARIO

Generalità (col. 2122). - **Intestino tenue mesenteriale** (col. 2122): *Caratteri generali e morfologia esterna*. - *Mezzi di fissità*. - *Rapporti*. - *Diverticoli*. - *Morfologia interna*. - *Struttura*. - *Vasi e nervi*. - **Intestino crasso** (col. 2134): *Caratteri generali e morfologia esterna*. - *Morfologia interna*. - **Intestino cieco**. - **Colon**. - **Intestino retto**. - *Struttura*. - *Vasi e nervi*. - **Cellule endocrine intestinali** (col. 2149).

Generalità

L'intestino [i.] tenue e l'i. crasso costituiscono la più lunga porzione del tubo digerente; essa si estende dal piloro sino all'ano.

L'i. tenue è quella porzione compresa tra il piloro e la valvola ileocecale; viene diviso in due tratti di cui uno, fisso, più corto (ca. 26 cm) e a sede extraperitoneale, denominato *duodeno* (v.), e uno, più lungo (6-7 m) ed estremamente mobile per la sua posizione intraperitoneale, denominato *i. tenue mesenteriale*.

Gli antichi anatomici solevano distinguere in quest'ultimo tratto due segmenti: il *digiuno* e l'*ileo*, sulla base del fatto che, nel cadavere, è frequente riscontrare le anse iniziali completamente vuote. Dato che, però, tra questi due segmenti non esiste alcun limite netto, né vi è dimostrabile alcuna fondamentale differenza di ordine morfologico o funzionale, si preferisce oggi la denominazione di *i. tenue mesenteriale*, che si basa su una precisa caratteristica morfologica, la presenza, cioè, di un meso peritoneale, il mesentere. Tuttavia è rimasta nell'uso corrente la denominazione di *digiuno-ileo*, come termine corrispondente ad *i. tenue mesenteriale*, indicando spesso con *digiuno* e *ileo* le prime o le ultime anse intestinali a scopo soltanto orientativo.

L'i. crasso è rappresentato da quel tratto che si estende dalla valvola ileocecale sino all'ano. Si differenzia nettamente dall'i. tenue per le sue caratteristiche morfologiche. Si suddivide in tre segmenti: il *cieco*, il *colon* e il *retto*.

In quest'opera hanno una trattazione a parte sia il duodeno (v. DUODENO), sia l'appendice cecale (v.), sia l'i. retto (v. RETTO E ANO).

Intestino tenue mesenteriale

Caratteri generali e morfologia esterna

L'i. tenue mesenteriale, detto anche *i. mobile* o *fluttuante*, è la porzione più lunga dell'i. tenue (fig. 1). Essa si estende dalla flessura duodenodigunale, ove fa seguito al duodeno, sino alla valvola ileocecale, mediante la quale si immette nell'i. crasso.

Questi due punti estremi sono situati rispettivamente sul lato sinistro della II vertebra lombare e nella fossa iliaca destra.

La sua *lunghezza*, molto variabile, raggiunge valori medi di 6-7 m, potendosi riscontrare però valori anche molto differenti (tra i 5 e i 10 m).

Il suo *calibro*, a pareti distese, è di ca. 2,5-3 cm nelle porzioni iniziali e va decrescendo molto gradualmente sino a 1,5-2 cm nelle porzioni terminali.

La sua *forma* è grossolanamente cilindrica, se considerato a pareti contratte o se pieno di materiale; assume invece un aspetto nastriforme se vuoto e a pareti rilasciate.

Vi si descrivono, considerando la forma cilindroide: un *margin*e posteriore o aderente o mesenterico, concavo, in corrispondenza del quale s'inserisce il mesentere; un *margin*e anteriore o libero, convesso, liscio, in rapporto

ARGOMENTI

RIMANDI

Periduodeniti	DUODENO (V, 683)
Peritoneo	PERITONEO E MESENTERE
Peritonismo	PERITONISMO
Peritoniti	PERITONITI; ADDOME, <i>sindromi peritoneali acute</i> (I, 499)
<i>Pneumatosis intestinalis cystoides</i>	INTESTINO TENUE E CRASSO
Poliposi del colon	POLIPO E POLIPOSII; v. anche: INTESTINO TENUE E CRASSO
Proctiti	PROCTITI E PERIPROCTITI
Purganti	PURGANTI
Retto	RETTO E ANO, <i>retto</i>
Rettosigmoidoscopia	RETTOSIGMOIDOSCOPIA
Semeiotica	INTESTINO TENUE E CRASSO; ADDOME (I, 482); DIGERENTE APPARATO (V, 185); DUODENO (V, 655); FEG (VI, 996); RETTO E ANO
Semeiotica radiologica	INTESTINO TENUE E CRASSO; ARTERIOGRAFIA, <i>arteriografia celiaca</i> (II, 889); CLISMA OPACO (IV, 159); DIGERENTE APPARATO (V, 190); DUODENO (V, 658); RETTO E ANO
Shigellosi	SHIGELLOSII
Sifilide	INTESTINO TENUE E CRASSO
Sigmoiditi	SIGMOIDITI
Sindrome di Zollinger-Ellison	ZOLLINGER-ELLISON, <i>SINDROME DI</i>
Sindromi addominali acute	ADDOME (I, 486)
Sindromi da malassorbimento	MALASSORBIMENTO, <i>SINDROME DA</i>
Sistema APUD	SISTEMA APUD; v. anche: GASTROINTESTINALI ORMONI; INTESTINO TENUE E CRASSO
Sprue	SPRUE; GEE E HERTER, <i>MALATTIA DI</i> (VI, 2275); MALASSORBIMENTO, <i>SINDROME DA</i>
Stenosi intestinali	INTESTINO TENUE E CRASSO
Stipsi	STIPSII
Tbc intestinale	INTESTINO TENUE E CRASSO
Traumi e ferite dell'intestino	DUODENO (V, 681); INTESTINO TENUE E CRASSO; RETTO E ANO
Tumori	INTESTINO TENUE E CRASSO; DUODENO (V, 694); RETTO E ANO
Ulcera duodenale	ULCERA GASTRODUODENALE; ADDOME (I, 535)
Ulcera semplice o solitaria del tenue	INTESTINO TENUE E CRASSO; ADDOME (I, 538)
Ulcera semplice del grosso intestino	INTESTINO TENUE E CRASSO; ADDOME (I, 539)
Vene	INTESTINO TENUE E CRASSO; SPLANCNICI VASI; VENE
Volvolo	INTESTINO TENUE E CRASSO; VOLVOLO; ADDOME (I, 539)
Vomito	VOMITO
Whipple, morbo di	WHIPPLE, MORBO DI

SOMMARIO GENERALE

ANATOMIA	col. 2122
FISIOLOGIA	col. 2155
SEMEIOTICA	col. 2182
PATOLOGIA	col. 2257
CHIRURGIA DEL TENUE	col. 2364
CHIRURGIA DEL COLON	col. 2383

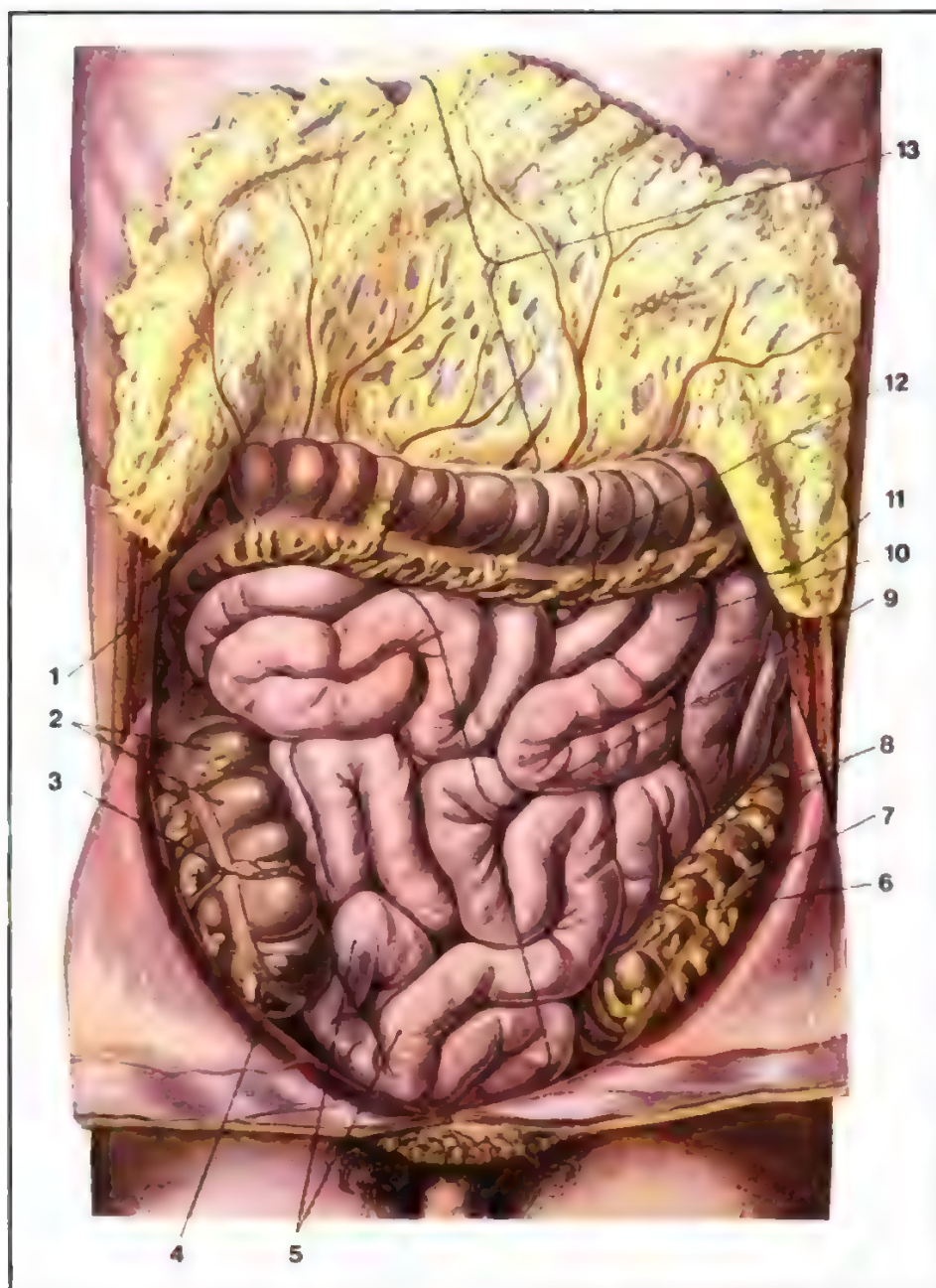


Fig. 1. Visceri addominali visti dal davanti, dopo apertura della cavità peritoneale e sollevamento del grande omento. 1) Flessura colica destra; 2) gibbosità del colon; 3) colon ascendente; 4) cieco; 5) ileo; 6) sigma; 7) tenia libera; 8) appendici epiploiche; 9) i. tenue mesenteriale; 10) digiuno; 11) flessura colica sinistra; 12) colon trasverso; 13) grande omento. (Da Sobotta, modificata).

con la parete anteriore dell'addome: due facce, convesse, mediante le quali entra in rapporto con le adiacenti facce dei tratti precedenti o successivi.

Presenta generalmente un colorito roseo-pallido che, nel periodo digestivo si ravviva sino al violaceo. Il peritoneo che lo ricopre gli conferisce una caratteristica lucentezza e lascia trasparire il disegno vascolare sottosieroso.

A causa della sua lunghezza, l'i. tenue mesenteriale si adatta alla relativa scarsa capienza della cavità addominale compiendo una serie di volute (ca. 15 o 16) denominate *anse* o *circonvoluzioni intestinali* (fig. 1). Ogni ansa ha una forma ad U le cui branche sono notevolmente ravvicinate e parallele tra loro.

Accurate osservazioni hanno dimostrato che le varie anse sono disposte nella cavità peritoneale secondo un certo ordine.

Le prime 6-7, partendo dal lato sinistro della II vertebra lombare, si dispongono in senso orizzontale orientandosi alternatamente da destra a sinistra e viceversa, sovrapponendosi in senso craniocaudale sino a pervenire all'altezza della V vertebra lombare, a ridosso del muscolo psoas di sinistra. Da questo punto le anse cambiano orientamento disponendosi in senso verticale, spingendosi, le più lunghe, nello scavo pelvico e sovrapponendosi in senso anteroposteriore. L'ultima ansa si porta, infine, quasi orizzontalmente verso la fossa iliaca destra ove raggiunge il cieco in cui sbocca mediante la valvola ileocecale. È da notare, comunque, che l'assetto delle anse è suscettibile di notevoli variazioni in rapporto a diverse condizioni inerenti soprattutto alla lunghezza del mesentere e dello stesso i., al volume degli organi circostanti, etc.

Le anse intestinali occupano il compartimento sottomesocolico della cavità peritoneale; di esso occupano soprattutto il versante sinistro a causa della presenza sul

lato destro di organi più voluminosi che a sinistra (fegato, cieco, colon ascendente).

Mezzi di fissità

Tranne che alla sua origine (flessura duodenodigunale) e alla sua terminazione (valvola ileocecale), l'i. tenue mesenteriale gode di notevole mobilità. Esso è collegato alla parete addominale posteriore dal mesentere, una duplicatura peritoneale a forma di ventaglio che lo riveste seguendone le anse. A partire dal margine posteriore intestinale il mesentere si porta indietro per riflettersi nel peritoneo parietale posteriore secondo una linea (radice del mesentere), obliqua in basso e a destra che dal lato sinistro della II vertebra lombare raggiunge la fossa iliaca destra (V. PERITONEO E MESENTERE).

Rapporti

L'insieme delle anse intestinali (*matassa* ■ *pacchetto intestinale*) entra in rapporto: in avanti, con il grande epiploon o grande omento, che lo separa più o meno completamente dalla parete addominale anteriore; indietro, con gli organi retroperitoneali tramite il peritoneo parietale posteriore; a destra, con il cieco, il colon ascendente ■ la parete laterale dell'addome; a sinistra, con il colon discendente ■ con la parete laterale dell'addome; in alto, con il colon trasverso e il suo meso; in basso, con il colon sigmoideo, con gli organi endopelvici ■ i recessi che il peritoneo pelvico forma tra essi (vescico-rettale, o di Douglas, nell'uomo; vescico-uterino e retto-uterino o di Douglas, nella donna).

Diverticoli

Normalmente la superficie esterna dell'i. tenue mesenteriale si presenta piuttosto regolare. È raro il riscontro su di essa di formazioni diverticolari di lunghezza, sede e calibro estremamente variabili. Tra questi ve n'è uno un po' più frequente (ca. il 2% dei casi): il *diverticolo ileale* o di *Meckel*, residuo embrionale del condotto vitellino. In genere trovasi tra gli 80 e i 100 cm dalla valvola ileocecale; presenta lunghezza variabile (2-6 cm) come pure variabile ne è il calibro. Può dimostrarsi libero nella cavità peritoneale oppure connesso da briglie connettivali alla parete addominale (V. MECKEL, DIVERTICOLO DI).

Morfologia interna

Al pari di quanto descritto a proposito del duodeno (v.), la superficie interna dell'i. tenue mesenteriale, osservata macroscopicamente, presenta tutta una serie di rilevatezze che permettono di aumentare notevolmente la superficie di contatto con il contenuto del lume intestinale. A tale dispositivo appartengono le pliche circolari, i villi intestinali e, a livello submicroscopico, i microvilli.

Le *pliche circolari* (fig. 2) sono delle duplicature permanenti della mucosa, impropriamente dette anche *valvole conniventi* (del Kerkring o di Falloppio), che sporgono nel lume intestinale. Presentano a considerare: un margine aderente, orientato più o meno trasversalmente rispetto al maggior asse intestinale ■ che si estende per un tratto più o meno lungo della sua circonferenza, arrivando raramente ad occuparla per intero; a volte le due estremità possono continuarsi con quelle di pliche adiacenti realizzando una disposizione a spirale; un margine libero, più o meno frastagliato; due facce orientate in modo che una guardi libera nel lume intestinale e l'altra sia rivolta verso la parete intestinale, sicché quando esse sono particolarmente ravvicinate si mostrano sovrapposte come tegole di un tetto. La loro distribuzione non è uniforme essendo più concentrate nelle anse iniziali ove sono anche più alte (fino a 6-8 mm). Man mano che ci si sposta verso le porzioni più caudali, esse si rarefanno e diminuiscono in altezza; scompaiono in genere negli ultimi 60-80 cm dell'i. tenue mesenteriale. In tutto l'i.

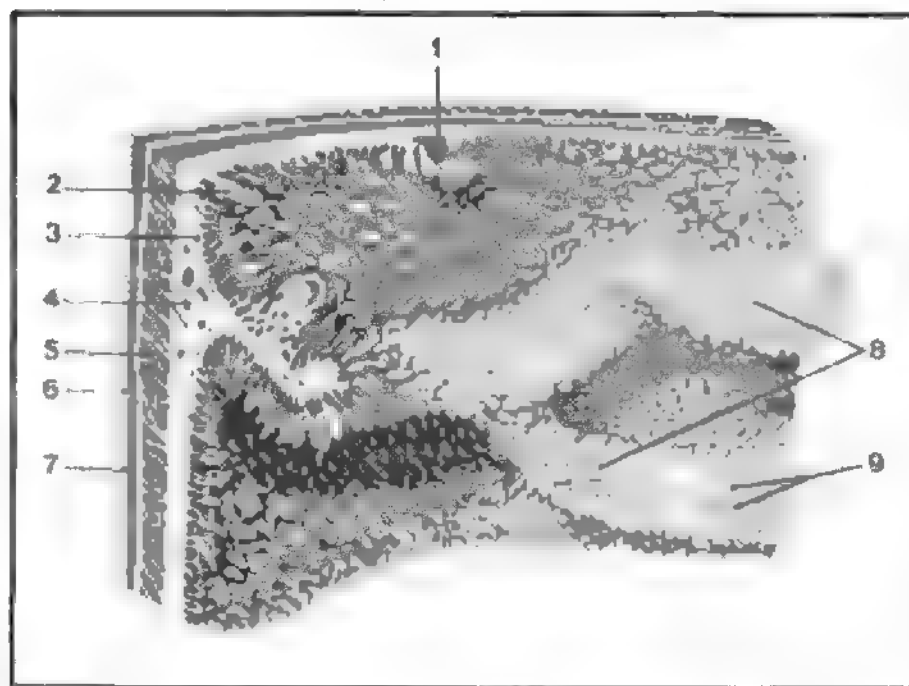


Fig. 2. Schema tridimensionale della struttura generale dell'i. tenue. 1) Follicolo solitario; 2) mucosa che si estroflette nei villi; 3) *muscularis mucosae*; 4) sottomucosa con vasi; 5) strato muscolare interno (circolare); 6) strato muscolare esterno (longitudinale); 7) sierosa; 8) pliche circolari; 9) orifici di sbocco delle ghiandole intestinali. (Da Braus, ridisegnata).

tenue ne sono state contate ca. un migliaio, per cui si è calcolato che con la loro presenza esse realizzano quasi un raddoppiamento della superficie interna intestinale.

I *villi intestinali* (fig. 3) sono rilievi piccoli e numerosi della mucosa, cui conferiscono il tipico aspetto vellutato; si estendono per tutta la lunghezza dell'i. tenue. Molto variabili sono la loro forma, le dimensioni e la disposizione, anche in rapporto al segmento intestinale preso in considerazione. In media la loro lunghezza varia tra 0,2 mm (villi corti) e 1 mm (villi lunghi); dal punto di vista della forma si descrivono villi a cresta, a lamella, conici, cilindrici, filiformi, mammellonati, a clava, etc. Normalmente nei segmenti iniziali dell'i. tenue mesenteriale prevalgono quelli a cresta o a lamella, mentre in quelli più caudali prevalgono i villi conici o cilindrici. Si ritiene ne siano presenti ca. 1000 per cm². Grazie a questo dispositivo la superficie ne è enormemente aumentata (si calcola che possa raggiungere i 43 m²).

Nell'intervallo tra i rilievi prodotti dai villi, la superficie interna dell'i. tenue mesenteriale presenta numerosi piccoli fori che rappresentano gli orifici di sbocco delle ghiandole o cripte intestinali (di Galeazzi o di Lieberkühn).

Un'altra particolarità, rilevabile sempre macroscopicamente sulla superficie interna, è la presenza, generalmente lungo il margine libero, più raramente in corrispondenza delle facce delle anse intestinali, di rilievi nodulari dovuti a formazioni linfoidi della mucosa. Si descrivono follicoli solitari e follicoli aggregati o placche di Peyer.

I *follicoli linfatici solitari* (fig. 2) sono sparsi lungo tutto l'i. tenue, si presentano come piccoli corpuscoli grigio-biancastri dalle dimensioni variabili fra 0,2 e 1 mm di diametro. Sporgono sulla mucosa la quale, in loro corrispondenza, può organizzarsi a mo' di cerine anulare che li contorna. Normalmente in questa sede la mucosa è sprovvista di villi, tranne che nel caso di follicoli piuttosto piccoli.

I *follicoli linfatici aggregati* o *placche di Peyer* sono presenti soltanto nella seconda metà dell'i. tenue mesenteriale. Variabile ne è il numero (in media ca. 25-30, con reperti estremi da 10 a 80 ■ più), come pure molto variabili ne sono le dimensioni. Il loro diametro oscilla infatti tra 1,5 e 10-12 cm e oltre. Le placche più piccole si presentano come rilievi emisferici, mentre le più voluminose assumono aspetto ellissoidale col maggior asse parallelo a quello intestinale. La mucosa che li riveste è sprovvista di villi e può presentarsi liscia (*placche lisce*) o munita di pliche più o meno abbondanti (*placche pieghettate*).



Fig. 3. Digiuno di ratto. Osservazione, al microscopio elettronico a scansione della superficie interna della mucosa intestinale. I rilievi in forma di lamelle corrispondono ai villi intestinali. Ingrandimento 40 \times . (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

Struttura

L'i. tenue mesenteriale è costituito da 4 tonache concentriche che, andando dall'interno all'esterno, sono: la mucosa, la sottomucosa, la muscolare e la sierosa (fig. 2).

1. *Tonaca mucosa*. - È costituita da un epitelio di rivestimento, una tonaca o lamina propria e una *muscularis mucosae*.

L'*epitelio di rivestimento* è cilindrico monostratificato e consta di almeno tre tipi di cellule: gli *enterociti* o *cellule a cuticola striata*, le *cellule a muco* o *caliciformi* e le *cellule endocrine*.

Gli *enterociti* (fig. 5) rappresentano l'elemento assorbente dell'epitelio intestinale. Essi rivestono i villi e si ritrovano in parte anche nelle cripte. Hanno forma prismatica con altezza di 23-28 μ ; presentano una porzione apicale lievemente più espansa di quella basale. Il nucleo, affusato, occupa di norma

o la porzione centrale o quella profonda della cellula. Osservata al microscopio ottico la porzione apicale di queste cellule appare ispessita e finemente striata verticalmente, per cui si impiegò il termine *cuticola* od *orletto striato*. Al microscopio elettronico questa formazione si dimostra costituita da una fitta e regolare serie di *microvilli*, estroflessioni della membrana plasmatica lunghe tra 1 e 1,4 μ e del diametro di ca. 800 Å. Appare chiaro che mediante quest'ultimo dispositivo (si calcola che esistano ca. 3000 microvilli per cellula) la superficie di contatto è ancora notevolmente aumentata.

I microvilli sono immersi in un'intricata trama costituita

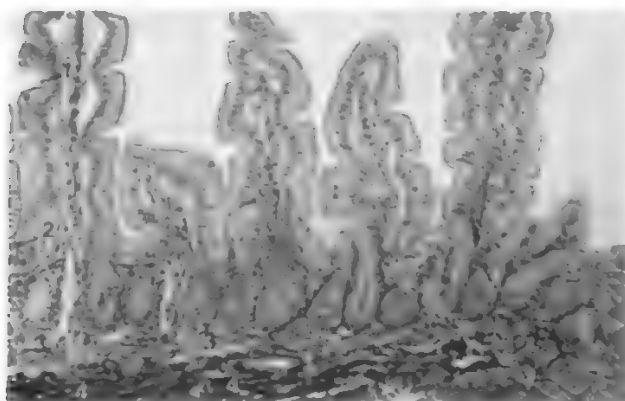


Fig. 4. I. tenue mesenteriale umano. Sezione di villi intestinali. 1) Villi intestinali; 2) ghiandole intestinali; 3) lamina o tonaca propria; 4) tonaca sottomucosa. Ingrandimento 120 \times . (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

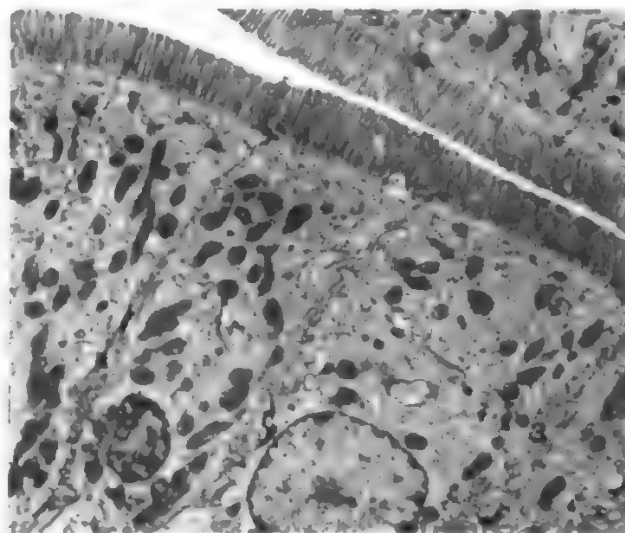
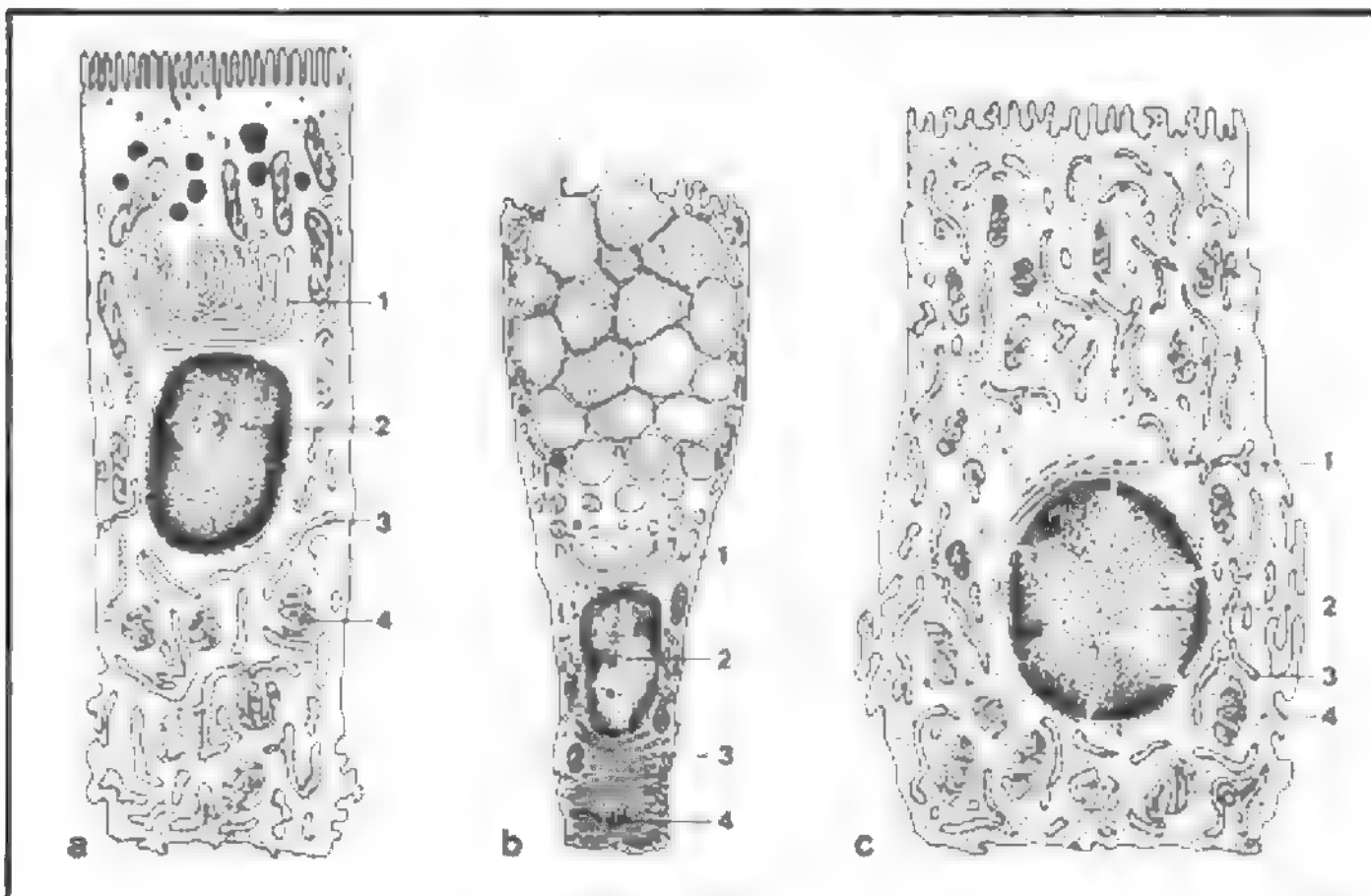


Fig. 5. I. di pipistrello. Ultrastruttura degli enterociti: si notino, in particolare, l'ordinato allineamento dei microvilli che formano l'orletto striato, la presenza, al di sotto di questo, della trama terminale e le caratteristiche delle giunzioni che si stabiliscono fra gli elementi contigui. 1) Orletto striato; 2) trama terminale; 3) giunzioni interdigitate. Ingrandimento 5000 \times . (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

Fig. 6. a) Rappresentazione schematica dell'ultrastruttura di un enterocito. b) Schema dell'ultrastruttura di una cellula caliciforme mucipara. c) Schema dell'ultrastruttura di una cellula fondamentale delle ghiandole intestinali. 1) Apparato di Golgi; 2) nucleo; 3) ergastoplasma; 4) mitocondri. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).



da esilissimi filamenti, che talora appaiono dipartirsi dalla superficie del microvillo stesso (*antennule microvillari*). Questa trama, cui si dà il nome di *glicocalice*, è costituita essenzialmente da glicoproteine ed è presente, in maniera meno appariscente, anche sulla restante superficie cellulare.

L'asse del microvillo è costituito da citoplasma fondamentale contenente un fascio di microfilamenti i quali, giunti alla base d'impianto del microvillo, si continuano per breve tratto nella porzione più apicale del citoplasma ove, intrecciandosi con i microfilamenti adiacenti, danno luogo alla cosiddetta *trama terminale* (fig. 5).

La membrana plasmatica, nell'intervallo tra un microvillo e l'altro, presenta numerose invaginazioni, indice di intensa attività pinocitotica. Indagini istochimiche hanno inoltre messo in evidenza che la membrana plasmatica apicale è sede di numerose attività enzimatiche.

Al di sotto della trama terminale si riscontrano, nel citoplasma, numerosi mitocondri allungati, parecchie cisterne del reticolo endoplasmatico liscio e un ben sviluppato apparato di Golgi, che occupa la sede sovranucleare. Nel restante ambito citoplasmatico i mitocondri sono più rari e sferoidali e si repertano numerosi polisomi liberi, lisosomi e un discreto ergastoplasma.

La membrana plasmatica che delimita i versanti laterali dell'enterocita si comporta in maniera complessa giungendo a contatto con le cellule adiacenti.

Subito al di sotto del livello della base d'impianto dei microvilli essa si addossa strettamente alla membrana adiacente realizzando una giunzione del tipo *zonula occludente* (*terminal bar*), impermeabile al transito di qualsiasi sostanza dal lume intestinale verso lo spazio intercellulare. Sotto questa si reperta una giunzione del tipo *zonula aderente* e quindi uno o più *desmosomi* (v. EPITELIALE TESSUTO).

Ad un livello ancora inferiore (in genere corrispondente alla metà inferiore della cellula) la membrana plasmatica si solleva in una serie di digitazioni (fig. 5) che si intrecciano con quelle adiacenti intercettando spazi (o *dilatati*) che sono più o meno ampi in relazione al momento funzionale. E in essi, infatti, che vengono riversati i *chilomicroni*, esito dell'attività di assorbimento dei grassi operata dall'enterocita.

Le *cellule caliciformi* sono ghiandole esocrine unicellulari intraepiteliali (v. GHIANIDOLE), presenti in ordine sparso sui villi, intercalate agli enterociti. La loro superficie apicale è sprovvista di microvilli per cui al microscopio ottico in loro corrispondenza si osserva un'interruzione dell'orletto striato. Secernono un muco acido che si stratifica sulla mucosa, facilitando lo scorrimento del contenuto intestinale. Il loro numero aumenta gradualmente verso il basso.

Dal punto di vista morfologico constano di una porzione basale, *pie*, contenente il nucleo, l'ergastoplasma e mitocondri, e di una porzione apicale, espansa, stipata di grosse goccioline contenenti il muco, le quali sono accolte in un ambito, *teca*, delimitato da un esile strato citoplasmatico. In sede sovranucleare vi è uno spiccato apparato di Golgi da cui si osservano staccarsi le vescicole ripiene di muco (fig. 6).

Le *cellule endocrine*, costituite sia da cellule enterocromaffini (EC) sia da cellule non-enterocromaffini (non-EC) sono ben rappresentate. Di esse si dirà a parte.

La *lamina propria* della mucosa (fig. 4) si distingue in una porzione superficiale che costituisce lo stroma *in asse* dei villi ed in una porzione profonda ove sono accolte le *cripte intestinali*, attorno alle quali si organizza come stroma interghiandolare, e in cui sono contenuti i vari *aggregati linfatici* propri della mucosa intestinale.

L'asse del villo (fig. 4) è costituito da connettivo lasso ricco di istiociti, linfociti e plasmacellule. Alcune cellule ad attività macrofagica, spesso, possono farsi strada attraverso le cellule epiteliali e comparire in superficie. In questo stroma è situato il corredo vascolonervoso del villo. In esso si riconoscono una o più arteriole che, decorrendo assialmente, danno luogo ad un'intricata rete capillare che perviene a contatto con la membrana basale su cui poggia l'epitelio. Dalla rete capillare s'originano venule che affluiscono alla vena centrale del villo che ha disposizione assiale. Importante è anche il circolo linfatico, rappresentato essenzialmente dal *vaso chilifero*, situato secondo l'asse del villo al cui apice s'origina a fondo cieco. Nell'asse del villo sono inoltre presenti alcuni fascetti di fibrocellule muscolari lisce, responsabili di una certa motilità di cui gode il villo e utili ai fini del transito del materiale assorbito. Si reperta infine un ricco plesso nervoso.

Le *ghiandole o cripte intestinali* (fig. 4) (di Galeazzi-Lieberkühn) sono situate nella parte profonda della lamina propria, separate tra loro dallo stroma interghiandolare lasso e ricco di cellule istiocitarie, linfociti, granulociti e plasmacellule. Hanno forma tubulare semplice e sono rivestite da un epitelio in cui si possono riconoscere i seguenti tipi cellulari: *enterociti* o *cellule fondamentali* (fig. 6), simili a quelli dei villi, nei cui riguardi si comportano come elementi di rimpiazzo, occupano in prevalenza la zona più superficiale della cripta, *cellule a muco*, simili a quelle dei villi anche se meno differenziate, occupano la zona intermedia e in parte il fondo delle cripte; *cellule sierose* (fig. 7), ricche di ergastoplasma, con notevole apparato di Golgi e granuli di secrezione; sono responsabili dell'elaborazione di



Fig. 7. I. tenue di topo. Ultrastruttura di una cellula sierosa delle ghiandole intestinali. Il reticolo endoplasmatico granulare (1) è assai sviluppato; al di sopra del nucleo si raccolgono goccioline di secreto (2). Ingrandimento 10,000 \times . (Da Zuccheo, Cattaneo, Grossi).

materiale enzimatico che entra nella costituzione del succo enterico; cellule di Paneth (fig. 8), simili a quelle già descritte nel duodeno (v.), e cellule endocrine EC e non-EC, di cui si dirà a parte.

I follicoli linfatici solitari (fig. 9) e le placche di Peyer sono costituiti da una notevole infiltrazione linfoide dello strato profondo della lamina propria e che può spingersi ancora più in

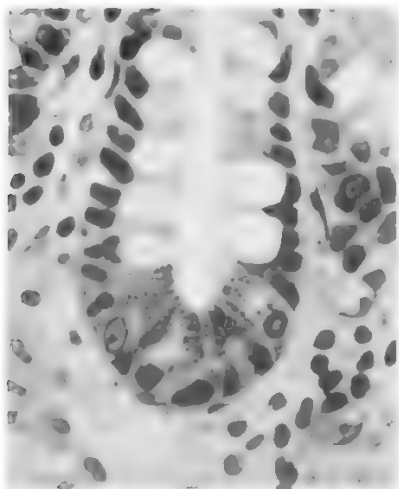
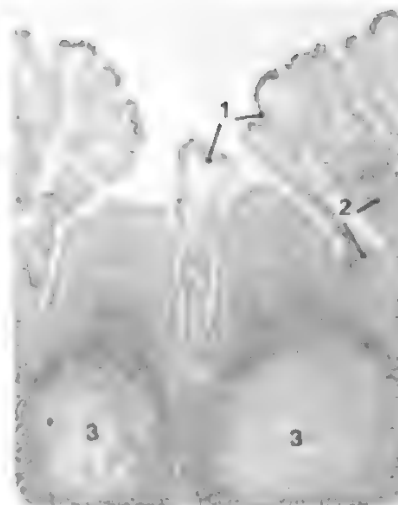


Fig. 8. Sezione semi-schematica del fondo di una cripta di Lieberkühn. Sono visibili numerose cellule mucipare e cellule di Paneth, con i tipici granuli citoplasmatici. (Da Ham).

Fig. 9. Digiuno di coniglio. Noduli o follicoli linfatici solitari della lamina o tonaca propria della mucosa intestinale, provvisti di ampi centri germinativi. In corrispondenza di essi la tonaca mucosa non presenta villi. 1) Villi intestinali; 2) ghiandole intestinali; 3) nodulo linfatico. Ingrandimento 25 \times . (Da Zuccheo, Cattaneo, Grossi).



profondità nella tonaca sottomucosa. Si riconoscono noduli linfatici dotati di spiccati centri germinativi e dal loro numero dipende la grandezza e l'organizzazione del follicolo.

La *muscularis mucosae* è costituita da un doppio strato, circolare interno e longitudinale esterno, di fibrocellule muscolari lisce. Dal suo strato interno derivano i fascetti già descritti nell'asse dei villi.

2. *Tonaca sottomucosa*. - È costituita da connettivo lasso, ricco di fibre elastiche, in cui sono accolte ampie reti vascolari e un plesso nervoso (*plesso sottomucoso di Meissner*). Contiene inoltre la parte profonda, in genere più espansa, dei follicoli linfatici più voluminosi. La tonaca sottomucosa partecipa alla costituzione delle pliche circolari formandone l'asse.

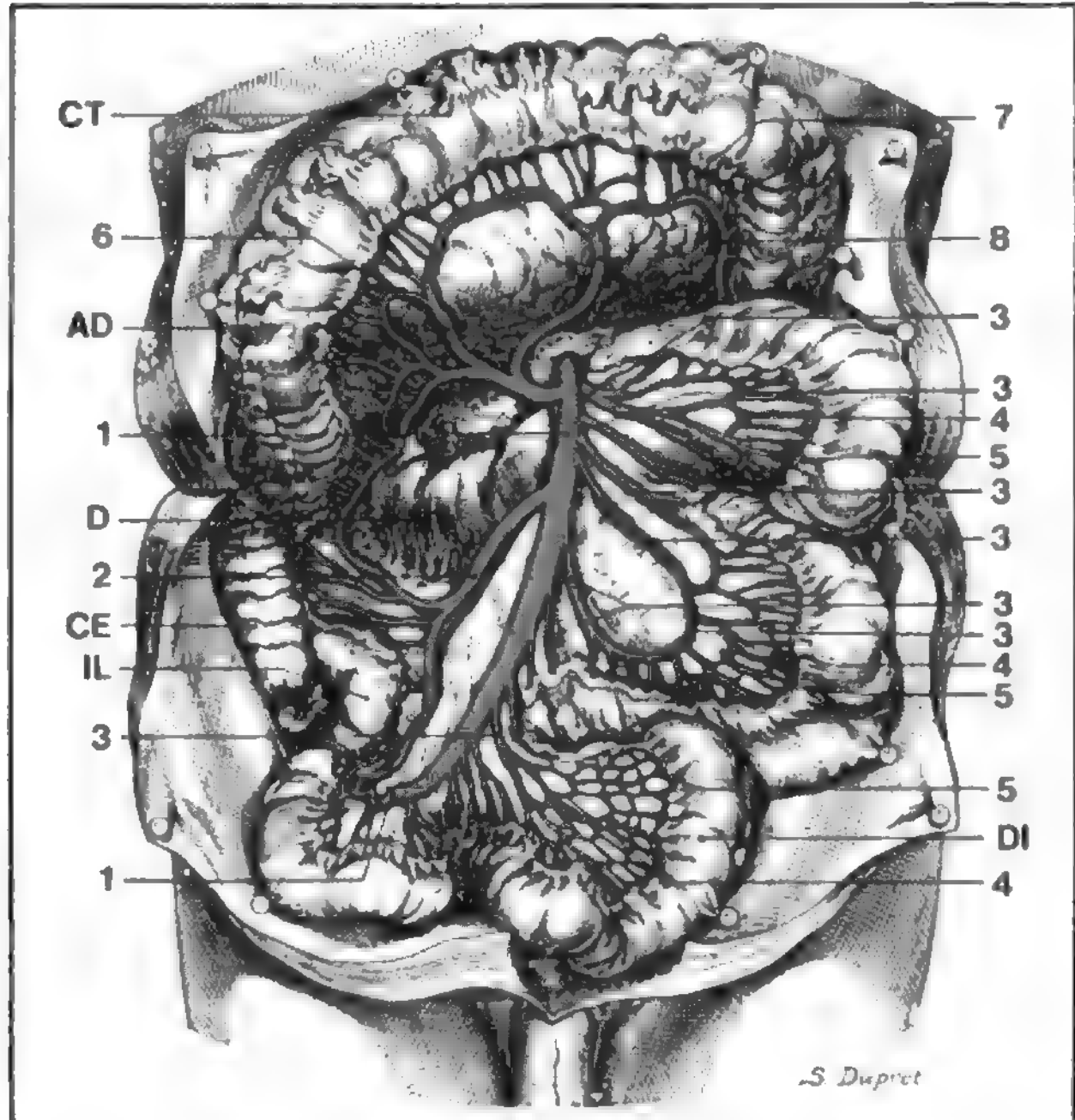
3. *Tonaca muscolare*. - È costituita da uno strato interno di fibrocellule muscolari lisce a disposizione circolare e da uno strato esterno longitudinale. Tra i due strati è contenuto un plesso nervoso (*plesso mienterico di Auerbach*). Lo spessore della tonaca muscolare va diminuendo verso i segmenti più caudali.

4. *Tonaca sierosa*. - È costituita dal peritoneo viscerale che ricopre tutta la superficie esterna intestinale, tranne che in corrispondenza del margine posteriore, là dove si continua con le due pagine del mesentere. Una sottile lamina connettivale lassa, *lamina sottosierosa*, la separa dalla tonaca muscolare. In corrispondenza del margine mesenterico, tale lamina s'ispessisce arricchendosi di tessuto adiposo.

Vasi e nervi

Le arterie (fig. 10) destinate all'irrorazione dell'i. tenue mesenteriale sono rappresentate dalle ca. 20 arterie intestinali, rami che nascono dalla convessità dell'arteria mesenterica superiore. Disposte tra le due pagine del mesentere queste arterie si scambiano anastomosi ad arcata dalla cui convessità originano altri rami a loro volta anastomizzati ad arcata. Dopo una serie di 3-5 arcate, sempre meno ampie, originano delle arteriole rette, a carattere terminale, che raggiungono il margine posteriore intestinale. Qui si biforcano, attorniano le due facce intestinali e si anastomizzano in corrispondenza del margine libero (fig. 11). Da questa arcata anulare, situata nella lamina sottosierosa, originano sia piccoli rami per la tonaca muscolare, sia rami più cospicui che si approfondano andando a costituire la rete sottomucosa. È da quest'ultima che originano, infine, i rami per la mucosa e le sue dipendenze

Fig. 10. Arteria mesenterica superiore. D) Duodeno; DI) digiuno; IL) ileo; CE) cieco; AD) flessura colica destra; CT) colon trasverso. 1) Arteria mesenterica superiore; 2) arteria ileocolica; 3) arterie intestinali; 4) arcate anastomotiche; 5) vasi retti; 6) arteria colica destra; 7) arteria colica media (inco-stante); 8) arcata di Rioloano. Per rendere visibili le arterie, il pacchetto intestinale è stato ribaltato. (Da Testut e Latarjet, modificata).



(villi, ghiandole, follicoli, etc.). (V. ARTERIE; v. anche: SPLANCNICI VASI).

Le vene seguono a ritroso il decorso delle arterie; sono tributarie della vena mesenterica superiore, radice della vena porta.

I linfatici, originati dal sistema dei vasi chiliferi e dall'esile rete perighiandolare e perifollicolare, formano una prima estesa rete sottomucosa. Da essa, attraver-

sando la tonaca muscolare, raggiungono un'altra rete posta nella lamina sottosierosa, da cui originano i tronchi collettori che seguono il decorso dei vasi sanguiferi tra le due pagine del mesentere. Lungo questo tragitto incontrano numerosi linfonodi (V. LINFATICO SISTEMA) e terminano in definitiva nei linfonodi preaortici, da cui origina il tronco linfatico intestinale, radice del dotto toracico (fig. 12).

I nervi per l'i. tenue mesenteriale derivano dal plesso celiaco e mesenterico superiore e raggiungono la parete intestinale seguendo il decorso delle arterie. Da essi deriva la costituzione dei due plessi sottomucoso e mienterico già descritti.

Intestino crasso

Caratteri generali e morfologia esterna

L'i. crasso rappresenta la porzione terminale del canale digerente (v. anche: DIGERENTE APPARATO) (fig. 13).

S'inizia nella fossa iliaca destra in continuazione dell'i. tenue, che vi sbocca con la valvola ileocecale, e termina aprendosi in superficie, nel perineo posteriore, con un orificio munito di uno sfintere, l'orificio anale.

Origina con una porzione dilatata (*i. cieco*) situata nella fossa iliaca destra; assume quindi un decorso verticale ascendente (*colon ascendente*); pervenuto a livello del fegato, si piega ad angolo quasi retto (*flessura colica destra o epatica*) e, dirigendosi orizzontalmente da destra a sinistra (*colon trasverso*), arriva a livello della milza. Qui si ripiega in basso (*flessura colica sinistra o lienale*) per discendere (*colon discendente*) sino alla fossa iliaca sinistra (*colon iliaco*). Di qui si porta nello scavo pelvico

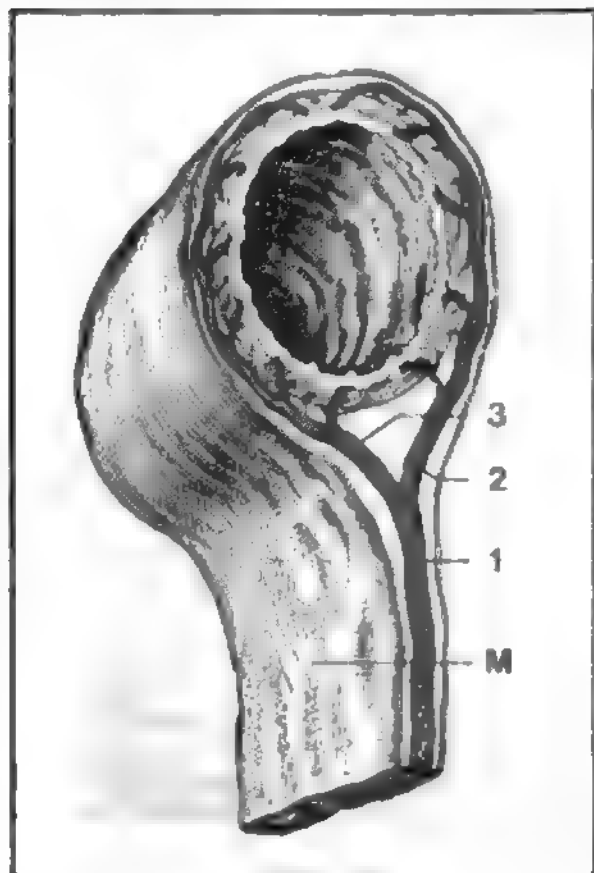


Fig. 11. Vascolarizzazione dell'i. tenue. Modalità di divisione di un vaso retto. M) Mesentere. 1) Arteria retta; 2) ramo destro; 3) ramo sinistro. (Da Testut e Latarjet, modificata).

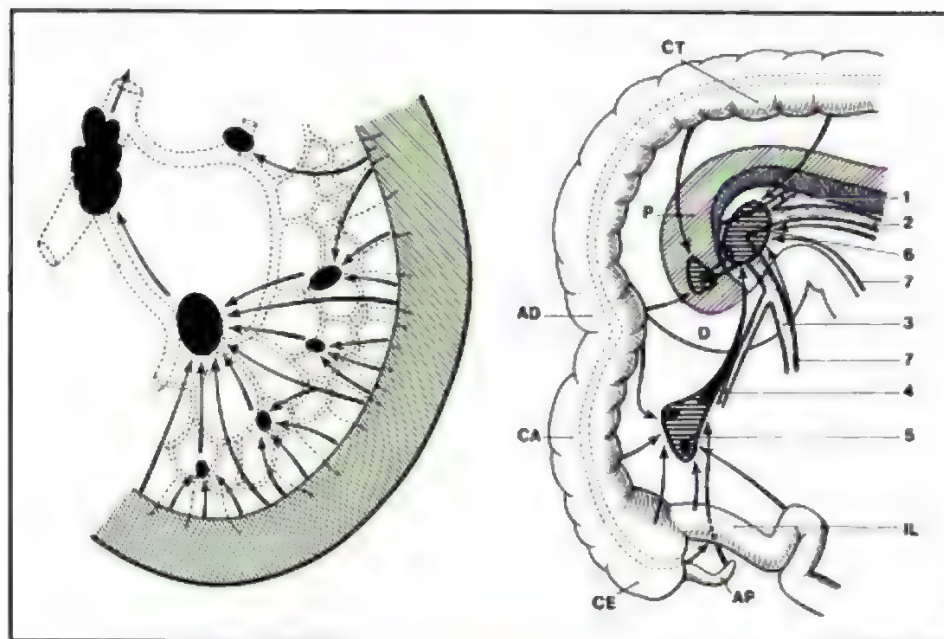


Fig. 12. *A sinistra*: sistema venoso e linfatico di un'ansa digiunale (secondo Turnesco). In linee punteggiate, le vene. Le frecce indicano la direzione delle correnti linfatiche. *A destra*: schema delle 2 correnti linfatiche dell'ileo e del digiuno. IL) ileo; CE) cieco; AP) appendice; CA) colon ascendente; AD) angolo destro del colon; CT) colon trasverso; P) pancreas; D) duodeno. 1) Vena splenica; 2) vena mesenterica inferiore; 3) vena mesenterica superiore; 4) vena ileo-ciecoappendicolocolica; 5) linfatici dell'ileo che raggiungono il confluente del colon destro. Da questo confluente i linfatici sfociano nel confluente portale retropancreatico (6). Notare che questi linfatici sono raggiunti dai linfatici del colon trasverso; 7) linfatici del digiuno che, tramite il confluente mesenterico, sboccano in quello portale retropancreatico. (Da Testut e Latarjet, ridisegnata).

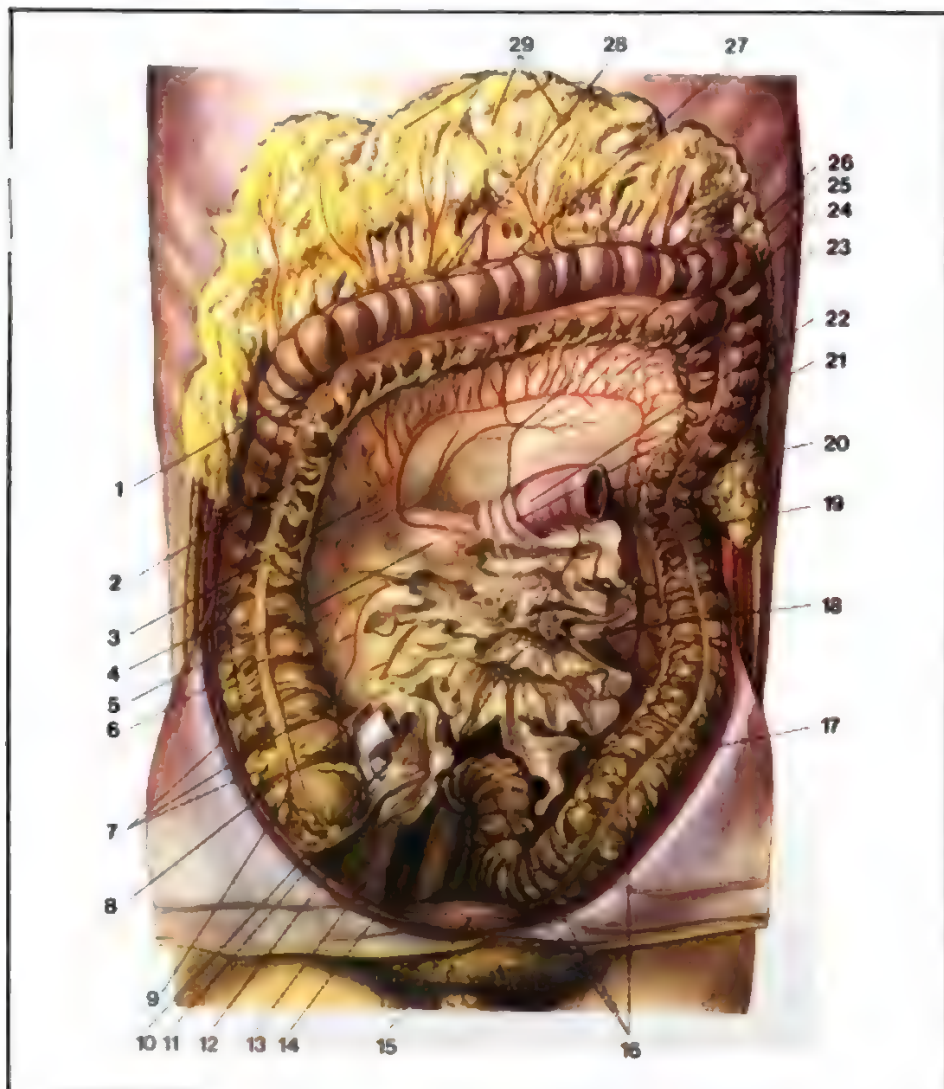


Fig. 13. Posizione dell'i. crasso nella cavità addominale. 1) Flessura colica destra; 2) vasi colici; 3) mesocolon trasverso; 4) colon ascendente; 5) terza porzione del duodeno; 6) *taenia coli*; 7) appendici epiploiche; 8) recesso ileocecale superiore; 9) cieco; 10) recesso ileocecale inferiore; 11) mesenterio; 12) appendice vermiforme; 13) pelvi; 14) i. retto; 15) vescica urinaria; 16) colon sigmoideo; 17) *taenia coli*; 18) mesentere; 19) colon discendente; 20) digiuno; 21) vasi mesenterici superiori; 22) parte ascendente del duodeno; 23) *taenia coli*; 24) flessura colica sinistra; 25) arcata di Riolo; 26) mesocolon trasverso; 27) colon trasverso; 28) tenia omentale; 29) grande omento. (Da Sobotta, modificata).

(colon pelvico), si addossa alla faccia ventrale dell'osso sacro (*i. retto*) e termina aprendosi in superficie (*ano*). L'insieme dei tratti iliaco e pelvico viene anche denominato *colon sigmoideo* o *sigma* o *ansa omega*.

Questa suddivisione dell'*i. crasso* si basa su precisi dati morfologici e topografici. Tuttavia questo tratto intestinale può essere diversamente suddiviso sulla base di altri criteri. Da un punto di vista clinico si suole distinguere un *colon destro* (cieco, colon ascendente e metà destra del colon trasverso), un *colon sinistro* (metà sinistra del colon trasverso e colon discendente), un *colon terminale* (colon ileopelvico o sigma) e, a parte, il retto e l'ano.

Da un punto di vista embriologico e funzionale si può suddividere l'*i. crasso* in una porzione destra e una sinistra; il punto di divisione cade all'unione dei due terzi di destra con il terzo di sinistra del colon trasverso. I due territori corrispondono ai distretti di irrorazione di ciascuna delle due arterie mesenteriche e, dal punto di vista dell'innervazione parasimpatica, l'uno è sotto l'influsso del vago, l'altro del parasimpatico sacrale.

Osservato nel suo complesso, l'*i. crasso* assume una disposizione ad U rovesciata o ad M che fa da cornice al compartimento sottomesocolico della cavità peritoneale in cui sono accolte le anse dell'*i. tenue* mesenteriale.

La *lunghezza* dell'*i. crasso* è in media di 150 cm, potendosi riscontrare anche dei valori superiori o inferiori. Il suo *diametro* iniziale è di ca. 7 cm e va gradualmente diminuendo assumendo valori medi di 5 cm per il colon trasverso, 3 cm per il discendente sino ai 2 cm per la porzione anale (il retto presenta tuttavia alcuni tratti più dilatati: v. RETTO E ANO).

Osservato macroscopicamente (fig. 14) l'*i. crasso* si differenzia nettamente dal restante canale digerente sia per il maggior calibro, sia per l'aspetto della sua superficie esterna, che presenta una serie di *gibbosità*, separate da *solchi trasversali*, poste nell'intervallo fra tre rilievi longitudinali, le *tenie del colon*, sia, infine, per la presenza di particolari estroflessioni adipose, le *appendici epiploiche* che si dipartono dalla sua superficie esterna.

Le *tenie* del colon sono tre, ma si riducono a due nel sigma e scompaiono nel retto. Sono dovute ad un particolare raggruppamento dello strato longitudinale esterno della tonaca muscolare. Originano dal cieco, sul contorno della base d'impianto dell'appendice cecale, sotto forma di nastri lucenti e biancastri, larghi ca. 1 cm e spessi ca. 1 mm. La loro disposizione è diversa nei vari tratti dell'*i. crasso*. Infatti nel colon ascendente e discendente si distinguono in anteriore, postero-mediale e posterolaterale, mentre nel colon trasverso l'anteriore diviene inferiore (o libera), la posteromediale diviene postero-inferiore (od omentale) e la posterolaterale diviene posterosuperiore (o mesocolica). Nel sigma le tenie si distinguono in anteriore (dovuta questa alla fusione dell'anteriore e della posterolaterale) e posteriore. All'inizio del retto esse si allargano

a ventaglio costituendogli uno strato muscolare longitudinale continuo.

Le *appendici epiploiche* sono dei prolungamenti sacciformi del peritoneo viscerale, semplici o ramificati, ripieni di tessuto adiposo, che si impiantano sulla superficie del colon, generalmente in corrispondenza delle tenie. Molto variabili per numero e volume, anche in rapporto alle condizioni di nutrizione del soggetto, sono molto più sviluppate e numerose lungo il sigma. Questo dato può rappresentare, in certe condizioni, un utile fattore di riconoscimento.

Morfologia interna

La superficie interna dell'*i. crasso* presenta una serie di depressioni o *tasche* o *haustra coli*, corrispondenti alle gibbosità esterne, separate da rilievi trasversali, le *pliche semilunari* o *falciformi*, corrispondenti ai solchi trasversali esterni (fig. 14). Sia le pliche sia le tasche sono formazioni transitorie, quindi non permanenti, legate verosimilmente al fatto che la lunghezza delle tenie è inferiore a quella del colon, per cui esse non ne permettono la completa distensione.

Intestino cieco

È la prima porzione dell'*i. crasso*; ha la forma di un sacco ampiamente aperto in alto, ove si continua a pieno canale o senza alcun limite netto con il colon. Il confine tra cieco e colon, puramente convenzionale, è segnato da un piano trasversale passante esattamente per la valvola ileocecale; in basso termina con un'estremità chiusa e rotondeggiante.

1. *Situazione e dimensioni*. - Il cieco è situato nella fossa iliaca destra ove gode di discreta mobilità pur presentando due legamenti peritoneali, superiore e inferiore (v. PERITONEO E MESENTERE).

Misura circa 6 cm in altezza e 7 cm in larghezza; ha una capacità di 200-300 cm³.

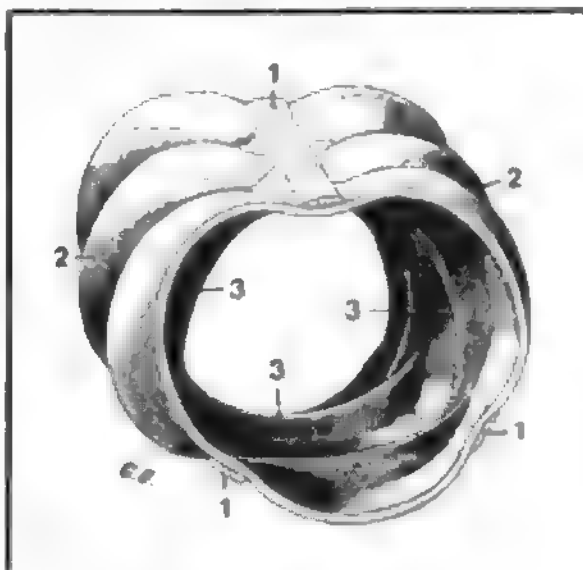
2. *Configurazione esterna*. - Il cieco presenta 4 facce (anteriore, posteriore, mediale e laterale), un'estremità superiore o base (che si continua con il colon) e un'estremità inferiore o fondo. L'innesto dell'*i. tenue* nel cieco forma con esso un angolo acuto aperto in basso e a sinistra (angolo ileocecale); 2-3 cm al di sotto di quest'angolo trovasi la base d'impianto dell'appendice cecale (v.).

3. *Rapporti*. - La faccia anteriore è in rapporto con la parete anteriore dell'addome da cui può essere separata, a cieco vuoto, dalle anse intestinali; la faccia posteriore è in rapporto con la fascia iliaca da cui la separa uno strato di tessuto celluloadiposo; la faccia laterale è in rapporto con il muscolo iliaco e con la cresta iliaca; la faccia mediale è in rapporto con il muscolo psoas e con le anse intestinali. Il fondo del cieco è situato normalmente nell'angolo diedro tra la parete anteriore dell'addome e la fossa iliaca destra. Talvolta, però, esso può avere una sede più alta o più bassa (*posizione alta o bassa del cieco*). La posizione alta è più frequente nel bambino, in cui il fondo può distare sino a 6-8 cm dal legamento inguinale; la posizione bassa è più frequente nel vecchio, in cui può raggiungere lo scavo pelvico.

4. *Configurazione interna* (fig. 15). - Oltre alle caratteristiche comuni al resto dell'*i. crasso*, il cieco presenta due particolarità: la valvola ileocecale e l'orifizio di imbocco dell'appendice cecale (v.).

La *valvola ileocecale* (scoperta da Varolio, ma designata come valvola di Bauhin o barriera degli speciali) è una formazione che ha un diverso aspetto macroscopico a seconda che la si osservi dal lato del cieco oppure dal lato dell'ileo. Osservata dal lato del tenue si presenta come una cavità che si restringe a forma di cuneo. Osservata dalla parte del cieco si mostra come un rilievo trasversale, oblungo, composto da due labbri o valve sovrapposte (labbro superiore e labbro inferiore) che delimitano una fessura o orifizio della valvola. La fessura presenta due estremità o commessure, che si continuano verso la mucosa cecale contigua mediante due pliche, dette *frenuli*

Fig. 14. Segmento di *i. crasso*, che mostra la sua configurazione interna ed esterna (semischematica). 1) Tenie; 2) gibbosità della superficie esterna, separata da solchi; 3) depressioni della superficie interna (*haustra*), separate da creste semilunari o pliche falciformi. (Da Testut e Latarjet).



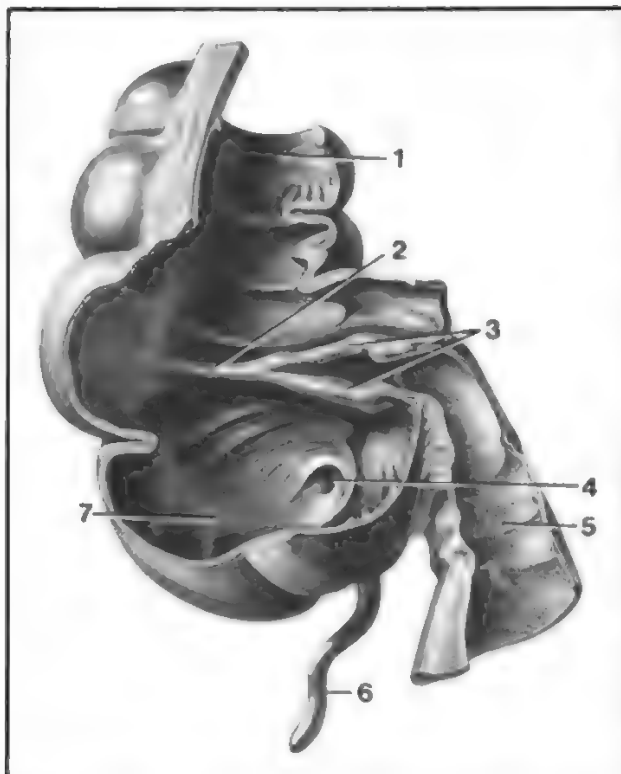


Fig. 15. Aspetto della superficie interna del cieco, dell'ultima ansa dell'ileo e della valvola ileocecale. 1) Colon ascendente; 2) frenulo; 3) labbri valvolari; 4) imbocco dell'appendice vermiforme; 5) ileo; 6) appendice vermiforme; 7) cieco. (Da Pernkopf, ridisegnata).

del Morgagni. Normalmente il labbro superiore si spinge, più dell'inferiore, verso il lume cecale, in modo da sovrapporsi ad esso e chiudere completamente l'orifizio valvolare. La valvola ileocecale è da considerare come un'invasione del tenue nel cieco; consente il passaggio materiale dal tenue al crasso, ma non viceversa, cosa che, tuttavia, può verificarsi in particolari condizioni.

Colon

Il colon costituisce la seconda e più lunga porzione dell'i. crasso; si estende dal cieco al retto. In conseguenza delle successive direzioni che esso assume nel suo decorso

viene suddiviso in 4 porzioni (ascendente, trasverso, discendente e ileopelvico o sigmoideo) e in due angoli o flessure (destra o epatica e sinistra o lienale).

1. *Colon ascendente.* - Si estende dal cieco sino alla faccia viscerale del fegato. Ha per lo più un decorso rettilineo o, talora, lievemente concavo verso destra. Misura tra i 12 e i 15 cm, a seconda anche della posizione del cieco. Di norma, quindi, è più corto nel bambino. Ha un diametro iniziale di 7 cm, che diminuisce leggermente verso l'alto.

Anteriormente è in rapporto con la parete addominale anteriore e con le anse del tenue, che, a colon vuoto, possono ricoprirlo per intero; posteriormente riposa sulla fascia iliaca destra, sulla fascia prerenale destra e sull'aponeuroidi del muscolo quadrato dei lombi; medialmente è in rapporto con le anse intestinali e con il muscolo psoas; lateralmente con la parete laterale dell'addome. È ricoperto solo anteriormente e sui lati dal peritoneo.

2. *Flessura destra del colon.* - Il colon ascendente si continua con il trasverso formando un angolo, aperto in avanti, in basso e a sinistra, del valore medio di 60-80°, ma che può essere talora più acuto, sì che le due branche siano molto ravvicinate, oppure più ottuso. Raramente si può riscontrare un angolo doppio (fig. 16).

La flessura destra corrisponde di solito ad un piano trasversale passante per la X costa a livello della linea ascellare media.

Essa è in rapporto: in avanti con la faccia viscerale del fegato su cui lascia un'impronta (*impresso colica*) e con la cistifellea; indietro con la porzione inferiore della faccia anteriore del rene destro; inferomedialmente con le anse del tenue.

La flessura destra è mantenuta *in situ* da alcuni legamenti peritoneali che la connettono alle formazioni vicine. Tali legamenti sono incostanti sicché la mobilità della flessura risulta anch'essa molto variabile. Tra i più frequenti legamenti si ricordano: il *legamento epatocolico* (che la connette con la faccia viscerale del fegato); il *frenicocolico* (che la collega alla parete laterale dell'addome passando sotto il margine inferiore del fegato, per cui è chiamato anche *sustentaculum hepatis*); il *colecistocolico* (che la collega alla cistifellea) il quale, talora, può spingersi ad interessare anche il duodeno e il grande omento (*legamento colecisto-duodeno-epiploico*); il *renocolico* (che la connette con la faccia anteriore del rene destro).

3. *Colon trasverso.* - Si estende dall'estremità superiore del colon ascendente sino alla milza, ove ha inizio il colon discendente. Ha in genere un decorso quasi orizzontale con direzione obliqua dal basso in alto e da destra verso sinistra, compiendo nel contempo una curva a concavità posterosuperiore (*arco del colon*). Ma le variazioni che si possono riscontrare in proposito sono tra le più frequenti e disparate: esso può inflettersi verso l'alto o verso il basso, assumere forma ad U, a S, a M, a W, a V, etc. La sua lunghezza pertanto è notevolmente variabile, in genere oscilla tra i 40 e gli 80 cm; il suo diametro è

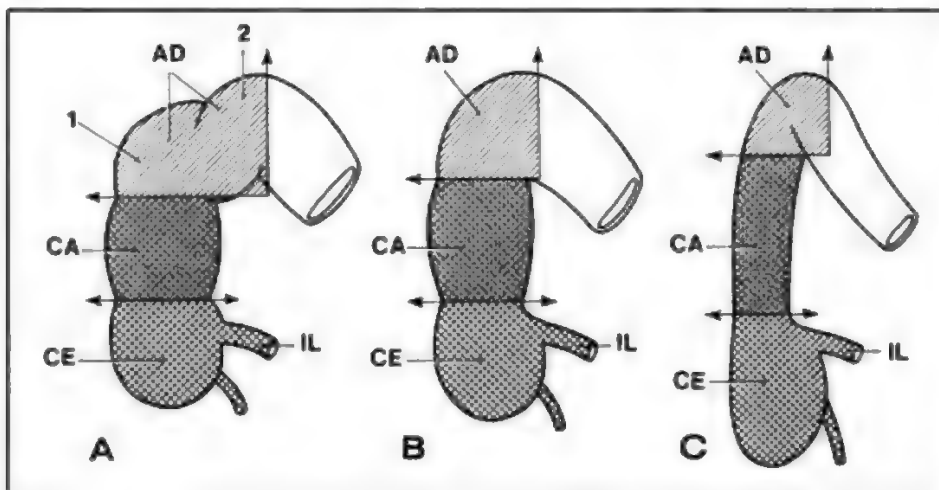


Fig. 16. Forme dell'angolo colico destro. A) Angolo colico destro tipo corto (Laban). B) Angolo colico destro tipo medio (Laban). C) Angolo colico destro tipo lungo (Laban). CE) Cieco; CA) colon ascendente; AD) angolo destro; IL) ileo. 1 e 2) Flessure dell'angolo destro. (Da Testut e Latarjet, ridisegnata).

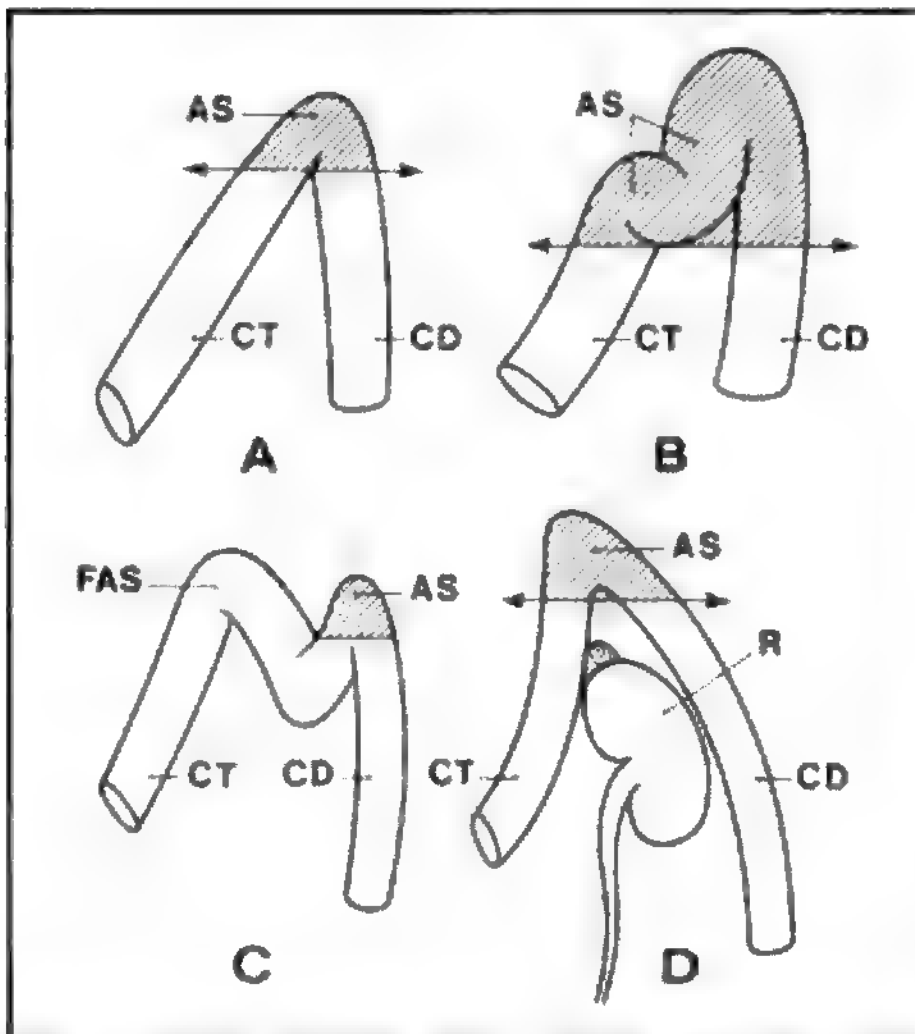


Fig. 17. Forme dell'angolo colico sinistro. A) Angolo colico sinistro unico. B) Angolo colico sinistro a doppia curva. C) Angolo colico sinistro con falso angolo colico sinistro sul trasverso. D) Angolo colico sinistro sopraelevato (secondo Laban). CT) Colon trasverso; CD) colon discendente; AS) angolo sinistro; FAS) falso angolo sinistro; R) rene. (Da Testut e Latarjet, ridisegnata).

di ca. 5 cm. È dotato di un meso peritoneale (*mesocolon trasverso*) dalla cui lunghezza dipende la mobilità di questo segmento del colon. In genere nel colon trasverso si possono distinguere, a questo proposito, due porzioni di cui una destra (*ansa breve o sottopetlica*) che è poco mobile a causa della brevità del mesocolon in questo tratto, e una sinistra (*ansa lunga o gastrica*), molto più mobile per la maggiore lunghezza che ha il mesocolon in questo tratto. Il limite tra le due porzioni è situato nel punto in cui la radice del mesocolon interseca l'arteria mesenterica superiore.

Il colon trasverso è in rapporto: in avanti con la parete addominale; indietro con i due reni, con il duodeno e il pancreas; in alto con il fegato e la grande curvatura dello stomaco cui è collegato dal legamento gastrico; in basso con le anse del tenue.

4. *Flessura sinistra del colon* (fig. 17). - Il colon trasverso si continua con il discendente compiendo un angolo acuto (40-50°) i cui due lati sono spesso ravvicinati e riuniti da briglie connettivali. La flessura sinistra trovasi in un piano più craniale e più profondo rispetto alla flessura destra. La sua posizione corrisponde ad un piano trasversale passante per l'VIII costa a livello della linea ascellare media. Entra in rapporto: in avanti con la faccia posteriore dello stomaco; indietro con il rene e il surrene di sinistra; lateralmente con la porzione inferiore della faccia mediale della milza; medialmente con le anse del tenue.

Anche la flessura sinistra, come quella destra, possiede dei legamenti peritoneali che la connettono con le formazioni vicine; tra essi il più frequente è il *legamento frenico-colico* di sinistra che la connette con la parete laterale toracoaddominale passando sotto il polo inferiore della milza, per cui è anche denominato *sustentaculum lienis*.

5. *Colon discendente* (fig. 18). - Il colon discendente parte dalla flessura sinistra e si porta in basso, più o meno verticalmente, terminando, convenzionalmente, secondo un piano trasversale che sfiora la cresta iliaca. Simile al colon ascendente, se ne differenzia per essere meno voluminoso, per avere una situazione più profonda e per avere una lunghezza lievemente superiore (ca. 14 cm). Il suo diametro varia tra i 4 e i 5 cm. È in rapporto in avanti, medialmente e lateralmente con le anse del tenue, posteriormente con il margine laterale del rene sinistro e con il muscolo quadrato dei lombi. Come il colon ascendente è solo parzialmente ricoperto dal peritoneo.

6. *Colon ileopelvico o sigmoideo o sigma*. - Fa seguito senza alcun limite netto al discendente e si porta dapprima nella fossa iliaca sinistra (colon iliaco), quindi nello scavo pelvico (colon pelvico) ove si continua con l'i. retto. I suoi limiti vanno dalla cresta iliaca di sinistra al margine superiore della III vertebra sacrale. La sua lunghezza oscilla tra i 35 e i 45 cm con un diametro medio di 3-4 cm. Si può suddividere in una porzione fissa, il colon iliaco, e una porzione mobile, il colon pelvico.

Il colon iliaco può, a sua volta, essere suddiviso in due segmenti. Il primo di essi continua verticalmente la direzione del colon discendente portandosi dalla cresta iliaca sino al margine laterale del muscolo psoas di sinistra; il secondo segmento devia in senso trasversale portandosi sino al margine mediale dello stesso muscolo.

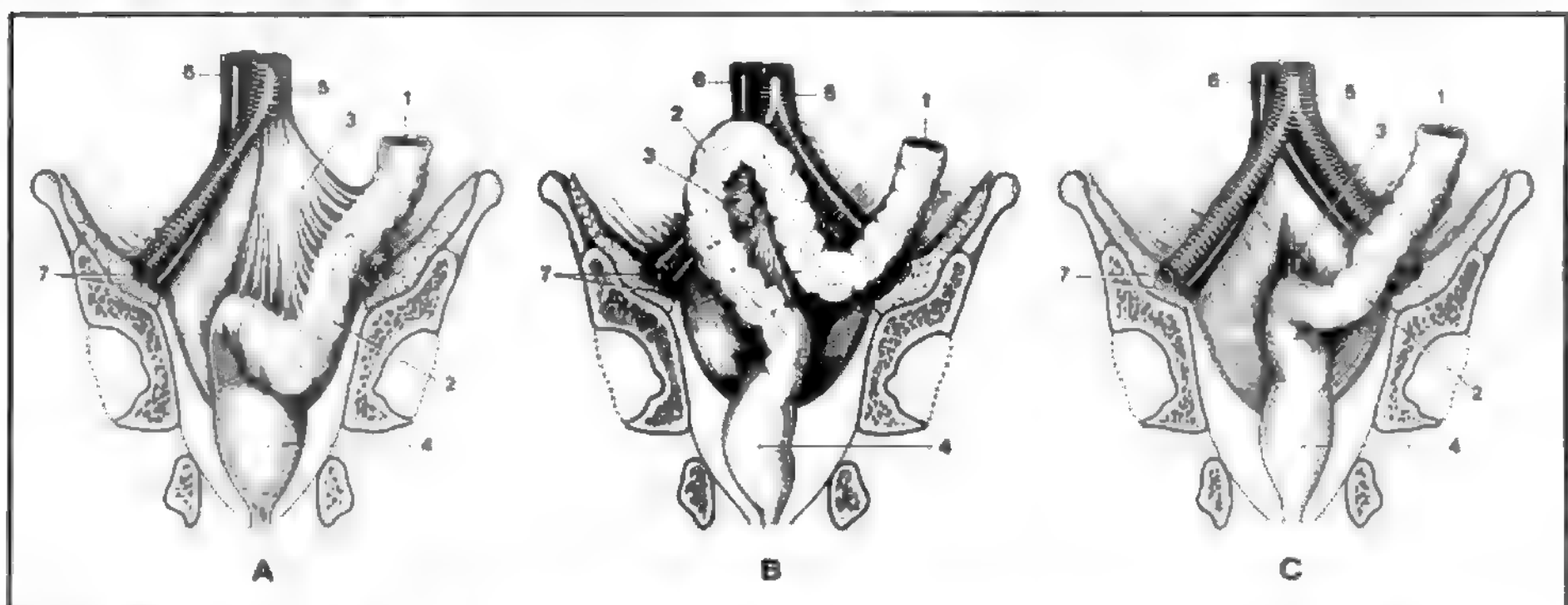


Fig. 18. Tipi principali di colon ileopelvico. Sezione frontale del bacino; la parte anteriore è stata eliminata. A) Colon ileopelvico mobile e corto a tipo pelvico. B) Colon ileopelvico mobile e lungo a tipo addominale. C) Colon ileopelvico fisso. 1) Colon iliaco; 2) colon sigmoideo; 3) mesocolon sigmoideo; 4) retto; 5) aorta; 6) vena cava inferiore; 7) vasi iliaci esterni. (Da Grégoire, ridisegnata).

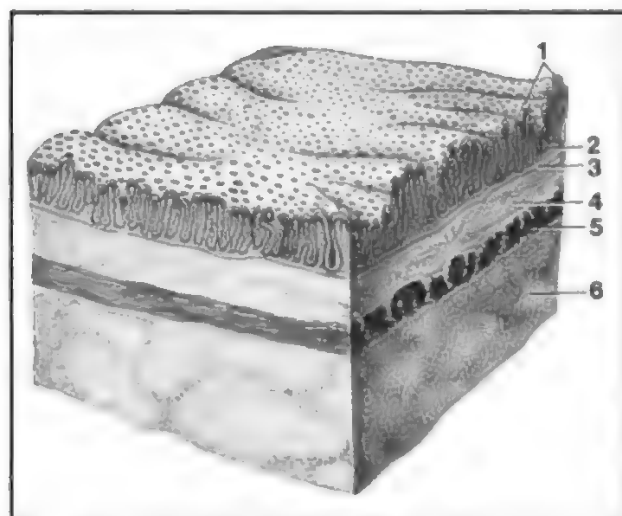


Fig. 19. Schema tridimensionale della struttura generale del colon. Si noti la superficie della mucosa sulla quale si aprono gli orifizi di sbocco delle cripte di Galeazzi-Lieberkühn. 1) Epitelio della mucosa; 2) tonaca propria della mucosa; 3) muscularis mucosae; 4) tonaca sottomucosa con vasi; 5) tonaca muscolare; 6) tonaca sierosa nello spessore della quale è accumulato abbondante grasso. (Da Maximow e Bloom, ridisegnata).

Il colon iliaco entra in rapporto: in avanti con la parete addominale; posteriormente con la fascia iliaca e con i vasi iliaci esterni.

Il colon pelvico si può suddividere anch'esso in due porzioni di cui la prima si estende quasi orizzontalmente tra i margini mediali dei due muscoli psoas descrivendo una curva a concavità superiore, mentre la seconda, descrivendo una curva a concavità in basso e a destra, si porta sino al margine superiore della III vertebra sacrale ove si continua con il retto. Il colon pelvico entra in rapporto con i visceri endopelvici, quindi con la vescica, il retto e, nella donna, l'utero, nonché con gli sfondati peritoneali situati tra questi organi.

È dotato di un meso peritoneale (mesosigma) di lunghezza variabile.

Intestino retto

Come abbiamo già detto, per esigenze cliniche il retto e l'ano sono trattati a parte nella voce RETTO E ANO cui si rinvia sia per la descrizione anatomica e la fisiologia, sia per la patologia.



Fig. 20. I. crasso umano. Particolare della tonaca mucosa che illustra la ricchezza in cellule mucipare dei tubuli ghiandolari. 1) Epitelio di rivestimento; 2) ghiandole intestinali. Ingrandimento 80 x. (Da Zaccheo, Cattaneo, Grossi).

Struttura

Anche la parete dell'i. crasso è formata da 4 tonache sovrapposte: la mucosa, la sottomucosa, la muscolare e la sierosa (fig. 19). Ha nel complesso uno spessore superiore a quello della parete dell'i. tenue (2-4 mm contro 1 mm), dovuto soprattutto al maggiore spessore della tonaca muscolare. Come disposizione generale è simile in tutte le sue parti ad eccezione dell'appendice cecale (v.) e del retto (v. RETTO E ANO). Le pliche semilunari sono formazioni non permanenti cui partecipano tutti gli strati della parete ad eccezione dello strato longitudinale esterno della tonaca muscolare che, come si è detto, forma le tenie.

1. *Tonaca mucosa* (fig. 20). - La mucosa dell'i. crasso, pur essendo simile a quella dell'i. tenue, ne differisce principalmente per la mancanza dei villi e delle pliche circolari.

L'epitelio di rivestimento è identico a quello dell'i. tenue, presenta soltanto un maggior numero di cellule caliciformi mucipare.

La tonaca propria è formata da connettivo lasso ricco di istiociti, granulociti e plasmacellule; forma lo stroma interghiandolare tra le ghiandole o cripte di Galeazzi e contiene anche numerosi follicoli linfatici solitari, di norma più voluminosi di quelli del tenue. Molto rari sono invece i follicoli aggregati.

Le ghiandole o cripte (di Galeazzi) della mucosa dell'i. crasso sono molto simili a quelle del tenue; se ne differenziano per la maggiore lunghezza, per il lume più ampio e per il fatto che spesso il loro fondo può essere bifido o trifido.

Le cellule che le rivestono sono per la maggior parte tipiche cellule caliciformi mucipare. Si riscontrano anche alcune cellule fondamentali, destinate a rimpiazzare gli enterociti e qualche rara cellula di Paneth. Numerose sono, sia nell'epitelio di rivestimento, sia nelle cripte, le cellule endocrine EC e non-EC, di cui si dirà in seguito.

La muscularis mucosae è, come nel tenue, costituita da un duplice strato di fibrocellule muscolari lisce. Dallo strato interno circolare qualche fascetto si può spingere nel contesto della lamina propria della mucosa e giungere sino alla membrana basale dell'epitelio di rivestimento.

2. *Tonaca sottomucosa*. - Ha le stesse caratteristiche di quella dell'i. tenue. Costituita da connettivo lasso, ricco di fibre elastiche, contiene reti vascolari, il plesso nervoso sottomucoso (di Meissner) e la parte più profonda, più espansa dei follicoli linfatici più voluminosi.

3. *Tonaca muscolare*. - Consta di due strati di fibrocellule muscolari lisce. Lo strato interno, circolare, è continuo e in alcuni territori si ispessisce, come al livello della valvola ileocecale (sfintere ileocecale) e tra cieco e colon ascendente (sfintere cecocolico). Lo strato esterno, longitudinale, costituisce, come già detto, le caratteristiche tenie del colon. Tra i due strati vi è il plesso mienterico (di Auerbach).

4. *Tonaca sierosa*. - La tonaca sierosa forma un rivestimento completo al cieco, al colon trasverso e al sigma, mentre le restanti parti dell'i. crasso sono rivestite dal peritoneo soltanto lungo le facce anteriore e laterali. La faccia posteriore di questi segmenti rimane pertanto, per un tratto più o meno esteso, priva di rivestimento peritoneale ed è dotata di una tonaca avventizia, fibrillare lassa, residuo dell'accollamento dei primitivi foglietti, viscerale e parietale, che rivestivano anche questa faccia del crasso (lamina di Toldt). Tra sierosa e tonaca muscolare si descrive, come per l'i. tenue, una lamina sotto-sierosa.

Vasi e nervi

Le arterie (fig. 21) che irrorano l'i. crasso derivano principalmente dalle due arterie mesenteriche (v. ARTERIE; v.

Fig. 21. Arteria mesenterica inferiore. Nervi del colon discendente e del colon sigmoideo. M) Mesentere; CT) colon trasverso; AS) angolo colico sinistro; RS) rene sinistro; CD) colon discendente; US) uretere sinistro; CS) colon sigmoideo. 1) Arteria mesenterica inferiore; 2) arteria colica sinistra irrorante il colon discendente, la flessura sinistra e la metà sinistra del colon trasverso; 3, 4, 5) arterie sigmoidee, superiore, media e inferiore; 6) arteria rettale o emorroidaria superiore, con: 6') anastomosi di Sudeck; 7) vena mesenterica inferiore; 8) vena iliaca comune sinistra; 9) ganglio mesenterico inferiore; 9') plesso preaortico; 10) nervo per il colon discendente; 11) parete addominale; 12) nervo destinato al colon sigmoideo. (Da Testut e Latarjet, modificata).

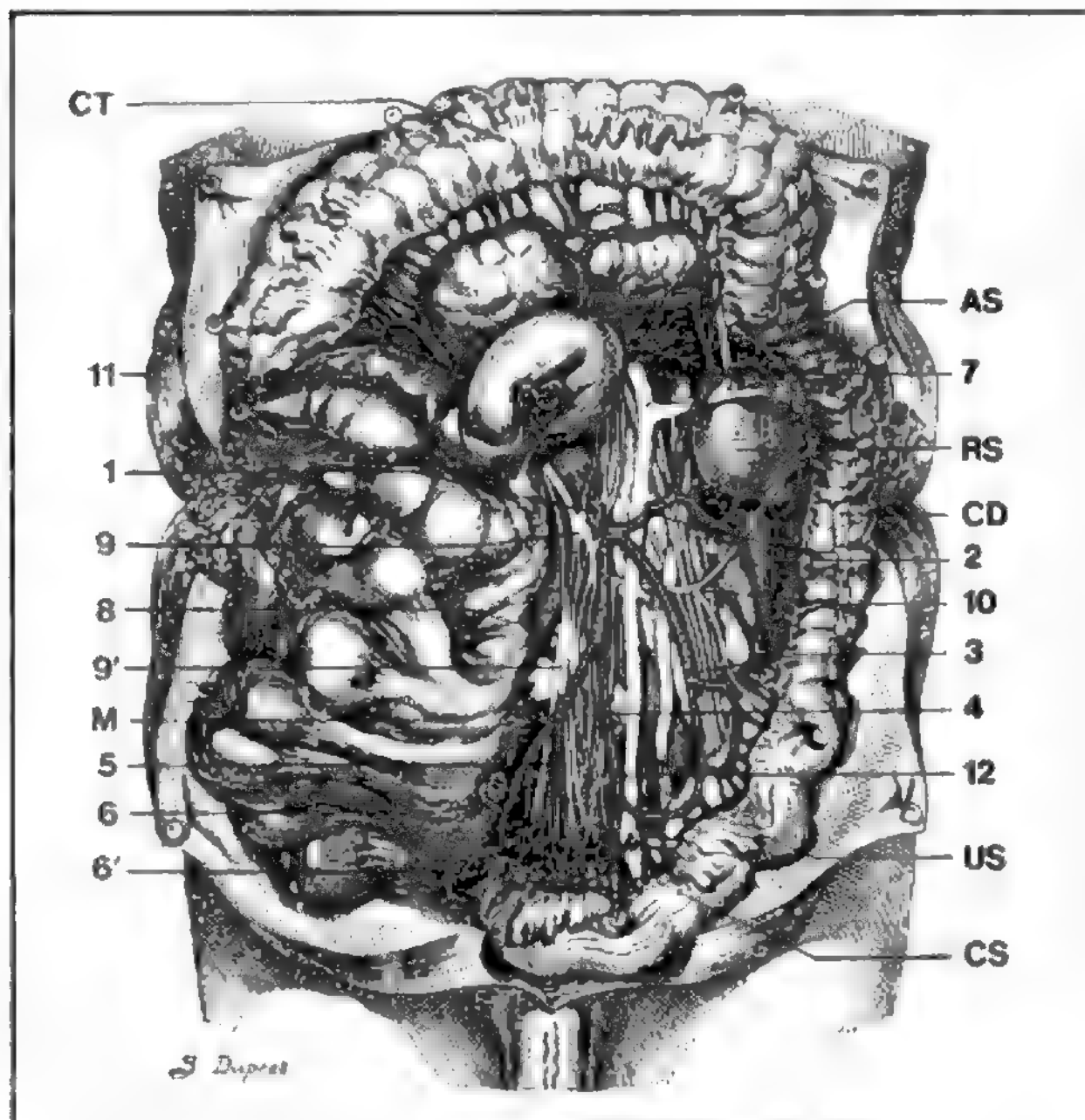
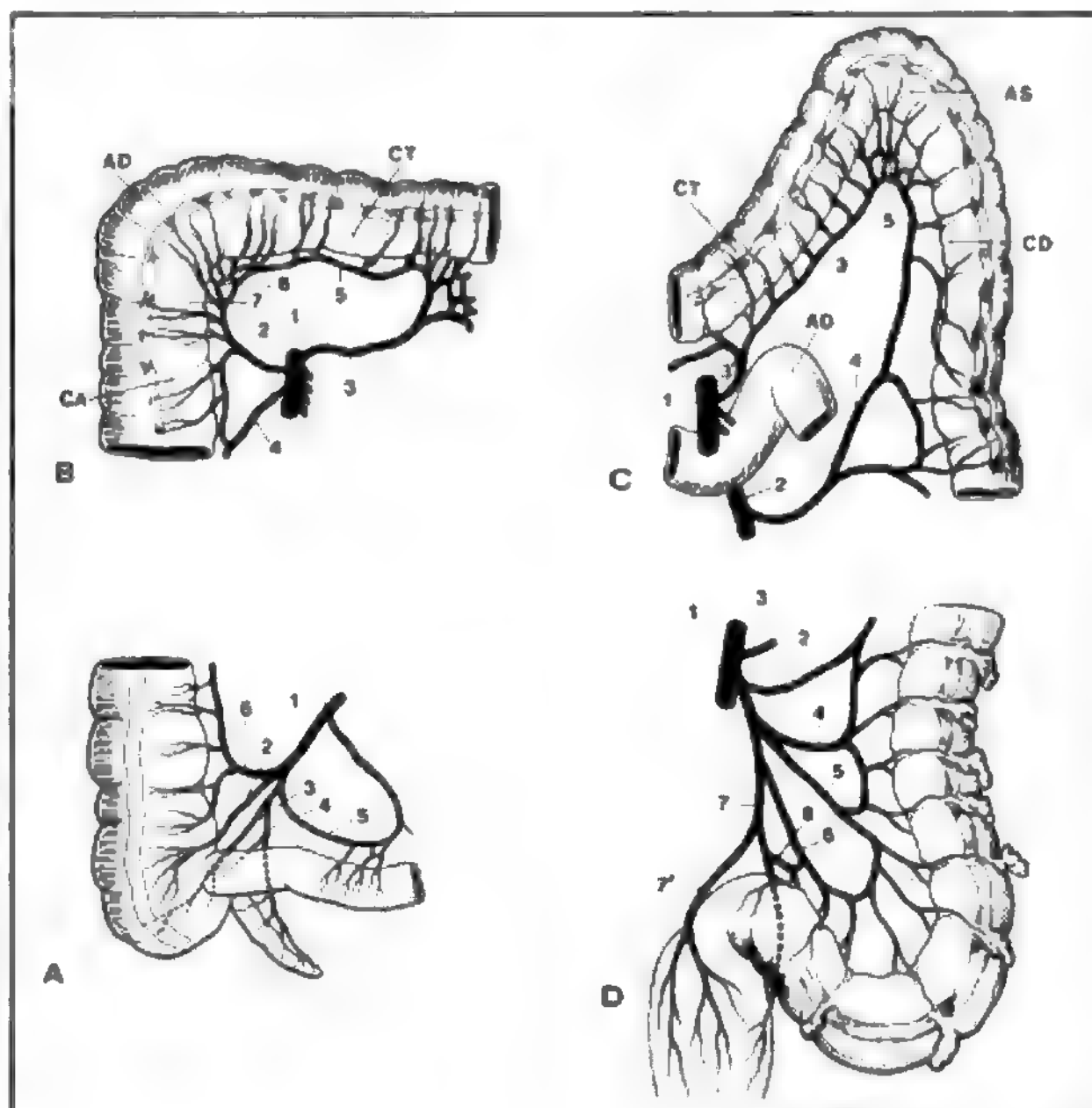


Fig. 22. Particolari dell'irrorazione arteriosa del colon. A) Vascolarizzazione del cieco e dell'appendice. 1) Tronco dell'arteria ileocolica; 2) arteria cecale anteriore; 3) arteria cecale posteriore; 4) arteria appendicolare; 5) arteria ricorrente; 6) arteria colica destra inferiore. B) Vascolarizzazione dell'angolo destro della porzione destra del colon trasverso. CA) Colon ascendente; AD) angolo destro; CT) colon trasverso. 1) Arteria mesenterica superiore; 2) arteria dell'angolo destro; 3) arteria colica media; 4) arteria colica destra; 5) arcata anastomotica; 6) disposizione in doppia arcata a livello dell'angolo destro; 7) uno dei vasi retti. C) Vascolarizzazione dell'angolo sinistro e della porzione superiore del colon discendente. CT) Colon trasverso; AS) angolo sinistro del colon; CD) colon discendente; AD) angolo duodenodigiuale. 1) Arteria mesenterica superiore; 2) arteria mesenterica inferiore; 3) arcata di Riolano che prende origine da 3') arteria colica media; 4) arteria colica sinistra; 5) disposizione in doppia arcata a livello dell'angolo sinistro. D) Circolazione del colon ileopelvico. 1) Arteria mesenterica inferiore; 2) tronco comune alle arterie sigmoidee ad un'arteria colica inferiore; 3) tronco dell'arteria colica sinistra; 4, 5, 6) arterie sigmoidee superiore, media ed inferiore; 7) arteria emorroidaria superiore; 7') suo ramo anteriore; 8) anastomosi di Sudeck tra ramo posteriore dell'emorroidaria superiore e sigmoidea inferiore. (Da Testut e Latarjet, modificata).



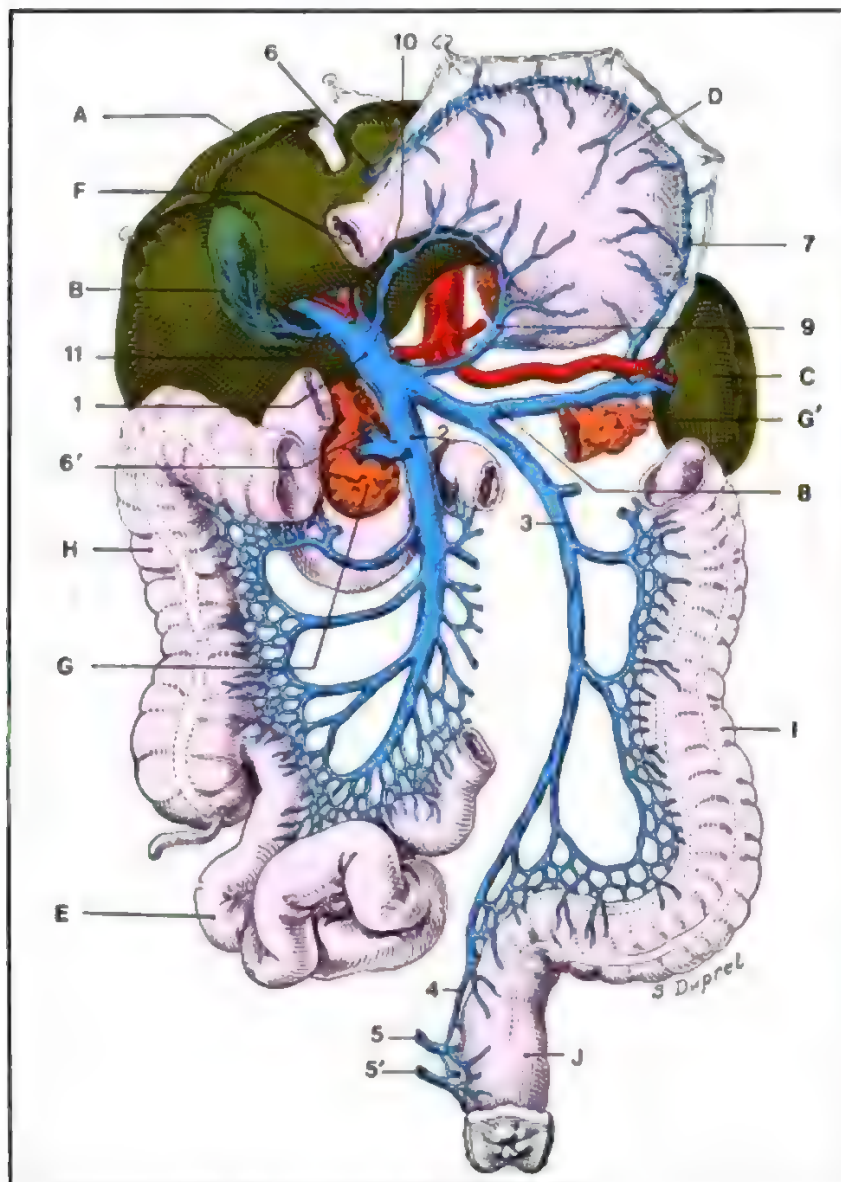


Fig. 23. Vena porta e suoi rami d'origine. A) Fegato, uncinato e tirato verso l'alto e a destra; B) vescichetta biliare; C) milza; D) stomaco, uncinato e tirato verso l'alto; E) massa dell'i. tenue, spostata in basso e a destra; F) duodeno; G, G') pancreas; H) colon ascendente; I) colon discendente; J) retto. 1) Tronco della vena porta; 2) vena mesenterica superiore, con i suoi rami; vena ileocolica, colica media e colica destra; 3) vena mesenterica inferiore, con le vene coliche sinistre; 4) vena rettale superiore; 5, 5') vene rettali, media e inferiore; 6, 6') vena gastroepiploica destra; 7) vena gastroepiploica sinistra; 8) vena lienale; 9) vena gastrica sinistra, che si porta dal piloro verso il cardias e di là va a sboccare in corrispondenza dell'origine della vena porta; 10) vena pilorica che decorre in senso inverso; 11) vena cistica. (Da Testut e Laturjet).

anche: SPLANCNICI VASI), ad eccezione del retto, che presenta una sua caratteristica irrorazione (V. RETTO E ANO).

L'arteria mesenterica superiore partecipa all'irrorazione della metà destra del crasso con le sue collaterali ileocolica, colica destra e colica media.

L'arteria mesenterica inferiore irrorla la metà sinistra del crasso con le sue collaterali coliche sinistre, sigmoidee e con il suo ramo terminale, l'arteria rettale o emorroidaria superiore.

I due territori sono in reciproca anastomosi tramite l'*arcata di Riolo*, anastomosi che s'instaura tra i rami delle due arterie coliche media e sinistra superiore, nel contesto delle due pagine del mesocolon trasverso (fig. 22).

I singoli rami arteriosi destinati all'irrorazione dell'i. crasso formano, prima di addentrarsi nelle pareti di esso, numerose arcate anastomotiche, da cui si dipartono le arteriole terminali che si comportano alla stessa stregua di quelle dell'i. tenue.

Le vene, seguendo a ritroso il decorso delle arterie, confluiscono nelle due vene mesenteriche, superiore e inferiore, radici della vena porta (fig. 23).

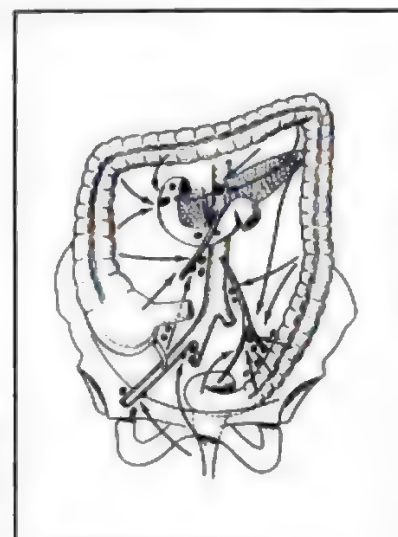
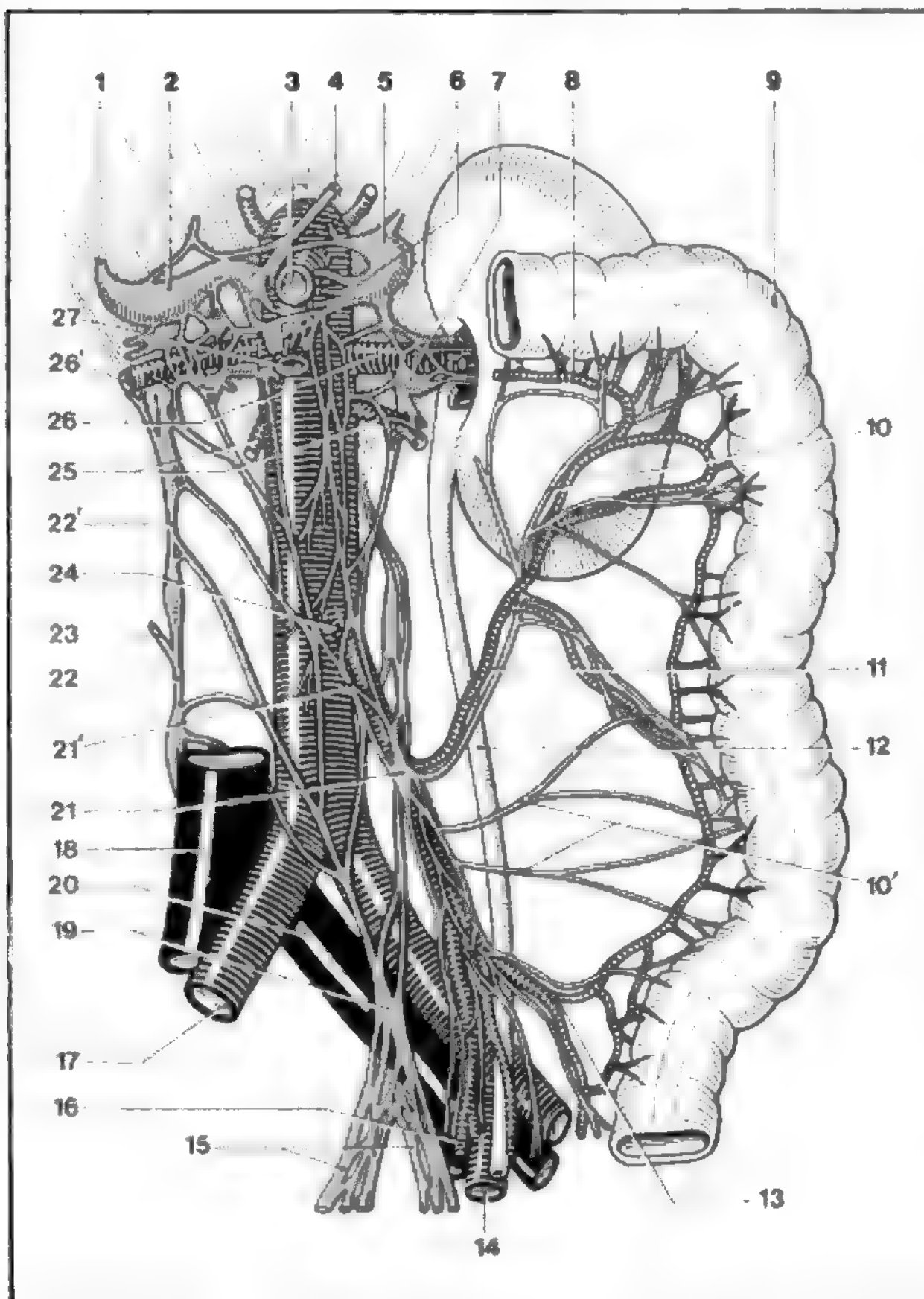


Fig. 24. Schema delle correnti linfatiche dell'i. crasso. (Da Maissonnet e Cou-dane).

Fig. 25. Innervazione dell'i. e suoi rapporti con la vascularizzazione. 1) Nervo grande splanchnico destro; 2) ganglio semilunare destro e ansa memorabile di Wrisberg; 3) tronco celiaco; 4) nervo vago destro; 5) ganglio semilunare sinistro; 6) plesso mesenterico superiore; 7) plesso renale; 8) arcata di Riolano; 9) angolo sinistro del colon; 10, 10') nervi del colon sinistro; 11) arteria colica sinistra superiore; 12) uretere sinistro; 13) arteria sigmoidea; 14) arteria ipogastrica; 15) nervi ipogastrici; 16) arteria emorroidaria superiore; 17) arteria iliaca comune di destra; 18) vena cava ascendente; 19) nervo presacrale; 20) vena iliaca comune sinistra; 21, 21') plesso mesenterico inferiore; 22, 22') catena simpatica lombare destra; 23) rami comunicanti; 24) arteria mesenterica inferiore; 25) arterie genitali; 26, 26') arterie renali; 27) arteria mesenterica superiore.



I *linfatici* sono tributari delle numerose linfoghiandole disseminate lungo le formazioni peritoneali e confluiscono ai linfonodi periaortici (v. LINFATICO SISTEMA) (fig. 24).

I *nervi* per la metà destra del crasso derivano dai plessi viscerali celiaco e mesenterico superiore. I rami per la metà sinistra dell'i. crasso provengono dal plesso lomboaortico e raggiungono il proprio territorio di innervazione seguendo i rami dell'arteria mesenterica inferiore (fig. 25).

Penetrati nel contesto della parete intestinale si comportano come i nervi per l'i. tenue.

Cellule endocrine intestinali

Esaminando i costituenti cellulari sia dell'epitelio di rivestimento sia delle ghiandole dell'i. tenue e dell'i. crasso, si è detto della presenza di cellule, definite endocrine (fig. 26), in numero più o meno rilevante, distribuite in ordine sparso tra gli altri elementi epiteliali.

Sin dalla fine del secolo scorso erano state descritte (Heidenhain, 1870; Nicholas, 1891; Kultschitzky, 1897) nella mucosa del tratto gastrointestinale, cellule provviste di caratteristiche

granulazioni acidofile stipate soprattutto nel loro versante basale, sottonucleare (cellule basigranulose, cellule di Kultschitzky, etc.).

Per esse il Ciaccio (1907) conio il termine *cellule enterocromaffini* (EC), sulla base del loro comportamento, simile a quello delle cellule della midollare del surrene, con i sali di cromo. Masson (1914) ne descrisse anche l'argentaftinità, cioè la capacità di assumere e ridurre i sali di argento.

Con le loro fondamentali ricerche, Vialli ed Erspamer (1937-1942) riuscirono ad isolare una sostanza contenuta nei granuli delle cellule EC, chiamandola enteramina, identificata in seguito (Erspamer e Asero, 1952) con la 5-idrossitriptamina o serotonina (5-HT).

Ulteriori ricerche misero peraltro in evidenza come accanto a cellule chiaramente EC, esistessero parecchie altre cellule morfologicamente simili, ma dotate di sola argirofilia (fig. 26), cioè capaci di assumere, ma non di ridurre, i sali di argento. Sull'interpretazione di queste cellule, numericamente superiori alle EC, prevalse per lungo tempo l'ipotesi di Vialli ed Erspamer, che le considerarono come stadi di differenziazione precedenti la cellula EC, facendole, quindi, rientrare nel loro « sistema cellulare enterocromaffine ».

Più recentemente, con il progredire delle ricerche biochimiche,

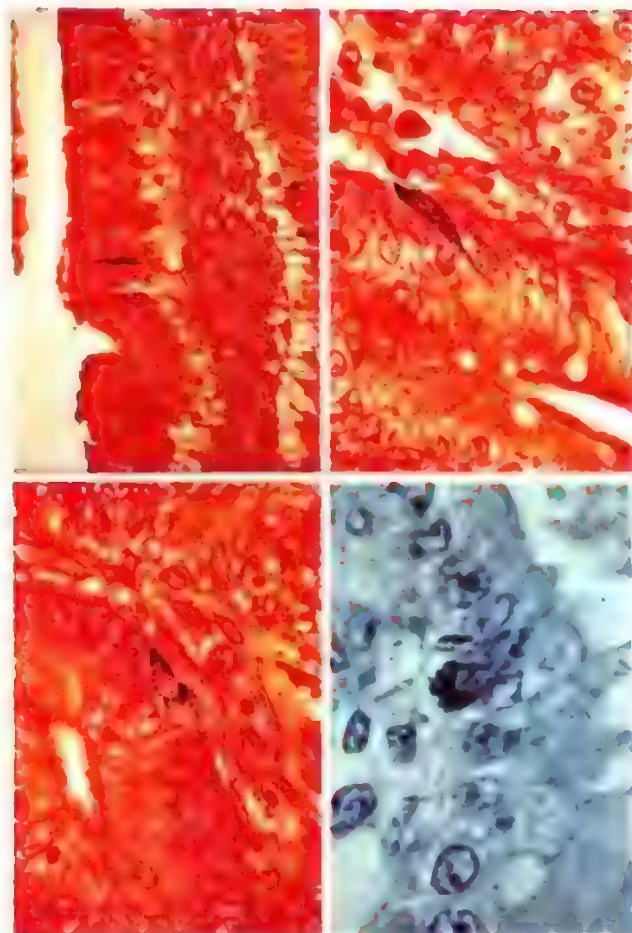


Fig. 26. Cellule endocrine dell'i. tenue e crasso: nell'epitelio di rivestimento di un villo ileale di pollo adulto (in alto, a sinistra) (metodo argirofilo di Grimelius); nel fondo di una cripta ileale di maiale (in alto, a destra) (cellula di tipo «aperto», argirofila con il metodo di Grimelius); nel fondo di una cripta digiunale di maiale (in basso, a sinistra) (cellula argirofila con il metodo di Grimelius, di probabile tipo «chiuso»); nell'epitelio di rivestimento della mucosa del colon di pollo adulto (in basso, a destra) (metodo all'ematossilina al piombo secondo Solcia e coll.). (Osservazioni Renda).

e fisiologiche sugli ormoni gastrointestinali (v. anche: GASTRO-INTESTINALI ORMONI) e con l'introduzione di nuove e più fini tecniche istologiche, istochimiche e ultrastrutturali, si è giunti all'identificazione di una vasta popolazione cellulare endocrina, di cui solo una piccola parte presenta le caratteristiche delle cellule EC, mentre la parte maggiore se ne discosta abbastanza nettamente.

In pari tempo è stato osservato come anche in altri territori dell'organismo (ad es. tiroide, paratiroidi, polmone, vie urinarie, glomo carotideo, ipofisi, etc.) fossero dimostrabili cellule con caratteristiche analoghe a quelle del tratto gastro-intestinale e pancreatico. Studiando le caratteristiche comuni a tali cellule, il Pearse ne evidenziò in particolare una consistente nella loro capacità di assumere sostanze aminoacidiche, precursori di alcune amine biogene (come la L-DOPA o il 5-idrossitriptofano) e di trasformarle nelle corrispondenti amine (dopamina e 5-HT) grazie alla presenza di un enzima aminoacidodecarbossilasi. Su tale base il Pearse (1966) enunciò la sua teoria secondo cui tutte queste cellule potevano essere classificate come appartenenti ad un'unica serie, che chiamò APUD, acronimo ricavato dall'espressione *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation* (v. anche: SISTEMA APUD; GHANDOLF; GLOMO CAROTIDEO).

Il Pearse ha inoltre ipotizzato per le cellule della serie APUD

anche una origine embriologica comune a partire dalle creste neurali. Tale ipotesi, confermata per alcune cellule, incontra ancora forti resistenze soprattutto per quanto riguarda le cellule del tratto gastroenteropancreatico.

Più recentemente Fujita (1976), nell'intento di correggere qualche difetto insito nell'ipotesi di Pearse — che si basa solo su un aspetto, per certi versi non molto importante, della complessa funzione di queste cellule — ha proposto il termine *paraneuroni*. Si tratterebbe, secondo questo A., di particolari cellule, simili alquanto alle cellule nervose, con cui dividerebbero l'origine comune neuroectodermica (più generica che non quella

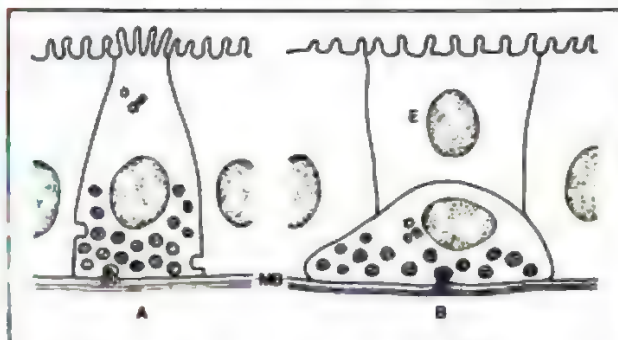


Fig. 27. Schema raffigurante la disposizione di una cellula endocrina di tipo «aperto» (A) e di una di tipo «chiuso» (B) nell'ambito dell'epitelio intestinale. E) Enterocita; MB) membrana basale. (Da Fujita, modificata e ridisegnata).

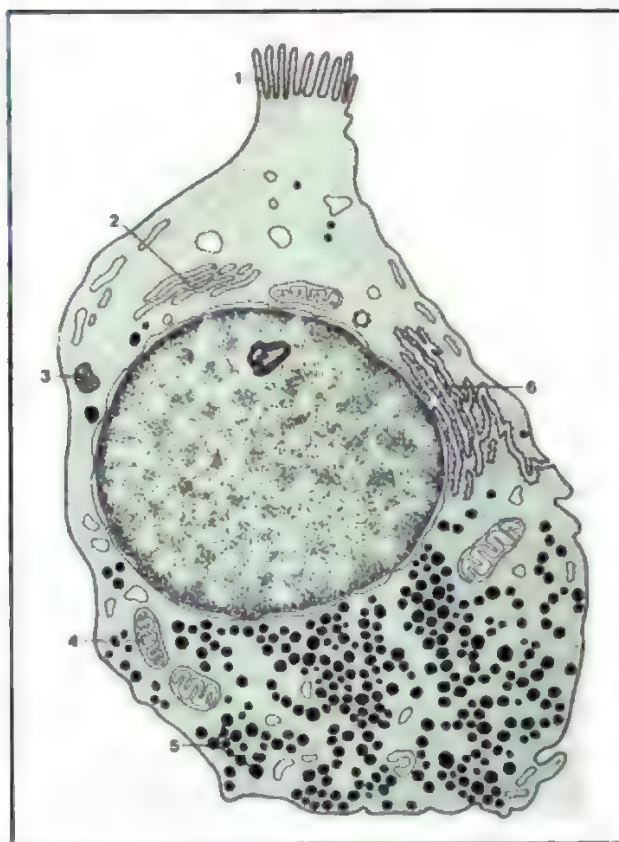


Fig. 28. Schema delle caratteristiche ultrastrutturali generali di una cellula endocrina di tipo «aperto». 1) Porzione apicale con microvilli; 2) apparato del Golgi; 3) lisosoma; 4) mitocondrio; 5) granuli di secrezione a disposizione prevalentemente sottocellulare; 6) ergastoplasma. (Da Fujita, modificata e ridisegnata).

più restrittiva dalle creste neurali) e che hanno in comune tra loro le seguenti caratteristiche:

- a) produzione di sostanze identiche o simili ai mediatori chimici della trasmissione nervosa (amine);
- b) produzione di sostanze proteiche o polipeptidiche a funzione ormonale;
- c) presenza nel loro citoplasma di vescicole simil-sinaptiche e/o granuli simili o identici a quelli di neurosecrezione;
- d) presenza di un'organizzazione di tipo « recettore-effettore », nel senso che esse liberano il prodotto della loro secrezione in risposta ad un particolare stimolo (meccanico, chimico o altro) che venga applicato alla loro superficie.

Da un punto di vista strettamente morfologico le cellule endocrine dell'i. tenue e dell'i. crasso si possono presentare come elementi prismatici o sferoidali. Nel primo caso esse, poggiando da un lato sulla membrana basale dell'epitelio di cui fanno parte, arrivano dall'altro a guardare con la loro porzione apicale nel lume dell'organo o della ghiandola. Nel secondo caso esse assumono una posizione profonda non arrivando a guardare in superficie. I due casi vengono definiti rispettivamente di « tipo aperto » e di « tipo chiuso » escluso » (fig. 27). Nel tratto che stiamo esaminando le cellule del « tipo aperto » rappresentano una netta maggioranza.

Gli elementi del « tipo aperto » presentano nella loro porzione apicale, un dispositivo microvillare, più o meno ricco, a seconda del tipo di cellula. La membrana plasmatica apicale, nell'intervallo tra i villi, presenta numerosi atteggiamenti pinocitosici. Questa zona viene interpretata come l'apparato recettore della cellula, sensibile a

stimoli che le provengono dal lume intestinale (fig. 28).

Nell'ambito del citoplasma le cellule endocrine presentano un modesto ergastoplasma, un ricco reticolo endoplasmatico liscio, un notevole sviluppo dell'apparato del Golgi e una serie più o meno cospicua di granulazioni, maggiormente stipate nelle aree basali, sottonucleari, della cellula. Le granulazioni sono contenute in vescicole di chiara derivazione golgiana il cui diametro è molto variabile, come pure variabile è il comportamento del loro contenuto, se osservato al microscopio elettronico o con i vari metodi istochimici.




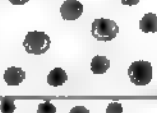
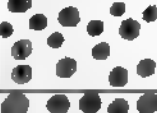
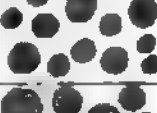
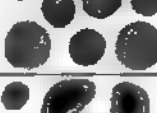
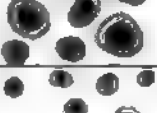
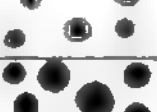

Al microscopio elettronico si è dimostrato che i granuli vengono emessi dalla cellula a livello della sua porzione basale e lungo il versante laterale intercellulare, il che si realizza mediante un processo detto di esocitosi o emiocitosi che comporta lo svuotamento della vescicola previa fusione della sua membrana con la membrana plasmatica (v. anche: GHIANDOLE).

Le sostanze così riversate possono entrare nel circolo sanguigno per andare ad esercitare la loro funzione su organi bersaglio più o meno lontani (*funzione endocrina*) oppure influenzare l'attività di cellule e strutture limitrofe senza entrare nel circolo ematico (*funzione paracrina*).

Nel citoplasma di queste cellule si descrivono infine, oltre agli altri organuli normali (mitocondri, lisosomi, etc.), anche microfilamenti e microtubuli.

Svariate metodiche istologiche, istochimiche e ultrastrutturali sono state approntate nel tempo allo scopo di poter caratterizzare e quindi classificare queste cellule. I principali criteri di classificazione sinora utilizzati

Fig. 29. Nello schema vengono illustrate le principali caratteristiche delle cellule endocrine riscontrabili nell'ambito dell'i. tenue e crasso (i. c.). La nomenclatura, conforme a quella elaborata a Bologna (Solcia e coll., 1973), risulta, in linea di massima, anche d'accordo con quella di Losanna, elaborata nel 1977 e pubblicata l'anno dopo (Bloom, 1978) dagli stessi AA., quando il presente schema era già stato elaborato e stampato. Secondo la nuova nomenclatura esisterebbe anche una cellula, denominata « P », peraltro scarsamente presente, in condizioni normali, nel duodeno e nel tratto craniale dell'i. tenue, sulla cui funzione (probabile elaborazione di bombesina) non si hanno ancora dati definitivi. (Originale Rendu).

CELLULE	LOCALIZZAZIONE	diametro medio	GRANULI morfologia	SOSTANZE PRODOTTE
EC	ubiquitarie	300-600 mp	 pleomorfi (ad U. a S. a bersaglio, etc.)	5-HT+peptide (motilina, sostanze P?).
■	duodeno (poche)	200-400 mp	 rotondeggianti, fioccosi	gastrina
D	duodeno	250-400 mp	 omogenei, poco osmiofili	somatostatina
D ₁	duodeno	100-150 mp	 piccoli, scarsi, con alone chiaro	V.I.P. (vasoactive intestinal polypeptide)
S	villi e cripte di duodeno e digiuno	100-150 mp	 piccoli, numerosi, con alone chiaro ed argirofilo	secretina
I	cripte di duodeno e digiuno	150-250 mp	 moderatamente ed uniformemente osmiofili	CCK-PZ (colecistochina-pancroenzimina)
L (EG)	cripte dell'ileo e dell'i.c.	300-400 mp	 grossi, sterici, moderatamente ed uniformemente osmiofili	enteroglucagone
K	cripte di duodeno e digiuno	250-400 mp	 irregolari, con centro più osmiofilo dell'alone	G.I.P. (gastric inhibitory polypeptide)
H	cripte dell'ileo e dell'i.c.	150-200 mp	 piccoli, scarsi, osmiofili con alone chiaro	V.I.P. e sostanze simili
N	cripte dell'ileo	200-300 mp	 sferoidali, osmiofili con alone lievemente più chiaro	neurotensina
F (PP)	cripte dell'ileo e dell'i.c.	osservate con soli metodi immunoistochimici		polipeptide pancreatico

si basano da un lato su alcune caratteristiche morfologiche e istochimiche rilevabili a carico dei granuli di secrezione, dall'altro sulla possibilità di potervi localizzare un determinato polipeptide mediante metodi immunostochimici.

Nel prospetto di cui alla fig. 29 si riportano i principali tipi cellulari sinora riscontrabili nell'i. tenue e nell'i. crasso, rimandando, per quanto concerne lo stomaco, alla voce STOMACO e per il pancreas alla voce PANCREAS. Si fa notare per inciso come questo sia ancora un campo in continua evoluzione soprattutto per il fatto che il tratto gastroenteropancreatico si sta dimostrando una fonte inesauribile di sostanze polipeptidiche e come nel campo di queste ultime un numero sempre maggiore di esse sta per essere biochimicamente caratterizzato.

Bibliografia

- Anson B. J., McVay C. B., *Anatomia chirurgica*, 1976, Universo, Roma.
 Balboni G. C. et al., *Anatomia umana*, 1976, Ermes, Milano.
 Bloom S. R., *Gut Hormones*, 1978, Churchill Livingstone, London.
 Brizzi E. et al., *Anatomia topografica*, 1978, Ermes, Milano.
 Chiarugi G., Buccianti L., *Istituzioni di anatomia nell'uomo*, 1971, Vallardi, Milano.
 Fujita T., *Gastroenteropancreatic Endocrine System*, 1974, Thieme, Stuttgart.
 Fujita T., *Arch. Histol. Jap.*, 1977, suppl. 40, 1.
 Motta P., Andrews P. M., Porter K. R., *Microanatomy of Cell and Tissue Surface*, 1977, Lea & Febiger, Philadelphia.
 Pearse A. G. E., *J. Histochem. Cytochem.*, 1969, 17, 303.
 Solcia E. et al., *Riv. Istochim. Norm. Patol.*, 1974, 18, 63.
 Testut L., Latarjet A., *Trattato di anatomia umana*, 1964, UTET, Torino.
 Testut L., Jacob O., *Trattato di anatomia topografica*, 1967, UTET, Torino.
 Zaccheo D., Cattaneo L., Grossi C. E., *Anatomia microscopica degli organi dell'uomo*, 1977, UTET, Torino.

TINDARO RENDA

FISIOLOGIA

SOMMARIO

PROCESSI DIGESTIVI NEL DUODENO	col. 2155
PROCESSI DIGESTIVI NELL'INTESTINO TENUE MESENTERIALE	col. 2156
Generalità (col. 2156). - Attività secretoria (col. 2157). - Motilità (col. 2158): Metodi di studio. - Attività motoria e sua regolazione. - Movimenti intestinali. - Riflessi dell'intestino tenue.	
PROCESSI DIGESTIVI NELL'INTESTINO CRASSO	col. 2164
Generalità (col. 2164). - Motilità (col. 2165): Contrazioni segmentarie non propulsive. - Contrazioni propulsive di trasporto. - Regolazione dell'attività motoria. - Microflora del colon. Putrefazione e fermentazione (col. 2167).	
ASSORBIMENTO NELL'INTESTINO TENUE	col. 2169
Assorbimento dei glicidi (col. 2169): Assorbimento del glicoso e del galattoso. - Assorbimento del fruttosio. - Localizzazione dell'assorbimento glicidico. - Assorbimento dei protidi (col. 2171): Assorbimento degli aminoacidi. - Assorbimento di proteine integre. - Assorbimento di proteine endogene. - Localizzazione dell'assorbimento proteico. - Assorbimento dei lipidi (col. 2174): Localizzazione dell'assorbimento lipidico. - Assorbimento del colesterolo (col. 2175). - Assorbimento degli ioni e dell'acqua (col. 2175): Assorbimento del sodio ione. - Assorbimento del cloro ione. - Assorbimento dell'acqua. - Assorbimento del potassio ione. - Assorbimento del calcio ione. - Assorbimento del ferro ione. - Assorbimento delle vitamine (col. 2180): Vit. A. - Vit. B ₁ . - Vit. B ₂ . - Vit. B ₁₂ . - Ac. folico.	
ASSORBIMENTO NELL'INTESTINO CRASSO	col. 2181

PROCESSI DIGESTIVI NEL DUODENO

La fisiologia del duodeno si differenzia, per alcuni aspetti, da quella del restante i. tenue. Come è stato accennato

sopra, la parete della prima parte del duodeno manca dello strato circolare di fibre muscolari. I villi, invece, incominciano a livello della giunzione piloroduodenale e hanno forma fogliare. Nel duodeno vengono versati il secreto pancreatico (v. PANCREAS) e la bile (v. BILE, II, 2223; FEGATO E VIE BILIARI, VI, 1066), ai quali si deve in misura preponderante la digestione delle sostanze formanti il chimo proveniente dallo stomaco. Inoltre, il secreto delle ghiandole di Brunner, presenti nella mucosa duodenale, è costituito principalmente di mucina alcalina e contribuisce a proteggere la parete dall'acidità del chimo e dagli enzimi proteolitici.

Al duodeno il chimo giunge a piccoli fiotti per la periodica apertura dello sfintere pilorico ca. ogni 20 sec; sicché in 1 h più di 1/3 del contenuto gastrico vi è stato trasferito. L'arrivo di molecole lipidiche provoca inibizione della motilità dello stomaco (anche se denervato), che viene attribuita alla secrezione di *enterogastrone* da parte della mucosa duodenale. È stato descritto un riflesso *enterogastrico*, anch'esso inibitorio, scatenato dall'introduzione di soluzioni a pH < 3,5 nel duodeno. Lo stesso stimolo acido sarebbe in grado di provocare la secrezione di *villichinina*, un ormone in grado di accelerare i movimenti dei villi intestinali. Il duodeno partecipa alla produzione di altri ormoni quali la *gastrina*, la *prosecretina*, la *colecistokininpancreozimina*, l'*enterocrinina*. Per tutti questi ormoni si rinvia alla voce GASTROINTESTINALI ORMONI.

La massima parte dell'assorbimento dei glicidi avviene nel duodeno (v. sotto: *assorbimento intestinale*): l'asportazione chirurgica di questo tratto e della prima porzione del digiuno è stata recentemente proposta in casi di diabete mellito (v.) non altrimenti dominabile. A livello duodenale ha origine il ritmo elettrico basale che avvia i potenziali di azione associati alla contrazione (v. sotto).

PROCESSI DIGESTIVI NELL'INTESTINO TENUE MESENTERIALE

Generalità

Le funzioni principali dell'i. mesenteriale sono il completamento della digestione (v.) degli alimenti ingeriti e l'assorbimento dei prodotti di scissione, dell'acqua e di elettroliti. Le due funzioni sono intimamente legate e vi partecipano non soltanto l'attività secretoria e quella motoria dell'i. stesso ma, in misura determinante, anche il pancreas esocrino e, in parte, la funzione biliare. Processi digestivi e meccanismi di assorbimento sono per buona parte strettamente connessi: è infatti dimostrato che l'*idrolisi intraluminal* (cioè la scissione degli alimenti complessi per azione di enzimi secreti dalle ghiandole salivari, dallo stomaco, dal pancreas e dall'i. stesso nel lume del tubo digerente) è solo la parte iniziale della digestione, che quasi mai giunge fino ai prodotti terminali. Essa si limita a fornire agli enterociti il materiale che dovrà essere ulteriormente elaborato per portare a termine la digestione e per immettere i prodotti finali dell'idrolisi (monosi e aminoacidi) nel circolo portale e monogliceridi e acidi grassi nei vasi linfatici. Esistono, infatti, altre due tappe: l'*idrolisi perimembranosa*, che si svolge a livello dell'orlo a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale, e l'*idrolisi intracellulare*, che si svolge dopo il passaggio attraverso la membrana degli stessi enterociti, quindi ad assorbimento già iniziato. La contrazione delle tonache muscolari lisce della parete determina il progredire del chimo verso il cieco per la successiva eliminazione dei residui indigeriti.

Le due funzioni primarie necessitano di una grande area di contatto fra chimo e mucosa. Non è facile determinarla con esattezza poiché la lunghezza e il calibro dell'i. tenue mesenteriale variano notevolmente a seconda del tono della muscolatura intrinseca e della tensione esercitata sulle due estremità, prossimale e distale, dell'organo (l'indagine radiologica *in vivo* depone per una lunghezza intorno ai 3 m). Un insieme di considerazioni porta a ritenere che l'area della superficie attiva possa andare da 20 a 40 m² (alcuni AA. propongono valori di molto superiori, che appaiono poco verosimili). Si calcola, infatti, che la presenza delle pieghe circolari di Kerkring (valvole conniventi, v. sopra: *anatomia; intestino tenue mesenteriale*) triplichi l'area di base; i villi la incrementano di ca. 10 volte e i microvilli, formanti l'orletto striato della microscopia ottica, di altre 20 volte, con un aumento complessivo intorno a 600 volte. Contatto e rimescolamento del contenuto sono ulteriormente agevolati dai movimenti dei villi dovuti a contrazione e rilasciamento delle cellule muscolari lisce disposte nell'asse centrale secondo la lunghezza (questo meccanismo, inoltre, causa la spremitura dei vasi venosi e chiliferi del villo, spingendo il liquido nelle rispettive reti della sottomucosa). La circolazione sanguigna della rete capillare del villo può essere cortocircuitata mediante anastomosi arterovenose che si aprono durante i periodi di riposo dell'i. Un sottile e discontinuo strato di glicoproteine, il glicocalice, riveste l'apice dei microvilli rivolto verso il lume intestinale.

Attività secretoria

La secrezione del *succo enterico* compare pochi minuti dopo l'inizio del pasto e dura parecchie h. Essa è costituita prevalentemente da mucina lievemente alcalina, sostanza protettiva contro il chimo acido, prodotta dalle ghiandole di Brunner (e dalle cellule a calice frammiste alle cilindriche del rivestimento epiteliale del villo), e viene attuata con meccanismo nervoso (stimolo sul vago a livello toracico) e umorale (la risposta secretoria al pasto si osserva anche nella mucosa duodenale trapiantata). La *secretina* è attiva anche sulla mucosa duodenale.

La secrezione delle ghiandole criptiche di Galeazzi-Lieberkühn avviene probabilmente per un meccanismo colinergico, ad opera di neuroni intramurali che attivano le cellule dell'epitelio cilindrico tappezzanti le ghiandole stesse in risposta a stimoli meccanici o chimici provocati dal chimo. Questa parte del secreto contiene due enzimi: l'*amilasi intestinale* e l'*enterochinasi*; la prima viene versata nel lume intestinale in forma attiva; la seconda trasforma il proenzima tripsinogeno (secreto inattivo del pancreas) in *tripsina*. Quest'ultima è capace successivamente di svolgere la stessa azione attivatrice e di trasformare il chimotripsinogeno in chimotripsina e il precursore della carbossipeptidasi nel corrispondente enzima attivo. Gruppi poco numerosi di cellule descritte da Paneth, contenenti nel terzo superiore granuli secretori eosinofili (probabilmente un enzima metalloproteico, stante la ricchezza in Zn), si trovano nel fondo delle cripte e versano il loro secreto all'arrivo del chimo nell'i.

Appare ormai accertato che le varie altre minori azioni enzimatiche attribuite al secreto delle ghiandole enteriche spetta essenzialmente a fermenti endocellulari liberati da cellule epiteliali della mucosa che continuamente e velocemente si rinnovano e desquamano nel lume (fig. 30).

Attività endocrina presentano le cellule S (*small granule*) della mucosa duodenodigiunale, che producono la *secretina*, le cellule enterocromaffini o argentaffini, che producono l'*enteramina* o 5-idrossitriptamina, le cellule K, che producono un polipeptide inibitore della secrezione gastrica acida (v. schema di fig. 29).

Per una trattazione dettagliata dell'attività endocrina dell'i., v. GASTROINTESTINALI ORMONI (VI, 2239); v. anche: *cellule endocrine intestinali* coll. 2149-2155.

Motilità

La *motilità dell'i. tenue mesenteriale* ha le seguenti funzioni: far procedere il chimo dallo stomaco al cieco in modo ordinato; promuovere il mescolamento del chimo con i vari succhi digestivi per un'adeguata assimilazione; facilitare la prevenzione di un'eccessiva moltiplicazione microbica.

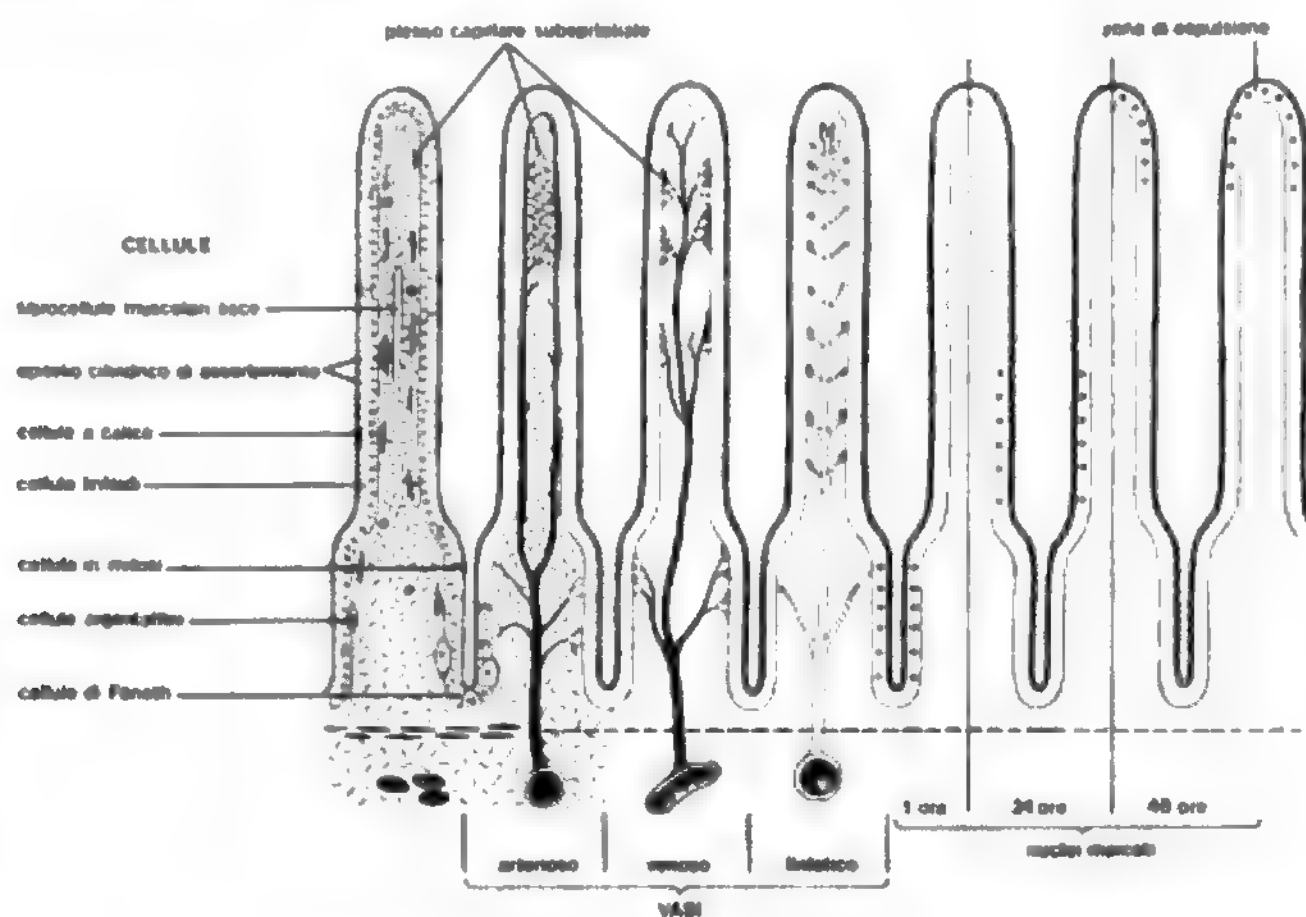


Fig. 30. Villi intestinali. Nella metà sinistra della figura sono mostrati gli elementi cellulari costituenti il rivestimento e la struttura vascolare assile. Nella metà destra è schematizzato il meccanismo di rinnovo dell'epitelio dal fondo delle cripte all'apice del villo. (Da Passmore e Robson, ridisegnata).

Metodi di studio

Sono in gran parte comuni alle tecniche di indagine della motilità del crasso. Si possono ripartire in due grandi gruppi: il primo comprende varie tecniche cruenti a mezzo delle quali la cavità addominale viene aperta e il tubo digerente osservato o ripreso cinematograficamente *in situ* nelle condizioni sperimentali desiderate; oppure, segmenti di i. sono isolati e trapiantati, ad es. con la tecnica di Thiry-Vella, in modo da poterne studiare pressione intraluminale e transito del contenuto (fig. 31); o anche strisce di parete intestinale sono sospese in soluzione di Ringer ossigenata si da registrarne i movimenti spontanei ■ provocati e i relativi caratteri. Con particolari artifici, è anche possibile registrare i fenomeni elettrici, termici e chimici connessi con l'attività delle cellule muscolari lisce degli strati longitudinale e circolare.

Il secondo gruppo comprende i metodi inecruenti che consentono la misura della pressione, entro porzioni dell'i. intatto, mediante tubicini flessibili connessi a elettromanometri o, più modernamente, mediante manometri miniaturizzati teletrasmettenti che vengono deglutiti dal soggetto e il cui spostamento può essere controllato dallo sperimentatore e seguito radiologicamente o con tecniche elettroniche. Un metodo classico, che può dare risultati ingannevoli se non controllato con altre tecniche, è quello consistente nel far deglutire un palloncino di gomma morbida riempito con acqua e collegato, a mezzo di un sottile tubo, a un manometro registratore. La maggior fonte di informazione è rappresentata, però, dall'indagine radiologica con mezzi di contrasto, specialmente se associata alla registrazione cinematografica con amplificatori di brillantezza o con adeguate telecamere e videoregistratori.

Attività motoria e sua regolazione

Peculiare di questa attività motoria è il fatto che essa è proprietà inerente alle cellule muscolari lisce (v. MUSCULO) le quali, oltre alle caratteristiche contrattili comuni, posseggono quella di generare un ritmo elettrico intrinseco basale che coordina l'andamento della contrazione, sì che vi è progressione del bolo dalla regione gastroduodenale al cieco. In altri termini, la contrazione (che normalmente è lenta e debole) si può sviluppare su un lungo segmento intestinale quale risultato del funzionamento coordinato di un complesso sistema cellulare. I nervi intrinseci del tenue ■ quelli estrinseci, attraverso i loro mediatori neurochimici, hanno funzione regolatrice sull'andamento della motilità intrinseca del sistema di cellule muscolari lisce. Analogamente altre sostanze, inclusi

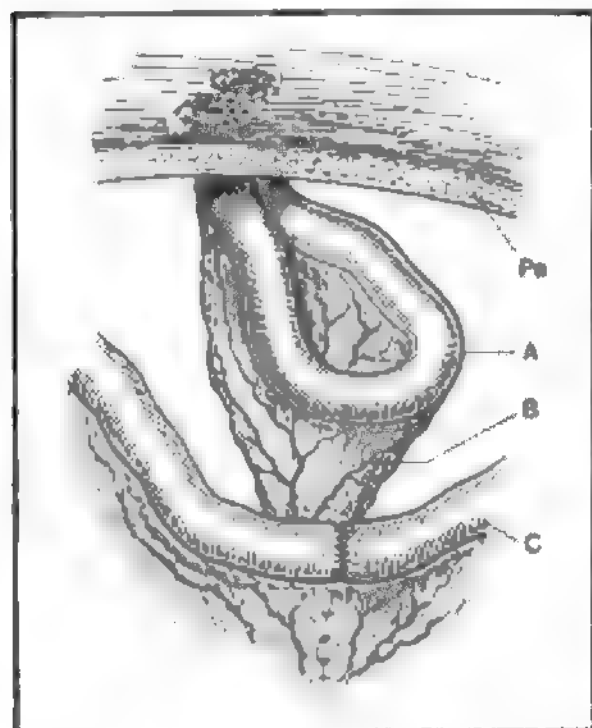


Fig. 31. Fistola di Thiry-Vella. Pa) Parete addominale; A) ansa isolata dal resto dell'i. e abboccata alla parete addominale; B) mesenterio dell'ansa isolata; C) tubo intestinale di cui è stata ristabilita la continuità.

gli enterormoni (secretina, gastrina, colecistochinina, pancreozimina e glucagone), possono influenzare farmacologicamente la motilità e possono avere un ruolo fisiologico.

L'attività elettrica delle fibrocellule lisce dell'i. tenue mesenteriale è in rapporto, verosimilmente, con la presenza di zone di fusione della membrana sarcoplasmatica di unità contigue, le quali pertanto sono connesse da ponti capaci di trasmettere l'impulso simultaneamente a un gruppo di cellule che funzionano come un sincizio (*nexus*). Questa struttura si trova solo nello strato circolare.

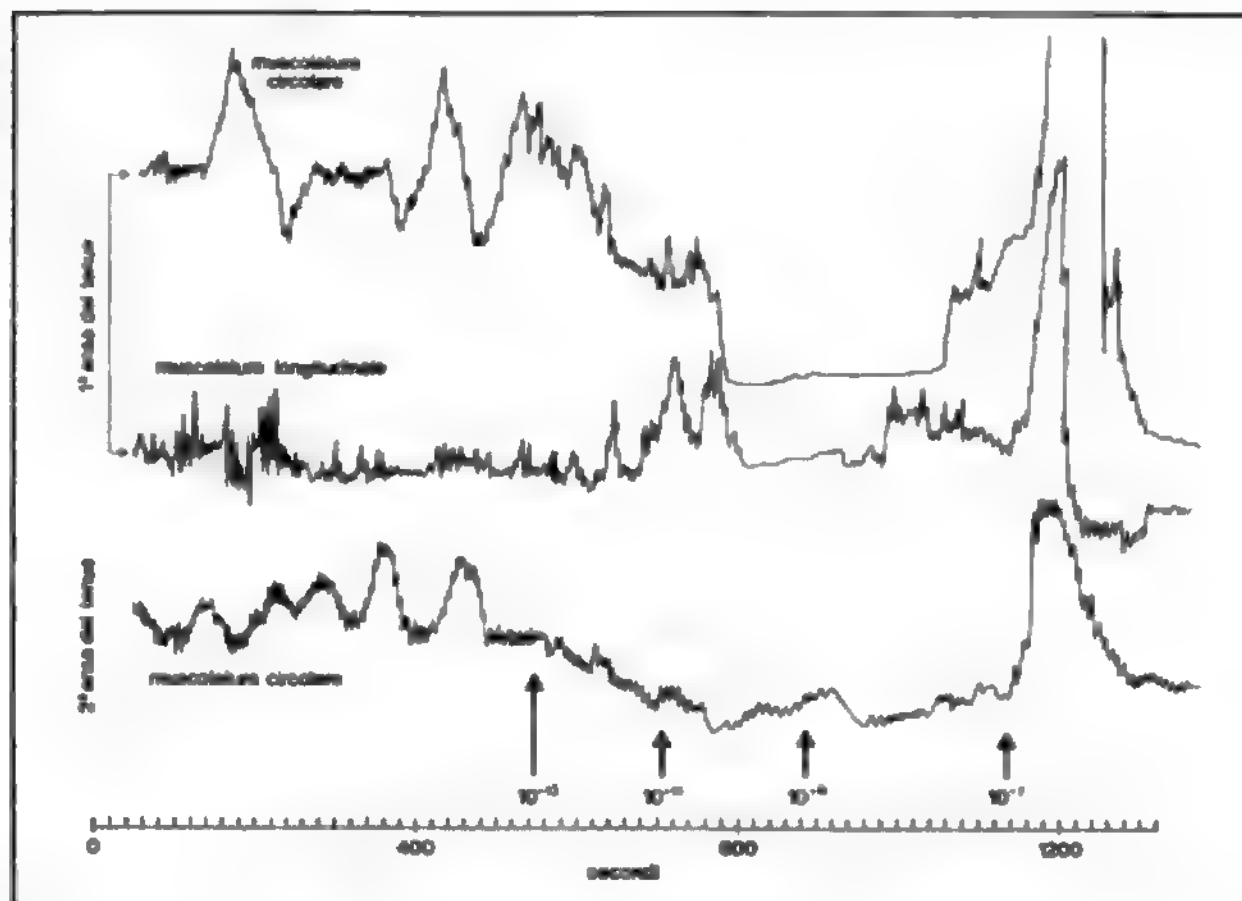
L'attività elettrica è di due tipi: l'onda lenta e il potenziale a punta. Le onde lente rappresentano le oscillazioni ritmiche intrinseche dei potenziali di membrana delle cellule dello strato longitudinale e sono considerate il ritmo elettrico basale. Esse non avviano direttamente la contrazione, ma determinano la frequenza delle contrazioni delle cellule lisce e anche la distribuzione e il ritmo, stabilendo l'andamento lungo tutto il tenue prossimale, coordinando anche la frequenza dei potenziali di azione nei muscoli circolari. Le cellule lisce isolate dello strato circolare non mostrano onde lente spontanee, ma questa attività compare quando esse sono a contatto con quelle dello strato longitudinale. La frequenza intrinseca di queste ultime è più elevata nel duodeno (ca. 12 al min) e decresce progressivamente a 8/min nell'ileo terminale. La cadenza è intrinseca a questo tipo di cellula ed è poco influenzata dai mediatori chimici e dagli ormoni enterici. Le onde lente diffondono dal duodeno a una velocità di 5 cm/sec, la quale decresce progressivamente nelle porzioni distali, indipendentemente da qualsiasi altra influenza.

Le cellule lisce degli strati longitudinali hanno, quindi, la funzione di fornire un segnapassi coordinatore dell'attività muscolare del tenue: questo ritmo basale dà inizio all'oscillazione delle cellule lisce degli strati circolari che, a sua volta, dà origine al potenziale di azione associato alla contrazione (*potenziale a punta*). Per spiegare il comportamento di queste cellule muscolari è stata invocata la teoria degli oscillatori a rilasciamento collegati in serie: come in questo tipo di circuito elettronico, le unità cellulari oscillanti si influenzano scambievolmente: il ritmo delle onde lente dell'oscillatore più distale è reso più elevato dalla maggiore frequenza intrinseca di scarica dell'unità più prossimale: quando le due frequenze sono uguali vi è sincronismo degli oscillatori, anche se l'inizio del ciclo avviene a intervalli tanto maggiori quanto maggiore è la distanza del segmento interessato dal duodeno.

L'attività intrinseca della muscolatura intestinale è influenzata dal sistema nervoso vegetativo. I vaghi danno origine alle fibre motrici pregangliari parasimpatiche dirette ai plessi nervosi intrinseci; essi portano anche fibre sensoriali ■ simpatiche. Un neurone parasimpatico vagale probabilmente innerva molte migliaia di neuroni distali. I nervi splanchnici conducono fibre dei motoneuroni simpatici ai gangli simpatici, che a loro volta provvedono ai neuroni della parete intestinale, influenzando i nervi intrinseci e i plessi, come pure le cellule muscolari lisce. I vari plessi della parete, inclusi il mioenterico ■ il sottomucoso, infine, provvedono diffusamente a tutte le cellule.

In rapporto alla natura chimica del mediatore liberato, si distinguono tre tipi di fibre nervose: le colinergiche dei motoneuroni parasimpatici; le adrenergiche, che comprendono recettori di tipo α e β ; le fibre inibitrici non adrenergiche, identificate primariamente nel tenue. I neuroni colinergici parasimpatici incrementano la frequenza di scarica delle fibre colinergiche gangliari intrinseche. L'acetilcolina liberata alle loro terminazioni agisce

Fig. 32. Azione difasica dell'acetilcolina (iniettata endoarteria) sulla muscolatura dell'i. tenue di cane. La sostanza ha un'azione eccitomotrice alla concentrazione di 10^{-7} , inibitrice a quella di 10^{-11} . (Da Peruzzi, ridisegnata).



sui siti recettori delle cellule lisce facilitando la contrazione o inibendola, in rapporto alla concentrazione (fig. 32). I nervi adrenergici simpatici sono primariamente inibitori, agendo sui recettori α -adrenergici nel plesso mioenterico, presumibilmente attraverso una diminuita liberazione di acetilcolina. La noradrenalina liberata dai nervi adrenergici diffonde pure alle cellule lisce dove può avere effetto inibitorio.

Nella parete del tenue sono anche presenti nervi inibitori non adrenergici che si ritiene liberino ATP.

La motilità del tenue è influenzata anche da altri *mediatori chimici e ormonali*. Le cellule enterocromaffini contengono serotonina (5-idrossitriptamina) che viene versata nel lume intestinale e può avere una parte fisiologica nella peristalsi. Si ritiene che la quantità liberata sia direttamente proporzionale alla pressione intraluminale. Essa verosimilmente sensibilizza i tensocettori della mucosa la cui soglia si abbassa. La 5-HT può avere anche un transitorio effetto stimolante sulle cellule gangliari e può sensibilizzare il muscolo all'azione dell'acetilcolina. La gastrina e la colecistokinipancroezimina aumentano la motilità del tenue, mentre la secretina la inibisce. Il glucagone a dosi farmacologiche è un inibitore molto efficace della motilità intestinale di riposo o indotta. Questo effetto appare indipendente da quello sulla glicemia. La prostaglandina E stimola la peristalsi.

Movimenti intestinali

Il tipo più comune di attività motoria nel tenue è la *contrazione segmentaria*. Questa interessa un breve segmento di 1-2 cm che si contrae per 2-12 sec e rappresenta la risposta contrattile del muscolo alle onde lente del ritmo elettrico basale. Nella parte prossimale del tenue dell'uomo i movimenti di segmentazione si ripetono con una cadenza media di 7-12 al min, pressoché ritmica, e hanno il carattere di contrazione sequenziale. L'alternarsi di anelli di contrazione e zone di rilasciamento secondo un modulo periodico è stato anche definito *movimento pendolare* (fig. 33). I movimenti di segmentazione sono rari a digiuno e si osservano, con i caratteri descritti, dopo il pasto. L'andamento sequenziale è normalmente sufficiente alla progressione aborale del chimo, sì che vere *contrazioni peristaltiche* sono eccezionali; quando avven-

gono, consistono in una forte onda della muscolatura circolare originata nella porzione prossimale del tenue e che procede rapidamente verso il colon. Contrazioni retrograde in senso orale si osservano solo in condizioni anormali quali ostruzione intestinale e malattie infiammatorie del tenue.

Fondandosi sui risultati della registrazione della pressione endoluminale, l'attività motoria dell'ileo è stata classificata a seconda della configurazione dell'onda e distinta empiricamente in 3 tipi: il primo è costituito da onde monofasiche semplici di piccola ampiezza, pressione da 5 a 15 cm H₂O e durata da 5 a 20 sec, le quali corrispondono alla contrazione segmentaria; nel secondo tipo, la pressione può giungere a 50 cm H₂O e la durata a 60 sec; il terzo è costituito da onde più complesse per la contemporanea variazione da 10 a 40 cm H₂O della pressione basale e per la durata da pochi sec ad alcuni min. Onde dei primi due tipi possono sovrapporsi a queste ultime.

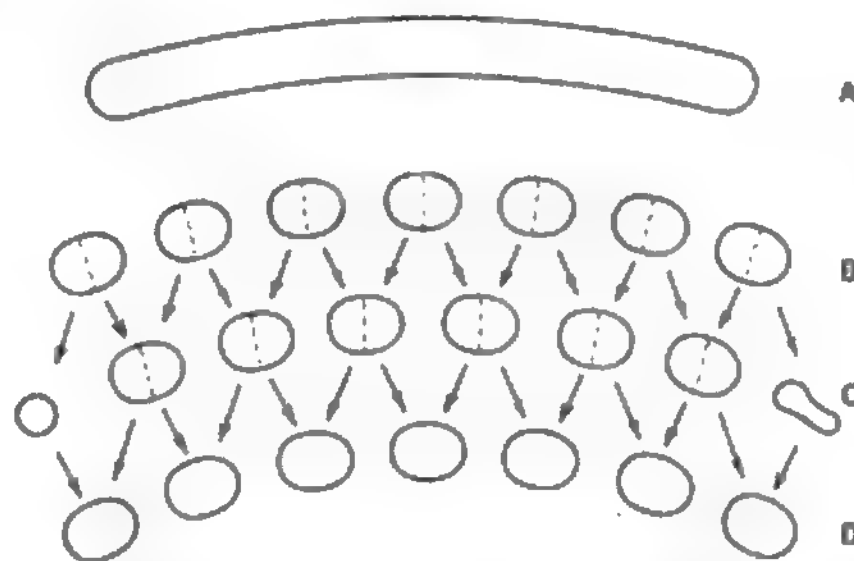


Fig. 33. Schema rappresentante l'effetto dei movimenti pendolari dell'i. tenue sul contenuto intestinale. A) Contenuto intestinale nell'ansa a riposo; B) suddivisione del contenuto in una serie di segmenti, che a loro volta si suddividono in due porzioni, ciascuna delle quali si unisce in C) con quella del segmento vicino a ricostruire altri segmenti; D) il processo si ripete. (Da Cannon, ridisegnata).

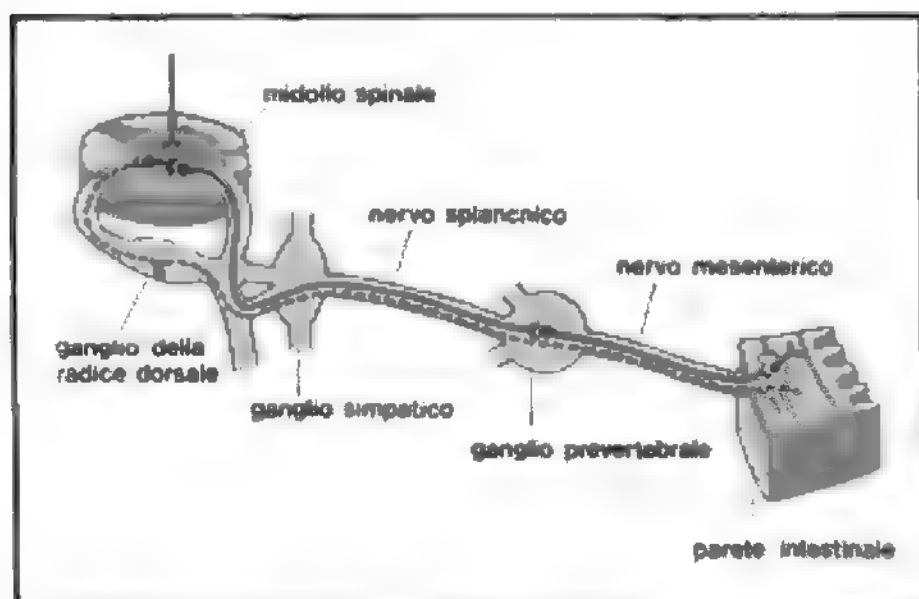


Fig. 34. Riflesso inibitore intestino-intestinale. La branca afferente di questo riflesso speciale ha origine da recettori situati sulla tonaca muscolare esterna dell'i.; essi vengono stimolati dalla modica distensione delle sue pareti. Le fibre centripete (tratteggiate) che decorrono nei nervi mesenterici hanno il corpo cellulare in un ganglio radicolare. La branca efferente è rappresentata da neuroni pregangliari ortosimpatici, situati nelle corna laterali del midollo spinale. Le fibre centrifughe decorrono nel nervo splanchnico e formano sinapsi colinergiche in un ganglio simpatico prevertebrale. Di qui partono fibre ortosimpatiche postgangliari che formano sinapsi adrenergiche, inibitrici, con i neuroni intramurali colinergici eccitatori. In tale modo viene inibita l'azione eccitatrice di queste cellule nervose, che hanno il carattere di neuroni parasimpatici postgangliari. L'inibizione riflessa si manifesta, dunque, con un'inibizione di neuroni intramurali, a carattere eccitatore. (Da Furness e Costa, ridisegnata).

Il tenue mostra un'attività più continua di ogni altra parte del tratto gastroenterico, che interessa ca. il 60% del tempo, con predominanza delle onde del primo tipo. Come si è accennato, la motilità dell'ileo provoca contemporaneamente il mescolamento del chimo (facilitando l'azione degli enzimi e l'assorbimento) e la sua progressione in direzione aborale. Quest'ultima è agevolata anche dal fatto che l'attività intrinseca s'inizia prima ed ha frequenza più elevata nei tratti prossimali.

Riflessi dell'intestino tenue

Si ha inibizione del tono e della motilità ileale quando è stimolato il peritoneo e vi è una distensione anormale del tenue, purché i nervi simpatici estrinseci e il midollo inferiormente a Dv1 siano intatti. Questo riflesso inibitore intestino-intestinale si svolge attraverso le vie simpatiche toracolombari, che sono percorse da fibre motorie e sensorie; il centro del riflesso nel midollo va da Dvii a Lvi (fig. 34). Quanto più è lungo il segmento di i. disteso, tanto minore è l'aumento di pressione intraluminale necessario per inibirne la motilità. Ripetuti episodi di distensione facilitano questo riflesso, mentre l'anestesia spinale lo interrompe. Clinicamente, quando vi è distensione di un breve segmento a causa di ostruzione meccanica o di ileo paralitico, la motilità e il tono dei tratti adiacenti vengono diminuiti: di conseguenza anch'essi si distendono e causano lo stesso fenomeno nelle regioni contigue. La distensione si propaga e il riflesso viene mantenuto in un circolo vizioso. Qualche A. è anzi d'avviso che il fenomeno che definiamo ileo paralitico sia in realtà la manifestazione diffusa di questo riflesso. Se lo stimolo è rimosso, ad es. mediante l'introduzione di un sondino che rende possibile una decompressione intraluminale, di regola cessa il riflesso stesso. Non sembra che questo sia influenzato dal vago.

Il riflesso gastroileale è una risposta all'introduzione

di cibo nello stomaco e si manifesta come una rapida e protratta risposta motoria dell'ileo. È indipendente dall'innervazione estrinseca (persiste dopo vagotomia) e può rappresentare, almeno in parte, un effetto fisiologico della gastrina su questa funzione dell'i. Ad esso si associa l'apertura dello sfintere ileocecale che ha anche funzione valvolare, impedendo normalmente il passaggio refluo dei residui alimentari: tale apertura sembra governata da impulsi trasmessi attraverso fibre del sistema nervoso autonomo.

I centri nervosi superiori, particolarmente l'ipotalamo — a causa delle sue connessioni con il talamo e quindi con la corteccia — possono influenzare il tono del sistema nervoso vegetativo e quindi esaltare o inibire la motilità intestinale accelerando o ritardando il transito del chimo.

PROCESSI DIGESTIVI NELL'INTESTINO CRASSO

Generalità

L'i. crasso svolge diverse importanti funzioni:

a) contenimento temporaneo dei residui alimentari indigeriti e loro ripetuto rimescolamento con espulsione periodica;

b) parziale elaborazione dei residui stessi, ad opera principalmente della flora microbica (v. sotto: *microflora del colon*); i residui non assorbiti entrano a far parte delle feci (v.);

c) escrezione di sostanze derivanti dal metabolismo intermedio, di natura organica e inorganica (composti azotati, sali minerali [di calcio, di magnesio, di potassio, etc.]). Escrezione di farmaci e sostanze diverse iniettati nell'organismo;

d) riassorbimento di acqua e di elettroliti attraverso la sua mucosa, contribuendo così all'equilibrio idrominerale dell'organismo: dei 1000 ml di H_2O che giungono mediamente nelle 24 h al crasso, ca. 850 sono assorbiti e tornano in circolo.

L'assorbimento medio del Na^+ è 0,28 mEq/min e del cloruro 0,39 mEq/min, mentre K^+ e HCO_3^- sono escreti nel lume rispettivamente nella misura di 0,031 mEq/min e 0,18 mEq/min. Gli acidi biliari, in particolare il desossicolico e il chenodesossicolico, promuovono il trasporto di acqua e di elettroliti attraverso la parete del colon.

Il passaggio di acqua e di elettroliti avviene nel cieco, colon ascendente e prima metà del trasverso (ma contrazioni segmentarie possono aversi anche nel sigma). Quest'ultimo tratto del tubo digerente presenta due tipi fondamentali di attività motoria, che si manifestano in modo intermittente, e comprendono contrazioni segmentarie non propulsive, le quali rimescolano ma soprattutto «spremono» il contenuto, e contrazioni propulsive che lo spingono entro il retto. L'irrorazione sanguigna, modica in condizioni di riposo, aumenta durante le fasi attive, come appare anche dall'arrossamento della mucosa. Essa va da 0,3 a 0,8 ml/min per g di tessuto nell'uomo sveglio e risponde alle necessità dell'organo anche quando la pressione arteriosa presenta forti variazioni. In questo meccanismo regolatore intervengono impulsi colinergici e adrenergici di natura autonoma, probabilmente modificazioni chimiche-locali e forse proprietà della muscolatura liscia arteriolare. I vasi dell'i. crasso sono particolarmente sensibili a *noxae* generali (emorragie per lesioni o malattie di altri organi o sistemi). La funzione complessiva dell'organo è capace di notevoli adattamenti in rapporto alle caratteristiche dell'alimentazione e alle esigenze di lavoro e sociali del singolo individuo. Il governo di essa da parte del sistema nervoso avviene con modalità complesse ad ogni livello, fino a quello corticale cerebrale (v. sotto).

L'i. crasso, tramite la secrezione delle cellule a calice dell'epitelio mucoso, facilita il transito delle feci, lubrificandole. È stata descritta nella scimmia la presenza di granuli secretori e la produzione di immunoglobuline da parte di cellule epiteliali specializzate della parete.

Motilità

È difficile classificare e descrivere con esattezza i movimenti del colon. L'uso di un palloncino pieno d'acqua per registrazioni chimografiche e di cateteri aperti per misure di pressione hanno portato a distinguere quattro tipi di onde di contrazione riconoscibili in termini di altezza, durata e frequenza (v. sopra: *intestino tenue mesenteriale, motilità*). Proprie del crasso sono le onde di tipo IV, semplici, ampie, con pressione intorno ai 15 cm H₂O e durata 1 ÷ 2 min, le quali corrisponderebbero alla peristalsi evacuativa.

Questi dati non danno un quadro completo della motilità in quanto si possono avere movimenti che non provocano necessariamente variazioni della pressione intraluminale. Anche gli studi radiografici con pasto opaco hanno valore limitato a brevi periodi di tempo; informazioni si sono tratte anche dall'esame diretto del colon in soggetti coscienti con tratti di colon esposti attraverso aperture fistolose. L'insieme di queste osservazioni ha dimostrato che due distinti comportamenti motori esplicano funzioni completamente differenti: in una il contenuto non è fatto progredire ma mantenuto strettamente nel posto e spremuto in modo che acqua e soluti siano rimossi. L'altro tipo è propulsivo e spinge il contenuto verso il retto.

Contrazioni segmentarie non propulsive

In questo tipo di comportamento il crasso sviluppa elevate pressioni intraluminali grazie a una sequenza di contrazioni localizzate e quasi occlusive che isolano temporaneamente brevi segmenti dell'organo frammentando il tubo intestinale in una serie di piccoli compartimenti. Questo effetto è ottenuto mediante la contrazione simultanea di muscoli circolari e delle *teniae coli* disposte longitudinalmente ad angolo retto con i precedenti. Poiché segmenti adiacenti si contraggono alternativamente, un movimento di impastamento spreme il contenuto del colon avanti e indietro, sottraendo ad esso gran parte dell'acqua. La pressione intraluminale raggiunge gli 80 cm H₂O, l'acqua è rimossa e assorbita assieme ai sali dalla circostante ricca rete vascolare.

Questa tensione segmentale del colon si riflette nelle austrazioni identificabili radiograficamente anche nel sigma specialmente se il bario giunge dall'ileo (il clisma inibisce la segmentazione e promuove la peristalsi). Un'indebita protrazione o un'eccessiva frequenza di queste contrazioni portano a feci secche e dure e a stipsi (v. DEFECAZIONE, IV, 2022; STIPSI).

Contrazioni propulsive di trasporto

I movimenti muscolari occorrenti per il trasporto dal cieco al retto sono organizzati in un modello complesso, del tutto diverso dal precedente. Durante la propulsione il comportamento del colon destro differisce nettamente da quello del sinistro, pur essendo essi notevolmente coordinati a ciascun livello. Nel cieco avviene una sorta di sistole, seguita dall'accorciamento e restringimento del colon ascendente e da un'onda sequenziale di contrazione dei muscoli circolari, che procede distalmente producendo una contrazione ritmica progressiva a metà fra peristalsi e «mungitura». Ambedue i tipi di onda possono osservarsi anche nel colon trasverso, ma non

nel suo lato sinistro fino al retto; qui, in sua vece, c'è una contrazione simultanea parziale dei muscoli longitudinali e circolari, sicché il colon distale diviene un tubo aperto semirigido e in tensione statica attraverso il quale il contenuto del colon prossimale è espulso dai movimenti propulsivi del lato destro.

Questo processo complesso ma efficace avviene con una periodicità che varia ampiamente da persona a persona e occasionalmente nella stessa persona. La persistenza indebita del fenomeno propulsivo senza pausa per l'attività contrattile segmentaria si manifesterà, ovviamente, come diarrea acquosa. Così la natura delle feci eliminate (v. FECI) — liquide, molli, formate, dure o scibale — dipende dalla predominanza relativa per un certo tempo dell'attività contrattile propulsiva su quella essiccative. Intervalli più o meno lunghi di inattività del colon sono interposti fra l'uno e l'altro tipo di contrazione. Tuttavia, quando l'inattività della muscolatura persiste senza l'intervento dell'attività propulsiva, lo svuotamento del colon può essere differito per giorni o anche settimane, ma di regola il tempo di transito degli alimenti e dei loro residui dalla bocca al retto può variare dalle 3-4 h a 1-2 giorni; alcune sostanze, inoltre, sono evacuate più rapidamente di altre.

La deficiente comprensione dei diversi modelli motori associati alle due funzioni contrastanti del colon, essiccamento e propulsione, ha portato a confusione nella letteratura. Ricerche fondate esclusivamente sui dati di pressione intraluminale concludono per l'assenza di attività contrattile nel sigma durante la propulsione e anche in presenza di diarrea. L'assenza di contrazioni segmentarie ritmiche che producono aumento di pressione intraluminale è stata interpretata erroneamente come assenza di attività contrattile. Mentre la pressione nel colon destro è elevata durante la propulsione, deve essere bassa nel lato sinistro perché il tubo, pur essendo irrigidito, è aperto e non ci sono variazioni ritmiche dello stato contrattile: così il gradiente di pressione è favorevole al movimento del contenuto verso il retto.

L'osservazione di parti dell'i. crasso esposte attraverso la parete addominale in soggetti umani portatori di fistole a diversi livelli e la sigmoidoscopia con simultanea registrazione delle pressioni intraluminali hanno confermato la possibilità di un duplice modello motorio del colon sinistro e del sigma: contrazioni segmentarie con aumento di pressione intraluminale e rispettivamente irrigidimento con restringimento e pressione bassa senza onde durante la fase espulsiva. Il secondo tipo è caratteristico del *reflesso gastrocolico* provocato dal riempimento dello stomaco.

Regolazione dell'attività motoria

La muscolatura liscia parietale possiede di per sé, come si è detto, una certa motilità coordinata indipendente dall'innervazione: una striscia isolata di colon, priva anche della sua innervazione intrinseca, si contrae ritmicamente e reagisce a stimoli per molte ore. Se sono conservati i plessi, il lembo esciso è capace di una maggiore banda di attività, inclusi i movimenti propulsivi; la distensione provoca, infatti, movimenti coordinati caratterizzati da contrazione sopra lo stimolo e rilasciamento sotto.

Questa attività complessa di *regolazione intrinseca* implica che i due plessi (specialmente quello di Auerbach, che conterrebbe anche una sorta di sistema satellite di circuiti integrati) debbano possedere una struttura per la rilevazione degli stimoli e per l'elaborazione delle risposte, anche se finora non sono state descritte formazioni nervose specifiche, ma solo connessioni riccamente ramificate fra le cellule gangliari dei due plessi.

Esistono certamente meccanocettori nella parete del colon, la cui stimolazione dà origine a treni di impulsi afferenti nel vago e nel plesso lombosacrale. La parete del retto possiede una ricca innervazione afferente che consente ai centri non soltanto di avvertire una condizione di distensione dovuta all'aumento di pressione endocavitaria ma anche di discriminare se questo è provocato da una massa semisolida, come le feci, o da gas o anche da liquido. La precisione di questa discriminazione sensoriale consente un'eliminazione differenziata del contenuto e viene in parte perduta negli individui con malattie infiammatorie, specialmente colite ulcerosa.

Molte cellule dei plessi non contengono colinesterasi e quindi non dovrebbero appartenere al parasimpatico. Con studi elettrofisiologici Bülbring ha messo in evidenza un sistema inibitorio intrinseco nel plesso di Auerbach. Il neurotrasmettitore liberato dai neuroni inibitori intramurali è un nucleotide, probabilmente ATP. La noradrenalina e l'acetilcolina non soltanto agiscono in maniera reciproca sulla parete del colon, ma esercitano anche un mutuo antagonismo al riguardo della liberazione reciproca. La deplezione della noradrenalina mediante reserpina potenzia realmente la liberazione di noradrenalina in risposta allo stimolo del nervo. Restrizioni alimentari che comportano privazione di colina ostacolano l'effetto dell'acetilcolina dopo interventi addominali a seguito di un abbassamento della colina plasmatica. I sali biliari che giungono al colon stimolano probabilmente l'attività motoria, presumibilmente del tipo di trasporto, ed esercitano nell'uomo un effetto lassativo.

La *regolazione estrinseca* della motilità nel mammifero intatto è organizzata a diversi livelli: segmentale midollare, troncoencefalico e sopratentoriale, in modo tale che quelli più elevati predominano ciascuno sui sottostanti. Vi è accordo circa le funzioni eccitatorie dei neuroni parasimpatici e inibitorie dei simpatici (segmenti toracolombari).

Il poter acquisire l'abitudine di evacuare il colon a una determinata ora (alzandosi il mattino o dopo un pasto) depone per un apprendimento — almeno della attività propulsiva — e quindi per connessioni con i livelli integrativi più elevati del S.N.C. Il colon reagisce in modi diversi a situazioni che hanno un profondo significato emozionale per l'individuo: si è osservato che avvengono contrazioni ritmiche di tipo non propulsivo durante interviste imbarazzanti nelle quali il soggetto è teso e depresso o cerca di simulare. Un quadro di contrazioni propulsive si ha quando le situazioni sono interpretate, consciamente o inconsciamente, come frustranti e intollerabili, spesso con una componente di ostilità. Inibizione di ogni attività contrattile del colon si può avere quando il soggetto è annientato dalla situazione e profondamente depresso.

Microflora del colon. Putrefazione e fermentazione

La flora intestinale può rappresentare fino al 25% del peso secco delle feci. Negli erbivori, i batteri del rumine e dell'i. sono essenziali per la digestione poiché decompongono la cellulosa e la rendono idonea all'assorbimento, e possono, inoltre, sintetizzare aminoacidi essenziali per questi animali.

Nell'uomo l'importanza della flora microbica, che si trova essenzialmente nel colon, non è altrettanto determinante, pur svolgendo alcune azioni utili. In circostanze abituali la microflora del colon è relativamente stabile e la popolazione microbica è formata principalmente da organismi anaerobici e facoltativi.

Batteriodi, lattobacilli anaerobici e clostridi sono in numero preponderante, in rapporto di molte migliaia

a 1 con la popolazione di enterococchi e coliformi. Non si conosce il meccanismo di governo di questa flora ma verosimilmente la sua composizione dipende dai rapporti fra microbi ospiti, dieta e altri fattori ambientali. Molto ben adattati all'ambiente dell'intestino normale appaiono lattobacilli, streptococchi e altre specie non bene identificate qualificabili nel complesso come flora autoctona: quando predominano bacilli coliformi, enterococchi e clostridi, ciò dipende da un alterato equilibrio tra flora ospite e ambiente.

Una delle funzioni più interessanti della flora microbica normale è il rigetto e l'inibizione della crescita di patogeni quali le salmonelle e il vibrione colerico. Difatti, portatori che ospitano tali organismi nelle loro vesciche urinarie non li hanno nelle feci a causa degli *effetti antibiotici* della normale flora del colon, attribuibili ai prodotti del loro metabolismo, probabilmente acidi grassi a catena corta quali il butirrico, il propionico e l'acetico.

I microrganismi simbiotici nel colon effettuano un buon numero di importanti funzioni nella chimica dell'organismo: essi sintetizzano alcune vitamine del complesso B (biotina e ac. folico) e la Vit. K.

I batteri partecipano alla produzione di NH_3 nel processo di digestione proteica e idrolizzano l'urea escreta nell'i. fino a NH_3 ; questa, a sua volta, è assorbita nel sistema portale e utilizzata dal fegato. Quando la rimozione di questo composto dal sangue è deficiente a causa di alterazioni epatiche, la sua concentrazione può giungere a livelli tossici. La somministrazione orale di antibiotici (ad es. neomicina), inibendo una parte dell'attività putrefattiva batterica, può diminuire la produzione di questo gas e, conseguentemente, il suo accumulo, ma può restare senza effetto sulla produzione di H_2 . I microbi intestinali svolgono anche una parte nella regolazione del metabolismo steroideo. I sali biliari, sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo, sono secreti attraverso le vie biliari nel duodeno. Per la massima parte sono riassorbiti nell'ileo e riportati al fegato attraverso la circolazione portale, ma una frazione giunge al colon dove il metabolismo batterico li trasforma in acidi biliari fecali da eliminare per via rettale. Circa la metà dell'escrezione totale di steroidi è trattata in questo modo. Una notevole parte di altri composti è metabolizzata dai batteri del colon.

Durante la permanenza dei residui alimentari nell'i. crasso avvengono, sempre ad opera della microflora, vari altri *processi fermentativi e putrefattivi*. La decomposizione della lecitina può produrre colina e amine tossiche quale la neurina. Vari aminoacidi sono decarbossilati dando origine a diverse *ptomaine* (v.): la cadaverina, proveniente dalla lisina; l'agmatina dall'arginina; la tiramina dalla tirosina; la putrescina dall'ornitina; l'istamina dall'istidina. Molte di queste amine sono potenti sostanze vasomotorie. Il triptofano subisce una serie di reazioni che portano a indolo e metilindolo (scatolo), sostanze specialmente responsabili dell'odore fecale. La cisteina, attraverso tappe di degradazioni, forma mercaptani quali l'etil- e il metilmercaptano, come pure H_2S . Altri acidi, quali il lattico e il butirrico, si liberano per effetto dell'attività microbica.

Nei processi chimici ora ricordati si ha *produzione di vari gas*: CO_2 , CH_4 , H_2 , N_2 , oltre il ricordato ac. solfidrico. La quantità e la composizione della miscela gassosa eliminata per via rettale variano notevolmente in rapporto al tipo di alimenti ingeriti e alla flora predominante, sicché il volume espulso nelle 24 h può oscillare fra i 400 e i 1200 ml nel soggetto sano e può superare i 4 l se il 57% del fabbisogno calorico è rappresentato da

fave bollite. Normalmente, però, il gas che ristagna in tutto il tubo digerente non supera i 200 ml.

L' N_2 rappresenta mediamente oltre il 50% del volume della miscela, essendo il restante ripartito pressoché uniformemente (ma con variazioni talora assai rilevanti) fra CO_2 , H_2 e CH_4 . Il problema dei gas intestinali è più complesso di quanto possa apparire a un primo esame: infatti una parte è di origine microbica, una parte proviene dall'aria deglutita con il cibo e la saliva (anche nei non patologicamente aerofagici; v. AEROFAGIA) e il tutto subisce scambi con il sangue che irrorla la mucosa del colon: è dimostrato che la respirazione di O_2 al 100% per molte ore può modificare qualitativamente e quantitativamente il contenuto gassoso (v. IPEROSSIA). Si è visto, inoltre, che in molti soggetti sani il bilancio azotato calcolato in base al rapporto tra N_2 introdotto con gli alimenti e N_2 escreto nelle urine e nelle feci risulta positivo pur non essendovi alcun incremento ponderale: è perciò probabile che N_2 molecolare sia eliminato, sia pure in piccola parte, attraverso l'i. (e il polmone; v. RESPIRATORIO APPARATO). Per una trattazione approfondita, cfr. il lavoro di Levitt e Engel (1975) citato in bibliografia.

Una condizione particolare è rappresentata dall'assenza di microflora: animali allevati in ambiente privo di germi non sembrano dipendere in modo determinante dalla flora, ma mostrano una diminuita reattività dei muscoli lisci delle arterie mesenteriche, di altri letti vascolari e delle pareti del colon. Ciò si associa a una progressiva dilatazione del colon, specialmente del cieco, a deficienza nel tono e nella forza contrattile dei muscoli del colon e a insufficiente riassorbimento di acqua (quest'ultimo è stato messo in rapporto con la osservata diminuzione della gettata cardiaca e del metabolismo). Il ridotto riassorbimento può dipendere non solo dalla relativa debolezza delle contrazioni segmentarie ma anche dalla presenza nel lume di un inibitore dell'assorbimento e di macromolecole idrofile che sono normalmente degradate dalla flora. L'eccessiva liquidità delle feci si accompagna, ovviamente, a diarrea.

Bibliografia

- Bockus H. L., *Gastroenterology*, II, 1976, Saunders, Philadelphia, bibl.
 Furness J. B., Costa A., *Ergebn. Physiol.*, 1974, 69, 1.
 Go V. L. W., *Mayo Clin. Proc.*, 1973, 48, 613.
 Harper H. A., *Review of Physiological Chemistry*, 1969, 12 ed., Lange, Los Altos.
 Levitt M. D., Engel R. R., *Intestinal Gas*, in *Advances in Internal Medicine*, XX, 1975, Yearbook, Chicago.
 Moruzzi G., *Fisiologia della vita vegetativa*, 1978, UTET, Torino.

RED.

ASSORBIMENTO NELL'INTESTINO TENUE

Assorbimento dei glicidi

La gastroenterologia moderna tende ad unificare i termini di digestione e di assorbimento dei glicidi in un'unica denominazione di « digestione-assorbimento glicidico ». Tra i due processi si intrecciano, infatti, strette relazioni non solo in conseguenza della sede comune in cui tali processi si verificano, ma anche per la loro concomitanza temporale. Anche se, in questo paragrafo, verrà prevalentemente analizzato l'assorbimento glicidico, non si deve però dimenticare il concetto complessivo di « digestione-assorbimento glicidico ».

Come si vede dalla fig. 35, i prodotti finali, liberati dopo la progressiva azione idrolitica dell'amilasi e delle oligosaccaridasi intestinali, sono i monosaccaridi glicoso,

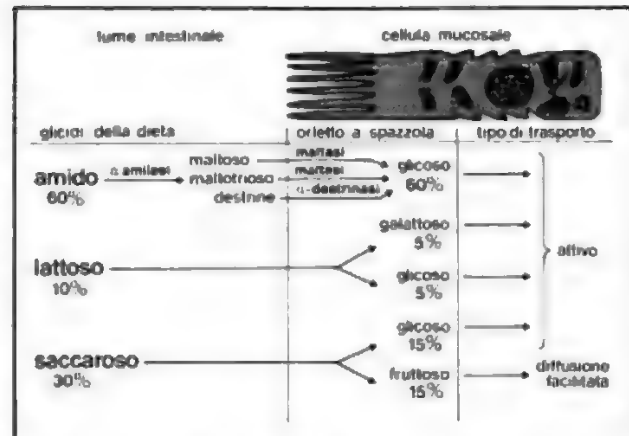


Fig. 35. Schema dei meccanismi di digestione ed assorbimento intestinale dei glicidi nell'uomo.

fruttosio e galattosio. È interessante osservare, inoltre, che il glucosio rappresenta l'80% dei monosaccaridi formati.

Le vedute attuali sui meccanismi d'assorbimento del glucosio, del galattosio e del fruttosio, nell'uomo, sono le seguenti.

Assorbimento del glucosio e del galattosio

Un meccanismo specifico permette l'entrata e il trasporto del glucosio attraverso la membrana lipoproteica della cellula mucosale intestinale. Questo meccanismo provoca il rapido accumulo del glucosio entro la cellula intestinale contro un gradiente di concentrazione ed è in grado di trasportare anche il galattosio in quanto questo zucchero differisce dal glucosio unicamente per la posizione dell'idrogeno e del gruppo ossidrilico del 4° atomo di carbonio della molecola glicidica. Esperimenti eseguiti utilizzando monosaccaridi con differenti strutture spaziali hanno messo in evidenza come il D-glucosio sia il substrato ideale per questo tipo di trasporto.

Il trasporto del glucosio, è stato dimostrato, necessita obbligatoriamente di energia, di ioni Na^+ (tale dipendenza pare certa nell'animale da esperimento, meno nell'uomo) ed è inoltre facilitato dagli ioni K^+ , in quanto stimolano il metabolismo intracellulare del glucosio. Questa e altre osservazioni hanno permesso di formulare l'ipotesi del-

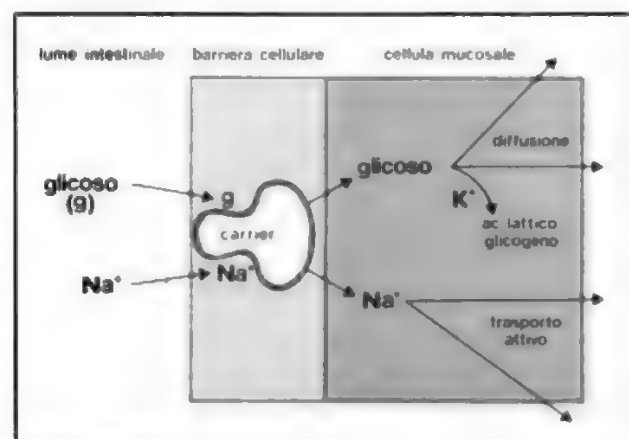


Fig. 36. Trasporto attivo del glucosio nella cellula mucosale intestinale.

l'esistenza di una macromolecola specifica (*carrier*) che si unirebbe al glicoso e allo ione Na^+ a livello dell'orletto a spazzola (fig. 36). È inoltre interessante osservare che la seconda barriera del trasporto, e cioè la membrana laterale e basale, non oppone alcuna resistenza al passaggio del glicoso e del galattoso nel sangue venoso.

Assorbimento del fruttosio

L'assorbimento del fruttosio è diverso da quello del glicoso e del galattoso. Infatti esso non si accumula nell'interno delle cellule mucosali contro gradiente di concentrazione e, almeno nell'uomo, viene trasportato più lentamente degli altri due esosi.

Tuttavia l'assorbimento del fruttosio non è neppure di tipo passivo, dato che presenta un limite.

Si ritiene, quindi, che il fruttosio utilizzi un processo di diffusione facilitata e di diffusione *carrier-mediata*, per altro non ancora del tutto chiarito.

Localizzazione dell'assorbimento glicidico

L'assorbimento dei glicidi avviene per la massima parte nel duodeno e nel digiuno e si completa nei primi 200 cm di i. a partire dall'arcata dentaria. È stato calcolato che il digiuno è in grado di assorbire ben 10 g di glicoso/h.

La capacità di assorbimento degli zuccheri, in ogni caso, diminuisce progressivamente man mano che ci si allontana dal bulbo duodenale.

Assorbimento dei protidi

La moderna gastroenterologia considera che al centro della digestione e assorbimento delle proteine stia la funzione della cellula colonnare, in cui si verifica l'idrolisi di più o meno grosse molecole polipeptidiche, e contemporaneamente il trasporto di piccole molecole (aminoacidi) da esse derivate. Gli stretti legami esistenti tra digestione e assorbimento delle proteine è tale che oggi si preferisce parlare, come per i glicidi, delle due funzioni in termini di « digestione-assorbimento ».

Dopo che la digestione delle proteine che compongono la dieta è avvenuta ad opera di enzimi intraluminali o di enzimi localizzati sull'orletto a spazzola o intracellularmente, si formano nelle parti più esterne della cellula mucosale degli aminoacidi che, a seconda della loro struttura, presentano un diverso tipo di trasporto.

Assorbimento degli aminoacidi

Qualunque sia il meccanismo di trasporto cellulare, sta di fatto che nel sangue portale (via preferenziale seguita dagli aminoacidi) si ritrovano esclusivamente aminoacidi liberi.

Mentre l'entrata nella cellula mucosale (e cioè il superamento della prima barriera della cellula mucosale) può avvenire sotto forma di aminoacidi o sotto forma di piccoli peptidi contenenti aminoacidi dicarbossilici o iminoacidi, l'uscita dalla cellula (che avviene come i monosaccaridi per diffusione) è esclusivamente sotto forma di aminoacidi.

In genere gli L-aminoacidi, che rappresentano la forma naturale presente nelle proteine della dieta, sono assorbiti più rapidamente dei corrispondenti isomeri (D-aminoacidi).

Vari fattori fisiologici possono influire sull'assorbimento intestinale degli aminoacidi nell'uomo. La presenza di glicoso nel lume intestinale, lo stato di tensione psichica riducono la velocità di assorbimento degli aminoacidi mentre una diminuzione della motilità intestinale la incrementa. L'alcol etilico a tassi elevati (19%) sembra bloccare temporaneamente la capacità della cellula colonnare e discriminare gli aminoacidi con trasporto più veloce da quelli con trasporto più lento, uguagliando così le loro diverse velocità di trasporto. Gli aminoacidi, come si è già accennato, non hanno un unico meccanismo che ne permette il passaggio all'interno della cellula colonnare: esso è differente a seconda della loro struttura.

I principali meccanismi del trasporto dei vari aminoacidi sono riassunti nella tab. I; inoltre è utile tener presenti i seguenti punti:

- la struttura minima necessaria per il trasporto attivo degli aminoacidi neutri comporta la presenza di un carbossile libero attaccato all'atomo di C in posizione α ;
- la velocità di trasporto è notevolmente esaltata se allo stesso atomo $\text{C}\alpha$ sono uniti un gruppo NH_2 libero e una catena alifatica;
- nell'uomo la velocità di trasporto intestinale per gli aminoacidi neutri è così ordinata: metionina > isoleucina > leucina > valina > fenilalanina > triptofano > treonina;
- il trasporto degli aminoacidi basici può compiersi anche in assenza di ioni Na^+ , ma con velocità inferiore a quella massima;

TAB. I. MECCANISMI DEL TRASPORTO INTESTINALE DEGLI AMINOACIDI

Classe di aminoacidi	Elenco di aminoacidi	Tipo di trasporto	Velocità di trasporto
Neutri	aromatici (tirosina, triptofano, fenilalanina) alifatici (glicina, alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina) metionina, istidina, glutammina, asparagina, cisteina	attivo: Na^+ -dipendente	molto rapida
Basici	lisina, arginina, ornitina, cistina	attivo: parzialmente Na^+ -dipendente	rapida (10% rispetto a quella degli aminoacidi neutri)
Dicarbossilici	ac. glutammico, ac. aspartico	<i>carrier-mediato</i> : attivo (?): parzialmente Na^+ -dipendente	rapida
Iminoacidi	prolina, idrossiprolina	attivo: Na^+ -dipendente (?)	lenta

(?) indica un tipo di trasporto non ancora sufficientemente provato

e) l'intervento dell' Na^+ nel trasporto degli aminoacidi dicarbossilici è tuttora controverso. Va però tenuto presente che sia il sistema di trasporto degli iminoacidi che quello degli aminoacidi dicarbossilici hanno un'importanza fisiologica relativa, in quanto l'assorbimento di questi due gruppi di aminoacidi avviene, prevalentemente, sotto forma di piccoli peptidi.

Assorbimento di proteine integre

La mucosa intestinale, specialmente quella di animali appena nati, può assorbire proteine integre (cioè non idrolizzate).

Nell'uomo questo processo è di particolare importanza nelle prime settimane di vita, quando l'individuo assume attraverso il latte materno gli anticorpi (γ -globuline) dell'immunità passiva. Il trasporto nella cellula mucosale di sostanze ad elevato p. m., quali sono le proteine, avviene per pinocitosi.

La pinocitosi è un particolare tipo di trasporto attivo che richiede energia, è Na^+ -dipendente ed è inibito dagli inibitori metabolici. La pinocitosi a livello della cellula colonnare non è limitata alle sole proteine ma si verifica anche per altre sostanze, quale ad es. la Vit. B_{12} .

L'assorbimento intestinale di proteine integre di origine animale (carne di pesce, di maiale, etc.) si può verificare in alcuni individui anche nell'età adulta. Questi individui, di conseguenza, diventano allergici ad alcuni tipi di alimenti che, se introdotti, danno luogo a tipiche reazioni antigene-anticorpo.

Assorbimento di proteine endogene

Il contenuto di aminoacidi nel lume intestinale è la risultante di due processi: da una parte l'idrolisi di proteine esogene presenti nella dieta, dall'altra la secrezione nel lume intestinale di aminoacidi e di proteine endogene, rappresentate dagli enzimi dei succhi digestivi e dalle proteine endocellulari delle cellule mucosali intestinali desquamate. Anche le proteine endogene vanno ovviamente incontro ad idrolisi. Tuttavia, nell'uomo, a differenza che nell'animale, vi è un equilibrio tra le proteine esogene e quelle endogene (che costituiscono ca. il 50% del contenuto proteico totale intestinale), così che il contenuto di aminoacidi derivanti dall'idrolisi delle proteine endogene eguaglia quello che viene dalle proteine alimentari.

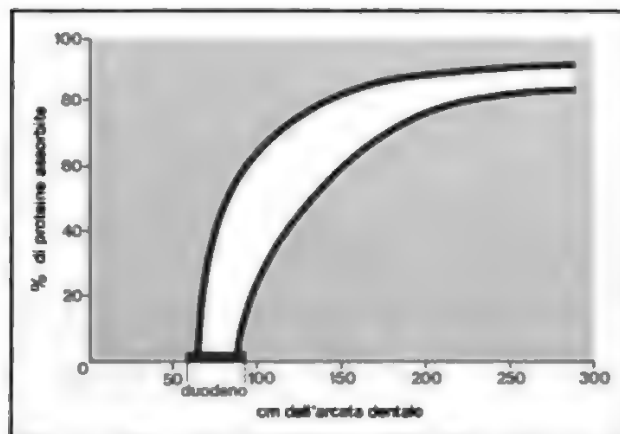


Fig. 37. Percentuale di proteine assorbite dall'i. umano dopo un pasto liquido di 500 ml contenente 25 g di proteine marcate. L'area chiara rappresenta il 95% delle misure di 16 diversi esperimenti nei quali venivano analizzati 60 campioni diversi.

È questo un esempio di omeostasi del contenuto di aminoacidi nel tubo intestinale il cui significato, anche se probabilmente importante, non è ancora stato chiarito.

Localizzazione dell'assorbimento proteico

L'assorbimento proteico s'inizia nel duodeno ed è praticamente completo per il 75-80% nei primi 40-50 cm di digiuno, a ca. 140 cm di i. a partire dall'arcata dentaria (fig. 37).

Nei tratti sottostanti del digiuno la concentrazione degli aminoacidi residui nel lume intestinale continua a diminuire, ma ad una velocità molto inferiore rispetto a quella che si nota nei tratti superiori. È stato chiaramente dimostrato che la bassa velocità di assorbimento nei tratti inferiori del digiuno è dovuta soprattutto al fatto che, a tale livello, tendono ad accumularsi proteine e polipeptidi molto resistenti all'idrolisi enzimatica.

Assorbimento dei lipidi

I trigliceridi della dieta vengono assorbiti attraverso le cellule mucosali intestinali in modo prevalente, dopo idrolisi da parte della lipasi pancreatica, come monogliceridi, acidi grassi e glicerolo.

I grassi sono insolubili in acqua e immiscibili con il chimo e inoltre molte emulsioni artificiali o naturali vengono precipitate nello stomaco. I grassi sono preparati all'azione della lipasi pancreatica e all'assorbimento, dall'emulsione che subiscono nel duodeno. Gli agenti emulsionanti sono colesterolo, lecitina, isolecitina, proteine e sali biliari. Nel duodeno i grassi si trovano distribuiti in un'emulsione lipidica grossolana e lattiginosa (goccioline del diametro di 0,5-1 μ) e in un'emulsione lipidica micellare limpida (goccioline del diametro di 30-100 Å). Mentre l'emulsione lipidica grossolana è utile per la digestione dei lipidi stessi ad opera della lipasi pancreatica, l'emulsione micellare lo è invece per l'assorbimento dei lipidi stessi.

Le micelle sono aggregati polimolecolari costituiti dai prodotti della lipolisi (2-monogliceridi e acidi grassi), da sali biliari e da acqua. Nella micella le molecole dei sali biliari ricoprono uno strato bimolecolare di acidi grassi e 2-monogliceridi e sono disposte con i gruppi idrossilici (idrofilici) verso lo strato più esterno (fig. 38). Sembra dimostrato che all'interno delle micelle vi sia un centro idrofilo in cui si possono sciogliere altre molecole lipidiche, come le vitamine liposolubili e il colesterolo. In ultima analisi, la forma micellare è quella finale comune per tutte le molecole liposolubili che devono passare la barriera intestinale, essendo la forma oleosa di scarsa importanza, come già detto, nei fenomeni di assorbimento lipidico.

Mentre i sali biliari non penetrano nella cellula mucosale del duodeno e del digiuno, ma vengono assorbiti nell'ileo, i 2-monogliceridi e gli acidi grassi diffondono attraverso essa.

Il trasporto dei monogliceridi e degli acidi grassi nella cellula mucosale non comporta quindi spese energetiche.

Il destino degli acidi grassi penetrati nel modo descritto nella cellula mucosale dipende dalla lunghezza della loro catena.

Mentre gli acidi grassi con meno di 10-12 atomi di C passano direttamente nel sangue portale, ove si ritrovano non esterificati legati alle proteine plasmatiche, gli acidi con più di 10-12 atomi di C sono riestericati a trigliceridi.

I 2-monogliceridi, invece, possono o essere direttamente esterificati a trigliceridi per mezzo dell'acetil-CoA o venir scissi in glicerolo e acidi grassi dalla lipasi enterica, localizzata nella cellula mucosale. Gli acidi grassi

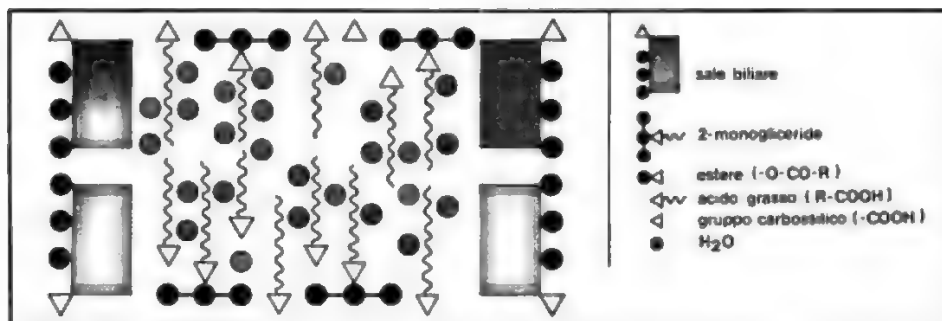


Fig. 38. Struttura schematica di una micella.

sono poi riutilizzati per la formazione dei trigliceridi attraverso la via del glicerofosfato.

I trigliceridi così risintetizzati per azione del complesso di enzimi localizzati nel reticolo endoplasmatico liscio, vengono ricoperti da uno strato costituito da proteine, colesterolo e fosfolipidi, prodotto dalla frazione microsomale della cellula mucosale. Si originano, così, piccole goccioline lipidiche (0,1 - 3,5 μ di diametro) che prendono il nome di chilomicroni: queste attraversano le membrane basali e laterali della cellula colonnare per pino-citosi e passano negli spazi extracellulari e quindi nella linfa, via preferenziale di assorbimento dei lipidi.

Localizzazione dell'assorbimento lipidico

L'assorbimento lipidico, nell'uomo, è prevalentemente localizzato nei tratti superiori dell'i. tenue (duodeno e soprattutto digiuno). Anche l'ileo, tuttavia, assorbe i lipidi in quantità non indifferente. Più precisamente l'assorbimento dei lipidi è completo in un tratto di i. tenue che può giungere fino a ca. 300 cm di i. a partire dall'arcata dentaria; quantitativamente rappresenta il 35% dei lipidi ingeriti con la dieta.

Assorbimento del colesterolo

Tanto il colesterolo libero che il colesterolo proveniente dall'idrolisi dei suoi esteri vengono incorporati nelle micelle in corrispondenza del loro centro idrofilo.

Il colesterolo penetra così nella cellula mucosale e si unisce alla quota di colesterolo endocellulare. Tutto il colesterolo presente nella cellula colonnare viene esterificato ad opera di un'esterasi specifica localizzata nel citoplasma delle cellule intestinali.

Gli esteri del colesterolo così formati entrano nella costituzione delle lipoproteine dei chilomicroni: il colesterolo, infine, penetra nel torrente linfatico incorporato nel chilomicrone stesso.

Assorbimento degli ioni e dell'acqua

L'assorbimento di questi composti è strettamente legato, in quanto l'assorbimento dell' H_2O dipende prevalentemente dal trasporto nella cellula mucosale degli ioni principali (Na^+ tra i cationi, Cl^- tra gli anioni) del fluido intestinale.

Assorbimento del sodio ione

L' Na^+ viene assorbito nell'i. umano in due fasi successive:

a) diffusione: nella cellula mucosale esiste la pompa del Na^+ (energeticamente ATP-dipendente), localizzata prevalentemente in corrispondenza delle membrane laterali (fig. 39, 2). Questa pompa mantiene basse concentrazioni endocellulari di Na^+ . L' Na^+ , quindi, passa, dal lume intestinale nella cellula per diffusione (fig. 39, 1) seguendo passivamente il gradiente di concentrazione. Con l'entrata

dell' Na^+ si verifica, contemporaneamente, quella di altre sostanze che vengono trasportate attivamente *carrier-mediate*, quali i monosaccaridi e gli aminoacidi;

b) trasporto attivo: l' Na^+ viene trasportato, dalla pompa suddetta (fig. 39, 2) contro gradiente di concentrazione, dal liquido citoplasmatico nell'interno degli spazi inter-cellulari dove si creano, logicamente, delle zone di iperosmosi rispetto alla cellula. Da questi spazi, poi, l' Na^+ passa attraverso la membrana endoteliale dei capillari (dotata di elevata permeabilità per le sostanze di basso p. m. e quindi di piccolo diametro) nel sangue.

La maggior quantità di Na^+ viene assorbita, nell'uomo, nel digiuno. Una minor quantità nell'ileo.

Assorbimento del cloro ione

L'assorbimento del Cl^- avviene principalmente per *diffusione*. Il suo trasporto nella cellula mucosale è la diretta conseguenza della scomparsa dell' Na^+ (e quindi di una carica positiva) dal lume intestinale. Affinché l'elettro-

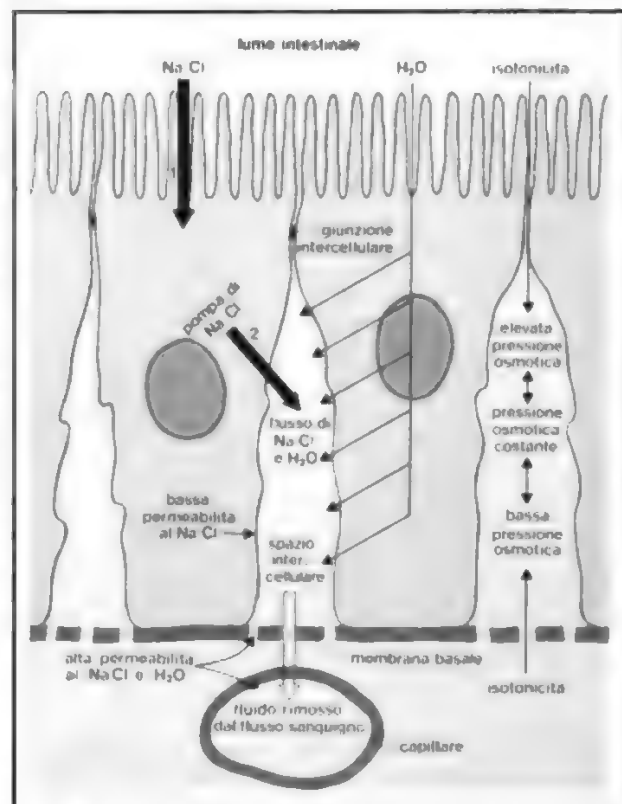


Fig. 39. Schema dimostrante il meccanismo di trasporto di $NaCl$ e H_2O nell'i. tenue.

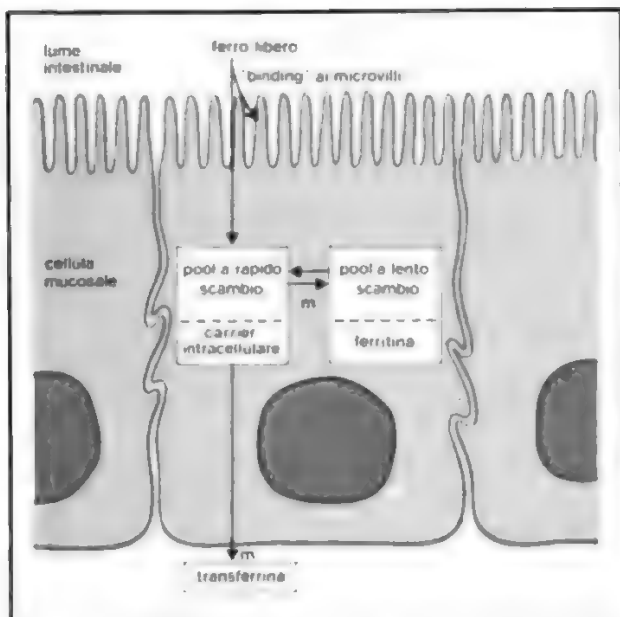


Fig. 40. Rappresentazione schematica dei processi interessati al trasferimento del ferro attraverso le cellule mucosali del duodeno e/o del digiuno; m indica un passaggio che probabilmente dipende dal metabolismo.

neutralità del fluido intestinale sia mantenuta, il Cl^- (e quindi una carica negativa) passa nella cellula colonnare. Questo tipo di trasporto avviene prevalentemente nel digiuno. Anche il Cl^- passa, come l' Na^+ , negli spazi intercellulari e contribuisce a creare in essi zone di iperosmosi.

Tuttavia si ritiene che, almeno in alcuni tratti intestinali (ileo), il Cl^- venga trasportato attivamente.

Si ritiene che, almeno nell'uomo, il trasporto del Cl^- avvenga in scambio con l' HCO_3^- che viene secreto dalle cellule mucosali nel lume intestinale.

Assorbimento dell'acqua

L'assorbimento intestinale dell' H_2O nella specie umana è un fenomeno quantitativamente importante.

Ogni giorno vengono assorbiti dall'i. 8-9 l di H_2O , comprensivi dell' H_2O ingerita con le bevande (1,5 l), dell' H_2O che fa parte degli alimenti (0,5 l) e dell' H_2O dei succhi digestivi (6-7 l).

L'assorbimento dell' H_2O avviene per osmosi cioè lungo il gradiente osmotico che viene creato nell'interno della cellula mucosale dalle sostanze che vengono assorbite attivamente (monosaccaridi, aminoacidi, ma in particolare l' Na^+ e il Cl^- che, come è noto, hanno un forte effetto osmotico). Si ritiene (fig. 39) che l' H_2O venga richiamata, in notevole quantità, negli spazi intracellulari dove l'accumulo di Na^+ e di Cl^- crea notevoli zone di iperosmosi: il volume di questi spazi è infatti piccolo in confronto al volume citoplasmatico e la membrana citoplasmatica è scarsamente permeabile e non consente, perciò, la retrodiffusione nell'interno della cellula di Na^+ e Cl^- .

L'80% dell'acqua assorbita si scarica nel torrente circolatorio mentre il 20% si scarica in quello linfatico.

Assorbimento del potassio ione

Il trasporto del K^+ avviene ad una velocità che è di ca. 20 volte inferiore a quella del sodio. Le osservazioni

finora fatte indicano che i flussi di potassio, nel duodeno, sono uguali in entrambe le direzioni così che il contenuto di potassio nel lume e nelle cellule mucosali rimane costante. I flussi di potassio attraverso il digiuno e l'ileo sono invece notevolmente ridotti.

Il trasporto netto del potassio avviene seguendo la riduzione di volume del contenuto ileale.

Anche se sono stati postulati dei meccanismi di trasporto attivo per il potassio, i risultati finora ottenuti indicano, almeno per l'i. tenue, che il trasporto netto del potassio segue passivamente l'assorbimento dell'acqua.

Assorbimento del calcio ione

L'assorbimento del calcio implica un meccanismo di trasporto attivo nella parte prossimale dell'i. tenue.

Il trasporto controcorrente avviene dapprima attraverso la parete microvillare verso l'interno della cellula mucosale, poi attraverso le membrane basali e laterali verso i liquidi extracellulari. Il secondo processo è dipendente dalla fosforilazione ossidativa mentre ambedue i processi, di entrata e d'uscita dalla cellula mucosale del calcio, richiedono *in vivo* la presenza della Vit. D, la quale non è invece richiesta per il suo trasporto *in vitro*. L'ipotesi più accreditata ammette che l'assorbimento del calcio dipenda da una proteina trasportatrice, localizzata sulle membrane cellulari, la cui sintesi è strettamente controllata dalla presenza della Vit. D.

La paratiroidectomia riduce l'assorbimento del calcio nell'i. mettendo quindi in evidenza il ruolo favorente, esercitato dal paratormone.

Assorbimento del ferro ione

L'assorbimento del Fe^{++} si verifica a livello duodenodigiunale ed è quantitativamente di 1-2 mg al giorno. Questa bassa quantità equivale a quella persa giornalmente attraverso vari escreti (sudore, feci, etc.): in questo modo il bilancio del ferro nell'organismo risulta perfettamente equilibrato (v. anche: FERRO).

Dopo che il Fe trivalente, contenuto negli alimenti, è stato ridotto a Fe bivalente in cavità gastrica (v. STOMACO), esso entra nella cellula mucosale con un meccanismo di tipo attivo (binding). Nella cellula colonnare il Fe^{++} entra a far parte del pool del ferro a rapido scambio e in quello a lento scambio, quando si lega ad una proteina cellulare (apoferritina) dando luogo alla formazione di ferritina (apoferritina + Fe^{++}).

Esiste nella cellula un equilibrio tra quantità di ferritina e Fe^{++} presente in forma libera cioè fra il pool a rapido e quello a lento scambio. Il Fe^{++} fuoriesce dalla cellula e passa legato a proteine trasportatrici endocellulari (carriers) nel torrente circolatorio dove si unisce ad una β_1 -globulina plasmatica (transferrina) che lo veicola a gli organi di deposito (milza, fegato) o al midollo rosso delle ossa, dove viene utilizzato per la sintesi di Hb. La transferrina è normalmente satura di Fe^{++} per 1/3 delle sue possibilità (fig. 40).

Nell'organismo umano si possono verificare deficienze (anemie, emorragie, etc.) o sovrassaturazioni (ipersiderosi) di Fe^{++} . In queste condizioni la cellula mucosale rispettivamente aumenta o diminuisce l'assorbimento intestinale del Fe^{++} .

Come si può osservare nella fig. 41, la deficienza o la sovrassaturazione viene, in prima istanza, risentita dalla transferrina che sarà, rispettivamente, meno o più carica di Fe^{++} . La maggiore o minore saturazione della transferrina si ripercuote a livello del fondo delle cripte del Lieberkühn (dove il flusso ematico è di notevole entità), in quanto essa cede più Fe^{++} alla cellula mucosale (se

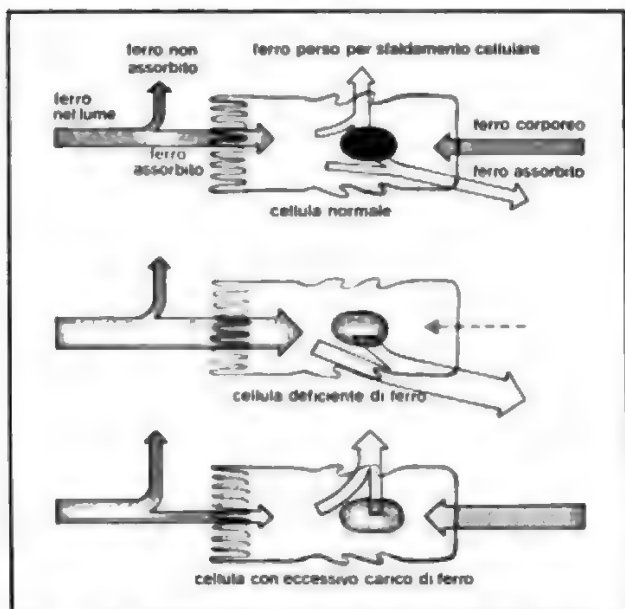


Fig. 41. Schema del controllo dell'assorbimento del ferro da parte delle cellule mucosali intestinali (per la spiegazione v. testo).

sovrasatura) o meno Fe^{++} (se meno saturata). Queste cellule, quindi, presentano una maggiore o minore concentrazione di ferritina e quindi rispettivamente una minore o maggiore quantità di apoferritina a cui l' Fe^{++} può legarsi. Quando la cellula colonnare della cripta si porta all'apice del villo assorbirà: meno Fe^{++} quando vi è meno apoferritina disponibile e, viceversa, più Fe^{++} quando vi è più apoferritina disponibile.

Si comprende, poi, come lo sfaldamento mucosale costituisca un mezzo di normalizzazione dei quadri di ipersiderosi, in quanto vengono sfaldate cellule cariche di ferritina e quindi più Fe^{++} può essere eliminato con le feci.

Come già detto, l'assorbimento del ferro, nell'uomo, rappresenta uno dei rari esempi di regolazione di questa funzione. Per le altre sostanze, infatti, le quantità di esse trasportate al sangue dipendono, entro ampi limiti, dal loro carico nel lume intestinale (v. anche: FERRO).

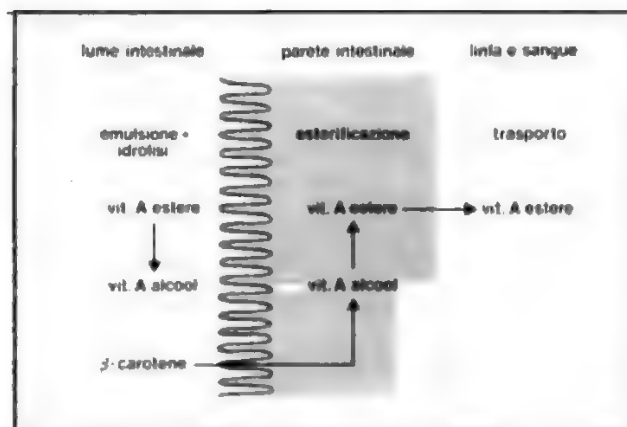


Fig. 42. Rappresentazione schematica dell'assorbimento intestinale della Vit. A.

Assorbimento delle vitamine

L'assorbimento intestinale delle vitamine è in relazione alle caratteristiche chimico-fisiche delle stesse. Infatti, mentre le vitamine liposolubili presentano un assorbimento analogo a quello dei lipidi e attraversano la barriera intestinale per semplice diffusione, agevolate dalla loro elevata liposolubilità, le vitamine idrosolubili vengono assorbite, a dosi fisiologiche, o con meccanismi specifici (tiamina, ac. folico, riboflavina e B_{12}) o per semplice diffusione.

Vit. A

La Vit. A estere viene attivamente assorbita, dopo essere stata idrolizzata, probabilmente legata a una lipoproteina a bassa densità. Tale assorbimento, che viene accelerato dalla presenza di sostanze emulsionanti quali la bile, viene utilizzato come misura per l'assorbimento dei lipidi.

La provitamina più attiva è il β -carotene che viene trasformato in 2 molecole di Vit. A a livello della parete intestinale.

Nella cellula mucosale la Vit. A alcol subisce un processo di idrolisi e viene perciò trasformata in Vit. A estere: è in questa forma che la vitamina viene ritrovata nel plasma e nella linfa (fig. 42).

Vit. B₁

Le ricerche fino ad ora fatte hanno dimostrato che a basse dosi (fisiologiche) la Vit. B₁ viene assorbita sia *in vivo* che *in vitro* dall'i. tenue mediante un meccanismo attivo. Tuttavia, grandi dosi di vitamina (farmacologiche) bloccano il trasporto attivo e vengono assorbite passivamente.

Mentre il meccanismo di uscita (fig. 43) dalla cellula mucosale è stato abbastanza precisato (si è visto che è Na^+ -dipendente e che è legato alla normale funzione dell'ATPasi legata alle membrane basali e laterali della cellula mucosale), il meccanismo di entrata è invece

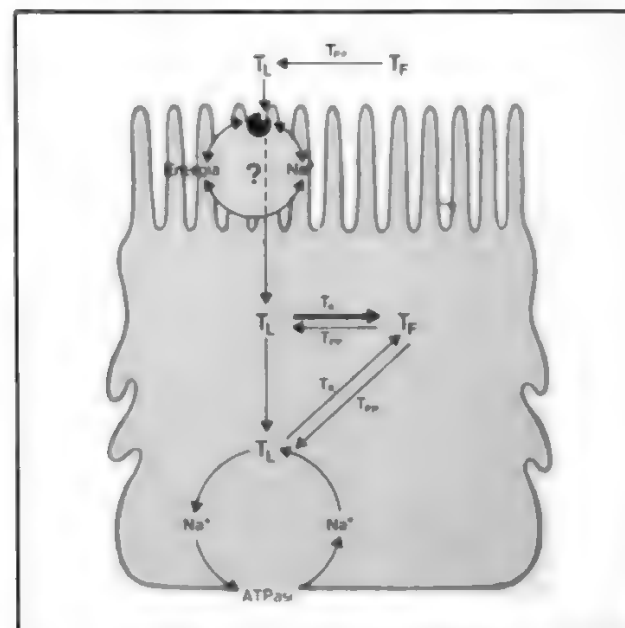


Fig. 43. Rappresentazione schematica del probabile ingresso ed uscita dalla cellula mucosale intestinale della tiamina. T_L) Tiamina libera; T_P) tiamina fosforilata; T_K) tiamino-chinasi; T_{PP}) tiamino-pirofosfatasi.

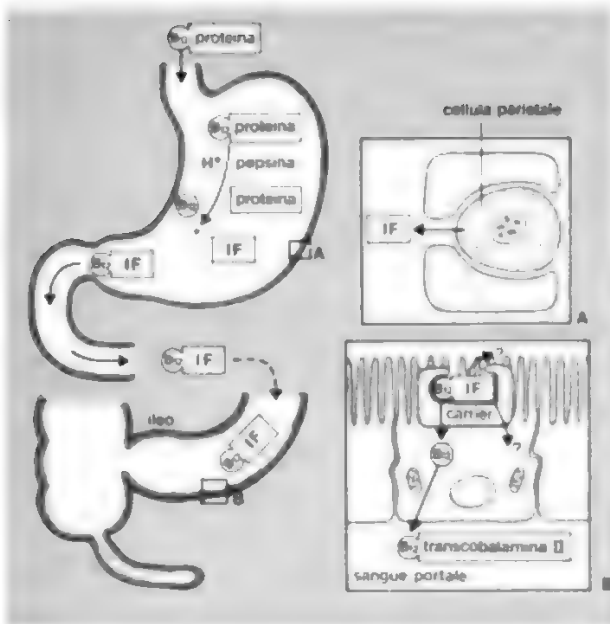


Fig. 44. Schema dell'assorbimento della Vit. B₁₂. IF) Fattore intrinseco.

ancora ipotetico. Sembra comunque che l'entrata della tiamina sia legata a un meccanismo *carrier*-mediato dipendente dal processo di fosforilazione-defosforilazione della stessa, necessita di energia e sia anch'esso Na⁺-dipendente.

Vit. B₂

La Vit. B₂ (riboflavina) necessita per il suo assorbimento della presenza nella membrana delle cellule mucosali intestinali di uno specifico trasportatore.

Non è stato ancora definitivamente chiarito se il trasporto, dipendente dalla presenza dello ione Na⁺, avvenga contro gradiente elettrochimico o se sia dipendente da un sistema di diffusione facilitata.

Vit. B₁₂

L'assorbimento intestinale della Vit. B₁₂ (fig. 44) dipende da un costituente gastrico, una mucoproteina, denominato fattore intrinseco, a cui la vitamina si lega. L'assorbimento avviene soltanto nell'ileo terminale ed è *carrier*-mediato da proteine specifiche a cui il complesso si lega in modo stabile. Ad alte dosi l'assorbimento si compie, almeno in parte, indipendentemente dal fattore intrinseco e senza l'intervento di meccanismi specifici e avviene anche nel digiuno.

Ac. folico

L'ac. folico è contenuto nei cibi sia in forma libera che, in modo predominante, in forma coniugata.

L'ac. folico nella sua forma libera è trasportato attivamente dalla mucosa intestinale mentre ciò non si verifica nella sua forma coniugata, che deve essere perciò previamente trasformata o nel lume, o dalla mucosa gastrica, o intracellularmente in ac. folico libero.

ASSORBIMENTO NELL'INTESTINO CRASSO

Il volume di liquido intestinale che passa ogni giorno nel colon è di ca. 500-1000 ml. La quantità di liquido che

viene eliminata giornalmente con le feci è di 150 ml: ne risulta che ogni giorno 350-850 ml di H₂O vengono assorbiti nel crasso.

L'assorbimento dell'acqua, che rappresenta una tra le funzioni più importanti del colon, si attua nel cieco e prevalentemente nel colon ascendente. Il meccanismo di assorbimento dell'acqua è analogo a quello descritto nell'i. tenue: l'H₂O segue il *gradiente osmotico* creato, negli spazi intercellulari, da ioni che vengono assorbiti attivamente.

Le altre sostanze assorbite nel colon sono: 1) *alcuni ioni* (prevalentemente l'Na⁺ e il Cl⁻ in quanto costituiscono gli ioni prevalenti del fluido intestinale). L'assorbimento di questi ioni condiziona, prevalentemente, l'assorbimento dell'H₂O e avviene con meccanismi attivi; 2) *certe vitamine* che vengono sintetizzate dalla flora batterica colonica (Vit. K e ac. folico); 3) *farmaci vari* (analgesici, sedativi, tranquillanti, bismuto, sostanze steroidee), che spesso vengono somministrati per via rettale.

V. anche: ASSORBIMENTO (II, 1462); MEMBRANE BIOLOGICHE; TRASPORTO IN BIOLOGIA.

Bibliografia

- Armstrong W. McD., Nunn A. S., *Intestinal Transport of Electrolytes, Amino Acids and Sugars*, 1971, Thomas, Springfield.
 Code C. F., *Handbook of Physiology. - Alimentary Canal*, III, 1968, American Physiological Society, Washington.
 Forth W., Rummel W., *Physiol. Rev.*, 1973, **53**, 724.
 Gray G. M., *Gastroenterology*, 1970, **58**, 96.
 Gray G. M., Cooper H. L., *Gastroenterology*, 1971, **61**, 535.
 Jacobson E. D., Shanbour L. L., *Gastrointestinal Physiology*, IV, 1974, Butterworths, London.
 Newcomer A. D., *Mayo Clin. Proc.*, 1973, **48**, 620.
 Newcomer A. D., *Mayo Clin. Proc.*, 1973, **48**, 624.
 Rindi G., Ventura U., *Physiol. Rev.*, 1972, **52**, 821.
 Rivier D. A., *Experientia*, 1973, **29**, 1443.
 Rosenberg I. H., Godwin H. A., *Gastroenterology*, 1971, **60**, 445.
 Toskes P. P., Deren J. J., *Gastroenterology*, 1973, **65**, 662.

GIANALFREDO SCIORELLI

SEMEIOTICA

SOMMARIO

GENERALITÀ	col. 2183
ANAMNESI E SINTOMATOLOGIA DEL TENUE	col. 2184
Sintomi dovuti a disfunzione motoria (col. 2185): <i>Dolore colico</i> . - <i>Diarrea</i> . - <i>Sintomi dovuti ad emorragia</i> (col. 2188). - <i>Sintomi dovuti ad alterata assimilazione</i> (col. 2189). - <i>Altri sintomi</i> (col. 2191): <i>Anoressia</i> . - <i>Febbre</i> . - <i>Vomito</i> . - <i>Manifestazioni allergiche</i> .	
ESAME OBIETTIVO DEL TENUE	col. 2191
<i>Esame obiettivo generale</i> (col. 2191). - <i>Esame obiettivo speciale</i> (col. 2192).	
PREMESSE SULL'ESPLORAZIONE FUNZIONALE E STRUMENTALE DEL TENUE	col. 2194
TECNICHE DI LABORATORIO PER IL TENUE	col. 2194
<i>Esami ematologici ed ematochimici</i> (col. 2194). - <i>Analisi delle feci</i> (col. 2194). - <i>Premesse allo studio dell'assorbimento intestinale</i> (col. 2196). - <i>Studio dell'assorbimento dei lipidi</i> (col. 2197): <i>Esame macroscopico e microscopico delle feci</i> . - <i>Determinazione quantitativa dei grassi fecali</i> . - <i>Prove di assorbimento con grassi marcati</i> . - <i>Test di assorbimento delle vitamine liposolubili e del β-carotene</i> . - <i>Test di assorbimento degli ossalati (test agli spinaci)</i> . - <i>Studi di perfusione intestinale con lipidi</i> . - <i>Studio dell'assorbimento dei carboidrati</i> (col. 2203): <i>Test al D-xiloso</i> . - <i>Test di tolleranza al glicoso</i> . - <i>Studi di perfusione intestinale con glicoso</i> . - <i>Misurazione dell'assorbimento del glicoso per mezzo di metodi elettrogenici</i> . - <i>Test di tolleranza</i>	

INTESTINO TENUE E CRASSO

al galattoso. - Test di tolleranza all'amido (test di Althausen). - Test da carico orale di 3-o-metilglucosio. - Test per la deficienza delle disaccaridasi. - Studio dell'assorbimento delle proteine e degli aminoacidi (col. 2208): Esame microscopico delle feci. - Dosaggio dell'azoto fecale. - Prove di assorbimento con proteine marcate. - Test di tolleranza agli aminoacidi. - Escrezione urinaria dei metaboliti del triptofano. - Studi di perfusione intestinale con proteine. - Test per l'enteropatia proteinodisperdente. - Studio dell'assorbimento degli acidi biliari (col. 2210): Escrezione degli acidi biliari nelle feci. - Test respiratorio alla colilglicina marcata. - Studi di perfusione intestinale con acidi biliari. - Studio dell'assorbimento della Vit. B₁₂ (col. 2211). - Studio dell'assorbimento dell'ac. folico (col. 2212). - Studio dell'assorbimento dell'ac. ascorbico e delle vitamine del complesso B (col. 2212). - Studio dell'assorbimento dell'acqua e degli elettroliti (col. 2212). - Studio dell'assorbimento dei sali minerali (col. 2212): Test per l'assorbimento del calcio. - Test per l'assorbimento del magnesio, zinco, manganese. - Test per l'assorbimento del ferro. - Test respiratori (breath tests) (col. 2213): Determinazione dell'eliminazione respiratoria della ¹⁴CO₂. - Determinazione dell'eliminazione respiratoria dell'idrogeno (H₂). - Impiego dei test respiratori nella varie forme di malassorbimento. - Sindrome da contaminazione batterica intestinale e malassorbimento degli acidi biliari (col. 2216). - Tempo di transito intestinale (col. 2217).

TECNICHE STRUMENTALI PER IL TENUE col. 2217
Sondaggio intestinale (col. 2217). - Biopsia mucosa del piccolo intestino (col. 2220). - Enterotensiografia ed elettroenterografia (col. 2225). - Tecniche endoscopiche (col. 2226).

ANAMNESI E SINTOMATOLOGIA DEL COLON col. 2227
Dolore (col. 2227). - Alterazioni del transito intestinale (turbe dell'alvo) (col. 2228). - Emorragia (col. 2229). - Sintomi secondari (col. 2229).

ESAME OBIETTIVO DEL COLON col. 2229

ESPLORAZIONE FUNZIONALE E STRUMENTALE DEL COLON col. 2230

Generalità (col. 2230). - Tecniche di laboratorio (col. 2231): Esami ematologici ed ematochimici. - Esame delle feci. - Tecniche strumentali (col. 2232): Tecniche endoscopiche. - Citologia nelle malattie del colon. - Biopsia rettale. - Enterotensiografia ed elettroenterografia.

SEMEIOTICA RADIOLOGICA col. 2236

Premessa (col. 2236). - Esame diretto (col. 2236). - Esame con mezzo di contrasto (col. 2239): Alterazioni funzionali. - Alterazioni topografiche. - Alterazioni morfologiche. - Alterazioni del rilievo mucoso. - Angiografia dell'intestino tenue e crasso (col. 2255). - Isotopodiagnostica dell'intestino (col. 2255).

GENERALITÀ

L'i. tenue e crasso è un complesso sistema, integrato funzionalmente non solo con gli altri segmenti dell'apparato digerente (stomaco, pancreas, fegato) ma anche con altri organi e sistemi extraintestinali, che ad esso fanno pervenire stimoli fisiologici o patologici. Di fronte ad un complesso di sintomi intestinali, il problema che occorre quindi preliminarmente risolvere è se questi sintomi siano autoctoni, legati, cioè, ad uno stato patologico primitivo sia esso anatomico o funzionale dell'i. tenue o crasso, o dipendano da malattie o disfunzioni di altri segmenti dell'apparato digerente oppure rappresentino qualche cosa di secondario che si è instaurato per effetto di condizioni abnormi che risiedono al di fuori dell'apparato digerente.

Non v'è, si può dire, affezione morbosa sistemica, di altri segmenti dell'apparato digerente o di altri organi extraintestinali, che, alla lunga, non si ripercuota sull'i. tenue e crasso e non dia sintomi propri di questa sezione dell'apparato digerente (tab. II).

Discuteremo separatamente la semeiotica clinica, fun-

TAB. II. AFFEZIONI CON INTERESSAMENTO SECONDARIO DELL'INTESTINO TENUE E CRASSO

Affezioni	Manifestazioni intestinali
1. Malattia di Ménétrier	enteropatia proteinodisperdente
Sindrome postgastrectomia	diarrea, steatorrea
2. Sindrome di Zollinger-Ellison	diarrea, steatorrea
Insufficienza pancreatica	steatorrea, deficit di Vit. B ₁₂
Sindrome di Verner Morrison o Watery Diarrhea, Hypokaliemia and Achlorhydria (WDHA) Syndrome	diarrea acquosa esplosiva, steatorrea
3. Cirrosi epatica	diarrea, steatorrea
4. Insufficienza del cuore destro (pericardite costrittiva, cardiomiopatie, insufficienza tricuspidale, difetti settali interatriali, stenosi polmonare)	enteropatia proteinodisperdente
5. Uremia	melena o ematochezia
6. Coagulopatie (emofilia, etc.)	melena, ematochezia, sangue occulto
7. Ipertiroidismo	diarrea, steatorrea
Ipotiroidismo	stipsi, steatorrea
Carcinoma midollare della tiroide	diarrea acquosa esplosiva
8. Iperparatiroidismo	stipsi, diarrea, steatorrea, dolori addominali
9. Eczema e psoriasi di grado intenso, dermatite erpetiforme	steatorrea
10. Paraplegia, sclerosi multipla	stipsi
11. Ipo-agammaglobulinemia	steatorrea
12. Scleroderma, dermatomiosite	stipsi, diarrea, steatorrea, meteorismo, pseudostruzione
Lupus eritematoso sistemico	infarti intestinali, perforazione, ostruzione
13. Mastocitosi sistemica	diarrea
14. Feocromocitoma	diarrea, stipsi ostinata, ileo paralitico
15. Diabete mellito	diarrea, steatorrea
16. Amiloidosi sistemica	stenosi, emorragie, enteropatia proteinodisperdente
17. Porfiria acuta	stipsi
18. Deficienza congenita di β -lipoproteine	steatorrea
19. Malattia di Tangier	diarrea
20. Malattie iatrogene	diarrea
a) antiacidi a base di Mg, digitale, colchicina, lassativi, antibiotici, etc.	
b) codeina, ipotensivi, antidepressivi, anticolinergici, antiacidi a base di alluminio e calcio, etc.	stipsi

zionale e strumentale dell'i. tenue da quella dell'i. crasso. Per quanto riguarda la semeiotica dell'appendice e del tratto terminale del crasso v. APPENDICE CECAL; RETTO E ANO.

ANAMNESI E SINTOMATOLOGIA DEL TENUE

Il primo sospetto di malattia dell'i. tenue è dato dalla natura dei sintomi e/o dai reperti dell'esame fisico; tra questi i più frequenti sono: modificazione delle abitudini intestinali (diarrea soprattutto), dolori intestinali crampi-

formi, distensione di anse intestinali, borborigmi (sensazione di brontolio dell'addome), segni di ostruzione intestinale, ematochezia, febbre criptogenetica, masse addominali, disturbi dell'assimilazione, astenia, pallore, iponutrizione.

Per porre una diagnosi di certezza di malattia del tenue mesenterico, le indagini da praticare debbono comprendere: a) anamnesi, sintomatologia ed esame obiettivo (generale e speciale); b) esplorazione funzionale e strumentale.

L'anamnesi occupa, nella semeiotica dell'intestino in generale, una posizione di preminente importanza, ■ l'interrogatorio del malato, se intelligentemente orientato e sapientemente condotto, può fornire elementi decisivi ai fini della diagnosi.

Certi aspetti della storia del malato sono importanti nella diagnosi di malattia dell'i. tenue.

Ogni laparotomia può potenzialmente determinare l'insorgenza di briglie aderenziali che possono produrre un'ostruzione intestinale intermittente del piccolo intestino. È importante la storia dell'assunzione dei diversi medicinali. Le compresse *enterole* di cloruro di potassio (ormai quasi scomparse dal commercio) possono produrre ulcerazioni del tenue con conseguente fibrosi ed ostruzione. Recentemente è stato dimostrato che, in donne predisposte, l'assunzione di contraccettivi può indurre fenomeni tromboembolici interessanti i vasi mesenterici.

Una terapia anticoagulante può essere responsabile di dolore addominale ed ematochezia. La presenza di un dolore addominale, nei pazienti trattati con digitale per una cardiopatia arteriosclerotica, deve indurre il sospetto di un'insufficienza vascolare mesenterica.

Nelle affezioni del tenue la sintomatologia è il più delle volte riferibile a *disfunzione motoria*, *emorragia*, *segni di cattiva assimilazione*.

Sintomi dovuti a disfunzione motoria

Dolore colico

L'occlusione intestinale dovuta ad un'ostruzione acuta dell'i. tenue è all'origine del sintomo più caratteristico tra quelli provocati dalle malattie che interessano questa regione intermedia del tubo gastroenterico e cioè il *dolore di tipo colico* (fig. 45). È un dolore spasmodico e ad andamento ricorrente, che raggiunge un apice e quindi diminuisce. I dolori vengono ad ondate separate da pause; sono insomma doglie, come quelle del parto. Le fasi dolorose durano in genere 1/2 o 1 min; le pause hanno invece una durata varia; sono più lunghe inizialmente, più brevi a malattia avanzata; durano 5-10 min, se si tratta di occlusioni alte del digiuno; 15-20 min, se si tratta di occlusioni basse dell'ileo. Un'attività sporadica di questo tipo è caratteristica della muscolatura liscia di qualsiasi organo. Il dolore, però, che proviene dall'i. tenue può essere facilmente identificato per la proiezione diretta verso l'ombelico. Un dolore di tipo colico, localizzato al centro dell'area ombelicale, deve sempre far pensare ad un fenomeno ostruttivo a carico dell'i. tenue, mentre un dolore basso e persistente in sede periombelicale indica piuttosto una malattia pancreatica. I sintomi dell'ostruzione completa dell'i. sono caratteristici (per maggiori dettagli v. OCCLUSIONI INTESTINALI).

In caso di ostruzione intermittente o parziale, invece, essi sono atipici e rappresentati semplicemente da dolori transitori, da distensione gassosa con disegni di anse intestinali sulle pareti addominali, crampi, borborigmi,

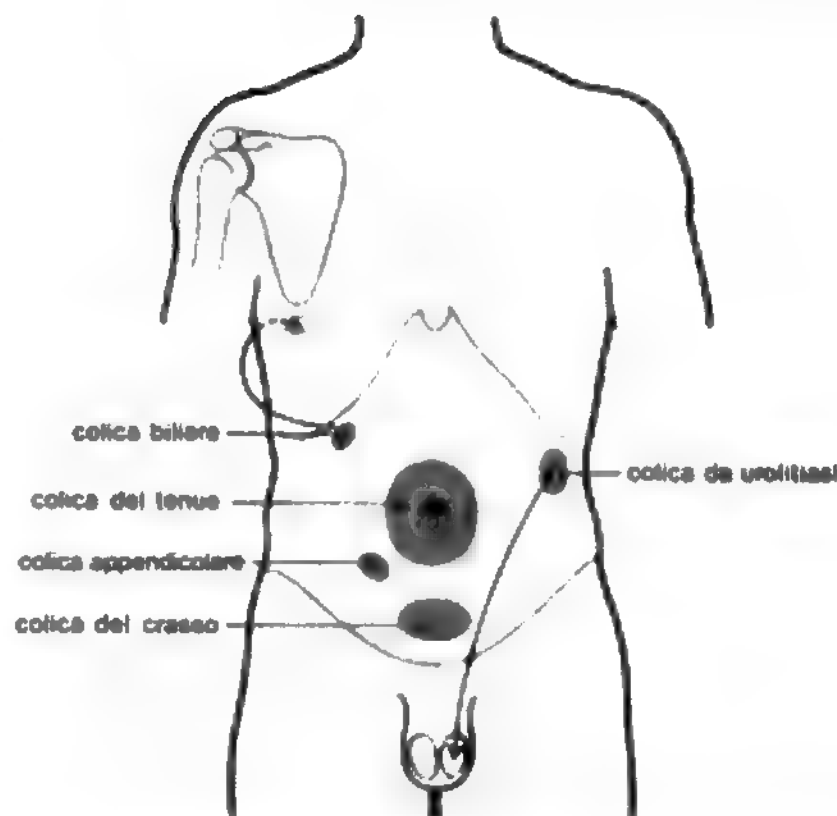


Fig. 45. Sede di proiezione delle varie forme di dolore di tipo colico sulla superficie addominale. (Da De Gowin, ridisegnata).

gorgogliamenti, sensazione di un ostacolo che interrompa o si opponga al transito intestinale. Nell'ostruzione parziale intermittente, la diarrea può accompagnare il dolore, mentre nella ostruzione completa del tenue è presente stipsi ostinata con un alvo chiuso alle feci ed ai gas.

Diarrea

Il disturbo più frequente delle affezioni del tenue è rappresentato dalla *diarrea*. Di fronte ad un paziente con una diarrea, è opportuno subito stabilire se si tratta di diarrea vera, o di diarrea falsa o pseudodiarrea.

La diarrea vera è caratterizzata da feci fluide, per lo più abbondanti, emesse con un transito intestinale accelerato.

La diarrea falsa o pseudodiarrea è caratterizzata da defecazioni frequenti, scarse, con transito normale o ritardato, e costituite quasi esclusivamente da abbondante sangue, muco e detriti cellulari.

Bisogna poi distinguere se il paziente ha una diarrea persistente o ricorrente, o una diarrea acuta che si esaurisce entro una o due settimane. Per ciò che riguarda la diarrea cronica e ricorrente, la storia è di grande importanza, poiché questa ci può suggerire sia la probabile localizzazione, sia la natura del processo morboso. La localizzazione della malattia intestinale responsabile della diarrea è suggerita dal carattere delle feci ed eventualmente dal tipo e dalla sede del dolore.

È utile poi distinguere una diarrea abbondante da una diarrea scarsa. Quando le feci sono voluminose, il disordine molto probabilmente risiede nel tenue ■ nel colon prossimale. Queste feci sono per lo più di colorito chiaro, acquose e prive di sangue macroscopico. Quando sono schiumose, brodose e grassose, maleodoranti e contenenti particelle di alimenti indigeriti, bisogna pensare ad una sindrome da malassimilazione. Quando il dolore accompagna questo tipo di diarrea, il suddetto è per lo più localizzato in sede periombelicale o a livello del quadrante inferiore destro dell'addome. Queste aree dolorose sono le zone di proiezione del tenue mesenterico e del cieco.

INTESTINO TENUE E CRASSO

Il dolore in tali circostanze è spesso intermittente, crampiforme e accompagnato da borborigmi udibili. Nella diarrea scarsa, il paziente frequentemente presenta urgenza alla defecazione, ma elimina piccole quantità di feci. Nella sua forma più estrema il paziente, nonostante che provi un grande senso d'urgenza, elimina solo gas o piccole quantità di muco. Questa sindrome è quasi sempre dovuta a malattie o a disfunzioni del colon sinistro e/o del retto. L'aumentata irritabilità di questa sezione risulta in una prematura eliminazione di una quantità insufficiente di feci, altrimenti non in grado di scatenare il riflesso della defecazione. Le feci eliminate sono soffici ed in alcune malattie sono commiste a muco o a sangue. Usualmente hanno un colore scuro e raramente sono di cattivo odore. Il dolore, quando è presente, è per lo più localizzato all'ipogastrio o al quadrante inferiore sinistro o più raramente destro dell'addome, ha un carattere a morsa o gravativo, con o senza tenesmo. Può essere continuo, ma è usualmente lenito parzialmente o totalmente da un clistere con acqua tiepida, da un movimento intestinale o dal passaggio di gas. Questi due quadri di diarrea non sono naturalmente esclusivi.

Quando vi è un interessamento funzionale od organico contemporaneo del piccolo e grosso i., i due meccanismi possono essere presenti nello stesso paziente.

La storia del paziente, usualmente, fornisce anche informazioni circa la natura del processo morboso. Passaggio di sangue significa infiammazione, infezione, neoplasia ed esclude una diarrea funzionale. Naturalmente è possibile che il sanguinamento possa dipendere dalle emorroidi o essere di provenienza vaginale, ma con un'anamnesi accurata (sangue rosso-vivo, rutilante, che vernicia le feci in caso di emorroidi o di sangue proveniente dai genitali) e soprattutto con l'esame obiettivo e con esami strumentali, tali eventualità possono essere escluse. Passaggio di pus o di essudato nelle feci indica infiammazione, infezione o neoplasia. La mancanza di odore o la presenza di muco mescolato con sangue è caratteristico di shigellosi (v.) (infezione attualmente rara in Italia), mentre le feci verdastre e viscide (come un passato di piselli) sono per lo più dovute a salmonellosi (v.).

Il passaggio di muco non associato a sangue, la presenza di una diarrea insorta molti anni prima, di una diarrea scatenata da stress emotivi intensi o di una diarrea intermittente alternata a stipsi, orientano verso una diagnosi di sindrome del colon irritabile (anche in questa sindrome le feci possono contenere del materiale indigerito) (v. anche: COLOPATIE FUNZIONALI). Questa sindrome può conseguire anche ad episodi guariti di dissenteria o può essere secondaria ad un abuso illecito di lassativi. La diarrea alternata a stipsi può anche, tuttavia, essere dovuta ad una neuropatia autonoma diabetica o ad una neoplasia. Diarrea che persiste durante il giorno ed è voluminosa suggerisce una diagnosi di diarrea secretoria, mentre una diarrea che si arresta quando il paziente digiuna suggerisce quella di diarrea osmotica. La presenza attuale o pregressa di una fistola perianale o di un ascesso orienta verso il morbo di Crohn. La storia familiare di ogni sindrome diarroica molte volte aiuta nella formulazione di una diagnosi. Bisogna valutare la probabile esposizione ad agenti infettivi, un viaggio all'estero, la durata dei sintomi, come o quando sono iniziati, la loro variabile occorrenza o progressione in severità. Bisogna inoltre considerare ogni correlazione con la dieta, specialmente latte (l'intolleranza primitiva al lattosio è presente sino al 19% della popolazione europea e può essere una causa misconosciuta di diarrea). Grande importanza

TAB. III. DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ASSOCIAZIONE DELLA DIARREA CON VARI STATI MORBOSI

Diarrea con:	Suggerisce:
Artrite	colite ulcerativa, morbo di Crohn, morbo di Whipple
Malattie epatiche	colite ulcerativa, morbo di Crohn, neoplasie intestinali con metastasi epatiche
Febbre	colite ulcerativa, morbo di Crohn, amebiasi, linfoma intestinale, malattie infettive croniche (tbc), raramente neoplasie del colon destro
Dimagrimento marcato	malassorbimento, morbo di Crohn, colite ulcerativa, cancro
Eosinofilia	gastroenterite eosinofila, strongiloidiasi
Linfadenopatia	morbo di Whipple, linfoma
Neuropatia	diabete mellito, amiloidosi
Ipotensione posturale	diabete mellito, morbo di Addison, ipotensione ortostatica idiopatica
Borborigmi, arrossamenti cutanei, soffi cardiaci, crisi asmatiche	sindrome maligna da carcinoide
Sindrome nefrosica	amiloidosi
Collagenopatie	arterite mesenterica
Dispepsia ulcerativa	sindrome di Zollinger-Ellison
Steatorrea e malattia cronica polmonare	fibrosi cistica (anche dell'adulto)
Emissione di feci e/o aria con le urine o dalla vagina	morbo di Crohn, cancro, diverticolite con formazione di traggiti fistolosi
Segni di ipertiroidismo	tireotossicosi
Iperpigmentazione	morbo di Whipple, morbo celiaco, morbo di Addison
Pregressa risposta terapeutica agli steroidi	colite ulcerativa, morbo di Crohn, morbo di Whipple, morbo celiaco, colera pancreatico, gastroenterite eosinofila
Pregressa risposta terapeutica agli antibiotici	sindrome da contaminazione batterica intestinale, sprue tropicale, morbo di Whipple

assume inoltre l'eventuale associazione della diarrea con altri sintomi o segni (tab. III). V. DIARREA (V, 40).

Sintomi dovuti ad emorragia

L'emorragia massiva, discreta o minima, può rappresentare la sola manifestazione di alcune lesioni intestinali circoscritte come l'ulcera del digiuno e dell'ileo, il diverticolo di Meckel, i tumori benigni o maligni del tenue mesenterico, le malattie vascolari dei vasi mesenterici (venosi o arteriosi), l'ematoma intramurale in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante o la malattia granulomatosa intestinale. Pur tuttavia va precisato che il sanguinamento che proviene dall'i. tenue è quasi sempre di tipo occulto. L'emorragia massiva che ha origine da un punto situato superiormente al legamento di Treitz può essere causa anche di ematemesi, mentre quella di provenienza ileale per lo più si manifesta con l'emissione rettale di sangue sia rutilante, sia rosso-scuro o più raramente con melena.

Assai spesso il sanguinamento proveniente dall'i. tenue

tende a non manifestarsi clinicamente, se non attraverso uno stato anemico, che ne rappresenta il primo sintomo (per lo più tumori benigni o maligni del piccolo i.).

V. anche: GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217).

Sintomi dovuti ad alterata assimilazione

Un altro aspetto importante delle malattie dell'i. tenue è la malassimilazione, che molto spesso può passare inosservata al paziente stesso, quando non costituisce un vero e proprio disturbo soggettivo. Per *malassimilazione* si intende l'incapacità del tratto gastrointestinale di assicurare una adeguata utilizzazione dei principi alimentari ingeriti. La malassimilazione può dipendere da alterata digestione e/o da insufficiente assorbimento.

La *maldigestione* consiste in un deficit delle trasformazioni chimiche che gli alimenti debbono subire per azioni enzimatiche coordinate per essere resi assorbibili (fase preenterocitica dell'assimilazione).

Il *malassorbimento* consiste invece nell'alterato trasporto attraverso la parete intestinale dal lume verso i fluidi corporei (fase enterocitica e postenterocitica dell'assimilazione). I disturbi da maldigestione-malassorbimento possono essere locali (intestinali) e generali. I disturbi locali, intestinali, sono dovuti al mancato assorbimento degli alimenti e sono per lo più secondari ad irritazione meccanica dovuta ai cibi non assorbiti e ai loro prodotti di degradazione. Tali disturbi sono per lo più rappresentati da: meteorismo, borborigmi, distensione addominale, dolori crampiformi (tali disturbi aumentano durante il giorno e spesso non sono leniti

Fig. 47. Distrofia muscolare e marcata iperpigmentazione con discromia a livello degli arti inferiori in un paziente con sprue tropicale.



dalla defecazione), modificazione delle abitudini intestinali e del carattere delle feci. Queste, come già detto, sono tipicamente abbondanti, poltacee, rancide, di odore putrefattivo e talora galleggianti nella toilette. Esiste poi un secondo gruppo di sintomi e segni generali, sempre in rapporto al malassorbimento, causati dalla carenza dei vari elementi indispensabili. Deficienze delle vitamine liposolubili possono produrre ipercheratosi follicolare (Vit. A), emorragie, specie ecchimosi ed ematuria (Vit. K), parestesie, tetania, dolori ossei e fratture (Vit. D).

È presente inoltre malassorbimento delle vitamine idrosolubili del complesso B, che può produrre: glossite, cheilosi, dermatite ed una neuropatia periferica degli arti inferiori. L'anemia, che risulta da un malassorbimento di Vit. B₁₂, ac. folico o ferro, può produrre pallore, affaticabilità, vertigini e dispnea. Possono essere presenti edemi discrasici, ipotrofia anche marcata del tessuto muscolare e calo ponderale dovuti ad una perdita di albumina dall'intestino (enteropatia proteinodisperdente primitiva o secondaria) o ad una diminuzione dell'ingestione e dell'assimilazione di proteine, di carboidrati e di grassi. Tale sintomatologia può essere aggravata da uno stato di disidratazione per riduzione del volume plasmatico e diminuzione degli elettroliti (Na e K) con debolezza, flaccidità e crampi muscolari. La descrizione classica del malassorbimento include una massiva perdita di peso con eliminazione di materiale fecale abbondante, grasso e maleodorante emesso con uno o più movimenti intestinali. Sfortunatamente tale imponente sintomatologia non si verifica precocemente. Invece, i pazienti notano spesso lievi disturbi quali una alterazione della consistenza e del volume delle feci, che frequentemente passa inosservata, anche per anni, sia al paziente che al medico. I pazienti in tale periodo non presentano sicure manifestazioni da malassimilazione e i reperti obiettivi sono negativi. Essi sono cronicamente astenici, affaticati, ipoattivi e possono avere sintomi di depressione cronica. Tali disturbi sono per lo più attribuiti a turbe psichiche. Se questi precoci sintomi passano inosservati, il paziente va verso uno stadio sempre più imponente di malnutrizione e di cachessia con presenza di una o più delle manifestazioni sistemiche precedentemente discusse (figg. 46 e 74).

V. anche: MALASSORBIMENTO, SINDROME DA.

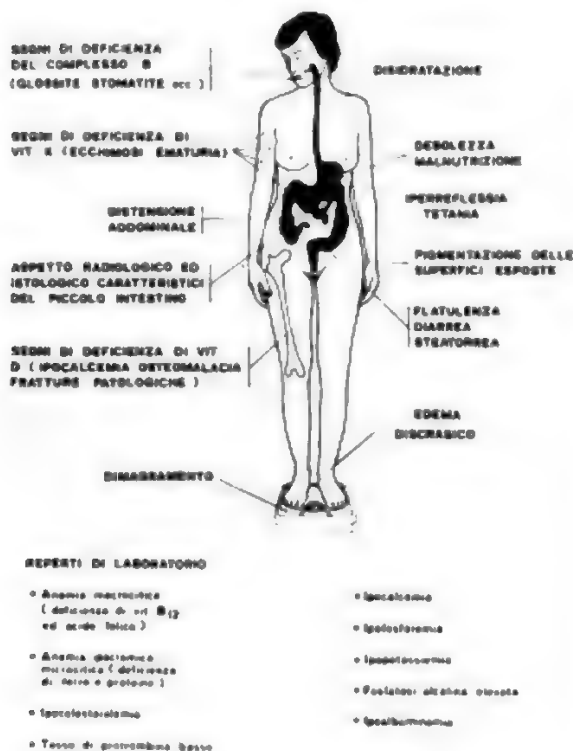


Fig. 46. Manifestazioni cliniche intestinali e generali nei pazienti con sindrome da malassorbimento. (Da Ross e Moore, modificata).

Altri sintomi

Anoressia

L'anoressia non costituisce, in genere, nelle malattie dell'i. tenue, un sintomo dominante. Si può anzi affermare, eccezioni a parte, che quanto più ci si allontana in senso caudale dallo stomaco, tanto minore è il valore che esso assume e la frequenza con cui il sintomo si manifesta. Ed in vero esistono affezioni gravi, specie del tratto distale dell'i., che, per lungo tempo, non si accompagnano a turbe dell'appetito e della digestione e sono a lungo compatibili con la persistenza di un buono stato generale del paziente.

Febbre

Nelle malattie del tenue e talvolta anche del colon, la febbre può costituire, anche per lunghi periodi, l'unico sintomo dominante. Pur potendo raggiungere altezze molto variabili, non manca quasi mai nelle forme infiammatorie croniche aspecifiche del tenue o del colon, nei linfomi e nei sarcoidi del tenue e in alcune neoplasie del colon.

Vomito

Il vomito non appartiene al quadro abituale delle malattie dell'i. tenue, ma appunto per questo suo carattere è un sintomo che va insistentemente ricercato ed opportunamente valutato. Quando esso è presente e si hanno fondati elementi per escludere l'esistenza di affezioni extraintestinali, bisogna pensare o ad una causa tossica o ad un riflesso di origine peritoneale.

Manifestazioni allergiche

Se nel paziente, che presenta diarrea o altri segni di disfunzione del tenue, si riscontra eosinofilia o si rileva una storia di qualche manifestazione allergica o idiosincrasica verso qualche alimento, è opportuno soppesare la possibilità di una causa allergica per spiegare i disturbi intestinali (gastroenterite eosinofila, intolleranza al latte e verso altri alimenti).

ESAME OBIETTIVO DEL TENUE

Esaurito l'interrogatorio dell'ammalato e criticamente valutati tutti gli elementi da esso emergenti si procederà all'esame obiettivo, che purtroppo può risultare infruttuoso in molti pazienti.

Esame obiettivo generale

La presenza di chiazze di melanina può far pensare alla *sindrome di Peutz-Jeghers* o poliposi intestinale associata a pigmentazione muco-cutanea di melanina (v. POLIPO E POLIPOS). La presenza di alopecia, distrofia delle unghie, iperpigmentazione, orienta verso la *sindrome di Cronkhite-Canada*, caratterizzata da polipi giovanili dello stomaco, tenue, colon, associati a manifestazioni extra-addominali; (v. POLIPO E POLIPOS) l'esistenza di teleangectasie può indirizzare verso un emangioma del tenue; la presenza di lipomi può orientare verso la diagnosi di lipomi anche a localizzazione intestinale. L'*habitus* astenico longilineo molto marcato suggerisce la possibilità di una occlusione del duodeno trasversale da parte dell'arteria mesenterica superiore (sindrome del compasso mesenterico; v. DUODENO).

Lo stato di idratazione della cute e delle mucose in un paziente con una ostruzione intestinale ci darà utili indicazioni sulla gravità della situazione.

Possono essere presenti un dimagrimento più o meno marcato, a seconda della gravità, della natura, della durata della sindrome intestinale, ed un'anemia più o meno intensa. Tale compatimento ematologico, che non sempre trova la sua spiegazione nelle perdite emorragiche che accompagnano talune affezioni intestinali o nella produzione di sostanze tossiche a livello del segmento

sede delle alterazioni patologiche, assume qualche volta degli aspetti morfologici peculiari che meritano di essere tenuti presenti, non solo per il significato fisiopatologico e diagnostico che loro compete, ma anche per le particolari misure terapeutiche che richiedono in rapporto alla loro patogenesi. Non bisogna infatti dimenticare che, se il più delle volte l'anemia nelle enteropatie assume quel carattere di normo- e, soprattutto, di ipocromia che siamo soliti osservare nel decorso delle più svariate malattie, essa può talora rivestire le caratteristiche di un'anemia ipercromica macrocitica. Si intende qui alludere, non solo alle anemie ipercromiche parassitarie, bensì anche a quei quadri perniciosiformi di non difficile riscontro nelle stenosi neoplastiche ed infiammatorie dell'i. tenue e sperimentalmente riproducibili mediante l'evozione artificiale di stenosi del piccolo i. In tali situazioni vi è un'abnorme presenza di germi nel lume dell'i. tenue (sindrome da contaminazione intestinale). Tali batteri utilizzano il complesso fattore intrinseco-Vit. B₁₂, e talvolta l'ac. folico, depauperando così l'organismo di tali vitamine, con insorgenza di un'anemia perniciosiforme. Si tenga inoltre presente che non di rado l'anemia è il primo sintomo clinicamente apprezzabile di una neoplasia dell'intestino, spesso presente quando non esistono ancora altre manifestazioni della malattia o quando queste nulla posseggono di caratteristico, e che vi sono parassitosi intestinali in cui per lungo tempo il quadro clinico si esaurisce nelle note di un'anemia spesso di notevole entità (anchilostomiasi, botriocelatosi, teniasi, etc.). La coesistenza, pertanto, di uno stato anemico con turbe intestinali, siano pur esse vaghe ed incostanti, deve indurre il medico a completare l'esame clinico dell'ammalato con la messa in opera di tutti i mezzi di cui dispone oggi la diagnostica intestinale.

Esame obiettivo speciale

Dopo l'esame obiettivo generale si passerà all'esame fisico dell'intestino, il quale si compone come è noto di 4 tempi: *ispezione, palpazione, percussione ed ascoltazione*.

In realtà quando si parla di semeiologia fisica dell'i., a stento si riesce a differenziare questa dalla semeiologia fisica dell'addome (v.), di cui la prima costituisce solo una parte. Già l'*ispezione* dell'addome può fornire delle indicazioni di ordine generale sullo stato dell'i. tenue. Se il rilievo del disegno di una o più anse intestinali è frequente in caso di profonda emaciazione delle pareti addominali o marcata diastasi dei muscoli retti, esso riveste ben altro significato quando si lascia apprezzare con un buon trofismo delle pareti stesse. In tali condizioni la coesistenza di movimenti di iperperistalsi nettamente visibili sotto forma di rilevatezze che si spostano da un punto all'altro dell'addome e si accompagnano con vivaci reazioni dolorose del paziente, assume un preciso significato e depone per l'esistenza di un ostacolo alla progressione del contenuto intestinale. La forma stessa dell'addome può consentire utili indicazioni sulle condizioni anatomofunzionali del canale intestinale. Ispettivamente l'addome può apparire avvallato o globoso. L'avvallamento di tutto l'addome è comune a tutte le gravi forme dissenteriche, ma si riscontra altresì in forme morbose extraintestinali caratterizzate dalla contrattura tonica dei muscoli addominali, come nelle meningiti, nei tumori cerebrali, etc., o da fortispasmi delle anse intestinali come nelle coliche saturnine. Nel caso di un addome prominente, globoso, bisognerà pensare, oltre che alla presenza di un versamento peritoneale o di un pneumoperitoneo, anche alla possibilità di raccolte

di gas nell'intestino, vale a dire al meteorismo intestinale ■ a tutte le condizioni morbose capaci di determinarlo. Quando è in atto un'afezione del tenue mesenterico capace di dare un'occlusione intestinale, il meteorismo è soprattutto localizzato alle regioni centrali dell'addome.

In questi casi però vanno escluse altre afezioni morbose capaci di dare origine allo stesso fenomeno (gravidanze, cisti ovariche, versamenti peritoneali incistati, etc.). Una forma particolare di meteorismo localizzato alle regioni centrali dell'addome è quello cosiddetto « a canne d'organo », che si osserva nell'ostruzione del tenue ed è così chiamato per il fatto che sulla parete addominale le anse intestinali iperdistese si disegnano sotto forma di prominenze tra loro parallele. Altro esempio di meteorismo localizzato in sede periombelicale è quello che si riscontra negli incarceramenti erniari (ansa meteorica di Wahl), nel volvolo, nello strozzamento del tenue da briglie aderenziali, etc.

V. anche: ADDOME, I, 482.

La *palpazione* non fornisce, tranne che in alcuni casi, elementi particolarmente importanti. Il tenue può diventare palpabile quando un'ansa è contratta, ovvero quando le sue pareti sono sede di un processo infiltrativo. Con la palpazione si possono rilevare gorgoglii, si possono scatenare borborigmi e si può provocare dolore in corrispondenza di lesioni localizzate del tenue. La palpazione può permettere inoltre di apprezzare la presenza di eventuali masse addominali (nelle invaginazioni, nei tumori, nei granulomi, e nelle enteriti regionali stenotiche).

Con la *percussione* si può stabilire il grado di pneumatosi intestinale ■ precisare se il meteorismo è prevalentemente del colon o del tenue.

Nel primo caso il timpanismo è periferico, mentre nel secondo è centrale.

Già in condizioni normali la percussione dell'intestino dà ovunque un suono timpanico, che però è più alto per il tenue, più basso per il colon. Il suono timpanico in corrispondenza di segmenti iperdistesi, per accumulo di gas, potrà assumere carattere metallico. Timpanismo metallico si avrà quindi nelle anse intestinali a monte di segmenti stenotici, quale che sia la causa della stenosi. Al contrario si avrà smorzamento del suono timpanico quando l'intestino è contratto o ingombro di materiale fecale o sede di infiltrazioni neoplastiche specie se sporgenti, o comunque ostruenti il lume intestinale. Solo in presenza di grosse formazioni neoplastiche (fibromi, miomi, linfosarcomi) il timpanismo fisiologico cederà il posto ad un suono ottuso. La percussione, inoltre, è fondamentale per differenziare un aumento di volume addominale da meteorismo, da un aumento di volume dipendente da cisti ovarica, da fibroma uterino, ovvero da ascite.

L'*ascoltazione* potrà dare utili indicazioni sulla motilità intestinale.

Nell'iperperistalsi si possono ascoltare rumori dovuti al rapido spostamento di gas e succhi nell'intestino tenue (borborigmi, gorgoglii). Nelle stenosi intestinali, specie se di grado avanzato, è possibile, ponendo lo stetoscopio sulla parete dell'addome, apprezzare, di tanto in tanto, sulla proiezione cutanea della stenosi, un caratteristico rumore metallico (rumore da sprizzo) che è stato paragonato a quello dell'acqua che gocciola da una roccia. Caratteristicamente tali rumori si accentuano durante i parossismi dolorosi lamentati dal paziente ed entrambi si succedono per lo più a gruppi seguiti da un periodo di relativo benessere. Al contrario, nell'ileo paralitico, non si ascolta nessun rumore intestinale.

PREMESSE SULL'ESPLORAZIONE FUNZIONALE E STRUMENTALE DEL TENUE

L'esplorazione del tenue mesenterico si avvale delle seguenti tecniche di laboratorio (esplorazione funzionale propriamente detta) e strumentali.

Tecniche di laboratorio:

- 1) esame ematologico ed ematochimico standard;
- 2) analisi delle feci;
- 3) studio dell'assorbimento dei lipidi;
- 4) studio dell'assorbimento dei glicidi;
- 5) studio dell'assorbimento delle proteine;
- 6) studio delle perdite gastrointestinali delle proteine;
- 7) studio dell'assorbimento degli acidi biliari;
- 8) studio dell'assorbimento della Vit. B₁₂, dell'ac. folico e di altre vitamine del complesso B;
- 9) studio dell'assorbimento dell'acqua ■ degli elettroliti;
- 10) studio dell'assorbimento dei sali minerali (calcio, magnesio, zinco, manganese, ferro);
- 11) test respiratori (*breath tests*).

Tecniche strumentali:

- 1) sondaggio intestinale;
- 2) biopsia del tenue;
- 3) studio delle pressioni endoluminali e dell'attività elettrica dell'i. tenue (enterotensiografia ed elettroenterografia);
- 4) esami endoscopici;
- 5) scintigrafia addominale con ^{99m}-tecnezio pertecnato;
- 6) esami radiologici per il tenue.

TECNICHE DI LABORATORIO PER IL TENUE

Esami ematologici ed ematochimici

L'emogramma può evidenziare una possibile leucocitosi neutrofila con una deviazione a sinistra dello schema di Arneth, o un'anemia. Studi ematochimici standard possono rilevare deficit di elettroliti e sali minerali (potassio, calcio, e magnesio), una ipoproteinemia ■ una ipocolesterolemia, che possono essere manifestazioni di malassimilazione. Se è presente una ipoalbuminemia, si farà eseguire uno studio elettroforetico delle proteine sieriche. Se si sospetta la presenza di un linfoma, di una giardiasi, o di una sprue celiaca, si dovranno determinare le immunoglobuline sieriche. Una diminuzione della concentrazione plasmatica di calcio e fosforo può essere un'evidenza biochimica di una osteomalacia secondaria ad una malassimilazione. In questa situazione la fosfatasi alcalina può essere anche elevata. In presenza di una anemia si potranno effettuare ulteriori studi e cioè la sideremia, la transferrinemia e i livelli ematici dell'ac. folico e della Vit. B₁₂.

Analisi delle feci

Questo è l'esame di laboratorio di più grande valore nella diagnosi delle malattie del piccolo i. Poiché l'esame delle feci è una tecnica di primaria importanza anche nelle malattie del colon e poiché l'esame coprologico standard comprende indagini comuni nelle afezioni di entrambi i segmenti intestinali, si procederà in questa sede ad una trattazione unitaria del problema. L'esame delle feci per ciò che riguarda le afezioni del tenue e/o del colon può mettere in evidenza 1) *segni di infiammazione o neoplasia*; 2) *segni di malattie infettive o parassitarie*; 3) *segni di malassimilazione* 4) *esistenza di una lesione emorragica*.

La presenza di leucociti, cellule epiteliali e globuli rossi nell'analisi microscopica delle feci ci indicherà l'esistenza di una *infiammazione* della mucosa o di una *neoplasia* del piccolo o del grande i. La presenza di pus franco nelle feci indirizza verso un ascesso, malattie infiammatorie croniche dell'intestino o verso una neoplasia ulcerata. La presenza di muco non è di per sé un reperto anormale. Talvolta i pazienti con colopatie funzionali emettono dei filamenti di muco gelificato che possono mimare un parassita intestinale. In presenza di un'intensa mixorrea bisogna considerare la presenza di un adenoma villosa. In presenza di feci caprine, a nastro o a matita, possiamo pensare a stenosi funzionale (stipsi spastica) o a stenosi infiammatorie o neoplastiche dell'ultimo tratto del colon.

In tutti i casi di diarrea intrattabile, persistente oltre le due settimane con o senza segni tossici generali, bisognerà praticare *esami colturali seriati per organismi patogeni ed esami parassitologici* per la ricerca di uova e parassiti. Nei casi più acuti dovremmo soprattutto sospettare agenti del gruppo paratifo - salmonelle e stafilococco. Se lo studio radiologico ci rivela una malattia infiammatoria o ulcerativa dell'intestino, che può essere suggestiva di tbc intestinale, le feci debbono essere ripetutamente esaminate per svelare la presenza dei bacilli acidoresistenti, utilizzando appropriate colorazioni o mediante inoculazioni in cavia.

In caso di diarrea dovuta ad una giardiasi o ad un'amebiasi, l'esame di feci fresche potrà svelare l'esistenza di questi protozoi.

I *difetti di digestione o di assorbimento* sono denunciati dalla presenza nelle feci di eccessive quantità di cibi indigeriti. Nelle sindromi da malassorbimento (enteropatie) e/o da maldigestione (pancreopatie, biliopatie) le feci possono essere francamente steatorriche (per aumentata escrezione fecale dei grassi). La *steatorrea*, pur non essendo una manifestazione patognomica di certe enteropatie (sprue celiaca, etc.) perché presente anche in altre affezioni (pancreopatie, occlusioni biliari, etc.), è un segno che deve essere sempre valutato e sempre escluso se ci si trovi di fronte ad un'enteropatia. L'aspetto grassoso, oleoso delle feci, può essere grossolanamente valutato schiacciando tra due vetrini o tra due abbassalingua di legno un campione di feci. L'analisi microscopica delle feci può mettere in evidenza la presenza di acidi grassi, saponi e grassi neutri.

Se non vi è un deficit di digestione e/o di assorbimento, i grassi, anche in presenza di uno stato di ipermotilità intestinale, sono normalmente digeriti.

Le feci in certe condizioni possono contenere grande quantità di fibre carnee indigerite (*creatorrea*). In condizioni normali l'osservazione microscopica può dimostrare la presenza solo di scarse fibre carnee non striate. La presenza di abbondante quantità di fibre carnee « non striate » suggerisce l'ingestione di grossa quantità di carne con una adeguata funzionalità pancreatica. Invece la presenza di abbondante quantità di fibre carnee « striate » rende verosimile una marcata ipermotilità intestinale o una riduzione dell'attività pancreatica.

L'esame microscopico di un campione di feci colorato con la soluzione di Lugol può dimostrare la presenza di anormali quantità di granuli di amido (*amilorrea*) che appaiono di colore blu-nerastro. Tale reperto è frequente in caso di ingestione di una eccessiva quantità di amido e di ipermotilità intestinale. Ordinariamente, in caso di insufficienza pancreatica pura, in assenza di uno stato di ipermotilità o di una ingestione eccessiva di amido, le feci non contengono grandi quantità di granuli di amido. Quando indicato, le feci possono essere sottoposte ad ana-

lisi chimiche o radioisotopiche specifiche, etc. (v. sotto).

La *ricerca del sangue occulto nelle feci*, eseguita con il guaiacolo, può risultare di inestimabile valore nella ricerca di un processo ulcerativo del piccolo o del grosso i. Il processo ulcerativo del tenue può essere secondario a malattie conosciute, come la malattia di Crohn, lesioni vascolari (arteriosclerosi, collagenopatie, etc.), malattie infettive (tbc, febbre tifoide, shigellosi, etc.), neoplasie (benigne o maligne), oppure primitivo o idiopatico come nella digiunoileite mucocerosiva diffusa, la digiunoileite ulcerativa non specifica o la digiunoileite ulcerativa diffusa che si accompagna ad una sindrome da malassorbimento. La negatività di questa prova, eseguita anche in maniera seriata, non esclude, tuttavia, tali eventualità. Infatti, la ricerca del sangue occulto può essere negativa anche per lunghi periodi di tempo nel corso di molte malattie diffuse o locali dell'ileo e del digiuno. Per ciò che riguarda il colon, la positività del sangue occulto deve far pensare a processi infiammatori, infettivi, parassitari, neoplastici del grosso i. Nei pazienti affetti solamente dalla sindrome del colon irritabile, il sangue occulto è sempre negativo.

Per più ampi ragguagli v. FECT (VI, 996).

Premesse allo studio dell'assorbimento intestinale

Il primo obiettivo nella valutazione di un paziente con una sospetta sindrome da malassimilazione è quello di escludere o confermare tale sospetto. Confermato tale sospetto, bisogna determinare se la sindrome da malassimilazione dipende da un deficit digestivo (fase preenterocitica) o da un deficit di assorbimento (fase enterocitica e/o postenterocitica).

Infine bisogna stabilire qual è l'organo o il sistema responsabile di tale deficit. Nello studio di un paziente con sindrome da malassimilazione abbiamo a disposizione numerose tecniche di laboratorio e strumentali; tuttavia un metodo razionale per la diagnosi di questa sindrome può essere quello di un'analisi sequenziale dei test (algoritmo) (fig. 48).

L'algoritmo, termine di linguaggio cibernetico, rappresenta un'approccio diagnostico sequenziale, condizionato da una valutazione critica dei vari test disponibili. È uno strumento educativo che deve però avere sufficiente flessibilità quando venga adattato al singolo paziente.

In ogni paziente in cui l'anamnesi, l'esame obiettivo generale e speciale, l'esame ematologico ed ematochimico standard, l'esame standard delle feci (macroscopico e microscopico) facciano sospettare la presenza di una sindrome da malassimilazione, dovremmo eseguire una carotenemia ed un dosaggio quantitativo dei grassi nelle feci. In alcune sindromi da malassimilazione, soprattutto in età pediatrica, dovute a difetti selettivi dell'assorbimento, tali test possono essere negativi, per cui si potranno, se indicati, eseguire test specifici (v. MALASSORBIMENTO, SINDROME DA). Se vi è un'ipocarotenemia e soprattutto un'aumentata escrezione fecale di grassi, si dovrà eseguire un test allo xiloso ed un accurato studio radiologico del tenue per determinare lo stato funzionale e lo stato strutturale dell'i. tenue. Se il test allo xiloso è negativo si dovranno eseguire i test di funzionalità pancreatica ed una pancreatografia retrograda per via transendoscopica. Se vi è un alterato assorbimento dello xiloso si dovrà eseguire una biopsia del piccolo intestino. Di fronte ad un esame istologico anormale dobbiamo tentare di caratterizzare l'enteropatia. Se l'esame istologico è normale, la causa dell'anormale escrezione fecale dei grassi e della positività del test allo xiloso può essere una sopracrescita batterica nel piccolo i. (sindrome da contaminazione batterica). In tali casi dovremo eseguire speciali test funzionali per l'ileo (test respiratorio alla colitiglicina marcata [¹⁴C], test di assorbimento della Vit. B₁₂, aspirato con esame colturale per organismi anaerobi, v. sotto). Quando lo studio

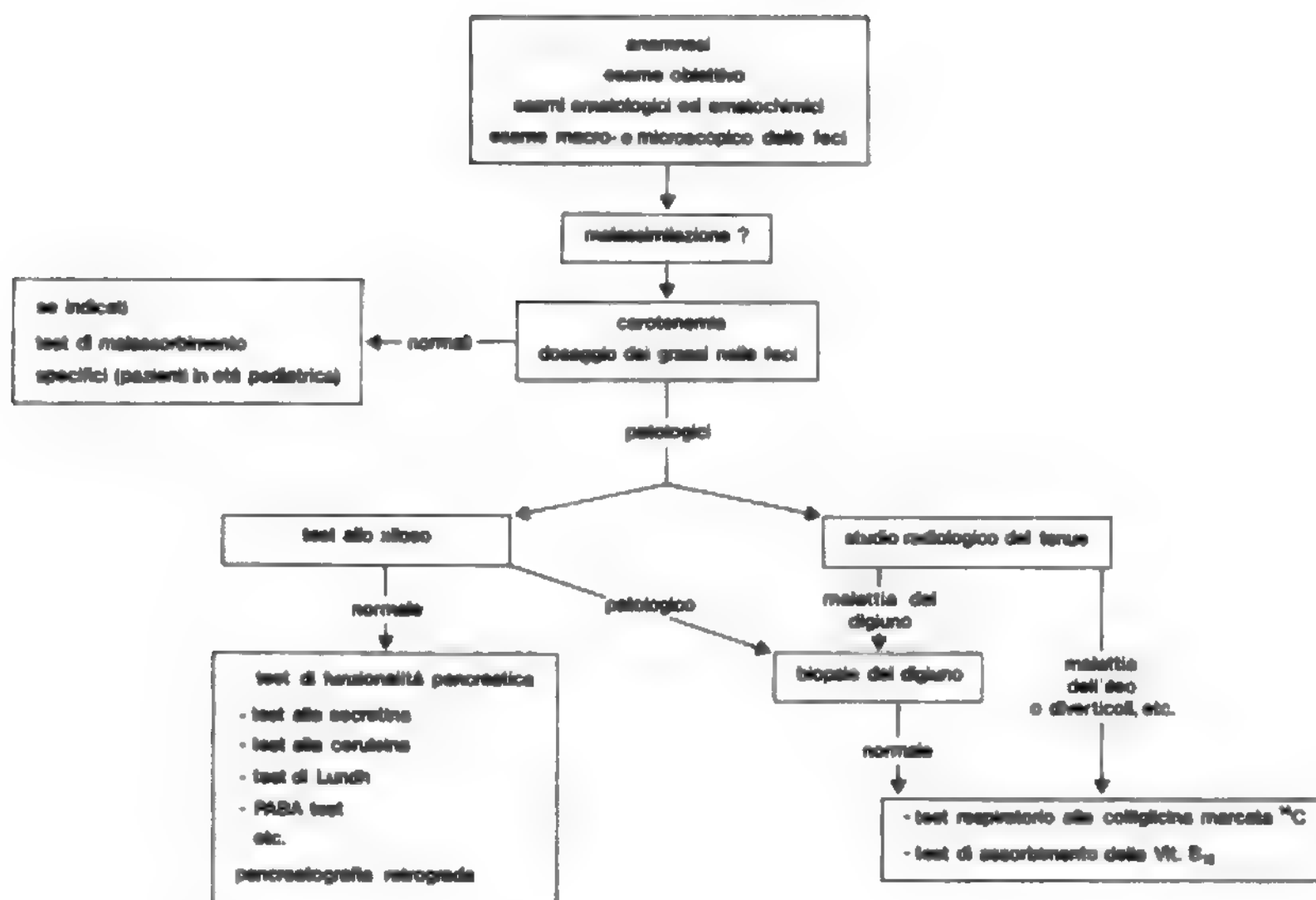


Fig. 48. Algoritmo nei pazienti con sindrome da malassimilazione. (Da Sleisenger e Fordtran, modificata).

radiologico del tenue evidenzia lesioni strutturali del digiuno, vi è un'ulteriore ragione per eseguire biopsie dell'intestino. Se vi è evidenza radiologica di un ileo anormale, di diverticoli e di stenosi del tenue, di disfunzione dell'ansa afferente, di una fistola gastro-digiuno-colica, di una sacca cieca chirurgica, di un'anastomosi o di una fistola entero-enterica (cause della sindrome da contaminazione batterica intestinale), dovremo considerare una disfunzione ileale o una sopraccrescita batterica, per cui dovremo eseguire i test citati sopra. Infine quando sia stata prelevata una biopsia intestinale in un paziente in cui il maggior sintomo è un'intolleranza verso i carboidrati, si dovrà misurare l'attività disaccaridasica sul prelievo istologico.

Fatte queste considerazioni generali, su come usare i vari test, procederemo adesso ad un'analisi dettagliata dello studio dell'assorbimento dei vari elementi (tabb. IV e V).

Studio dell'assorbimento dei lipidi

Le metodiche più comunemente usate sono:

- esame macroscopico e microscopico delle feci;
- dosaggio chimico dei grassi nelle feci;
- prove di assorbimento mediante grassi marcati con radioisotopi:
 - trioleina ^{131}I ;
 - ac. oleico ^{131}I ;
 - test con indicatori lipidici non assorbibili marcati con ^3H o ^{35}S ;
 - test respiratori con grassi marcati con ^{14}C ;
- assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E);
- test « agli spinaci »;
- studi di perfusione intestinale con lipidi.

Di interesse storico sono la lipemia e la torbidità de siero dopo carico orale di grassi, la gascromatografia dei lipidi fecali e la prova di Warter e Matais (ingestione di un miscuglio di bario ed olio di oliva, e calcolo del rapporto lipidi/bario nelle feci a paragone di quello iniziale).

Esame macroscopico e microscopico delle feci

Come detto sopra, in corso di una sindrome da malassimilazione conclamata, l'aspetto macroscopico delle feci è piuttosto caratteristico (fig. 49). Vogliamo qui precisare che in moltissimi casi di steatorrea significativa (definita come un'escrezione fecale giornaliera di grassi, maggiore di 10 g ma minore di 20 g) l'aspetto macroscopico può essere del tutto normale.

Un altro metodo che è solo qualitativo, ma tuttavia più indicativo, è l'esame microscopico delle feci per i grassi. Microscopicamente i grassi neutri appaiono come globuli refrattili chiari, di vario diametro (fig. 50). Per maggiori dettagli riguardanti la ricerca qualitativa ed il dosaggio dei grassi nelle feci, v. FECI.

In presenza di un'insufficienza pancreatica, nelle feci saranno presenti numerosi grassi neutri. In una steatorrea dovuta a malassorbimento i grassi neutri non sono significativamente aumentati, predominando invece gli acidi grassi ed i saponi. L'esame microscopico dei grassi, come tutte le tecniche, ha falsi negativi e falsi positivi. È stato infatti documentato che in corso di una steatorrea significativa i reperti possono essere equivoci. L'assenza di grassi in un campione preso a caso non esclude una steatorrea. Si possono inoltre avere risultati falsamente positivi dovuti al fatto che il paziente sta assumendo

INTESTINO TENUE E CRASSO

TAB. IV. TEST DI COMUNE IMPIEGO NEI PAZIENTI CON SINDROME DA MALASSORBIMENTO

(Modificato da Sleisenger M. H., Brandborg L. L.: *Malabsorption*, 1977, Saunders, Philadelphia).

Test	Valori normali	Sindrome da malassorbimento
Siero albumina carotene calcio	4-5,2 g% 50-400 µg% 9-10,5 mg%	diminuita diminuito diminuito } particolarmente nelle malattie del piccolo intestino
colesterolo potassio magnesio Vit. B ₁₂	150-250 mg% 3,5-4,7 mEq/l 1,7-2 mEq/l 150-900 pg/ml	diminuito diminuito diminuito diminuita } particolarmente nella sprue tropicale e nella sovracrescita batterica
ac. folico	2-6 ng/ml	diminuito } particolarmente nelle malattie del piccolo intestino
Plasma tempo di protrombina	valore del controllo	elevato
Test di assorbimento xiloso (25 g per os)	> 4,5 g di escrezione urinaria in 5 h	diminuito nelle malattie del piccolo intestino
glicoso (100 g per os)	> 25 mg della glicemia basale	curva piatta nelle malattie del piccolo intestino
lattoso (50-100 g per os)	glicemia > 20 mg dei valori basali	curva piatta nelle malattie del piccolo intestino
saccaroso (100 g per os)	glicemia > 20 mg dei valori basali	curva piatta nelle malattie del piccolo intestino
Vit. B ₁₂ (¹⁴ Co-Vit. B ₁₂)	7% escrezione urinaria 24 h	diminuita nella sindrome da contaminazione batterica intestinale, malattie ileali e resezioni chirurgiche
Grassi fecali Determinazione chimica (80-100 g per os al di)	< 6 g/24 h	aumentati
Varie ac. 5-OH-indolacetico (escrezione urinaria)	1,7-8 mg/24 h	9-20 mg nel morbo celiaco dell'adulto, 30-600 mg nella sindrome da carcinoide
ac. 3-indolacetico (escrezione urinaria)	meno di 18 mg/24 h	elevato nella sovracrescita batterica dell'i. tenue e nelle malattie dell'ileo
indacano (escrezione urinaria)	10-20 mg/24 h	elevato nella sovracrescita batterica dell'i. tenue e nelle malattie dell'ileo
test respiratorio alla colilglicina marcata con ¹⁴ C	tracce di CO ₂ marcata	elevato nella sovracrescita batterica dell'i. tenue e nelle malattie dell'ileo

TAB. V. ESAMI CHE POSSONO ESSERE DI AIUTO NEL DISTINGUERE UNA MALDIGESTIONE DA UN MALASSORBIMENTO

(Modificato da Russel R. I.: *Investigative Tests and Techniques*, « Clinics in Gastroenterology », 7, n. 2, Saunders, London, 1978).

Curva da carico orale di glicoso
Sideremia
Fosfatasi alcalina
Escrezione fecale dei grassi
Test allo xiloso
Radiografia in bianco dell'addome
Test di funzionalità pancreatica
Radiografia dell'intestino tenue
Biopsia digiunale
Pancreatografia retrograda per via transendoscopica

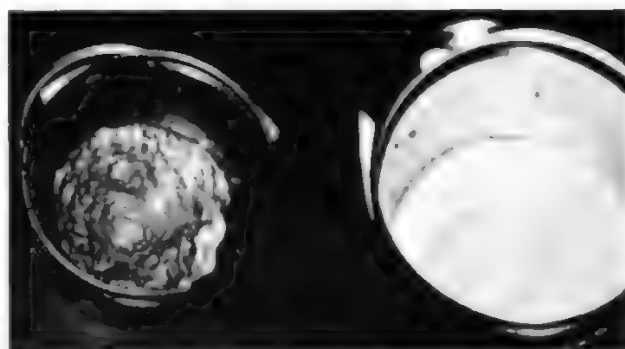


Fig. 49. Feci normali (a sinistra) e feci intensamente steatorriche (a destra). È evidente in queste ultime il colorito translucido e l'abbondanza del materiale fecale.

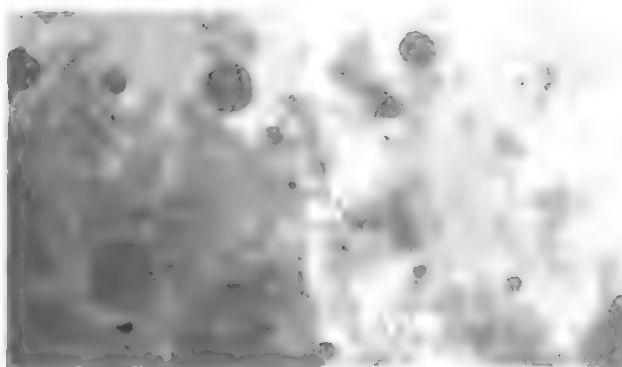


Fig. 50. Esame microscopico delle feci colorate con Sudan III in un paziente con steatorrea significativa. I grassi neutri appaiono come formazioni rotondeggianti di colore rosa.

catartici (oli minerali, olio di ricino), olii vegetali come condimento e supposte di glicerina.

Determinazione quantitativa dei grassi fecali

Pur essendo il metodo più accurato per determinare la presenza di un'aumentata escrezione fecale di grassi, tuttavia questo procedimento diagnostico, come tutte le altre tecniche, ha dei limiti sia fisiologici che metodologici. In molti stati malassimilativi generalizzati può essere presente un'alterata funzione, senza steatorrea, a causa dell'enorme capacità di riserva del pancreas, del piccolo intestino e del fegato. Per tale motivo la determinazione quantitativa dei grassi fecali ha una limitata sensibilità nella diagnosi precoce di malattie di grado lieve. Inoltre, poiché l'escrezione fecale dei grassi mostra considerevoli variazioni da giorno a giorno (per la variabile quantità di grassi ingeriti), la steatorrea non diviene manifesta a meno che il paziente non ingerisca una moderata quantità di grassi (almeno 50 g al dì); è stato ormai adeguatamente dimostrato che un individuo normale ha un'escrezione fecale di grassi costante e indipendente dai grassi della dieta ingeriti giornalmente, quando questi oscillano tra 50 e 150 g al dì.

Tali limitazioni possono essere superate somministrando al paziente per 5 giorni una dieta, ad es., di 2000 calorie contenente almeno 70 g di grassi al dì, e facendo raccogliere in un unico recipiente tutte le feci (senza urine) degli ultimi tre giorni dall'inizio della dieta prova. In tale situazione un individuo normale elimina meno di 6 g di grassi (misurati come acidi grassi nelle feci) nelle 24 h. Si deve notare che, sebbene i lipidi fecali provengano soprattutto dalla dieta, tuttavia una piccola parte deriva dalle cellule desquamate, dai batteri e dalle secrezioni gastrointestinali.

In certe situazioni e particolarmente nei bambini o nei pazienti con anoressia che non riescono ad ingerire una dieta standard o nei pazienti che devono essere valutati in maniera dettagliata clinicamente (per es. in corso di certi studi sperimentali per verificare l'efficacia di una certa terapia in pazienti con steatorrea) è più utile praticare il cosiddetto *bilancio alimentare dei grassi*. Si somministra al paziente una dieta di cui si conoscono esattamente il peso ed il tipo dei singoli costituenti e si mettono da parte tutti gli alimenti non consumati che andranno sottratti a quelli ingeriti. Calcolando l'escrezione fecale dei grassi quantitativamente e conoscendo, dalle tavole di composizione degli alimenti, la quantità dei lipidi ingeriti, si può calcolare il coefficiente di assorbimento (C. A.) dei grassi.

$$C. A. = \frac{\text{grassi ingeriti} - \text{grassi eliminati}}{\text{grassi ingeriti}} \times 100$$

Un valore inferiore al 95% è indicativo di steatorrea. Esistono diversi metodi chimici per determinare il contenuto dei grassi nelle feci. Molti AA. ritengono che i metodi secchi non siano molto accurati. Il metodo umido più sensibile e più comunemente usato è quello titrimetrico di Van De Kamer modificato (v. Feci).

Sono state approntate delle metodiche di determinazione quantitativa dei grassi su un singolo campione di feci, impiegando un *marker* inerte (ossido di cromo, carminio, solfato di bario, tiocianato di rame e più recentemente glicole di polietilene-PEG). Tuttavia sino a quando queste tecniche non saranno perfezionate la raccolta dei 3 giorni rimane ancora il metodo migliore nella determinazione dell'escrezione fecale dei grassi.

Prove di assorbimento con grassi marcati

L'uso dei grassi (trioleina, ac. oleico) marcati con iodio 131 sta acquistando ormai solo interesse storico, in quanto questo metodo ha dimostrato di avere una scarsa sensibilità, una bassa specificità e quindi una significatività diagnostica di grado così modesto da rendere il test non valido (elevate false positività ed elevate false negatività).

Inoltre la determinazione differenziale dell'assorbimento di trioletina-¹³¹I e dell'ac. oleico ¹³¹I non riesce a distinguere una malassimilazione causata da un deficit della digestione intraluminale (pancreas-fegato) da quella causata da un deficit di assorbimento (malattia della mucosa intestinale), sia perché la trioletina-¹³¹I reperibile in commercio è instabile, sia perché la suddetta è pesantemente contaminata con ac. oleico-¹³¹I.

1. *Test con marker lipidico non assorbibile marcato con ³H o ¹⁴C.* - Per superare le difficoltà dei test convenzionali con radioisotopi si può usare un lipide non assorbibile, marcato con ³H o ¹⁴C, somministrato insieme ad ac. oleico ¹⁴C. Valutando la diluizione del *marker* e dell'ac. oleico in un campione di feci si può stabilire l'assorbimento di quest'ultimo.

A questo scopo è stato usato come *marker* il glicerolo trietero, marcato con ³H o ¹⁴C. Il vantaggio di un test di tal genere è che si può calcolare l'assorbimento lipidico in un solo campione di feci. I risultati preliminari sono incoraggianti, ma è necessaria una maggiore esperienza prima di introdurre questo test nella pratica clinica.

2. *Test respiratori con grassi marcati con ¹⁴C.* - Un altro test per lo studio del malassorbimento è quello respiratorio con acidi grassi o grassi neutri marcati con ¹⁴C (v. sotto: *test respiratori [breath tests]*).

Test di assorbimento delle vitamine liposolubili e del β-carotene

In caso di deficit nell'assorbimento dei grassi è presente anche un alterato trasporto delle vitamine liposolubili attraverso la mucosa.

1. *Assorbimento Vit. D e E.* - La Vit. D ed alcuni suoi metaboliti possono essere determinati nel sangue mediante metodi microbiologici. Inoltre la determinazione del paratormone nel sangue ci può dare una informazione indiretta circa l'assorbimento della suddetta vitamina. Anche la Vit. E può essere misurata nel sangue.

2. *Assorbimento Vit. A.* - Nonostante che il trasporto attraverso la mucosa intestinale della Vit. A dipenda da un normale assorbimento dei grassi, i livelli plasmatici di questa vitamina sono spesso normali nei pazienti con steatorrea. Una deficienza di questa vitamina è rara,

sia perché è difficile esaurire le riserve corporee sia perché il β -carotene assorbito può essere trasformato in Vit. A. Per tali motivi e soprattutto per la presenza di risultati falsamente positivi e falsamente negativi, il test di tolleranza alla Vit. A non è di grande aiuto nella diagnosi di una sindrome da malassimilazione.

3. *Assorbimento del β -carotene.* - L'assorbimento del β -carotene, precursore della Vit. A, dipende da un normale trasporto dei grassi.

In corso di steatorrea i livelli plasmatici del carotene (carotenemia) spesso sono diminuiti.

Pur possedendo molte limitazioni, la *carotenemia*, esame facilmente eseguibile, è un utilissimo test di *screening* nella diagnosi delle sindromi da malassorbimento generalizzato. I limiti più bassi dei valori normali oscillano fra i 50 ed i 70 μg per 100 ml/plasma (variano a seconda dei laboratori). In corso di maldigestione pancreatica i valori possono essere normali o lievemente diminuiti. In presenza di scadute condizioni di nutrizione, febbre alta, scarsa ingestione di vegetali ed alcune epatopatie si possono osservare bassi livelli plasmatici del carotene. Un valore perfettamente normale depone fortemente contro un malassorbimento intestinale generalizzato, mentre un basso valore (inferiore a 25 $\mu\text{g}\%$) è fortemente suggestivo di disfunzione del trasporto intestinale dei grassi. D'altro canto un valore normale non esclude una steatorrea di grado lieve.

Test di assorbimento degli ossalati (test agli spinaci)

Anderson, recentemente (ottobre 1977), partendo dalla constatazione che l'incidenza della nefrolitiasi ossalica è aumentata in corso di ileopatie, ha somministrato 100 g di spinaci freschi (ricchi di ossalati) a pazienti con sospetto malassorbimento, determinando poi l'escrezione urinaria di ossalato.

Questo A. ha riscontrato un'iperossaluria in tutti i pazienti che avevano steatorrea: in nessun caso infatti l'escrezione urinaria di ossalati è stata inferiore a 24 mg al dì.

Per tale motivo è stato proposto questo test di facile esecuzione in alternativa alla determinazione chimica dei grassi fecali. Molti fattori possono essere responsabili della iperossaluria in corso di steatorrea, dopo carico orale di spinaci (cioè di ossalati). Secondo la teoria della solubilità, gli acidi grassi non assorbiti legano il calcio nel lume, il quale risulta così meno disponibile per la formazione di ossalato di calcio, che è insolubile. Questo comporterebbe la formazione di più larghe quantità di ossalati solubili e quindi assorbiti.

Studi di perfusione intestinale con lipidi

La tecnica della perfusione intestinale è stata recentemente impiegata per studiare direttamente l'assorbimento intestinale dei grassi.

Secondo questa tecnica, l'intestino viene perfuso con trigliceridi idrolizzati e solubilizzati, quantificando poi la scomparsa dei lipidi infusi. Rimangono attualmente complessi problemi tecnici, ma è augurabile che questa tecnica possa trovare largo impiego in futuro nella pratica clinica.

Studio dell'assorbimento dei carboidrati

Le indagini usate per lo studio dell'assorbimento degli zuccheri sono le seguenti:

- 1) test al D-xiloso;
- 2) test di tolleranza al glicoso;
- 3) test di perfusione intestinale con glicoso;
- 4) test elettrogenico per l'assorbimento del glicoso;

5) test di tolleranza al galattoso;

6) test di tolleranza all'amido;

7) test di tolleranza al 3-o-metilglicoso;

8) test per la deficienza delle disaccaridasi (lattasi, etc.).

I due zuccheri più usati per valutare l'assorbimento dei carboidrati sono il glicoso e il D-xiloso. Il primo è un esoso che è attivamente trasportato attraverso la mucosa intestinale ed ampiamente metabolizzato da tutti i tessuti corporei. Il maggiore vantaggio del glicoso è quello di misurare la capacità totale delle cellule mucose intestinali. Poiché è metabolizzato da tutti i tessuti corporei, il suo maggiore svantaggio consiste nel fatto che i livelli ematici dipendono non solo dalla capacità di assorbimento intestinale ma anche dal metabolismo da parte del fegato e di altri tessuti. Inoltre, poiché il glicoso possiede una soglia renale di escrezione, i valori urinari non possono essere usati in uno studio di assorbimento di questa sostanza.

Il secondo, D-xiloso, sebbene sia assorbito quasi tutto in maniera non attiva e pochissimo metabolizzato, è escreto rapidamente dai reni. Per tali motivi i valori ematici ed urinari dello zucchero riflettono l'assorbimento intestinale.

Test al D-xiloso

Il D-xiloso è un pentoso che è assorbito nel digiuno con un meccanismo passivo di diffusione, forse facilitato da un *carrier*.

Recentemente si è dimostrato che in piccola parte esso può essere assorbito in maniera attiva.

Il D-xiloso è il migliore zucchero per misurare l'assorbimento intestinale dei carboidrati poiché: 1) è idrosolubile; 2) è assorbito senza essere idrolizzato; 3) è pochissimo metabolizzato; 4) normalmente è presente in quantità insignificante nel sangue e nelle urine. Inoltre, come già detto, al contrario del glicoso, il suo assorbimento non è influenzato dallo stato del metabolismo dei carboidrati (quantità di glicoso nel fegato, nei muscoli, etc.).

Sebbene la sua velocità di assorbimento dipenda dalla velocità di svuotamento gastrico, esso è assorbito più rapidamente quando vengono somministrate piccole dosi. Dello xiloso somministrato, parte è eliminata attraverso i polmoni, parte viene metabolizzata, in maniera ancora non del tutto conosciuta, parte passa nelle urine; la quantità e la velocità dell'escrezione urinaria del pentoso dipendono da una normale funzionalità del tratto urinario.

Sino ad una dose orale di 5 g, la percentuale di xiloso escreta nelle urine rimane costante; al di sopra di tale quantità la percentuale escreta comincia a diminuire. Tuttavia negli adulti si preferisce una dose di 25 g, anche se non viene completamente escreta, perché più sensibile ad evidenziare una lesione precoce o lieve del piccolo intestino, che, ancora, non alteri l'assorbimento della dose di 5 g.

L'obiezione alla dose di 25 g è quella di causare sintomi gastrointestinali quali nausea e diarrea in ca. 1/3 dei pazienti.

Nei bambini si preferisce somministrare 5 g di xiloso perché questa piccola dose viene meglio tollerata.

Il metodo standard è quello di somministrare al mattino al paziente, digiuno dalla sera precedente, 25 g di D-xiloso sciolto in 250-500 ml di acqua. Si somministrano indi altri 250-500 ml di acqua con lo stesso bicchiere, onde provvedere un adeguato flusso urinario. Tutte le urine eliminate nelle successive 5 h sono raccolte e su queste viene determinata la quantità totale di xiloso escreto.

Quando viene somministrata una dose di 5 g, il valore normale di escrezione in 5 h è del 25% nei bambini e del 23% negli

adulti. In questi ultimi il range è tra 1,56 e 1,80 g, mentre nei bambini è tra il 15 ed il 25%.

Come previsto i valori normali, dopo una dose di 25 g, hanno delle ampie oscillazioni.

Il valore limite più basso è di 17% e i valori tra il 12 e il 17% sono considerati *borderline*. Dopo esperienze mondiali approfondite, il range normale è stato fissato tra i 5,5 e i 7,5 g in 5 h.

Sebbene alcuni AA. abbiano dimostrato che i livelli ematici dello xiloso (xilosemia) a 30 min possano separare i soggetti normali dai pazienti affetti da enteropatia, la determinazione urinaria dello xiloso delle 5 h rimane il metodo preferito (eccetto finora nei bambini molto piccoli, dove persino la raccolta delle urine di 24 h può essere difficile).

Tuttavia i livelli ematici sono preferibili a quelli urinari nei bambini (difficoltà nel raccogliere le urine), nei pazienti con malattie renali primitive o secondarie, per es. ad epatopatie ascitiche (valori ematici normali con bassi valori urinari sono indicativi di un'alterata escrezione urinaria).

Il test al D-xiloso ha resistito al tempo ed è veramente utile per il riconoscimento di un malassorbimento generalizzato con interessamento digiunale (sprue celiaca, sprue tropicale, etc.)

Esso risulta anormale in ca. il 95% dei pazienti affetti da malassorbimento intestinale generalizzato di ogni tipo.

Esso risulta invece normale quando vi è una deficienza genetica specifica del trasporto intestinale di qualche sostanza (zuccheri, aminoacidi). Inoltre se non ci sono problemi tecnici nell'esecuzione dell'esame, esso è il miglior test differenziale tra stato di maldigestione e stato di malassorbimento. Il D-xiloso viene metabolizzato dai batteri presenti in abnorme quantità nel lume intestinale, per cui il test risulta patologico anche in presenza di una sindrome da contaminazione batterica intestinale.

Il test inoltre è frequentemente abnorme in caso di resezione massiva del piccolo intestino, occasionalmente nei pazienti con malattie infiammatorie croniche del piccolo intestino e nei gastroresecati, raramente in quelli con malattie pancreatiche o con epatopatie. In queste due ultime evenienze un risultato patologico suggerisce una concomitante enteropatia o la presenza di uno stato di ritenzione idrica non evidente clinicamente.

Oltre che da malattie renali, epatiche, specie se con ascite ed in caso di pazienti in età avanzata, il test al D-xiloso può essere anche influenzato dalla concomitanza di un'anemia.

Una grave anemia può infatti disturbare la funzione intestinale sino al punto di alterare il trasporto dello xiloso, con miglioramento dopo trattamento adeguato dello stato anemico. Anche la congestione venosa della mucosa del piccolo intestino, presente nell'ipertensione portale, riduce l'assorbimento dello xiloso; tale anormalità può essere corretta da un intervento chirurgico di *shunt* portocava, coronato da successo. In base ai valori preoperatori e postoperatori, il test può essere impiegato per evidenziare lo stato di pervietà o meno dello *shunt* portocava.

Alcuni pazienti con dermatopatie diffuse (in particolare nelle dermatiti erpetiformi, nella psoriasi e nell'eczema grave) possono avere un alterato assorbimento dello xiloso.

La spiegazione in molti di questi casi non è chiara; in alcuni pazienti, l'esame biotico può dimostrare insolite anormalità, in altri è normale.

Infine, anche la somministrazione prolungata di neomicina e la presenza di una infezione sistemica grave possono condurre ad un diminuito assorbimento dello xiloso.

Recentemente è stato anche proposto un test respiratorio per il D-xiloso (v. sotto: *test respiratori [breath tests]*).

Test di tolleranza al glicoso

Il test di tolleranza al glicoso ha il vantaggio di essere di semplice esecuzione e alla portata di tutti i laboratori. Questo test, pur mancando di specificità, ci può aiutare nella diagnosi delle varie sindromi da malassimilazione, principalmente per confermare una diagnosi già suggerita con altri metodi.

In caso di una sindrome da malassimilazione è importante una curva sia bassa che alta. Una curva bassa o piatta (massimo aumento della glicemia, dopo somministrazione *per os* di 50-100 g di glicoso, > 25 mg% sopra i livelli a digiuno) può indicare un alterato trasporto del glicoso attraverso la mucosa intestinale. Una curva abnormemente alta, di tipo diabetico, non implica direttamente alcuna difficoltà nell'assimilazione. Tuttavia in certe malattie infiammatorie o neoplastiche del pancreas esocrino l'area endocrina del pancreas può essere secondariamente colpita, con una conseguente alterata tolleranza al glicoso. Per quanto riguarda la tecnica di esecuzione v. DIABETE MELLITO.

Studi di perfusione intestinale con glicoso

La tecnica di perfusione del piccolo i. è stata applicata con successo nello studio dell'assorbimento del glicoso. Si è dimostrata molto utile in campo sperimentale, ma riveste scarsa importanza come test clinico di routine.

Misurazione dell'assorbimento del glicoso per mezzo di metodi elettrogenici

Recentemente è stato descritto un metodo per la determinazione dell'assorbimento di glicoso, che si avvale della misurazione delle differenze di potenziale trasmurale del digiuno durante l'infusione endoluminale di soluzioni isosmotiche, contenenti concentrazioni crescenti di glicoso. Per ora questa tecnica deve essere considerata in fase di studio.

Test di tolleranza al galattoso

Questo test, originariamente ideato in alternativa a quello di tolleranza al glicoso nella speranza di una sua maggiore specificità, è stato quasi del tutto abbandonato e sostituito da test più sensibili e più specifici.

Test di tolleranza all'amido (test di Althausen)

È un test di funzionalità pancreatica usato alcuni anni addietro per distinguere una maldigestione da un malassorbimento. Il presupposto fisiologico di questo test è che l'amilasi pancreatica è il principale enzima nella digestione dei carboidrati, per cui in presenza di una sua deficienza si verifica un'alterata idrolisi dell'amido. Il test consiste nel paragonare il massimo aumento della glicemia dopo carico orale di 100 g di amido, al massimo aumento della glicemia dopo carico orale di 100 g di glicoso.

Il test di tolleranza all'amido è difficile da eseguire e non è così specifico e sensibile come altri test di funzionalità pancreatica. Inoltre risulta di utilità estremamente limitata nella diagnosi di una sindrome da malassimilazione.

Test da carico orale di 3-o-metilglicoso

Tale zucchero, analogo al glicoso, non viene metabolizzato nell'organismo dei vertebrati. Il suo assorbimento e la sua escrezione sono simili a quelli dello xiloso. Si

tratta però di una sostanza potenzialmente tossica, che, secondo Sheehy ■ coll., non darebbe risultati migliori di quelli forniti dal D-xiloso.

Test per la deficienza delle disaccaridasi

Per deficienza disaccaridasica si intende ogni disordine congenito o acquisito caratterizzato da un difetto (assoluto o relativo) di uno o più enzimi richiesti per la digestione e successivo assorbimento dei disaccaridi da parte della mucosa intestinale.

Poiché questi cinque enzimi (isomaltasi, saccarasi, maltasi II, maltasi III, lattasi) sono localizzati sull'orletto a spazzola degli enterociti, la deficienza disaccaridasica si può sviluppare in ogni malattia che danneggi la mucosa del piccolo i. (*deficienza secondaria*).

In molti casi tuttavia la struttura epiteliale intestinale appare normale e l'intolleranza verso i disaccaridi costituisce il solo difetto di assorbimento identificabile (*deficienza primitiva*). L'ingestione di un disaccaride non idrolizzato a monosaccaride, ■ quindi pochissimo assorbito, può indurre disturbi addominali e diarrea. Quando lo zucchero non assorbito arriva all'intestino distale, i batteri enterici fermentano parte di tale zucchero con formazione di ac. lattico, di altri acidi organici, di anidride carbonica e di idrogeno, con conseguente diarrea fermentativa, osmotica, acida con pH di 4-5 (normalmente le feci hanno un pH tra 7-8).

La trasudazione di acqua nel lume intestinale e la formazione di gas determinano diarrea, senso di distensione addominale, flatulenza e talvolta dolori crampiformi e nausea.

1. *Deficienza lattasica*. - Tra le deficienze disaccaridasiche, la più frequente e quindi la più importante clinicamente è la *deficienza lattasica*. Le altre sono estremamente rare (pochissimi casi descritti in tutta la letteratura mondiale).

L'i. normale contiene tre diversi tipi di lattasi che idrolizzano il lattoso in glicoso e galattoso ad un pH optimum di 6.

Ci sono due tipi di deficienza lattasica, la primitiva e la secondaria. Quest'ultima appare in molte malattie in cui la mucosa è infiammata o alterata. Per quanto riguarda la forma primitiva, invece, essa può essere suddivisa in una forma infantile e in una forma adulta (v. MALASSORBIMENTO, SINDROME DA).

La diagnosi dell'intolleranza al lattoso si basa su i seguenti test:

1) determinazione dell'attività lattasica su un campione di mucosa digiunale ottenuto mediante biopsia perorale; 2) test di tolleranza al lattoso; 3) esame radiologico del tenue con bario-lattoso; 4) test respiratorio con lattoso marcato mediante ^{14}C (v. sotto: *test respiratori [breath tests]*); 5) test respiratorio all'idrogeno (H_2) dopo carico orale di lattoso non marcato (v. sotto: *test respiratori [breath tests]*); 6) esame delle feci con il Clinitest[®] (per la ricerca della capacità riducente degli zuccheri).

La maniera più specifica per porre una diagnosi di deficienza lattasica è la *determinazione dell'enzima* su un campione di mucosa digiunale ottenuto con la biopsia perorale. L'enzima può essere determinato con il metodo di Dahlqvist (valori normali = 39-258 U./g proteina).

Questa tecnica però non è pratica, ■ forse non è necessaria nella vasta maggioranza dei pazienti, poiché la diagnosi può essere posta semplicemente con un *test di tolleranza al lattoso*.

Questo è tra gli esami più sicuri per formulare la diagnosi anche perché i pazienti con deficienza lattasica sviluppano frequentemente crampi addominali e perfino diarrea durante la prova.

Quando vengono somministrati *lattoso* e *bario* ai pazienti con deficienza lattasica, i radiogrammi presi a 45-60 min mostreranno distensione del piccolo i., diluizione del mezzo di contrasto con liquido intraluminale e rapido movimento del bario verso il colon. Un esame di controllo praticato con bario misto a zuccheri differenti dal lattoso non dovrebbe mostrare tali alterazioni.

Studio dell'assorbimento delle proteine e degli aminoacidi

Le metodiche usate in questi ultimi anni per lo studio dell'assorbimento delle proteine e degli aminoacidi sono:

- 1) esame microscopico delle feci;
- 2) dosaggio dell'azoto fecale;
- 3) test di assorbimento delle proteine marcate;
- 4) test di tolleranza agli aminoacidi;
- 5) escrezione urinaria dei metaboliti del triptofano;
- 6) studi di perfusione intestinale con proteine.

Esame microscopico delle feci

La presenza di un numero elevato di fibre muscolari striate (creatorrea) riflette un'inadeguata assimilazione delle proteine (v. sopra; v. anche: FECI).

Dosaggio dell'azoto fecale

L'azoto fecale è determinabile con il macrometodo di Kjeldahl (v. FECI). I soggetti normali, con un'apporto di ca. 120 g di proteine giornaliere, eliminano meno di 2,5 g di azoto nelle feci delle 24 h.

Valori tra 2,3 e 3 g sono considerati *borderline*, quelli maggiori di 3 g sono indicativi di azotorrea (aumentata escrezione fecale di azoto) e perciò patologici.

L'azotorrea è presente sia nella insufficienza pancreatica che nelle sindromi da malassorbimento. Per la sua mancanza di specificità e di sensibilità, la determinazione dell'azoto fecale è raramente usata come indice clinico di malassimilazione.

Prove di assorbimento con proteine marcate

Questo test, analogo a quello dei grassi marcati, consiste nella somministrazione di caseina o albumina in cui un aminoacido è stato marcato con un isotopo radioattivo (^{131}I). Se la secrezione delle proteasi pancreatiche, è diminuita, come in caso di pancreopatia, le proteine ingerite non sono idrolizzate nei loro basici costituenti, cioè gli aminoacidi.

Questo test ha un'applicazione clinica limitata. In tutti i tipi di sindrome da malassimilazione, l'assimilazione delle proteine è meno alterata, e quindi meno frequente, rispetto alla steatorrea; inoltre il test è ancor meno conclusivo rispetto alla determinazione dell'azoto fecale.

Test di tolleranza agli aminoacidi

Questo test si basa sullo stesso principio di quello precedente ■ cioè sulla mancata idrolizzazione e quindi assimilazione delle proteine in assenza di proteasi pancreatiche. L'indagine consiste nel determinare periodicamente, dopo un pasto proteico standard, l'aminoacidemia. Questo test è stato usato soprattutto nei bambini con fibrosi cistica del pancreas. Tuttavia attualmente vi sono test più specifici per questa affezione (ad es., il test al sudore ed altri test di funzionalità pancreatica) per cui l'indagine è stata quasi del tutto abbandonata (v. anche: MUCOVISCIDOSI).

Escrezione urinaria dei metaboliti del triptofano

Questo aminoacido viene convertito a triptamina nell'i., la quale, a seconda dell'attività batterica, viene ulterior-

mente trasformata in altri prodotti metabolici, quali l'ac. 5-idrossi-indolacetico, l'ac. 3-idrossi-indolacetico ed il solfato di indossile (*inducano*). Queste sostanze sono presenti in maniera abnorme nelle urine quando vi è un elevato numero di batteri nel piccolo i. o allorché le proteine raggiungono il colon in abnorme quantità, come in caso di resezioni estese dell'ultima parte dell'ileo, o nelle ileopatie di un certo grado.

L'escrezione urinaria normale dell'indacano oscilla tra 10 e 20 mg nelle 24 h; quella dell'ac. 3-idrossi-indolacetico è inferiore a 18 mg/24 h e quella dell'ac. 5-idrossi-indolacetico è tra 1,7 e 8 mg/24 h.

Per ciò che riguarda quest'ultimo metabolita ricordiamo che, nel morbo celiaco dell'adulto, la sua escrezione urinaria è tra i 9-20 mg/24 h, mentre nella sindrome carcinoide metastatica è tra i 30-600 mg/24 h.

Studi di perfusione intestinale con proteine

La tecnica di perfusione intestinale viene impiegata da oltre un decennio nello studio dell'assorbimento delle proteine.

Purtroppo per la sua complessità ne è precluso l'impiego nella pratica clinica ordinaria; tuttavia è di immenso valore negli studi sperimentali di fisiologia e fisiopatologia intestinale.

Test per l'enteropatia proteinodisperdente

Un'ipoalbuminemia, associata per lo più ad ipogammaglobulinemia in assenza di malattie epatiche, inadeguata ingestione proteica o di albuminuria, può essere dovuta ad un'eccessiva perdita di proteine sieriche nell'intestino. Questa perdita è stata notata in pazienti: 1) con ulcerazioni mucose dello stomaco, tenue e colon; 2) con malattie mucose senza ulcerazione; 3) con ostruzione linfatica. Una dilatazione linfatica intestinale senza ovvie cause (linfangectasia idiopatica) è associata con una perdita enterica abnorme di proteine. Questa malattia originariamente fu chiamata «ipoproteinemia ipercatabolica».

Senza riguardo alla causa responsabile della perdita proteica, molti di questi pazienti hanno anche una sindrome da malassorbimento di grado variabile. L'edema e/o l'ascite secondaria all'ipoalbuminemia, in alcuni pazienti, possono dominare il quadro clinico e mascherare i sintomi enterici.

Per ulteriori dettagli v. GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI (VI, 2206; 2208).

I metodi per determinare un'eccessiva perdita di proteine nell'i. si fondano sull'iniezione endovenosa di macromolecole marcate con radioisotopi e sulla determinazione della radioattività nelle feci per 72 h.

Il radioisotopo deve avere le seguenti caratteristiche: 1) deve aderire ma non denaturare la macromolecola cui viene unito; 2) non deve essere assorbito dall'intestino; 3) dopo l'iniezione endovenosa non si deve distaccare dalla sostanza; 4) la sua emivita deve permetterne la presenza nelle feci raccolte almeno per 3 giorni.

Il composto che più degli altri possiede questi 4 requisiti è l'albumina marcata con ^{51}Cr (^{51}Cr -albumina). I pazienti eliminano nelle feci fino al 60% della dose iniettata. Altri radioisotopi usati per questo proposito sono la dextrina- ^{59}Fe , l'albumina- ^{90}Nb e la ceruloplasmina- ^{64}Cu , altra eccellente macromolecola per misurare le perdite di proteine nell'i.

Recentemente è stato proposto per la diagnosi delle gastroenteropatie proteinodisperdenti un test semplice, poco costoso, che non richiede impiego di radioisotopi, basato sulla valutazione della clearance gastrointestinale dell' α_1 -antitripsina, proteina endogena non attaccata

dagli enzimi pancreatici, presente anche nelle feci dei soggetti normali e dosabile mediante immunodiffusione radiale semplice (Bernier e coll., 1978).

Per lo studio della cinetica dell'albumina (emivita e velocità di sintesi) dobbiamo però utilizzare altri composti. Requisiti per questo studio sono: usare un'albumina normale (la ^{51}Cr -albumina non lo è) ed isotopi che possano venire escreti ed assorbiti (il Cr non possiede queste caratteristiche).

Il composto ideale per lo studio della cinetica dell'albumina è rappresentato dalla ^{125}I - o ^{131}I -albumina. Queste sostanze però non possono e non debbono essere utilizzate per studiare la perdita delle proteine intestinali. Per maggiori dettagli v. GASTROENTEROPATIE PROTEINODISPERDENTI.

Studio dell'assorbimento degli acidi biliari

Gli acidi biliari coniugati sono assorbiti attivamente a livello dell'ileo terminale, quelli non coniugati vengono invece assorbiti passivamente nel digiuno e nell'ileo prossimale e medio. Il malassorbimento degli acidi biliari coniugati può occorrere quando l'ileo terminale è gravemente colpito da malattie quali la malattia di Crohn e dopo resezioni ileali (più di 10 cm). In queste situazioni, per l'alterato circolo enteroepatico, una percentuale maggiore di acidi biliari viene a contatto con il colon, ove induce una diarrea acquosa. In ogni paziente con diarrea acquosa bisogna considerare la possibilità che questa sia di origine colerica. Va però sottolineato che il malassorbimento degli acidi biliari non è necessariamente espressione di un'ileopatia terminale; infatti una perdita degli acidi biliari è stata osservata in associazione a diarrea osmotica indotta sperimentalmente; inoltre anche in corso di deficienza lattasica, la somministrazione per via orale di acidi biliari precedentemente marcati con carbonio radioattivo (^{14}C) (v. sotto: *test respiratori* [*breath tests*]) può indurre la comparsa di una radioattività fecale abnorme.

Questo test è stato riscontrato positivo anche nei soggetti con *dumping syndrome* ed in alcuni pazienti affetti dalla cosiddetta «diarrea funzionale», che migliorano dopo somministrazione di colestiramina. Tali osservazioni tendono a dimostrare che, se il passaggio ileale è rapido, l'assorbimento degli acidi biliari è alterato.

Infine il test del carbonio fecale e quello alla colilglicina marcata (v. sotto: *test respiratori* [*breath tests*]) sono risultati positivi anche in una sindrome che è chiamata *evacuazione o perdita idiopatica di acidi biliari*, ed è caratterizzata clinicamente da diarrea acquosa. Spesso la defecazione è stimolata dall'assunzione dei pasti e i movimenti intestinali possono essere così validi da causare incontinenza con perdita di feci.

La diarrea può impedire le attività sociali dei pazienti e può essere addirittura inabilitante.

Praticando il test alla colilglicina marcata (v. sotto) si evidenzia una perdita sostanziale di acidi biliari; il trattamento con colestiramina (2-4 g, 3 volte al dì) permette una completa normalizzazione della sintomatologia intestinale.

I test che possono fornire informazioni dirette o indirette circa l'assorbimento degli acidi biliari vengono presi in considerazione qui di seguito.

Escrezione degli acidi biliari nelle feci

L'escrezione fecale degli acidi biliari totali e individuali, aumentata nei pazienti con diarrea colerica, può essere misurata mediante la gascromatografia in fase liquida con il metodo di Evrard e Jansen (1968) o con la deter-

INTESTINO TENUE E CRASSO

minazione della radioattività fecale dopo somministrazione di acidi biliari marcati (Woodbury e Kern, 1971).

Test respiratorio alla colilglicina marcata

Per questo test v. sotto: *test respiratori (breath tests)*, col. 2216.

Studi di perfusione intestinale con acidi biliari

Anche per gli acidi biliari può essere impiegata la tecnica della perfusione intestinale per misurarne l'assorbimento; tuttavia la complessità della metodica la rende per il momento non adatta alla pratica clinica.

Studio dell'assorbimento della Vit. B₁₂

La Vit. B₁₂ è assorbita con due modalità: la prima, fisiologicamente più importante, avviene con un meccanismo attivo a livello dell'ileo distale dove il complesso Vit. B₁₂ - fattore intrinseco si attacca ai recettori mucosi localizzati a livello del glicocalice. Tale assorbimento richiede la presenza di calcio, di un pH superiore a 6,5, ed una normale secrezione pancreatica. Il secondo meccanismo, di tipo passivo, per semplice diffusione, avviene attraverso tutto il tenue e permette l'assorbimento di ca. l'1% della Vit. B₁₂ libera (non legata al fattore intrinseco) presente nel lume intestinale.

Tra le molte situazioni che riducono l'assorbimento della Vit. B₁₂ ricordiamo: 1) mancanza del fattore intrinseco dovuta all'anemia perniziosa giovanile o dell'adulto o a resezione gastrica totale; presenza nella parte alta del tenue di batteri che metabolizzano la vitamina e la sottraggono all'assorbimento (sindrome da contaminazione batterica); alcune parassitosi intestinali (*Diphyllobothrium latum*, etc.); rari difetti ereditari dell'ileo terminale (per mancanza dei siti recettoriali o per un'alterazione del sistema di trasporto, per cui la Vit. B₁₂ non viene staccata dal fattore intrinseco); 2) disfunzioni ileali dovute a malattie estese e diffuse che interessano anche l'ultima parte del tenue; *by-pass* ileali; resezioni ileali usualmente per malattia granulomatosa; insufficienza pancreatica esocrina di grado marcato; 3) farmaci quali l'ac. *p*-aminosalicilico, neomicina o etanolo (v. anche: ANEMIA, *anemie megaloblastiche* [I, 1883]).

Mentre il test allo xiloso ci informa dello stato anatomofunzionale del digiuno proximale, i test di assorbimento della Vit. B₁₂ esplorano solo quello dell'ileo distale. Questi ultimi sono costituiti da:

- a) determinazione microbiologica o con diluizione isotopica della Vit. B₁₂ nel siero (valori normali: 150-900 pg/ml);
- b) determinazione urinaria dell'ac. metilmalonico;
- c) test di Schilling;
- d) test di captazione corporea totale (*whole body counting*) dopo somministrazione di ⁵⁴Co-Vit. B₁₂;
- e) determinazione della radioattività nel sangue, nelle feci e nel fegato dopo somministrazione di ⁵⁴Co-Vit. B₁₂.

In questa sede vogliamo solo ricordare il metodo *whole body*, che si attua determinando la radioattività di tutto il corpo con uno speciale contatore dopo aver somministrato per via orale del ⁵⁴Co-Vit. B₁₂. [Attualmente la conta *whole body* è considerata il metodo più sensibile e accurato per determinare l'assorbimento della Vit. B₁₂. Il test è facile da eseguire, non dipende dalla raccolta urinaria, e non deve essere somministrata una larga dose di Vit. B₁₂ non radioattiva per eseguire il *flushing*.

Per l'esecuzione e l'interpretazione dei test di assorbimento della Vit. B₁₂ v. ANEMIE, *cinetica della Vit. B₁₂*. *Test diagnostici per la sua carenza* (I, 1892).

Studio dell'assorbimento dell'ac. folico

Il malassorbimento del folato si verifica principalmente nelle malattie intestinali primitive come la sprue celiaca, le malattie infiammatorie croniche e la sprue tropicale.

Anche una sopracrescita batterica nel digiuno può alterare parzialmente l'assorbimento del folato, con un meccanismo non chiaro. In genere la contaminazione intestinale con certi batteri conduce ad elevati livelli di folato nel sangue, presumibilmente come risultato di una sua aumentata sintesi batterica. È stato anche descritto un malassorbimento ereditario per il folato. In questo difetto non viene assorbito (per un alterato trasporto attraverso gli enterociti?) l'ac. folico nella sua forma libera (termine improprio con cui si chiamano i folati contenenti da 1 a 3 residui di ac. L-glutammico).

Farmaci quali il fenobarbital, la difenilidantoina, la glutetimide, l'isoniazide, la cicloserina, i contraccettivi orali contenenti mestranolo, lo stililsulfatazolo e l'alcol etilico possono causare una deficienza di folato.

La deficienza conseguente ad un malassorbimento dell'ac. folico può essere verificata con i seguenti metodi:

- a) determinazione microbiologica con *Lactobacillus casei* del folato nel siero e nei globuli rossi;
- b) carico orale di ac. folico e sua successiva determinazione nel sangue;
- c) perfusione intestinale mediante ac. folico radioattivo (ac. folico-³H);
- d) altri test come il carico orale di istidina (FIGlu test).

Il metodo di scelta per svelare una deficienza di ac. folico secondaria ad un malassorbimento è la determinazione microbiologica del livello di folato nel siero (valore normale = 2-6 µg/l) e soprattutto nei globuli rossi (valore normale = 65-600 µg/l).

Per maggiori dettagli v. ANEMIE: *cinetica dell'ac. folico*. *Test diagnostici per la sua carenza*, I, 1893.

Studio dell'assorbimento dell'ac. ascorbico e delle vitamine del complesso B

Queste vitamine idrosolubili sono rapidamente ed efficacemente assorbite per lo più nel digiuno mediante meccanismi attivi saturabili o no (tiamina, ac. nicotinico, biotina, Vit. C) o mediante processi di diffusione passiva (riboflavina; piridossina; ac. pantotenico).

Pochissimo è noto circa l'assorbimento dell'ac. ascorbico, della tiamina, dell'ac. nicotinico, della piridossina e della riboflavina, etc., negli stati di malassorbimento; d'altro canto i test di laboratorio che svelano un deficit di assorbimento di queste vitamine non sono usati nella pratica clinica (hanno scopi soprattutto scientifici).

Studio dell'assorbimento dell'acqua e degli elettroliti

Gli stati di malassorbimento possono essere accompagnati da una diarrea di grado intenso con una marcata perdita di liquidi e di elettroliti.

Nelle sindromi da malassorbimento può essere presente un quadro multiforme di alterazioni elettrolitiche. Utili informazioni possono essere ottenute determinando gli elettroliti plasmatici, il pH ematico e l'escrezione urinaria degli elettroliti stessi. La determinazione diretta dell'assorbimento o della secrezione di acqua e di elettroliti non viene generalmente eseguita nella pratica clinica. L'uso del test di assorbimento dell'acqua pesante (D₂O), del sodio radioattivo (²²Na) somministrati per os e dosati nel sangue e l'uso di tecniche quali la perfusione del tenue sono test sperimentali.

V. anche: IDRICO-MINERALE RICAMBIO.

Studio dell'assorbimento dei sali minerali

Test per l'assorbimento del calcio

Un malassorbimento del calcio può esser svelato con i seguenti test:

- 1) calcemia;

2) *whole body counting* con $^{47}\text{CaCl}_2$;

3) studi di bilancio usando calcio radioattivo ($^{47}\text{CaCl}_2$).

A parte la calcemia, che però è una indagine del tutto aspecifica, questi test sono usati raramente nella pratica clinica. Tra questi la tecnica del *whole body counting* è il metodo di scelta per ottenere esatte informazioni sull'assorbimento del calcio.

Test per l'assorbimento del magnesio, zinco, manganese

Questi ed altri oligoelementi hanno una considerevole importanza nelle funzioni normali dell'organismo.

In alcune situazioni si possono usare test di assorbimento specifici mediante radioisotopi (ad es. zinco), peraltro di rarissimo impiego nella pratica clinica.

Test per l'assorbimento del ferro

L'assorbimento del ferro avviene principalmente nel duodeno e nel digiuno.

La dimostrazione di una deficienza marziale suggerisce la possibilità di un malassorbimento del ferro allorché si escluda un ridotto apporto di questo minerale o una perdita di sangue dall'organismo. Sono stati approntati diversi test per l'assorbimento del ferro:

a) determinazione del ferro radioattivo nelle feci dopo somministrazione orale di ^{59}Fe ;

b) *whole body counting* dopo somministrazione orale di ^{59}Fe ;

c) metodo del doppio isotopo (^{59}Fe e ^{55}Fe).

Tali test sono però raramente usati nella pratica clinica essendo di difficile interpretazione ed esecuzione.

Per l'interpretazione e dettagli di tecnica di tali test, v. ANEMIE, *anemie iposideremiche ferrocarenziali* (I, 1811).

Test respiratori (breath tests)

I prodotti finali di tutte le sostanze nutritive comprendono acqua e anidride carbonica per cui, come preconizzato fin dal 1920 da Dodd, dopo la somministrazione orale di composti marcati con ^{14}C , si può monitorare con un contatore di scintillazione in fase liquida la comparsa di $^{14}\text{CO}_2$ nel respiro e ricavare così informazioni sulle funzioni dell'apparato digerente.

Recentemente è stato proposto anche l'uso del ^{12}C non radioattivo. Substrati arricchiti di ^{12}C non radioattivo (analizzabile mediante spettrometria di massa), differente dalle sostanze contenenti ^{12}C solo per la massa, potrebbero essere utilizzati con sicurezza soprattutto nei bambini e nelle donne in età fertile.

Ci sono infine molte altre sostanze non radioattive, la cui ricerca nell'aria respiratoria permette di studiare molti stati morbosi gastroenterologici. Tra i test respiratori non radioattivi il più usato è quello con idrogeno (H_2).

L'interesse verso i test respiratori nella gastroenterologia clinica sta aumentando sempre più per numerose valide ragioni: 1) alcuni gas determinabili nel respiro sono prodotti da reazioni chimiche, difficilmente quantificabili con altri mezzi (esse avvengono in regioni inaccessibili del tratto gastrointestinale); 2) il respiro emanato può essere raccolto facilmente, con mezzi semplici, automatici, non invasivi e poco costosi; 3) tali test possono essere ripetuti diverse volte (fatto importante per seguire il decorso di una malattia e valutare la terapia attuata); 4) l'accuratezza diagnostica dei test respiratori non dipende da una buona funzionalità respiratoria.

Determinazione dell'eliminazione respiratoria della $^{14}\text{CO}_2$

L'eliminazione della $^{14}\text{CO}_2$ attraverso il respiro, dopo la somministrazione orale o endovenosa di substrati marcati con ^{14}C , indica che il composto è stato metabolizzato in qualche parte del corpo.

Calcolando la quantità e la velocità di escrezione della $^{14}\text{CO}_2$ in maniera continua è possibile tirare alcune con-

clusioni sul metabolismo della sostanza in questione. La quantità della CO_2 eliminata può essere considerata una misura diretta di una tappa metabolica limitante solo se tutte le altre tappe, precedenti e successive, decorrono, per assunto, più rapidamente, o sono simili nei soggetti normali e patologici. Se la tappa limitante è l'assorbimento intestinale, la $^{14}\text{CO}_2$ eliminata dopo somministrazione orale di un composto marcato darà informazioni sull'assorbimento; se la tappa limitante è rappresentata dal metabolismo epatico, la $^{14}\text{CO}_2$ eliminata darà informazioni sulla funzionalità epatica; se il substrato è metabolizzato esclusivamente dalla microflora intestinale, la $^{14}\text{CO}_2$ eliminata darà informazioni dell'attività batterica sul composto somministrato.

Se esistono invece più tappe metaboliche limitanti (per es. assorbimento, distribuzione, metabolismo) la determinazione della $^{14}\text{CO}_2$ sarà di pochissima utilità ed i risultati saranno di difficile interpretazione.

Questo problema sorge, per es., con il test respiratorio con un trigliceride- ^{14}C dove, oltre l'assorbimento, anche la distribuzione ed il metabolismo possono essere tappe limitanti.

Il monitoraggio continuo della $^{14}\text{CO}_2$ è stato ampiamente abbandonato in favore della *tecnica del singolo campione*. Con questa tecnica l'eliminazione della $^{14}\text{CO}_2$ può essere calcolata semiquantitativamente su un campione del respiro raccolto in idrossido di iamina, agente intrappolante la CO_2 con cui reagisce in maniera equimolecolare. I soggetti espirano direttamente attraverso una pipetta Pasteur dentro una fiala di scintillazione, contenente 1 o 2 ml di idrossido di iamina, 2 ml di etanolo, e 2-3 gtt di fenolfaleina o timolfaleina, usati come indicatori. Quando la soluzione, che è violetta, si scolora (usualmente dopo 1 min di espirazione) una o due mmoli di idrossido di iamina hanno intrappolato una quantità equimolare di CO_2 . Nella fiala si aggiunge il liquido di scintillazione ed il ^{14}C è determinato con un contatore beta. Per evitare modificazioni della produzione endogena di CO_2 , che potrebbero interferire con l'attività specifica della $^{14}\text{CO}_2$, il test dovrebbe essere eseguito in condizioni di riposo.

Poiché ogni fiala contiene 1-2 mmoli di CO_2 , intrappolata dall'idrossido di iamina, calcolando la radioattività della ^{14}C si può determinare la percentuale di $^{14}\text{CO}_2$ per mmoli di CO_2 ($^{14}\text{CO}_2/\text{mmoli } \text{CO}_2$). I risultati possono essere espressi in differenti maniere:

a) % dose mmol CO_2

b) % dose, mmol $\text{CO}_2 \times \text{kg}$

c) escrezione cumulativa.

Nella maggior parte dei test respiratori con la $^{14}\text{CO}_2$ sono somministrati non più di 10 μCi di isotopi radioattivi con una emivita lunga, emittenti particelle β . Anche se i dati esistenti in letteratura indicano che questa dose non è pericolosa, è sconsigliabile praticare tali test nei bambini e nelle donne in età fertile (in tali pazienti si preferisce l'uso di test non radioattivi, all'idrogeno).

Determinazione dell'eliminazione respiratoria dell'idrogeno (H_2)

Poiché non esiste nei mammiferi nessuna cellula capace di produrre idrogeno, la comparsa di questo gas nel respiro è attribuibile alla fermentazione batterica di substrati non assorbiti in condizioni di anaerobiosi, entro il lume intestinale.

La determinazione dell'idrogeno (H_2) nel respiro può essere usata per svelare la presenza di substrati digeribili e assorbibili (lattoso, D-glicoso, D-xiloso) o indigeribili (lattuloso) nel colon, luogo dove esistono i batteri capaci di produrre H_2 .

Poiché i carboidrati, ad es., sono assorbiti nel tenue prossimale, che normalmente non è colonizzato da batteri produttori H_2 , un abnorme aumento dell'escrezione

respiratoria di H_2 dopo somministrazione di carboidrati *per os* può permettere di evidenziare un malassorbimento intestinale.

Infine, se viene somministrato un carboidrato non assorbibile (per es. lattuloso), l'inizio dell'aumento dell' H_2 nel respiro può essere usato come misura efficace del tempo di transito nel piccolo i. (Bond e Lovitt, 1975).

La determinazione dell'escrezione respiratoria dell' H_2 richiede un sistema per raccogliere il gas ed uno strumento gascromatografico. Il metodo migliore di raccolta è quello con il tubo di Holdane-Priestly modificato, che permette di prelevare un campione di aria alveolare alla fine di una espirazione forzata. I moderni strumenti gascromatografici con colonne a filtrazione molecolare e rilevatori della conduttività termica sono così sensibili da svelare anche piccole concentrazioni di H_2 (dell'ordine cioè di 10-20 ppm di H_2).

Impiego del test respiratori nelle varie forme di malassorbimento

1. *Malassorbimento dei grassi.* - Nel 1962 Schwabe riscontrò una ridotta quantità di $^{14}CO_2$ nel respiro dopo somministrazione *per os* di un acido grasso marcato con ^{14}C (trioctanoato- ^{14}C), in un paziente affetto da malassorbimento.

Da allora, nonostante l'impiego di numerose altre sostanze (tripalmitato- ^{14}C , gliceril-tripalmitato- ^{14}C , trioleina- ^{14}C), per la presenza di risultati falsamente positivi e falsamente negativi in corso di alcune malattie (diabete, iperlipidemia, febbre, ipertiroidismo, etc.) e per l'ampia sovrapposibilità dei risultati tra i soggetti normali ed i pazienti con steatorrea, non è stato ancora possibile impiegare in modo utile questi test respiratori nella diagnosi di malassorbimento dei grassi.

2. *Malassorbimento dei carboidrati.* - Cozzetto, nel 1964, dimostrò una ridotta espirazione di $^{14}CO_2$ in pazienti con deficienza lattasica dopo somministrazione orale di 5 μCi di lattoso- ^{14}C con 50 g di lattoso non radioattivo, come *carrier*.

Successivamente Newcomber ed altri A.A., paragonando la sensibilità diagnostica del test respiratorio al $^{14}CO_2$, di quello all' H_2 e di altri due test indiretti, hanno concluso che l'aumentata produzione di H_2 nel respiro a 2 h dall'ingestione di lattoso non radioattivo è il metodo indiretto più valido per scoprire una deficienza lattasica e che l'escrezione della $^{14}CO_2$ misurata 1 h dopo l'ingestione di lattoso marcato riesce a svelare una deficienza lattasica con una più bassa, ma ancora accettabile, accuratezza.

Il test respiratorio all' H_2 può essere anche usato specialmente nella gastroenterologia pediatrica per scoprire una malattia dell'orletto a spazzola associata con un malassorbimento dei carboidrati (deficienza di saccarasi, isomaltasi, intolleranza al trealoso, intolleranza al glicosio-galattoso). Recentemente è stata praticata l'analisi respiratoria dell' H_2 anche dopo ingestione di D-xiloso con risultati apparentemente precisi quanto quello concernente la determinazione della xilosuria.

Il test respiratorio all' H_2 , nella diagnosi di un deficit nell'assorbimento, può condurre ad errore nei pazienti con contaminazione batterica del tenue, poiché in questo caso l'escrezione di H_2 può essere aumentata nonostante che vi sia un assorbimento perfettamente normale dei carboidrati.

Spivey, nel 1975, ha osservato un'aumentata eliminazione respiratoria di $^{14}CO_2$ dopo ingestione di 25 g di ^{14}C -D-xiloso nei pazienti con sindrome da contaminazione batterica intestinale.

Sindrome da contaminazione batterica intestinale e malassorbimento degli acidi biliari

Molti pazienti con malattie ileali o sottoposti a resezione di questo segmento intestinale manifestano iperossaluria.

Hoffmann *et al.* (1970) dimostrarono che questa iperossaluria è legata ad aumentata deconiugazione degli acidi biliari da parte dei batteri intestinali anaerobi, con conversione della glicina a gliossalato e quindi ad ossalato. Essi sintetizzarono allora la colilglicina (glicina legata ad ac. colico) marcata con ^{14}C (l'isotopo ha sede in un gruppo carbossilico della glicina) e ne somministrarono 5 μCi (attualmente se ne somministrano 10 μCi) immediatamente prima o durante la prima colazione a pazienti con pregressa resezione ileale. Questi pazienti hanno un alterato circolo enteroepatico degli acidi biliari i quali, in gran parte non assorbiti, giungono al colon ove vengono parzialmente deconiugati e parzialmente persi con le feci.

I pazienti con resezione ileale eliminano una maggiore quantità di $^{14}CO_2$ nel respiro rispetto ai controlli. Questi rilievi hanno fatto prospettare la possibilità di un test respiratorio sensibile, rapido e semplice, capace di valutare l'integrità della circolazione enteroepatica e quindi l'esposizione del *pool* degli acidi biliari ai batteri del colon (come accade per es. nelle resezioni ileali o in alcune ileopatie terminali come il morbo di Crohn, etc.).

Poiché l'esposizione anomala degli acidi biliari ai batteri deconiuganti può avvenire anche nel piccolo i., come risultato di anormale crescita batterica, questi A.A. ipotizzarono l'impiego del test anche in caso di contaminazione batterica del tenue.

Ulteriori studi hanno dimostrato la validità di tale test in entrambe le situazioni, anche se la sua positività non ci dà una esatta informazione sul luogo dove avviene la deconiugazione degli acidi biliari.

Per stabilire se è presente un malassorbimento degli acidi biliari o una sopraccrescita batterica nel tenue assieme alla $^{14}CO_2$ nel respiro si dovrebbe praticare anche l'analisi fecale del ^{14}C .

Secondo Fromm ed altri e secondo Taysen la sindrome da contaminazione intestinale sarebbe caratterizzata dalla positività del test respiratorio e dalla negatività della ricerca del carbonio fecale.

Il malassorbimento degli acidi biliari invece sarebbe caratterizzato dalla positività o negatività del test respiratorio e dalla positività della ricerca del carbonio fecale.

Il test alla colilglicina è positivo quando la percentuale della dose di ^{14}C somministrata/mmol di CO_2/kg è uguale o superiore allo 0,15% (valori inferiori sono dubbi o negativi). Il test del carbonio fecale dopo somministrazione orale di colilglicina marcata è positivo quando la percentuale della dose escreta è uguale o superiore al 10% (valori inferiori sono dubbi o negativi).

Gaspary e Reinold (1976) recentemente hanno associato il test respiratorio alla determinazione enzimatica degli acidi biliari dopo cromatografia su strato sottile (separazione TLC), tralasciando il dosaggio del ^{14}C fecale.

Tuttavia, ambedue i test richiedono costosi apparecchi automatici che operano la combustione delle feci, per cui non sono applicabili dalla maggior parte dei laboratori clinici.

In molti casi è possibile differenziare tra sopraccrescita batterica e malassorbimento degli acidi biliari con l'aiuto di elementi clinici e con la somministrazione terapeutica di antibiotici o di sostanze che sequestrano la bile (colestiramina).

Il test alla colilglicina marcata può essere positivo anche nei pazienti colecistectomizzati, nelle colangiti, nella cirrosi biliare primitiva, nelle enteriti da radiazioni, nei *by-pass* del tenue, e nei diabetici sotto trattamento con biguanidi.

Tempo di transito intestinale

Recentemente è stato consigliato il test dell' H_2 dopo ingestione di un disaccaride non assorbibile (lattuloso) per misurare in modo accurato e non invasivo il tempo di transito nel piccolo i. (dalla bocca al colon).

Ingerendo infatti un miscuglio di glicole di polietilene (PEG) e di lattuloso si è dimostrato che il tempo di transito misurato con l'escrezione di H_2 si correla in maniera molto vicina con il tempo di transito calcolato con l'indicatore (PEG).

TECNICHE STRUMENTALI PER IL TENUE

Come già detto queste sono rappresentate da:

- 1) sondaggio intestinale;
- 2) biopsia del tenue;
- 3) studio delle pressioni endoluminali ed attività elettrica (enterotensiografia ed elettroenterografia);
- 4) esami endoscopici.

Per l'esame radiologico e la scintigrafia intestinale v. sotto: *semeiotica radiologica* (col. 2236).

Sondaggio intestinale

Il sondaggio del piccolo i. ha un ruolo molto importante in gastroenterologia, sia in campo clinico (diagnostico e terapeutico) che nella ricerca.

Il sondaggio intestinale può essere praticato con diverse sonde e con diversi metodi.

Tra le sonde più comuni ricordiamo la sonda di Miller-Abbott la sonda di Abbott-Rawson, la sonda di Diamond, la sonda di Cantor, la sonda di Harris, la sonda di Smith, la sonda di Johnston, le sonde di plastica al polivinile (radiopache o meno) ad uno o più lumi e con o senza palloncini riempiti di mercurio all'estremità, le capsule di *enterotest*, etc.

Le sonde più usate nella pratica sono quelle di Miller-Abbott, e di Cantor prevalentemente per la decompressione intestinale e per il trattamento dell'ostruzione intestinale, e quelle di polivinile, più adatte a studiare la digestione, l'assorbimento e la secrezione di alcune sostanze mediante la tecnica della perfusione, e per eseguire un sondaggio batteriologico del tenue.

V. anche: **SONDAGGIO.**

In questa sede vogliamo fare un breve cenno a due tecniche, recentemente introdotte nella pratica clinica: l'*enterotest* e l'*intubazione transendoscopica del piccolo intestino*.

L'*enterotest* è una tecnica che utilizza una capsula gelatinosa radiopaca in cui è contenuto un filo di cotone lungo 140 cm. L'estremità prossimale del filo, che fuoriesce dalla capsula, è legata ad un filo di nylon, mentre l'estremità distale è ancorata ad un peso di piombo di 1 g mediante silicone gommoso.

Dopo essere stata inghiottita, la capsula, man mano che avanza, lascia fuoriuscire il filo; una volta arrivata allo stomaco la capsula si dissolve lasciando libero il peso, che viene poi trasportato dalla peristalsi nel duodeno e nel digiuno.

Il contenuto intestinale imbeve il filo di cotone che, una volta tirato via, può svelare la presenza di sangue nel tratto gastrointestinale sino al digiuno. Spremendo poi il filo, si può raccogliere il contenuto intestinale che può essere utilizzato per la ricerca di cristalli di colesterolo o di bilirubinato di calcio, di parassiti, per un esame citologico e per un esame batteriologico del digiuno.

Per quanto riguarda il *sondaggio intestinale per via transendoscopica*, la sonda viene introdotta nel canale biotico di un fibroscopio, con il palloncino che fuoriesce dalla estremità mobile dello strumento.

Una volta che il fibroendoscopio è arrivato in duodeno, mentre lo strumento viene tirato via, la sonda viene spinta avanti. Questa tecnica può essere utile in condizioni in cui

vi sia una rallentata peristalsi gastrica o nei pazienti in cui non si riesca a praticare un'intubazione con gli usuali accorgimenti.

Il sondaggio intestinale può esser utilizzato a fini:

1) *diagnostici*:

a) visualizzazione radiologica dell'ansa afferente nei pazienti con gastroenteroanastomosi (introduzione di un mezzo di contrasto attraverso una sonda alla cui estremità è presente un pallone gonfiabile occludente l'ansa efferente);

b) localizzazione di lesioni patologiche mediante il «clisma del tenue»;

c) localizzazione di una lesione sanguinante;

d) prelievo per esame batteriologico;

e) biopsia perorale del tenue;

2) *terapeutici*:

a) trattamento dell'ostruzione intestinale;

b) eradicazione di parassiti intestinali (infusione di farmaci antiparassitari direttamente nel lume attraverso sonda);

c) decompressione del tenue per interventi chirurgici di elezione.

Il sondaggio duodenale può poi esser impiegato a fini di *ricerca scientifica* per lo studio della digestione, assorbimento, secrezione di alcune sostanze nutritive, mediante la tecnica della perfusione intestinale, da eseguire con speciali cateteri di plastica attraverso cui si infondono e si aspirano dei *markers* (glicole di polietilene [PEG]) e delle soluzioni test.

Tra le applicazioni diagnostiche più importanti del sondaggio intestinale, ricordiamo la *localizzazione di una lesione sanguinante* non altrimenti diagnosticata con altri esami, l'*esame batteriologico* e la *biopsia perorale del piccolo i.*

1. *Localizzazione di una lesione sanguinante.* - Per tale scopo viene introdotta nel duodeno una sonda con un palloncino gonfiabile alla sua estremità; si gonfia il palloncino e si lascia che la peristalsi lo trasporti in avanti sino alla valvola ileocecale. Mantenendo un'aspirazione costante, si può localizzare la sede di un sanguinamento a carico del piccolo i., sempreché questo sia in atto nel momento in cui viene eseguito il test. Raggiunta la sede del sanguinamento si otterrà infatti un aspirato contenente sangue.

A questo scopo si può ricorrere anche al *test del filo*.

Un filo con capacità adsorbenti viene introdotto per via orale nel piccolo i. grazie ad un peso fissato alla sua estremità. Se il sanguinamento è in atto, una volta estratto il filo si potranno osservare tracce di sangue e misurarne la distanza dall'arcata dentaria. Per aumentare la sensibilità del test, una volta introdotto il filo, si iniettano endovena 5-10 ml di fluorescina al 15%.

Osservando alla lampada di Wood il filo estratto, si possono evidenziare lungo il suo decorso anche piccolissime quantità di fluorescina. Per ottenere buoni risultati bisogna porre attenzione a non toccare il filo con le mani sporche durante l'estrazione e ad estrarlo non oltre 4 min dalla somministrazione della fluorescina onde evitare la contaminazione dovuta all'escrezione epatica della sostanza.

Invece della fluorescina si può usare un isotopo-radioattivo (^{51}Cr) che, dopo aver marcato i globuli rossi del paziente, viene iniettato in vena. Per semplificare la tecnica di introduzione si possono usare le capsule *enterotest* (v. sopra).

V. anche: **GASTROINTESTINALI EMORRAGIE** (VI, 2217).

2. *Sondaggio batteriologico del tenue.* - Nel tratto

gastrointestinale predomina una flora anaerobica sensibile all'ossigeno.

Nel tenue prossimale normalmente sono presenti da 10^1 a 10^2 microrganismi per grammo di contenuto intestinale. Tali germi sono anaerobi facoltativi (lattobacilli, enterococchi e talvolta coliformi).

Sono assenti i batterioidi anaerobi. Nel tenue medio-distale tale reperto cambia. Normalmente in questa sede sono presenti da 10^2 a 10^4 germi per grammo di contenuto intestinale.

Nell'ileo distale la maggior parte dei germi sono costituiti da certi anaerobi, quali batterioidi e coliformi, che assieme ai lattobacilli anaerobi ed ai clostridi costituiscono la quasi totalità della flora presente nel colon. La concentrazione di questi germi nel colon è dell'ordine di 10^8 - 10^{11} germi per grammo di contenuto colico.

In diverse condizioni morbose questa flora subisce un'alterazione qualitativa e quantitativa. Le cause fisiopatologiche più comuni della sindrome da sopraccrescita batterica sono rappresentate da una stasi o da una ricircolazione di materiale dentro un'ansa o un segmento dell'intestino tenue. La sindrome da contaminazione batterica è caratterizzata da proliferazione di microrganismi, particolarmente anaerobi a livello del digiuno. Tra i germi più frequenti figurano i batterioidi, lattobacilli, clostridi e coliformi. La concentrazione è estremamente alta, potendo arrivare sino a 10^{10} germi per grammo di contenuto intestinale.

Per evidenziare una sopraccrescita batterica nel digiuno esistono *metodi indiretti* con o senza sondaggio e *metodi diretti* tramite sondaggio intestinale.

Tra i *metodi indiretti* ricordiamo la determinazione degli acidi grassi volatili e degli acidi biliari deconiugati prelevati mediante sondaggio digiunale, la ricerca dell'indacano e dei fenoli volatili nelle urine, i test respiratori alla colilglicina marcata ed al glicoso, la ricerca del carbonio fecale radioattivo, etc. Tra tutti questi quello ormai universalmente accettato come *screening* nella diagnosi di una sindrome da sopraccrescita batterica è il test respiratorio alla colilglicina marcata (v. sopra: *test respiratori [breath tests]*).

Il metodo più accurato, ma più difficile, per diversi motivi, è il metodo diretto cioè il prelievo mediante sondaggio di un campione di contenuto intestinale.

La difficoltà maggiore deriva dalla sensibilità all'ossigeno dei germi anaerobi obbligati.

Questo fatto obbliga ad essere molto accurati nel prelievo, nel trasporto, nella conservazione, nella coltura e nella tecnica di isolamento per far sì che i germi isolati ed identificati rappresentino davvero, qualitativamente

■ quantitativamente, la flora batterica della regione esplorata.

I campioni del contenuto del piccolo i. possono essere prelevati mediante tecniche fibroendoscopiche, mediante sonde di polivinile, mediante la tecnica dell'*enterotest* e mediante puntura dell'i. durante laparotomia.

Le tecniche endoscopiche utilizzano speciali strumenti lunghi e sottili (enteroscopi) oppure strumenti normali (panendoscopi) usabili anche nei gastrotresecati.

Tali strumenti sono capaci di prelevare campioni di contenuto intestinale a diversi livelli, la cui localizzazione viene eseguita fluoroscopicamente.

Se questo obiettivo non viene realizzato si può praticare un enterotest (v. sopra) oppure ricorrere ad un sondaggio intestinale con sonda di plastica (metodo più accurato).

Dopo 2 h da una leggera colazione si introduce dalla bocca una sonda sterilizzata di polivinile del diametro interno di 1,8 mm, con un palloncino di mercurio attaccato alla sua estremità; 1-2 min prima di introdurre la sonda si possono iniettare endovena 10 mg di metoclopramide per facilitare il passaggio della sonda dallo stomaco nel duodeno.

Durante le successive 24 h la sonda attraversa il piccolo i. ■ passa nell'ileo terminale, mentre il paziente si alimenta con cibi liquidi. Dopo aver verificato la posizione della sonda fluoroscopicamente, sono prelevati diversi campioni a vari livelli dell'intestino (dallo stomaco al cieco).

Ogni volta si aspirano due campioni di 3-5 ml ognuno. Il primo campione viene scartato mentre il secondo serve per l'analisi microbiologica ■ per la determinazione del pH.

Dopo il prelievo, per verificare meglio la posizione della sonda si può iniettare del mezzo di contrasto idrosolubile.

Per localizzare il punto dove si prelevano i campioni si può usare il seguente schema: a) la zona che dista sino a 20 cm dopo il legamento di Treitz è il digiuno prossimale; b) la zona che è compresa tra 20 e 100 cm dal legamento di Treitz è il digiuno medio-distale; c) la zona che dista tra 100 cm sotto il Treitz e 30 cm sopra la valvola ileocecale è l'ileo prossimale; d) la zona che dista meno di 30 cm dalla valvola ileocecale è l'ileo terminale.

In tutte le colture intestinali elemento essenziale è l'analisi quantitativa dei germi. Per questo motivo l'aspirato originale è sottoposto a diluizioni seriate con fisiologica sterile sino a 10^{-6} o a 10^{-8} , soprattutto se si sospetta una marcata sopraccrescita batterica. Queste diluizioni vengono poste in coltura con particolari metodi e su terreni particolari.

Questi procedimenti servono per avere una conta esatta dei germi presenti, per distinguere i germi aerobi dagli anaerobi ■ per isolare ed identificare i singoli ceppi.

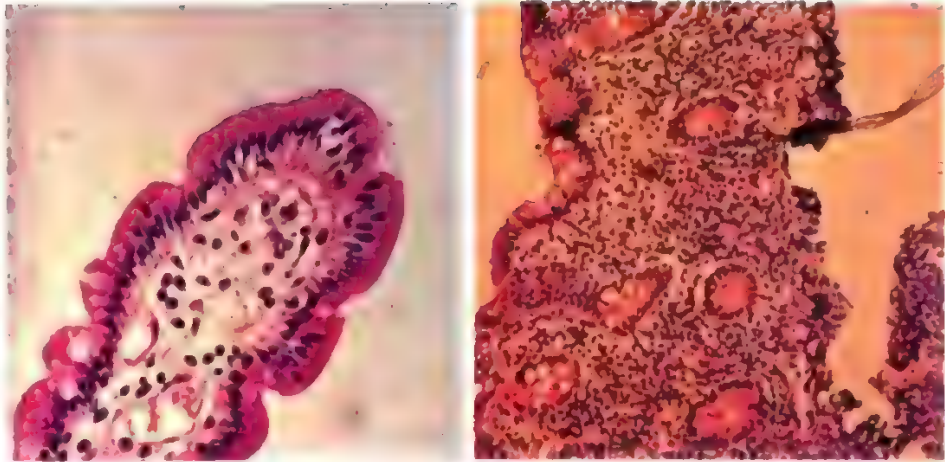
Biopsia mucosa del piccolo intestino

Questa tecnica utilizza degli strumenti che, introdotti dalla bocca ed arrivati a 5 cm prima, a livello o a 5 cm



Fig. 51. Campioni biotici di mucosa intestinale normale. A sinistra: mucosa duodenale; i villi sono più corti, più ampi e più irregolari di quelli digiunali. Al centro: mucosa digiunale; sono evidenti i villi e lo strato ghiandolare. I villi sono lunghi, sottili, a forma di dita e discretamente uniformi. Le cellule calciformi appaiono come spazi circolari vuoti. A destra: mucosa ileale; i villi sono lievemente più corti e più ampi di quelli digiunali e le cellule calciformi più numerose. I villi hanno caratteristiche intermedie tra quelli digiunali e quelli duodenali. V) villi; L.P) lamina propria o chorio; CL) cripte di Lieberkühn; MM) *musculus mucosae*; GB) ghiandole di Brunner. (Da Whitehead).

Fig. 52. Biopsia duodenale per via transendoscopica. *A sinistra*: aspetto biotico normale; particolare di un villo. È evidente il singolo strato degli enterociti intercalati con le cellule caliciformi mucoidi e argentaffini. Nella lamina propria o *chorion* sono presenti rare cellule rotonde. *A destra*: morbo celiaco dell'adulto non trattato. Si osserva marcata atrofia dei villi con diminuzione delle cripte di Lieberkühn e un denso infiltrato linfocitario. Colorazione ematosilina-eosina. (Osservazione Larizza).



dopo l'angolo di Treitz (flessura duodeno-digiunale) riescono a prelevare dei frammenti di mucosa intestinale (fig. 51).

Le biopsie vengono prese a questo livello sia per evitare gli artefatti delle ghiandole del Brunner, sia perché questo punto del tenue è relativamente fisso, per cui le biopsie successive, prelevate per verificare le risposte alla

terapia, possono essere sempre ottenute dalla stessa zona.

La biopsia del tenue deve considerarsi come un indispensabile complemento nella diagnostica e nell'evoluzione di moltissime malattie del tenue, a completamento dei dati forniti dalla clinica, dal laboratorio e dalla radiologia. Di uguale importanza è il suo valore nel campo della ricerca che ci permette di definire meglio e di approfondire le nostre conoscenze su un numero sempre crescente di affezioni.

Mentre nelle malattie diffuse del tenue (malattia celiaca dell'adulto [fig. 52] e del bambino, sprue tropicale, sprue collagena, malattia di Whipple, ipo-agammaglobulinemia, ed abetalipoproteinemia) la biopsia intestinale è quasi sempre diagnostica, nelle malattie a distribuzione localizzata ed irregolare essa può non essere di valore diagnostico specifico anche quando sono prelevati numerosi frammenti (linfangectasia, iperplasia nodulare linfoide intestinale [figg. 53 e 54], malattia del Crohn, amiloidosi, giardiasi, coccidiosi, anchilostomiasi, schistosomiasi, linfoma intestinale multiplo, enterite eosinofila).

Le indicazioni alla biopsia perorale nella ricerca clinica sono numerose. Forse le più importanti sono rappresentate dalle determinazioni enzimatiche a livello dell'orletto a spazzola (disaccaridasi e lattasi in particolare). Le biopsie mucose sono anche utilizzate in tecniche di colture tissutali, in studi di incubazione per indagini biochimiche e fisicochimiche, nello studio ultrastrutturale mediante microscopia elettronica, negli studi isto-

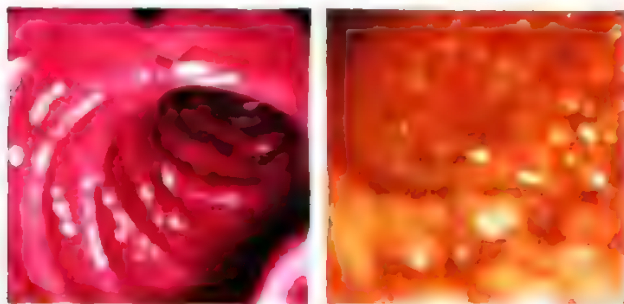


Fig. 53. Aspetto endoscopico della 2ª porzione duodenale in un soggetto normale (*a sinistra*) e in un paziente con iperplasia nodulare linfoide intestinale (*a destra*) (v. ENTERITI ED ENTEROCOLITI). *A sinistra* è evidente il colorito roseo normale della mucosa, con l'ordinato succedersi delle valvole conniventi. *A destra* la mucosa ha un colorito giallo-rosa e sono presenti delle formazioni nodulari di diverso diametro. Le valvole conniventi sono completamente scomparse. (Osservazione Larizza).

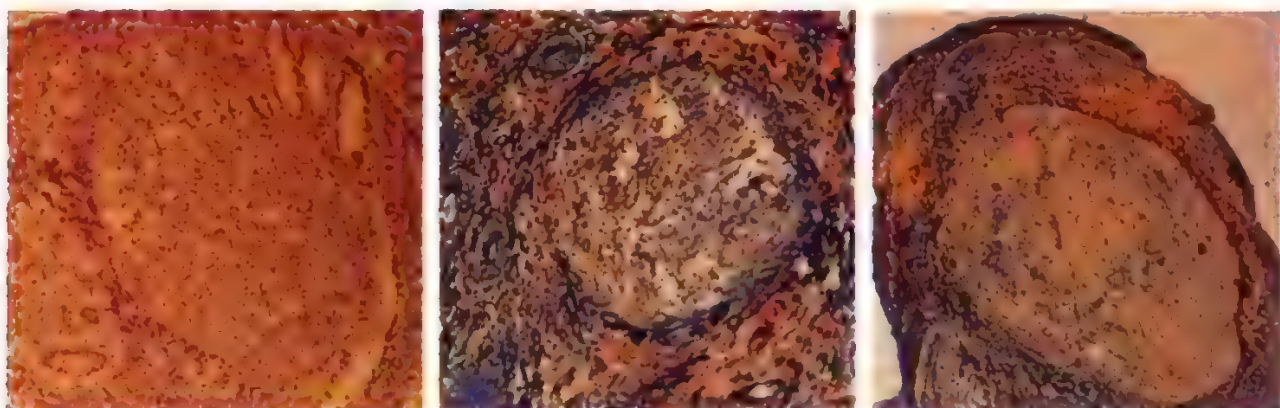


Fig. 54. Biopsia duodenale per via transendoscopica in un paziente con iperplasia nodulare linfoide intestinale (stesso caso della fig. 53, *a destra*). *A sinistra*: colorazione con ematosilina-eosina; *al centro e a destra*: colorazione con Mallory. Nella zona ghiandolare è presente un denso infiltrato linfocitario con formazione di un largo follicolo. (Osservazione Larizza).

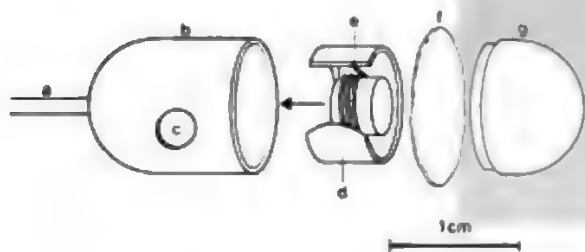


Fig. 55 Capsula di Crosby-Kugler: (a) tubicino attaccato al (b) cilindro contenente un (c) foro entro cui viene aspirato un campione di mucosa; (d) ghigliottina azionata da un (e) filo di acciaio fatto ruotare dalla pressione negativa applicata al tubicino da una siringa; (f) membrana di gomma posta tra la (d) ghigliottina e la (g) cupola. (Da Bockus, ridisegnata).

chimici, immunocitochimici, autoradiografici e negli studi fisiologici dell'assorbimento di differenti materiali.

Esistono numerosi strumenti e diverse tecniche per la biopsia del tenue. Per ciò che riguarda gli strumenti biptici il principio dell'aspirazione di una piccola parte di mucosa nella capsula è comune a tutti: la differenza consiste nei meccanismi e nel tipo delle lame usate per sezionare tale campione, nella possibilità di ottenere uno o più campioni, nella manualità di prelievo (automatico o non) e nella maggiore o minore rigidità della sonda con conseguente maggiore o minore facilità a passare il canale pilorico. Tra gli strumenti biptici più usati, ricordiamo la capsula di Crosby-Kugler (fig. 55) e sue modificazioni e la sonda di Brandborg, Rubin e Quinton e sue modificazioni.

La sonda di Crosby-Kugler consiste in un tubo flessibile di polietilene alla cui estremità è ancorata la capsula biptica del diametro di 9,5 - 18,5 mm. Sulla superficie laterale è presente un foro del diametro di 3,6 mm, attraverso il quale mediante una pressione negativa applicata a livello della estremità prossimale della sonda viene aspirato un piccolo campione di mucosa, che viene poi tagliato da una ghigliottina. A differenza della sonda di Brandborg e coll., in cui la lama è azionata dopo l'aspirazione tirando un filo flessibile dall'esterno, il movimento della ghigliottina della sonda di Crosby-Kugler è provocato automaticamente dalla pressione negativa.

Inoltre i due strumenti differiscono per una diversa flessibilità della sonda (la sonda di Brandborg è più rigida ed al contrario di quella di Crosby può essere guidata attraverso il piloro sotto controllo fluoroscopico).

Per evitare errori di campione, soprattutto nelle malattie a distribuzione localizzata ed irregolare, conviene usare la capsula di Brandborg e coll. modificata, con quattro fori da cui si prelevano quattro campioni di mucosa. Nei bambini e nei pazienti con atrofia mucosa di grado intenso conviene usare strumenti più piccoli. La sonda di Brandborg e coll., quando è usata con un sistema idraulico automatico, riesce a prelevare fino a 12 biopsie in una seduta (senza cioè rimuovere la sonda). Questo sistema trova soprattutto applicazione nel campo della ricerca clinica.

L'uso della sonda di Crosby-Kugler invece di quella di Brandborg e coll. o di altre è una questione di preferenza e di esperienza personale. Con tutte queste sonde, il procedimento è quasi del tutto privo di rischi, ammesso che il paziente non sia affetto da una diatesi emorragica e che il tasso di protrombina sia normale.

Pur attuando manovre particolari (iniezione endovenosa di 10 mg di metoclopramide, decubito laterale destro, deambulazione ed ingestione di piccolissimi sorsi di acqua, massaggio addominale, controllo e guida fluoroscopica delle sonde, etc.) il passaggio dallo stomaco al

duodeno delle sonde descritte precedentemente è talvolta difficile, se non impossibile, con perdite di tempo e con una esperienza negativa per il paziente e per il medico. Per tale motivo, recentemente, sono state proposte nuove tecniche e nuovi accorgimenti.

Nel corso di una duodenoscopia è possibile praticare una biopsia del tenue mediante una pinza che, introdotta nel canale biptico dello strumento, può essere spinta sino al ginocchio inferiore del duodeno e talvolta oltre. Nei pazienti con gastrodigiunoanastomosi o con ileostomia è possibile praticare biopsie del digiuno o dell'ileo, che però hanno l'inconveniente di essere molto piccole e difficilmente orientabili.

Nel 1976, Linscheer ha proposto una nuova tecnica che ha la caratteristica di ridurre il tempo di passaggio attraverso il piloro, caratterizzata da un catetere alquanto rigido alla cui estremità distale è ancorata una capsula di Brandborg e coll. modificata. Tale estremità può essere orientata in maniera tridimensionale mediante un particolare manico (Medi-Tech).

Jackson (1977) e Holdstock (1978) hanno approntato due metodi, quasi uguali, per rendere più facile e più spedita la biopsia intestinale. Ambedue le tecniche utilizzano una capsula di Crosby il cui catetere è introdotto nel canale biptico di un normale fibroendoscopio.

Il metodo di Jackson prevede il passaggio della capsula di Crosby nello stomaco nella maniera tradizionale e quindi l'inserimento retrogrado del catetere nel canale biptico di un endoscopio. Si passa poi l'endoscopio nello stomaco sulla guida di questa sonda di polietilene che viene quindi tirata indietro fino a che la capsula non disti 1-2 cm dall'estremità mobile dello strumento. Avanzato l'endoscopio nel duodeno la capsula è trasportata, sotto visione diretta, attraverso il piloro.

Spingendo la sonda più in basso di altri 30-40 cm e verificando la posizione della capsula fluoroscopicamente si possono prelevare delle biopsie a livello del Treitz.

Il metodo di Holdstock (1978) è una modifica di quello di Jackson. L'inserimento retrogrado della sonda nel canale biptico dell'endoscopio avviene prima dell'introduzione di entrambi gli strumenti. L'endoscopio viene quindi introdotto nella solita maniera, con la capsula tenuta stretta contro le lenti del fibroscopio.

Una volta arrivata nell'esofago distale, la capsula viene spinta avanti ed entrambi, l'endoscopio e la sonda, sono avanzati nello stomaco e nel duodeno sotto visione diretta. Si procede quindi come nel metodo Jackson.

Tali tecniche, molto semplici, efficaci e prive di rischio sono poco costose allorché vengano eseguite nei centri già provvisti di endoscopi. L'unico svantaggio è l'impossibilità di ottenere campioni biptici multipli. Inoltre usando l'enteroscopia (v. sotto) è possibile praticare una biopsia con la capsula di Brandborg e coll. sotto diretta visione.

Le ragioni più comuni per una erronea interpretazione della biopsia consistono nel cattivo orientamento e montaggio della biopsia da parte del medico e nella cattiva sezione e colorazione da parte del tecnico. Immediatamente dopo aver ottenuto la biopsia mucosa, questa deve essere allontanata dalla capsula ed orientata perpendicolarmente su un vetrino con la *muscularis mucosae* posta superiormente e ben distesa con il lato di un ago. Prima del fissaggio nella soluzione di Bouin bisogna porre il campione disteso su un pezzo di carta da filtro. Questo accorgimento evita che il campione stesso si possa attorcigliare. Dopo essere stato due ore nella soluzione, il pezzo biptico viene trasferito in alcool etilico al 70%, e poi lasciato sulla carta da filtro fino a che non viene colorato.

Dopo l'inclusione in paraffina il frammento deve essere sezionato perpendicolarmente alla superficie del lume, in sezioni dello spessore di 4,5 μ .

L'utilità dell'osservazione a fresco del frammento

biottico con lo stereomicroscopio è oggetto di controversia. Comunque sia, l'osservazione al microscopio a dissezione deve essere fatta solo sulla biopsia fissata, orientata e distesa.

La percentuale di insuccessi nell'ottenere un'adeguata biopsia oscilla tra il 2 e il 35% senza riguardo allo strumento usato (almeno con le sonde e con i metodi tradizionali).

Gli inconvenienti più banali, che però richiedono la ripetizione dell'esame, sono: 1) difficoltà nel passare il piloro; 2) mancanza del frammento biottico nonostante che la capsula funzioni bene; 3) mancato scatto della lama; 4) mancata apertura della capsula nell'i.

La percentuale delle *complicanze* varia da 0,14 a 4,1%.

Ci sono complicanze maggiori e complicanze minori.

Quelle maggiori sono rappresentate dalla emorragia e dalla perforazione, che però non hanno importanza pratica perché hanno una incidenza molto bassa.

Le complicanze minori sono rappresentate da una *sindrome post-biopsia* con peritonite transitoria (dolori, febbre e reazione peritoneale) che si esaurisce nelle prime 24 h; da una *batteriemia* e da un *mancato distacco della capsula di Crosby dalla mucosa intestinale*. Dopo alcuni giorni la mucosa si sfalda per cui la capsula può essere tirata via o eliminata con le feci.

Enterotensiografia ed elettroenterografia

Lo studio delle pressioni endoluminali e dell'attività elettrica dell'i. tenue (*enterotensiografia* ed *elettroenterografia*) è una tecnica strumentale, che ovviamente possiede anche un importante valore funzionale.

L'attività motoria del digiuno-ileo è tonica e fasica. Quest'ultima consiste in movimenti peristaltici, di segmentazione e pendolari.

Si crede che la perdita del tono, la stasi e l'insufficienza della normale attività propulsiva siano i maggiori fattori responsabili di certe sindromi da contaminazione batterica intestinale associata con malassimilazione.

Il tenue è unico nel suo genere, in quanto la sua funzione motoria risiede nelle cellule muscolari lisce.

Queste infatti, oltre alla loro proprietà contrattile, generano anche un ritmo elettrico intrinseco di base che coordina la velocità della contrazione muscolare.

I nervi intrinseci ed estrinseci del piccolo i. hanno una funzione regolatrice dell'attività motoria intrinseca delle cellule muscolari intestinali. Similarmente altre sostanze, inclusi gli enterormoni (secretina, gastrina, colecistochinina, glucagone, etc.) possono influenzarne la motilità.

1. *Elettroenterografia del tenue*. - Con questo termine intendiamo la registrazione dell'attività elettrica dell'i. cui si coordina la funzione muscolare. L'attività elettrica delle cellule muscolari è di 3 tipi: a) il potenziale di riposo; b) l'onda lenta (non direttamente associata con la contrazione muscolare); c) il potenziale di azione (o *spike*).

L'attività delle onde lente che è propria dello strato longitudinale costituisce il ritmo elettrico di base (BER) e coordina l'attività muscolare del tenue controllando la velocità dei potenziali di azione rapida nel muscolo circolare, che in ultima analisi si manifestano con le contrazioni della muscolatura liscia intestinale. Sinora le registrazioni dell'attività elettrica sono state usate a scopi di ricerca. Attualmente è divenuto possibile registrare tali potenziali nell'uomo, *in vivo*, con risultati molto interessanti in alcune enteropatie. Mediante sondaggio intestinale piccoli elettrodi impolarizzabili possono essere applicati alla mucosa mediante suzione, mediante la pressione di un palloncino, mediante infissione (*clip*).

Recentemente è stato possibile misurare l'attività elettrica dell'i. anche per via transendoscopica, con gli elettrodi introdotti nel canale biottico di un endoscopio.

È stato adottato negli ultimi anni anche un metodo di rilevazione esterna mediante elettrodi applicati sull'addome (elettrosplanonografia [v.]) con risultati che, paragonati a quelli ottenuti con sonde intestinali, appaiono soddisfacenti.

2. *Enterotensiografia del tenue*. - Con questo termine s'intende la registrazione delle pressioni endoluminali dell'i. Queste possono essere misurate in varie maniere, più comunemente con palloncini riempiti di acqua, cateteri aperti all'estremità e perfusi con aria o con liquidi, trasduttori di pressioni intraluminali (radio-telemetri), etc. L'attività motoria del tenue è stata classificata secondo la morfologia delle onde ed è empiricamente divisa in cinque tipi (tipo I, II, III, IV, V).

Le onde più frequentemente osservate nel tenue sono del tipo I-III. Le onde del tipo I, che sono le più comuni, rappresentano le risposte muscolari alle onde elettriche lente (BER); esse sono espressione delle contrazioni segmentali. Le onde del tipo III sono le risposte motorie alle azioni di potenziale (*spikes*). Le altre onde sono di incerto significato.

Tecniche endoscopiche

L'*enteroscopia* è una tecnica che utilizza piccoli strumenti a fibre ottiche che, introdotti dalla bocca, possono ispezionare il duodeno distale e il digiuno nei soggetti non operati. Nei pazienti sottoposti a gastroresezione la digiunoscopia può invece essere attuata con strumenti normali. Gli enteroscopi attualmente sono a visione frontale, hanno una lunghezza di 1720 mm ed un diametro di 10 mm.

Fino a poco tempo fa l'enteroscopia era eseguita infilando il canale biottico dello strumento su un filo metallico precedentemente inghiottito. Poiché questo metodo comportava una grossa perdita di tempo ed era potenzialmente pericoloso, molti AA. hanno preferito usare un dispositivo rigido applicato al canale biottico dello strumento, che può così essere facilmente avanzato.

Mediante gli enteroscopi possiamo ottenere dei frammenti biottici o campioni di succo intestinale utilizzabili per i più diversi motivi.

I frammenti biottici possono essere prelevati sotto diretta visione mediante apposite pinze (o mediante una sonda di Crosby o di Brandborg) infilate nel canale biottico dello strumento (v. sopra).

Attualmente le *indicazioni* alla enteroscopia sono rappresentate da 1) malattia di Crohn del digiuno; 2) sospetto carcinoma o linfoma digiunale; 3) esame radiologico dubbio del duodeno distale o digiuno; 4) mancato sondaggio del duodeno e del digiuno con metodi convenzionali.

Un altro vantaggio dell'enteroscopia è la possibilità di eseguire un «clisma» del tenue mediante un catetere di teflon introdotto nel canale biottico dello strumento.

Accenniamo anche alla cosiddetta *enteroscopia peroperatoria*, che può essere eseguita nel corso di una laparotomia in pazienti selezionati, con emorragia del tenue non svelata con altri metodi. Dopo aver introdotto l'enteroscopio dalla bocca il chirurgo può guidare lo strumento fino alla valvola ileo-cecale in ca. 15 min. Nel ritirare lo strumento è possibile ispezionare tutto l'intestino tenue.

Va ricordato infine che con la *duodenoscopia* (v.) è possibile documentare alcune malattie tipiche del digiuno e dell'ileo che interessano anche la prima e la seconda porzione duodenale.

Grazie alla possibilità di ingrandire le immagini osservate e di disporre di metodi di colorazione *in vivo* questi strumenti hanno permesso di evidenziare l'architettura intestinale propria di alcune enteropatie quali la malattia di Whipple, il morbo celiaco, l'iperplasia nodulare linfoide intestinale, la linfangectasia funzionale e l'ipobetalipoproteinemia.

ANAMNESI E SINTOMATOLOGIA DEL COLON

Il colon rispetto all'i. tenue presenta una maggiore capacità volumetrica, per cui appare più pigro nelle sue risposte. Infatti, lesioni del colon raramente si rendono manifeste prima di aver causato un considerevole grado di infiammazione o di aver provocato addirittura la perforazione della parete intestinale, o fino al momento in cui incominciano ad ostacolare in un modo o nell'altro il passaggio del suo contenuto. Per tale motivo molte lesioni vengono scoperte in una fase assai più avanzata di quanto si desidererebbe.

Nell'interrogatorio del paziente con una sospetta patologia del colon l'anamnesi familiare assume una importanza preminente. Esistono infatti molte malattie la cui ereditarietà o predisposizione genetica è verificata e sospettata. Tra queste ricordiamo la poliposi familiare del colon, la sindrome di Gardner e la sindrome di Peutz-Jeghers che sono ritenute malattie ereditarie.

Per ciò che riguarda la poliposi giovanile gastrointestinale generalizzata, la poliposi giovanile del colon, la sindrome di Cronkhite-Canada e la sindrome di Turcot, pur essendo considerate malattie ereditarie, molte divergenze di giudizio esistono per quanto riguarda la loro trasmissibilità (v. anche POLIPO E POLIPOSÌ).

Anche per le lesioni polipoidi isolate, non ereditarie, del retto e del colon, per il cancro del colon e la malattia di Hirschsprung-Mya non mancano numerose osservazioni di familiarità. Per la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerativa sembra esistere una predisposizione genetica, perlomeno in alcune popolazioni (ebrei).

Per ciò che riguarda l'anoressia, la febbre ed il vomito si possono ripetere le stesse cose già dette per l'i. tenue.

I sintomi più importanti che prendono origine dal colon sono: i dolori addominali crampiformi, le alterazioni del transito intestinale e le emorragie.

Dolore

Gli esperimenti di distensione condotti da Jones (mediante un palloncino) e quelli eseguiti da Leriche hanno dimostrato che l'insorgenza del dolore colico è dovuta, oltre che alla tensione dell'i. normale, che è situato a monte, anche allo spasmo e alla ipertonìa del segmento intestinale infiammato e/o infiltrato.

Va però precisato che il dolore colico (dolore quindi a carattere crampiforme) è piuttosto infrequente sia per la grande capacità del colon, sia per il fatto che, allorché la valvola ileocecale è incontinent, esso è pervio a entrambe le estremità; quando si manifesta tale tipo di dolore, esso costituisce abitualmente la conseguenza di un'ostruzione dell'i. tenue.

Un polipo del cieco può assumere dimensioni considerevoli pur continuando a passare inosservato, e una neoformazione localizzata al retto può rendere più frequente lo stimolo alla defecazione, ma in entrambi i casi raramente si manifesta una sintomatologia dolorosa.

In generale, nei casi in cui la lesione del grosso i. sia tale da provocare dolore, quest'ultimo viene di solito riferito direttamente alla sede della lesione, anche se non sempre con perfetta rispondenza.

Nel caso delle neoplasie, inoltre, il dolore è più frequente e più precoce quanto più distale è la lesione.

Il dolore localizzato nel quadrante superiore destro dell'addome può denunciare o una malattia del fegato, della colecisti, delle vie biliari, del duodeno o una lesione della flessura epatica del colon.

Il dolore nel quadrante inferiore destro di origine enterica è frequentemente imputabile ad affezioni dell'appendice, dell'ileo terminale o del suo meso, o del cieco. Vanno sempre prese in considerazione le lesioni localizzate in sede retroperitoneale, le raccolte pararenali, le affezioni annessiali di destra, le malattie del midollo spinale e del rachide.

Il quadrante inferiore destro è la sede più frequente della nevralgia parieto-addominale secondaria a scoliosi o ad ineguale distribuzione del carico.

Il dolore nel quadrante superiore sinistro può far sospettare una lesione organica o funzionale della flessura splenica (ad es. sindrome della flessura splenica), del colon trasverso e del tratto prossimale del colon discendente, come anche una lesione del corpo e della coda del pancreas, e della milza.

In un dolore al quadrante inferiore sinistro deve essere presa in considerazione, ai fini diagnostici, una lesione organica o funzionale del colon pelvico e del retto-sigma (colon spastico, stipsi e vari tipi di ostruzione del tratto distale del colon). Anche se le lesioni del retto-sigma sono spesso riferite alle regioni soprapubica o sacrale, va però precisato che il dolore nel suddetto quadrante può essere attribuito anche ad affezioni delle vie urinarie e degli annessi di sinistra.

Alterazioni del transito intestinale (turbe dell'alvo)

Un'affezione del colon può determinare diarrea (v.) o stipsi (v.) o entrambe. Tali manifestazioni dipendono dall'estensione dell'affezione, dalla sua sede e dalla natura infiammatoria od ostruttiva della lesione. In linea di massima una flogosi diffusa è per lo più associata ad una sindrome diarroica. Sia la diarrea che la stipsi possono invece fare seguito ad un processo infiammatorio o comunque patologico localizzato ad un solo tratto del colon.

Ad es., un'infiammazione del sigma distale è causa talvolta di accentuati disturbi diarroici, talvolta di stipsi ostinata a causa dello spasmo che a livello di tale segmento impedisce il transito del contenuto intestinale.

I cancri del colon destro, che prevalentemente assumono un aspetto vegetante, caratteristicamente determinano infezione della parete colica concomitante con comparsa di febbre e leucocitosi; difficilmente danno luogo ad occlusione del lume colico, e per lo più causano un alvo alterno con periodi di stitichezza e periodi di diarrea.

I carcinomi del colon sinistro, che sono per lo più di tipo scirroso e a carattere stenotico, danno luogo, in linea di massima, ad una fenomenologia occlusiva con precoce comparsa di una stitichezza ostinata che presto o tardi evolve verso l'occlusione intestinale incompleta e successivamente completa.

Nella poliposi familiare la diarrea è un sintomo frequentemente presente, mentre è di minore importanza nelle forme solitarie e multiple dell'adenoma del colon-retto.

La diarrea che sveglia il paziente nel mezzo della notte e che diviene incontenibile è quasi sempre dovuta ad una lesione organica (per lo più del sigma-retto), mentre è più probabilmente di origine funzionale quella che si manifesta solo nel corso delle attività quotidiane.

Nei pazienti con pseudodiarrea bisogna fortemente sospettare un carcinoma del retto-sigma (v. sopra: *anamnesi e sintomatologia del tenue*).

V. anche: DIARREA; STIPSI.

Emorragia

La perdita di sangue a livello del colon può essere occulta (svelabile con le ricerche di laboratorio), massiccia o di un qualsiasi grado intermedio.

L'emorragia manifesta che prende origine dal colon di destra si presenta per lo più di colorito nero o rosso scuro, a seconda della quantità di sangue e della rapidità con cui viene perso, mentre, quando è in causa una lesione del colon discendente, appare nelle feci sangue di colore rosso-vivo. Il sangue perso dalle emorroidi tende ad avere una tonalità ancora più brillante. Il sangue rosso-scuro e i coaguli manifestano l'esistenza di una lesione seria.

Grande importanza assume il fatto che il sangue si trovi mescolato alle feci (lesioni serie) o che sia invece stratificato sulla loro superficie (per lo più emorroidi).

Va tuttavia precisato che nella maggiore parte dei casi il sangue è occulto e costituisce un importante sintomo precoce di neoplasia maligna, spesso a carico del colon ascendente.

Melena e feci picee raramente sono la conseguenza di un'emorragia a carico del colon destro (in tale situazione l'emoglobina è trasformata in ematina dai batteri intestinali). L'emorragia può derivare da lesioni localizzate quali i polipi, il diverticolo di Meckel, emangiomi, altri tumori; da discrasie sanguigne generalizzate, da stati uremici; da colite ulcerativa; enterite regionale; dissenteria, bacillare ed amebica; diverticolite, talvolta da diverticolosi, oppure da anomalie vascolari quali la telangiectasia ereditaria.

Le emorroidi sono così frequenti che la loro presenza non deve mai indurre il medico a rinunciare alla ricerca di altre lesioni sanguinanti.

Dopo che il paziente è stato esaminato e quindi sono state escluse lesioni gravi, vale probabilmente la pena di controllare l'interno delle feci nella ricerca chimica del sangue nel caso persistesse l'emissione di sangue rutilante in presenza di emorroidi (v. sopra: *anamnesi e sintomatologia del tenue*; v. anche: FECI).

Sintomi secondari

Molti altri disturbi sono stati attribuiti ingiustamente al colon e più comunemente alla stipsi di origine colica e variano dal gonfiore addominale, alla lingua patinosa, all'emicrania e alle turbe dispeptiche.

ESAME OBIETTIVO DEL COLON

Per ciò che riguarda l'esame obiettivo generale valgono le stesse considerazioni già fatte per l'i. tenue.

Per l'esame fisico del colon, pur essendo valide molte affermazioni dette a proposito dell'esame fisico del tenue, vogliamo in questa sede precisare e puntualizzare alcuni elementi che sono di grande importanza nella diagnostica delle malattie del colon.

Una lesione stenotomica del tratto distale del colon può essere sospettata già durante l'ispezione dell'addome: in tale fase infatti possono essere presenti dei rilievi periferici, che circondano a guisa di corona più o meno completa la matassa centrale delle anse intestinali.

Tra tutti i segmenti intestinali, il colon ed il sigma sono quelli che alla palpazione forniscono i reperti più significativi. La parte superiore del colon pelvico (sigma) è

normalmente palpabile, liberamente mobile, a forma di salsiccia, sovente molto vicino alla parete anteriore dell'addome, a ca. 2 cm dalla cresta iliaca nel quadrante inferiore sinistro dell'addome. Le sue dimensioni e la sua consistenza variano con la quantità di feci contenute e con il tono al momento dell'esame.

Se si ha spasmo o ipertono non è difficile l'apprezzamento delle corde coliche. Spesso si riscontra dolenzia del colon pelvico durante attacchi di irritabilità del colon. Questo può essere duro o dolente negli stadi attivi della colite ulcerativa e nella diverticolite.

In alcuni casi di colite ulcerativa estesa, i segmenti inferiori discendenti e pelvici del colon si rendono palpabili come un tubo rigido, che si estende dall'ipocondrio sinistro al margine costale sinistro.

Di solito l'aderenza o l'eccessivo ispessimento del sigma indicano una malattia del colon. In rari casi è possibile palpare un carcinoma del sigma nel tratto terminale del colon discendente. Se nel paziente canceroso si riscontra in questa sede bassa una massa palpabile, questa è per lo più dovuta ad accumulo di feci prossimalmente alla lesione occlusiva. Talvolta facendo assumere al paziente la posizione genupettorale, si può palpare una tumefazione nel colon pelvico o nel segmento inferiore dell'ileo, altrimenti impalpabile.

In alcuni pazienti che si lamentano di dolore nel quadrante inferiore sinistro, il disturbo può essere riprodotto facendo scorrere il colon pelvico sotto le dita. Nelle lesioni infiammatorie acute dell'appendice e del colon destro, la palpazione del colon discendente può provocare un fastidio nell'area infiammata del lato destro (segno di Rousing). Il meccanismo di questo fenomeno può essere dovuto a spostamento di gas all'indietro nel colon oppure semplicemente ad aumento della pressione addominale, dovuto alla palpazione.

Il colon trasverso non è facilmente identificabile alla palpazione, tranne che nei soggetti magri e ptosici, nei quali si percepisce come un tubo mobile delle dimensioni di un dito subito al di sopra dell'ombelico (corde coliche di Glenard).

Bisogna sempre cercare di palpare il cieco ed il colon ascendente. Normalmente, questo contiene abbastanza liquidi e gas per rendersi palpabile, se il paziente viene esaminato 4 o più ore dopo il primo pasto della giornata (gorgoglio cecale fisiologico).

Un tumore del colon destro può raggiungere dimensioni notevoli prima che ci si accorga della sua presenza. Gran parte dei tumori che si sviluppano in questa sede è già palpabile quando compaiono i primi sintomi. Nei pazienti sospetti di colite aspecifica del lato destro, di tbc intestinale e di infezione amebica bisogna sempre effettuare un'attenta palpazione della regione ileocecale. In molti casi di ileite regionale terminale o di ileo-colite, si può palpare una tumefazione rigida, a forma di salsiccia, nel quadrante inferiore destro.

I tumori della flessura epatica aderiscono spesso alla superficie inferiore del fegato, e di solito tendono ad abbassarsi, in rapporto all'inspirazione profonda.

In posizione eretta, il colon destro può abbassarsi di 5-10 cm, rendendo così possibile il suo apprezzamento, che fallisce invece in decubito dorsale.

ESPLORAZIONE FUNZIONALE E STRUMENTALE DEL COLON

Generalità

Nella maggior parte delle affezioni del colon un'anamnesi ed un esame obiettivo accurati indicheranno la necessità

INTESTINO TENUE E CRASSO

di procedere a certe indagini di laboratorio e/o strumentali.

Relativamente poche sono le malattie gravi del colon che possono rimanere indagnosticate se investigate con i metodi adatti.

I motivi di tale affermazione risiedono nella natura frequentemente diffusa delle malattie che colpiscono questo organo e nella grande frequenza (ca. il 75%) con cui esse colpiscono i segmenti più distali, che sono i più facilmente studiabili per mezzo degli esami endoscopici.

I mezzi a nostra disposizione per esplorare il grosso i. sono i seguenti:

tecniche di laboratorio:

- 1) esami ematologici ed ematochimici;
- 2) esame macroscopico e microscopico delle feci.

tecniche strumentali:

- 1) tecniche radiologiche;
- 2) tecniche endoscopiche;
- 3) esame citologico;
- 4) esame istologico mediante biopsia ad aspirazione;
- 5) studio delle pressioni endoluminali ed attività elettrica del colon (enterotensiografia ed elettroenterografia del colon).

Per quanto riguarda le tecniche radiologiche v. sotto: *semeiotica radiologica*.

Tecniche di laboratorio

Tra queste le più importanti sono rappresentate dagli esami ematologici ed ematochimici e dall'esame standard delle feci.

Esami ematologici ed ematochimici

La presenza di una VES aumentata, non giustificata da altre affezioni extraintestinali, induce a pensare che la colopatia sia di tipo organico.

In molte malattie organiche del colon quali il carcinoma, la colite ulcerativa, la colite granulomatosa, etc., è presente un'anemia microcitica ipocromica ferroparenziale per perdita cronica macroscopica o microscopica di sangue.

Nella colite ulcerativa e granulomatosa di grado intenso, nella diverticolite, in alcuni pazienti con carcinoma del colon, etc., è presente una *leucocitosi neutrofila* che può significare stato settico, suppurazione o necrosi tumorale.

Una *ipoproteinemia* con ipoalbuminemia ed una diminuzione degli *elettroliti* ci dice che siamo di fronte ad una situazione impegnativa. In corso di metastasi epatiche da carcinoma del colon e in corso di alcune complicanze epatiche nei pazienti con colite ulcerativa o di Crohn è possibile osservare un'elevazione della *fosfatasi alcalina*, delle *transaminasi* associate o meno ad un aumento della *bilirubinemia*.

Nei pazienti con sospetto carcinoma del colon possiamo determinare l'*antigene carcino-embriionario* (CEA) (v. ONCOFETALI ANTIGENI). Questo antigene, presente normalmente nel sangue, in molti pazienti con carcinoma del colon subisce un notevole incremento che si normalizza dopo l'operazione.

Il valore del CEA consiste soprattutto nel monitorare i pazienti dopo l'intervento chirurgico. Una sua elevazione deve far sospettare la presenza di una recidiva.

In alcuni pazienti con carcinoma del colon con o senza metastasi il CEA nel sangue è normale.

Il CEA può essere anche aumentato nel corso di alcune neoplasie extraintestinali e di altri processi morbosi.

La presenza di risultati falsamente positivi e falsamente negativi limita alquanto il valore della determinazione di questo antigene.

Esame delle feci

Questo argomento è stato già trattato nella semeiotica dell'i. tenue, cui si rimanda; v. anche: FECE (VI, 996).

Tecniche strumentali

Tecniche endoscopiche

Per ciò che riguarda le tecniche endoscopiche applicabili al grosso i., sino a pochi anni or sono avevamo a disposizione solo la rettossigmoidoscopia. Con l'avvento della moderna era fibroscopica abbiamo cominciato ad utilizzare i coloscopi, con cui è possibile esplorare per tutta la sua lunghezza il grosso i., dall'ampolla rettale sino alla valvola ileocecale.

Per una trattazione più ampia dell'argomento, v. COLOSCOPIA; RETTOSIGMOIDOSCOPIA.

Citologia nelle malattie del colon

L'esame citologico esplorativo del colon può essere ottenuto con diversi metodi: a) lavaggio; b) abrasione; c) apposizione.

1. *Lavaggio del colon*. - Questo metodo è eseguito utilizzando un rettossigmoidoscopio o un coloscopio, e diversi sistemi di irrigazione e di raccolta del liquido di lavaggio.

La più grande difficoltà nella citologia del colon è quella di ottenere dei campioni privi di materiale fecale. Per questo motivo bisogna pulire bene l'i., preparando il paziente come per una coloscopia (v.).

Il paziente pratica per 3 di una dieta povera di residui. Al mattino del 3° giorno si somministrano 10 mg di bisacodyl per os ed alla sera 30 ml di olio di ricino. L'esame si pratica al mattino del 4° giorno.

Prima di eseguire l'esame bisogna praticare un clistere di pulizia con 5-6 l di fisiologica o sino a quando il ritorno non sia limpido (privo di materiale fecale).

Dopo 2-3 h (tempo necessario per eliminare parte del fluido ritenuto e per permettere una discreta esfoliazione di cellule dopo il clistere) si introduce un rettossigmoidoscopio attraverso cui è introdotto un tubo di Ewald che viene spinto oltre la giunzione retto-sigmoidea. Sono usati ca. 800 ml di fisiologica. Si clampa il tubo ed il paziente è di nuovo rotato in diverse posizioni; si può praticare o meno un massaggio addominale.

Dopo aver aperto il tubo, il liquido di lavaggio è sifonato dentro un contenitore messo in ghiaccio. Il lavaggio può essere fatto anche in maniera automatica tramite un sistema meccanico che simultaneamente lava ed aspira.

Per praticare un lavaggio segmentario del colon in aree stenotiche e sospette si può usare un coloscopio a due canali. In un canale viene introdotto un catetere di polietilene collegato con un'unità irrigante.

Il fluido viene raccolto tramite l'altro canale, procedendo quindi come sopra.

Sul liquido del lavaggio ottenuto con qualsivoglia metodo, viene aggiunto un ugual volume di alcol etilico al 95% ed il fluido viene centrifugato a 2500 rpm per 15 min.

Il sedimento viene strisciato su un vetrino e colorato con il metodo di Papanicolaou.

Se sono presenti dei filamenti di muco, questi possono essere direttamente strisciati e colorati (in questi talvolta sono presenti numerose cellule diagnostiche).

Invece della tecnica della centrifugazione alcuni AA. hanno proposto altri procedimenti.

Tra le numerose tecniche ricordiamo quella dell'ultrafiltrazione con membrane tipo « millipore », che renderebbe ancora più ricco di cellule il preparato.

Tali membrane possono essere applicate su un semplice sistema di filtrazione a pressione negativa oppure su un adatto supporto collegato con una siringa che aspira il liquido di lavaggio direttamente dal tubo di Ewald. Un altro sistema di arricchimento prevede l'uso di un'apparecchiatura per ultrafiltrazione (tipo Diaflo) su cui si può applicare una pressione positiva con un gas inerte (ad es. azoto).

Prima della colorazione, le membrane tipo millipore devono, naturalmente, essere diafanizzate.

2. *Abrasione.* - Il sistema dell'abrasione viene praticato per via transendoscopica; sono disponibili in commercio numerose spazzole che, introdotte nel canale biottico di un fibroscopio, riescono ad operare un'abrasione mirata delle lesioni. Per evitare la dispersione del materiale si consiglia l'uso delle spazzole tipo *sheathed* (spazzole infilate in un catetere).

In mano ad alcuni AA. tale sistema ha ottenuto risultati eccellenti. Tale tecnica è particolarmente utile in caso di lesioni stenosanti.

Immediatamente dopo il prelievo del campione, la spazzola viene strisciata su un vetrino che deve essere subito immerso in una vaschetta contenente alcol etilico al 70%. Un altro sistema di fissaggio è quello con il Merkofix®. Ribadiamo che queste operazioni devono essere eseguite immediatamente e ciò per evitare un'autolisi delle cellule, con conseguente inidoneità del materiale.

Un'altra maniera di procedere è quella di immergere la spazzola in 10-ml di fisiologica cui si aggiunge un uguale volume di alcol etilico al 95%.

Si procede poi come detto a proposito del lavaggio.

3. *Apposizione.* - Anche questo metodo è eseguito tramite un esame endoscopico (rettosigmoidoscopia e coloscopia).

Attraverso un rettosigmoidoscopio si può usare un dispositivo contenente alla sua estremità un piccolo vetrino che è portato a contatto con la mucosa rettale.

Dopo la rimozione del dispositivo il vetrino viene spruzzato subito con un fissativo o immerso in alcol etilico al 70%.

Dopo essiccamento, il vetrino viene colorato con il metodo di Papanicolaou.

Un altro metodo di apposizione è quello eseguito con una biopsia del colon prelevata per via transendoscopica.

Il pezzo biottico viene posato in modo delicato su un vetrino, dopo di che si procede al fissaggio.

L'esame biottico può anche essere immerso in fisiologica, dopo di che si procede come detto a proposito del lavaggio.

Le indicazioni per la citologia del colon sono rappresentate da molte malattie del viscere.

Con l'avvento dell'era fibroscopica molti centri hanno abbandonato il difficile e lungo metodo del lavaggio del colon per via sigmoidoscopica e si sono orientati verso la tecnica dell'abrasione o dell'apposizione. Attualmente questi metodi sono diventati esami complementari alla biopsia mucosa e sono molto utili nei pazienti in cui quest'ultima è stata negativa o impossibile a eseguirsi (stenosi). Il maggiore campo di applicazione dell'esame citologico è nella diagnosi delle neoplasie del colon e della colite ulcerativa.

Per ciò che riguarda le neoplasie del colon l'esame citologico abrasivo può avere una risolutività diagnostica dell'80-90% (quasi uguale al lavaggio del colon ben eseguito).

In caso di colite ulcerativa la citologia può dare utili informazioni circa il grado di attività.

È stata trovata infatti una buona correlazione tra la

quantità e la qualità dell'essudato infiammatorio ed i risultati della biopsia mucosa. L'indagine infatti può essere di particolare interesse nei pazienti con colite ulcerativa in fase di remissione, in cui l'evidenza citologica di flogosi può precedere i reperti endoscopici.

Una recentissima applicazione dell'esame citologico eseguito con il lavaggio per via transcoloscopica si è avuta in quei pazienti con colite ulcerativa con aumentato rischio di sviluppare un carcinoma del colon. Tale esame citologico può essere positivo anche quando gli altri esami (clisma opaco, esame macroscopico transendoscopico, esame istologico) risultino negativi.

La diagnosticabilità delle neoplasie del colon può, secondo alcuni AA., essere aumentata determinando il livello dell'antigene carcino-embriionario (CEA), la quantità di lattico-deidrogenasi (LDH) o di mucine acide non solfatate nel liquido di lavaggio e nel materiale biottico. Le tecniche citologiche del colon sono state usate anche per studiare la cinetica delle cellule marcate con timidina, la citogenetica, etc.

Queste ultime indagini per il momento hanno valore solo nel campo della ricerca.

Biopsia rettale

La biopsia rettale è un procedimento molto semplice che può essere utile nella diagnosi di diverse malattie dell'i. tenue e crasso, quali la colite ulcerativa, la colite di Crohn, l'amebiasi, la schistosomiasi, la melanosi del colon, la malattia di Hirschsprung.

L'indagine può esser condotta mediante pinze biottiche per via endoscopica o per aspirazione diretta con strumenti vari quali la sonda flessibile di Brandborg (a scopi multipli), lo strumento rigido di Truelove-Salt e quello di Heinckel (per maggiori dettagli v. RETTOSIGMOIDOSCOPIA; RETTO E ANO).

Secondo alcuni AA., nei pazienti con colite ulcerativa ad alto rischio di sviluppare un carcinoma, bisogna praticare una biopsia rettale ogni 6-12 mesi. Con questa, infatti, sarebbe possibile evidenziare delle lesioni precancerose che annunciano un carcinoma del colon ovunque localizzato o coesistono con esso.

Mediante la biopsia rettale, possiamo dimostrare inoltre molte malattie sistemiche quali l'amiloidosi, malattie da accumulo, collagenopatie, la fibrosi cistica.

La presenza di macrofagi paS-positivi nella mucosa rettale conferma la diagnosi di morbo di Whipple (v. WHIPPLE, MORBO DI). Elementi paS-positivi possono però trovarsi nella mucosa rettale di pazienti affetti da istiocitosi benigna del colon.

Enterotensiografia ed elettroenterografia

Mediante lo studio delle pressioni endoluminali del crasso (enterotensiografia) è possibile raccogliere utili elementi di giudizio sull'attività motoria del colon.

Le registrazioni vengono effettuate con gli stessi strumenti, lievemente modificati, usati anche per l'enterotensiografia del tenue.

La maggior parte degli studi sono stati effettuati a livello del retto e del sigma, per vari motivi. Mediante tali tecniche sono state definite 4 onde (tipo I, II, III, IV).

Le onde tipo I probabilmente riflettono la contrazione della *muscularis mucosae*.

Queste onde possono essere paragonate a quelle più frequenti dell'i. tenue dove sono espressione del cosiddetto ritmo di base. Le onde di tipo II corrispondono a movimenti australi o di segmentazione. Le onde di tipo III sono da riferire a variazioni di tono della parete. Le onde di tipo IV sono le classiche onde peristaltiche

molto rare in condizioni normali, sarebbero state osservate soprattutto nella colite ulcerativa e nella diarrea dei bambini.

Queste onde comparirebbero quando scompaiono le contrazioni di segmentazione che ritardano in condizioni normali lo spostamento delle feci in direzione distale.

La peristalsi non sembra svolgere un ruolo importante nel transito del materiale nel colon.

L'attività del colon è di tipo segmentario per cui una pressione elevata in un segmento, se è associata ad una bassa pressione del segmento contiguo, sposta il contenuto verso il secondo segmento.

Normalmente esiste un gradiente pressorio tra colon destro e colon sinistro. Se questo gradiente è diretto da destra a sinistra si ha progressione del contenuto verso la parte distale, se invece il gradiente pressorio è diretto da sinistra a destra, ne risulta un rallentamento del transito.

Durante i movimenti di massa (ad es. riflesso gastrocolico) in cui si ha un rapido spostamento del contenuto intestinale da destra verso sinistra, si verifica un forte gradiente pressorio tra destra e sinistra. Il prevalere del gradiente in direzione destra-sinistra accelera il transito (diarrea), il contrario favorisce l'inibizione al passaggio (stipsi).

Mediante l'enterotensiografia è possibile definire la attività motoria in diverse malattie e disfunzioni del colon (colite ulcerativa, megacolon congenito, sindrome del colon irritabile, etc.), ognuna delle quali può presentare un'alterazione quantitativa e/o qualitativa più o meno caratteristica delle varie onde di pressione endoluminali registrate.

L'elettroenterografia, cioè la registrazione dell'attività elettrica del colon, solo ora sta uscendo dai laboratori della fisiologia sperimentale per addentrarsi nel campo della diagnostica dove si stanno registrando interessanti anomalie dell'attività elettrica in corso di vari stati morbosi del colon (coliti, enterorragie, etc.).

Valgono qui le stesse considerazioni fatte a proposito dell'attività elettrica dell'intestino tenue (v. sopra: *enterotensiografia ed elettroenterografia*).

Bibliografia

- Baumgartner G., *Clin. Gastroenterol.*, 1977, vol. 6, 1.
 Beeson P. B., McDermott W., *Textbook of Medicine*, 1975, Saunders, Philadelphia.
 Bernier J. J., Florent Ch. et al., *Lancet*, 1978, 2, 763.
 Bockus H. L., *Gastroenterology*, 1976, Saunders, Philadelphia.
 Byce H. W., Palmer E. D., *Techniques of Clinical Gastroenterology*, 1975, Thomas, Springfield.
 Dagnini G., Oselladore D. et al., *Guida alla diagnostica radiologica e strumentale delle malattie dell'apparato digerente*, 1973, Ist. De Angeli, Milano.
 Davidsohn I., Bernard J., *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 1974, Saunders, Philadelphia.
 Harrison S., *Principles of Internal Medicine*, 1977, McGraw-Hill, New York.
 Introzzi P., Baserga A., Larizza P. et al., *Malattie dell'intestino*, 1950, Soc. Ed. Libreria, Milano.
 Lamper R., Andret C., *Le syndrome de malabsorption*, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, III, 1969, Ed. Techniques, Paris.
 Magee D. F., *Med. Clin. North Am.*, 1974, vol. 58, 6.
 Remelli L., Frascaria F., *Semeiotica fisica e strumentale delle malattie chirurgiche dell'addome*, 1976, Minerva Medica, Torino.
 Russel R. L., *Clin. Gastroenterol.*, 1978, vol. 7, 2.
 Salmon P. R., *Fiber-optic Endoscopy*, 1974, Grune & Stratton, New York.
 Sleisenger M. H., Brandborg L. L., *Malabsorption*, 1977, Saunders, Philadelphia.
 Sleisenger M. H., Fordtran J. S., *Gastrointestinal Disease*, 1978, Saunders, Philadelphia.
 Spiro H. M., *Clinical Gastroenterology*, 1977, MacMillan, New York.
 Whitehead R., *Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal Tract*, 1973, Saunders, London.

PAOLO LARIZZA E ANTONIO MORELLI

SEMEIOTICA RADIOLOGICA

Premessa

Sotto la voce DIGERENTE APPARATO (V, 190) sono state illustrate le tecniche per l'esame radiologico del digerente, alcuni elementi di anatomia radiografica, di fisioradiologia generale, di farmacodiagnostica, nonché la descrizione dei caratteri radiologici generali del tubo digerente del bambino.

Per quanto concerne il duodeno e il retto, la semeiotica radiologica è svolta in capitoli posti sotto le rispettive voci (v. DUODENO, V, 658; RETTO E ANO); per quanto concerne le tecniche e le indicazioni del clisma opaco si rinvia alla voce corrispondente (v. CLISMA OPACO, IV, 159).

La diagnostica radiologica delle singole affezioni dell'i. tenue e crasso è trattata sotto diversi esponenti cui si rinvia: v. ADDOME, *sindromi addominali acute* (I, 486); DUODENO, *patologia* (V, 673); DUODENOPIEGIA ACUTA (V, 699); COLITE ULCEROSA (IV, 476); ENTERITE REGIONALE (V, 2176); GASTROINTESTINALI EMORRAGIE (VI, 2217); INTESTINO TENUE E CRASSO, *patologia*; MEGACOLON; RETTO E ANO; ULCERA GASTRODUODENALE; etc.

In questa sede verrà trattata, in un unico capitolo, la semeiotica radiologica generale dell'i. tenue e crasso: essa nelle linee fondamentali è infatti analoga, se non uguale, per i due distretti in quanto li possiamo considerare un sistema tubulare continuo, benché vi siano intercalati sfinteri e valvole e rispondano a funzioni specifiche diverse. Essi hanno poi aspetti radiologici tanto comuni, da venire generalmente indagati secondo lo stesso concetto metodologico ormai tradizionale, basato sullo studio della rappresentazione con i raggi X dello stampo del loro lume riprodotto da un contrasto fornito soprattutto da un mezzo opaco.

Meritano cenni anche altre due metodiche di indagine dell'i. con le radiazioni di più recente introduzione, la angiografia e la isotopodiagnostica. Va diffondendosi un'altra metodica di indagine anche per l'i.; si avvale degli ultrasuoni. Ci sembra però prematuro riportare le possibilità di questa metodica per lo studio che qui ci interessa.

Esame diretto

Poco ci è dato riconoscere a carico dell'i. in condizioni non patologiche con l'esame *roentgen diretto dell'addome* o « in bianco », cioè senza ricorrere a mezzi artificiali di contrasto. Invero questa indagine può avvantaggiarsi della tomografia assiale trasversa computerizzata (TAC), con la quale si possono ottenere immagini più differenziate di varie componenti dell'addome anche senza contrasto artificiale. Il crasso invero, per il suo contenuto gassoso abituale, che è di una certa entità, può essere evidenziato in parte e perfino in tutti i suoi segmenti, ma in modo grossolano e più spesso generico, mentre il tenue mostra, e non sempre, solo qualche bolla di gas. Condizioni patologiche sono però capaci di provocare un aumento del contenuto intestinale, gassoso, liquido e solido, così da fornire elementi utili al rilievo di stati anormali anche con la semeiotica ricavata senza contrasto artificiale.

Ancora più facilmente individuabili sono i corpi estranei radiopachi, che danno di per sé immagini dirette sufficienti al riconoscimento; i segni semeiologici più noti e frequenti rilevabili con l'addome in bianco sono costituiti: a) da un aumento del gas intestinale; b) da livelli idrogassosi, evidenti in posizione eretta o in decubito orizzontale e fascio radiante orizzontale, che stanno a dimostrare un maggior



Fig. 56. Stenosi del tenue. Anse dilatate prevalentemente nel centro dell'addome con livelli multipli. Paziente in posizione eretta. Esame senza mezzo di contrasto artificiale.

contenuto idrogassoso con possibile dilatazione dell'i.; c) da raccolte gassose in cavità peritoneale, espressione per lo più di perforazioni del canale alimentare; costituiscono il cosiddetto gas libero, di agevole riconoscimento a paziente in piedi per il raccogliersi del gas più spesso sotto il diaframma, ove dà immagini trasparenti a falce. Può accompagnarsi a raccolte liquide endoperitoneali così da formare livelli idrogassosi in posizione eretta. Il gas può contrastare le vie urinarie e biliari in casi di comunicazioni patologiche o artificiali di queste vie con il canale alimentare.

Con una più attenta considerazione di queste immagini gassose possiamo ricavare elementi semeiologici più particolari, utili soprattutto in situazioni di emergenza, quali l'addome acuto (v. anche: *ADDOME, sindromi addominali acute*). Il gas intestinale accresciuto può essere esteso a tutto l'i., come nell'ileo dinamico, o limitato al tratto a monte dell'ostacolo nel meccanico. La distribuzione dei livelli idrogassosi permette di localizzare innanzitutto la lesione al tenue o al crasso e perfino di individuare alcune forme morbose. Livelli ampi, disposti alla periferia dell'addome, depongono per una dilatazione del colon; livelli più piccoli, raccolti verso la regione centrale e sormontati da archi gassosi multipli o da colonne aeree a canne d'organo, depongono per una alterazione del tenue (fig. 56). Le pliche mucose, che sporgono come creste nel gas, si rendono più manifeste nell'ileo meccanico, meno in quello dinamico. Nell'ileo meccanico, infatti, la motilità intestinale è normale se non accentuata: non stupisce quindi che il rilievo mucoso sia mantenuto; nell'ileo dinamico, invece, si assiste alla condizione opposta e quindi il rilievo mucoso è appianato.

Una grande ansa dilatata da gas disposta ad U rovesciata, a partenza dal piccolo bacino, ove il gas sormonta due livelli, induce alla diagnosi di volvolo del sigma; il volvolo del cieco dà una grossa bolla gassosa colica in fossa iliaca destra; una colonna gassosa a contorni lisci senza feci appare nelle coliti sclerosanti. Piccole bolle di gas a semiluna in area della fossa iliaca destra delimitata medialmente da anse distese da gas fanno sospettare la invaginazione intestinale. Un'ansa a contenuto gassoso poco ampia, che va restringendosi a cono con pliche grosse, mentre distese da gas appaiono le anse a monte ed a valle, depone per l'infarto del mesentere. Bolle di gas di vario volume, a strie o rotondeggianti, in area più o meno estesa, che vanno oltre i limiti topografici dell'i. (ed in particolare del colon destro), si rinvengono nella pneumatosi cistica (fig. 72). Una maggiore opacità dell'addome inferiore, nella quale risaltino in tutto il piccolo bacino o in parte di esso anse distese da gas, depone per una raccolta da pelviperitonite. La stessa opacità, ma senza gas, denuncia abbondante contenuto liquido in anse ileali dilatate prestenotiche. Bolle gassose isolate o poco numerose, su fondo più opaco delimitato da anse distese da gas, depongono invece per raccolte purulente da perforazione; localizzate alla fossa iliaca destra le bolle rivelano più frequentemente l'ascesso appendicolare; localizzate invece alla fossa iliaca sinistra rivelano la perforazione di diverticoli del sigma (fig. 57).

L'atmosfera gassosa intestinale dà risalto a immagini varie, relativamente più opache, endoluminali, compatte come le scie fecali o con aspetto marezzato per mescolanza di gas con le feci nel megacolon parziale o totale; ma possono risaltare anche ascaridi a mo' di strie ondulate (fig. 58) e come opacità rotondeggianti, a guscio calcareo, calcoli biliari migrati nell'i. nell'ileo biliare (fig. 59).

Ancora tra anse distese da gas possiamo vedere strie relativamente più opache ed anche ramificate di vario spessore e forma (allargate a triangolo, a quadrilatero), la cui natura da peritonite o da emorragie e da trasudamento può essere sospettata dal comportamento del diaframma, che è immobile nella peritonite.

Possono ancora risaltare, per aumentata opacità, anse nell'infarto del mesentere.

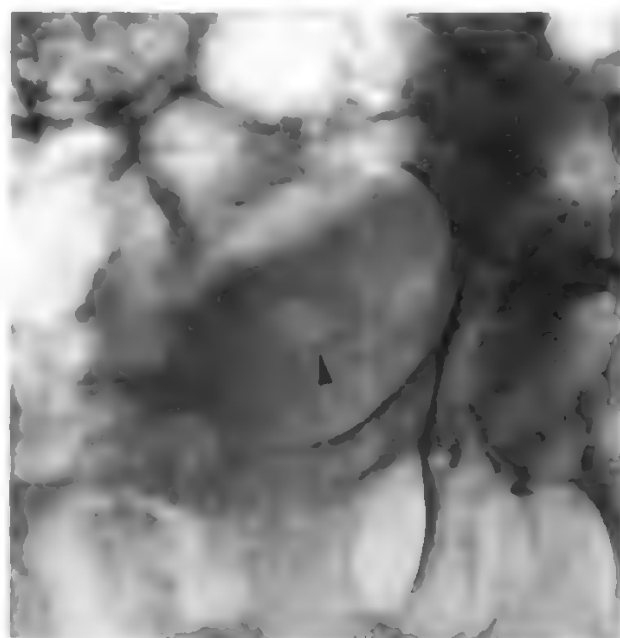


Fig. 57. Ascesso con gas (freccia) in fossa iliaca sinistra da perforazione di diverticolo del sigma. Esame in bianco.

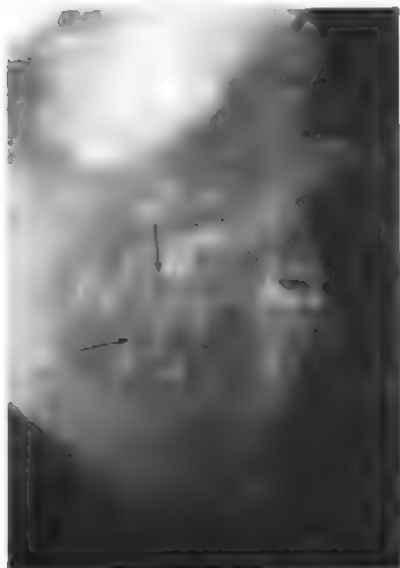


Fig. 58. Ascaridi in ansa del tenue distesa da gas. Le frecce indicano ascaridi presi di infilata; in vicinanza, strie sinuose dovute ad ascaridi presi perpendicolarmente all'asse longitudinale dei paracisti. Esame in bianco.

L'ileo occlusivo da meconio dà un quadro particolareggiato: è costituito da dilatazione del tenue prossimale con livelli idrogassosi a menisco, a concavità in alto, dovuti alla viscosità del meconio, che risalta inoltre come masse nelle anse dilatate per una lieve maggior opacità; concomitano frequentemente calcificazioni endoperitoneali.

Esame con mezzo di contrasto

Le suddette occasioni favorevoli per il riconoscimento diretto di stati patologici intestinali non sono frequenti: negli altri casi, per avere notizie sullo stato del canale alimentare, è necessario ricorrere al *contrasto artificiale*, introducendo nel suo lume un mezzo opportuno (V. CONTRASTO, MEZZI DI, BARIO; CLISMA OPACO; DIGERENTE APPARATO). La procedura prevede due vie di introduzione, l'orale e la rettale, e due mezzi di contrasto, il più opaco (bario) e il più trasparente (aria), che possono essere anche associati (contrasto misto).

Le alterazioni rilevabili ai raggi roentgen con contra-

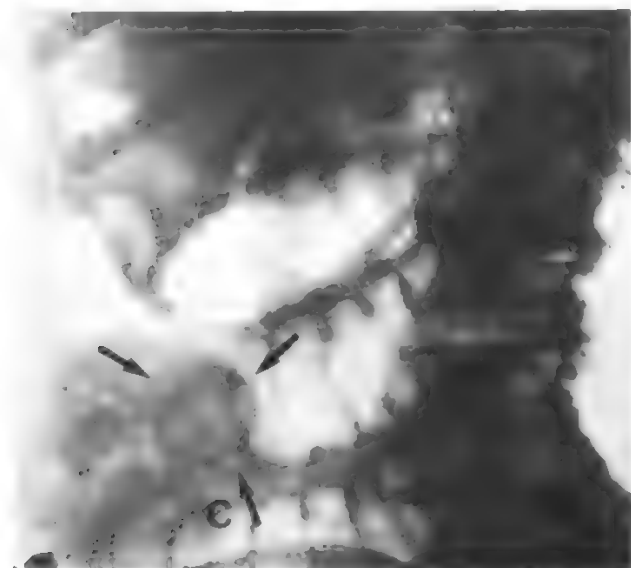


Fig. 59. Ileo biliare. Anse del tenue distese da gas per occlusione da calcolo biliare a guscio calcareo (C). Esame in bianco.

sto artificiale endoluminale si possono fondamentalmente dividere nei seguenti gruppi: funzionali, topografiche, morfologiche e del rilievo mucoso.

Alterazioni funzionali

Le molteplici funzioni intestinali possono essere studiate solo in parte con questa metodica: si riducono, essenzialmente, a quelle riguardanti il tono e la motilità, che condizionano il transito. L'attività metabolica, anche se può essere indagata attraverso le variazioni del contenuto gassoso e idrico dell'i., è oggi affidata all'indagine isotopica con migliori risultati.

Le alterazioni del tono e della cinesi rilevabili radiologicamente possono consistere in un loro aumento o in una loro diminuzione: in genere le variazioni di tono in una certa direzione si accompagnano a variazioni della cinesi nello stesso senso. Nella ipertonìa riscontriamo anse di calibro ridotto, lisce o più segmentate e nella ipercinesia i movimenti appaiono più celeri e validi. L'ipotonìa, invece, si traduce con anse più ampie: se l'ipotonìa è associata all'ipocinesia, l'ansa sarà anche inerte con la formazione di livelli idrogassosi. Queste alterazioni funzionali si associano tra loro in vario modo, realizzandosi l'associazione con la presenza contemporanea dell'aumento e della diminuzione o con il loro alternarsi in momenti diversi. Si definiscono queste combinazioni distonie e discinesie: avremo tratti di varia lunghezza più stretti, alternati a tratti più ampi. Queste turbe influenzano il tempo di transito del pasto opaco per l'i., allungandolo quelle con ipotonìa ed ipocinesia; accorciandolo le altre. Dilatazione associata alla ipercinesia si osserva negli ostacoli al transito, come nell'ileo meccanico; questa evenienza, se grave, si accompagna a lento e scarso o mancato riempimento dell'i. a valle.

Spesso è difficile apprezzare alterazioni funzionali lievi: esse possono infatti essere solo l'espressione di variazioni costituzionali e quindi ancora normali (nel soggetto longilineo prevalgono l'ipotonìa e l'ipocinesia, aspetti opposti troviamo nel macrosplancnico) o possono essere espressione di fenomeni anomali, ma non patologici (ad es. somministrazione di un purgante o di un clistere, aerofagia). In condizioni patologiche le cause sono varie, derivando da lesioni proprie dell'i. (funzionali ed organiche) e da stati patologici di altri organi: l'ipercinesia e l'ipertonìa compaiono, ad es., nel morbo di Basedow e l'ipotonìa e l'ipocinesia in coliche addominali di organi vari e per risentimenti peritoneali. Nello svuotamento accelerato dello stomaco, come avviene nella resezione gastrica con anastomosi digiunale, il tenue inondato dal contrasto appare più ampio con rapido transito e presenta pliche « a pila di piatti » (*dumping syndrome*).

Affezione funzionale dell'i. è la stitichezza abituale, dovuta a turbe nel gioco degli sfinteri e dei tratti intersfinterici. Si distingue in stitichezza spastica ed atonica; nella prima, ad una ipertonìa del grosso i. con accentuazione segmentaria si associa di solito una discinesia con ristagni anche marcati, diffusi a tutto il crasso, o limitati al cieco ascendente, o al colon distale o, nella dischezia, solo al retto. Nella forma atonica il crasso è rilassato con *hastra* più larghe distese da gas e presenta progressione lenta. Il ristagno da stipsi abituale si differenzia da quello del megacolon per essere le feci, nel primo, a scibile raccolte in anse anche non voluminose, mentre nel megacolon il contenuto è poltaceo, la dilatazione maggiore ed è presente un'incisura nella parte distale dell'ansa stessa dovuta alla minor distensibilità del tratto agangliare.

Nelle diarree invece si osserva un veloce transito del contrasto nell'i. non regolato dall'attività degli sfinteri con rapida espulsione dal retto; possono essere interessate entrambe le sezioni

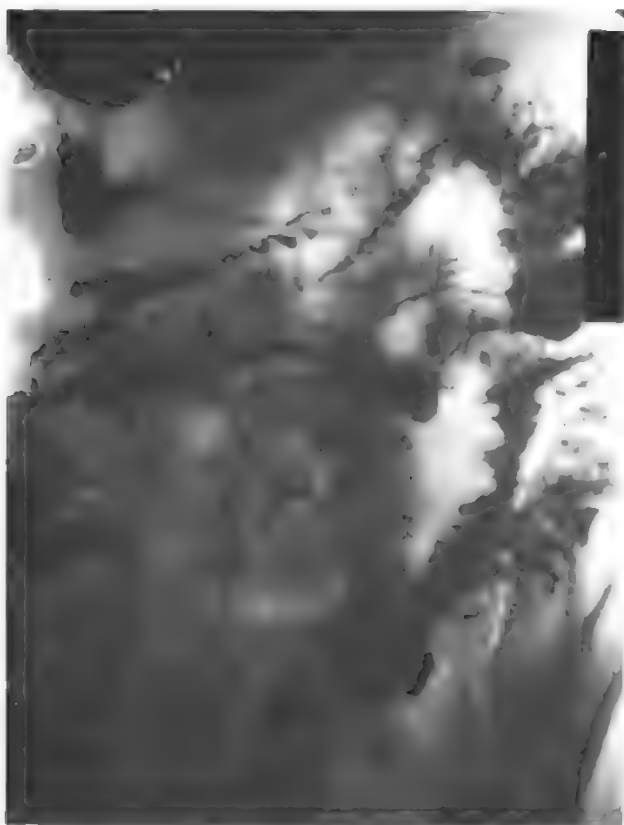


Fig. 60. Sindrome da malassorbimento; anse distoniche con livelli idrogassosi, pliche grosse e bario diluito nel liquido intestinale. Esame con pasto opaco.

intestinali o più di frequente il colon; non mancano livelli idrogassosi assai mobili; le pliche mucose sono ispessite.

Le varie alterazioni funzionali riportate possono combinarsi e dare quadri di significato più preciso.

Un'associazione a carico del tenue la troviamo, ad es., nelle cosiddette sindromi spruetiche con malassorbimento caratterizzate da un deficit dell'assimilazione del piccolo i., legate a lesioni primitive di questi segmenti o secondarie ad affezioni di altri organi, di tipo funzionale ed organico. Si rivelano radiologicamente con dilatazioni ipotoniche delle anse, segmentazioni a salsicciotto, isolate o unite da tratti filiformi, ispessimenti delle pliche mucose, ipersecrezione con attenuazione dell'opacità del bario e presenza di gas con formazione di livelli idrogassosi o viceversa con pliche appiattite quasi assenti; i movimenti sono accentuati o rallentati. Questi aspetti variano a seconda del momento, denunciando la natura funzionale dei fenomeni osservati (fig. 60).

Alterazioni topografiche

Va premesso che già nel normale i visceri addominali, ed in particolare l'i., godono di una spostabilità e, legata a questa, di una separabilità delle anse, aspetti che possono essere saggiati ed anche forzati con manovre manuali e cambiamenti di decubito; la spostabilità e la separabilità vanno perciò ritenute segno di normalità quando siano di limitata entità.

Nelle dislocazioni patologiche di varia origine, congenita ed acquisita, l'i. può essere ancora contenuto nella cavità peritoneale o portarsi in parte al di fuori. La prima eventualità si verifica per alterazioni dei mezzi di sostegno e di appoggio dei visceri addominali o per pressione da

parte di altri organi; la seconda per il venir meno della continenza delle pareti addominali: alcune sono permanenti, altre temporanee.

Le distopie congenite del primo gruppo possono interessare, oltre che l'i., altri organi; la più estesa e nota è rappresentata dal *situs viscerum inversus*; un'altra interessa estesamente solo l'i., il *mesenterium commune*, nel quale per un errore di rotazione dell'ansa primitiva il duodeno ed il tenue vengono a trovarsi a destra della linea mediana ed il colon a sinistra. Altre anomalie della stessa origine interessano più limitati segmenti del canale intestinale: nel duodeno libero, ad es., abbiamo solo il duodeno ed il digiuno a destra della linea mediana. Queste dislocazioni sono permanenti. Certamente più frequente è l'ectopia del cieco, il quale può apparire più basso e mediale della norma o ruotare in alto ed all'esterno (ectopia sottoepatica); questa distopia può essere stabile o accompagnarsi a spostabilità eccessiva (cieco mobile).

A più facile comunicazione con tasche peritoneali normali, come la retrocavità degli epiploon, o patologiche, come le fossette paraduodenali assai dilatate, vanno ascritte le ernie interne, caratterizzate dal passaggio del piccolo i., in toto o in parte, nelle tasche stesse, dando l'impressione che le anse del tenue si raccolgano in un sacco in sede più centrale (fig. 61). Altre sedi di tale tipo di migrazione sono le fossette paracecali e le sigmoidee.

Cause acquisite più comuni di dislocazione del primo gruppo sono rappresentate dal rilassamento dei mezzi di sostegno e di appoggio, che provoca un abbassamento intestinale (ptosi), interessa anche altri organi e si corregge nella posizione orizzontale. Rientra in questo gruppo la *interpositio epatodiaframmatica* dell'i., nella quale parte di questo, di solito l'angolo epatico del colon, si insinua, ma non sempre stabilmente, tra fegato e diaframma; è legata al facile allontanamento dal diaframma del fegato per caduta. Esempio di ectopia dovuta invece a rilassamento delle strutture contenitive della parete addominale superiore è l'*eventratio* diaframmatica, nella quale si ha innalzamento del diaframma permettendo all'i. di portarsi più in alto accompagnato anche dallo stomaco; è permanente.

L'i. può spostarsi ancora nell'interno della cavità peritoneale per stiramenti aderenziali (congeniti, come la membrana di Jackson e la briglia di Lane, e perivisceriti di varia origine ed estensione). Questi processi però non portano sempre a dislocazioni, ma spesso provocano riduzione della spostabilità e della separabilità con angolatura delle anse; non di rado si accompagnano a turbe funzionali di tono e di transito. Nella peritonite fibrosa incapsulante o a zucchero candito, nella quale si ha la formazione di una membrana anche spessa, che avvolge come un sacco, globalmente o parzialmente, il tenue, si ha un comportamento radiologico abbastanza caratteristico del piccolo i.; le sue anse risultano addossate le une alle altre, convergendo e formando quasi una palla al centro dell'addome con incisure marginali, che possono sembrare

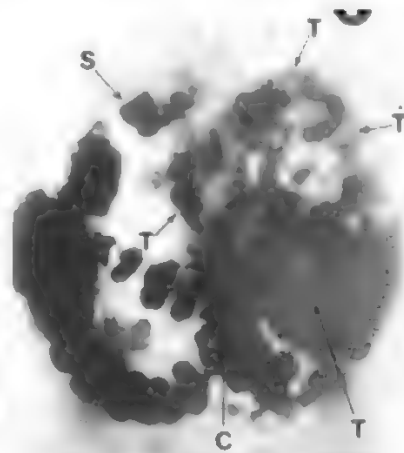


Fig. 61. Ernia paraduodenale del tenue. Quasi tutto il tenue (T) è raccolto nella metà sinistra dell'addome. Il colon trasverso (C) è abbassato a sinistra. Poco bario ristagna nello stomaco (S). Paziente in posizione prona, 26 h dopo un primo pasto opaco e 2 h dopo un secondo.

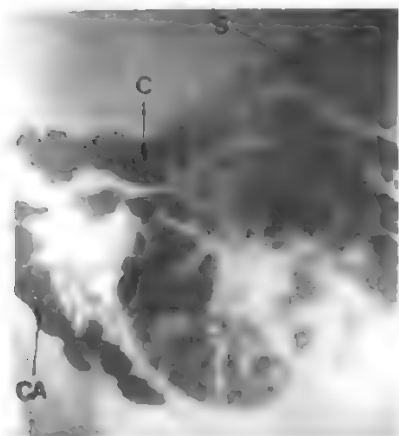


Fig. 62. Peritonite incapsulante, che interessa quasi tutto il tenue con aspetto pseudocolico, raccolto a palla verso il centro dell'addome. Il colon trasverso (C) e lo stomaco (S) sono sollevati dalla massa del tenue; impronta da sinistra sul colon ascendente (CA). Paziente prono, 26 h dopo il primo pasto opaco, 2 h dopo il secondo.

la *hustra coli* (fig. 62). La peritonite incapsulante si differenzia dunque dalle ernie paraduodenali in quanto presenta le anse interessate non separabili e con aspetto pseudocolico.

Spostamenti dell'i. possono aversi ancora per compressione da massa; la direzione dello spostamento ci aiuta a precisare l'origine della massa stessa.

Così gli ingrossamenti degli organi del piccolo bacino, per lo più dei genitali femminili, spostano cranialmente il tenue e la parte alta del sigma, mentre la parte distale di questo può essere spostata di lato compressa dal davanti. Lo stesso comportamento presenta la vescica sovradiestesa dall'urina; questo aspetto si corregge con lo svuotamento dell'organo. Una massa retroperitoneale disloca invece in avanti l'i., interessando a seconda dell'origine i vari segmenti, ai quali imprime anche spostamenti con altra direzione e sui quali lascia impronte a concavità rivolta verso l'organo ingrossato; così il rene sinistro aumentato di volume apre l'angolo splenico del colon, il rene destro e il fegato spingono in basso l'angolo epatico; nel caso di epatomegalia però il colon non risulta spostato in avanti. La splenomegalia spinge in basso o medialmente o in entrambe le direzioni l'angolo sinistro del colon ed il digiuno. Nei tumori di origine pancreatica sono interessati segmenti intestinali diversi a seconda del punto di partenza: quelli della testa allargano l'arco duodenale e spingono in avanti ed in basso l'angolo duodenodigunale, quelli del corpo possono svilupparsi o al di sopra del trasverso, che nel caso di grosse tumefazioni viene spostato in basso oltre che in avanti, o invece estrinsecarsi al di sotto del trasverso, che risulterà allora sollevato. Tumori retroperitoneali non viscerali possono insinuarsi a mo' di cuneo tra visceri contigui, divaricandoli, come avviene per la milza spostata in alto ed il rene spostato in basso nei tumori retroperitoneali al fianco sinistro.

Non sfugge l'importanza diagnostica di questo comportamento intestinale non solo nella ricerca di lesioni proprie dell'i., ma anche per la raccolta di segni atti ad individuare masse addominali.

Ricordiamo ancora che dislocazioni si verificano per penetrazione di un segmento intestinale in un altro, e cioè nelle invaginazioni con quadri radiologici caratteristici, che riporteremo a proposito delle variazioni morfologiche. Dislocazioni inoltre sono provocate di proposito dal chirurgo a scopo terapeutico per mettere in comunicazione anse non sempre contigue, come nella esofagodigiuno-, gastrodigiuno-, ileo-trasverso- e ileosigmoidostomia.

Nel secondo gruppo di dislocazioni, e cioè per alterazioni che interrompono la continuità e quindi la capacità contenitiva delle pareti addominali, si ha la migrazione dell'i. al di fuori della cavità dell'addome. In questa evenienza la ectopia si scopre talvolta solo ricorrendo a manovre miranti ad aumentare la pressione endoperitoneale, come la messa in opera del torchio addominale, la posizione eretta e la tosse; vediamo allora comparire



Fig. 63. Diverticolosi del digiuno all'esame con pasto opaco.

anse ectopiche in sede varia a seconda della localizzazione del difetto parietale.

Così si osserva nei difetti congeniti e nella rottura del setto toracoaddominale (ernia diaframmatica) con passaggio dell'i. e di altri organi addominali nel torace, creando in questo aspetti che richiamano, per la presenza di bolle di gas, l'i. già all'esame semplice del torace. Per alterazioni similari delle altre pareti addominali la fuoriuscita di anse intestinali avviene attraverso pertugi preferiti, come nella più comune delle ernie, la inguinale. In questi casi sarà opportuno precisare la parte di i. erniato e ricercare se la dislocazione è temporanea o permanente, potendo la permanenza deporre per aderenze. A questo gruppo vanno ascritte anche le ernie postlaparotomiche.

Trasferimenti di anse intestinali al di fuori della cavità peritoneale sono realizzati pure dal chirurgo a scopo curativo, come nel trapianto del colon in sede retrosternale al fine di sostituire l'esofago stenotico.

Alterazioni morfologiche

Possono modificare l'i. alterandone i contorni, il calibro, il rilievo mucoso.

I contorni possono presentare gibbosità o sporgenze ben delimitate, che sono plastiche nei diverticoli, anche se quelli acquisiti appaiono spesso appuntiti. I diverticoli si rinvenivano abbastanza frequentemente nel digiuno e soprattutto, dopo una certa età, nella parte sinistra del colon, mentre nell'ileo distale troviamo il diverticolo di Meckel. Caratteristiche dei diverticoli sono, oltre la plasticità, la comunicazione con il lume intestinale attraverso un colletto ed un certo ristagno in essi, più duraturo in quelli colici (figg. 63 e 64). Con l'aspetto di un diverticolo più o meno allungato può rivelarsi la

uplicatura di segmenti intestinali aperta nel lume di questi. Gibbosità dei contorni di varia forma, poco o affatto plastici, ritroviamo nelle ulcere: parliamo allora di nicchie. Sede più frequente per il tenue è la digiuno-gastroenterostomia (ulcera peptica), con nicchia di solito unica, localizzata in un segmento alterato anche da incisure funzionali o cicatriziali, che provocano la formazione di aspetti diverticolari: si possono avere al passaggio tra digiuno e colon in caso di fistola. Nella colite ulcerosa e nella amebica si osservano invece nicchie di solito piccole a bottone di camicia, multiple, in serie, che fanno assumere al segmento colpito un aspetto di doppio contorno seghettato. Ulcere possono avere un relativo notevole sviluppo (anche 10 cm) in direzione longitudinale o trasversale rispetto all'ansa ed una lunghezza e profondità di pochi mm con decorso un po' ondulado (ulcere a fessura): si rinvencono in fase abbastanza precoce del morbo di Crohn.

Il crasso può apparire liscio, senza *haustra*, ridotto di lunghezza e di calibro, meno plastico, contenente gas (aspetto tubuliforme); così si osserva nelle forme sclerosanti, come la colite ulcerosa, amebica e postirradiatoria (fig. 65).

Processi perivisceritici e peritonitici in grado di provocare stiramenti dell'i. danno contorni frastagliati con gibbosità appuntite: ciò avviene con maggior frequenza

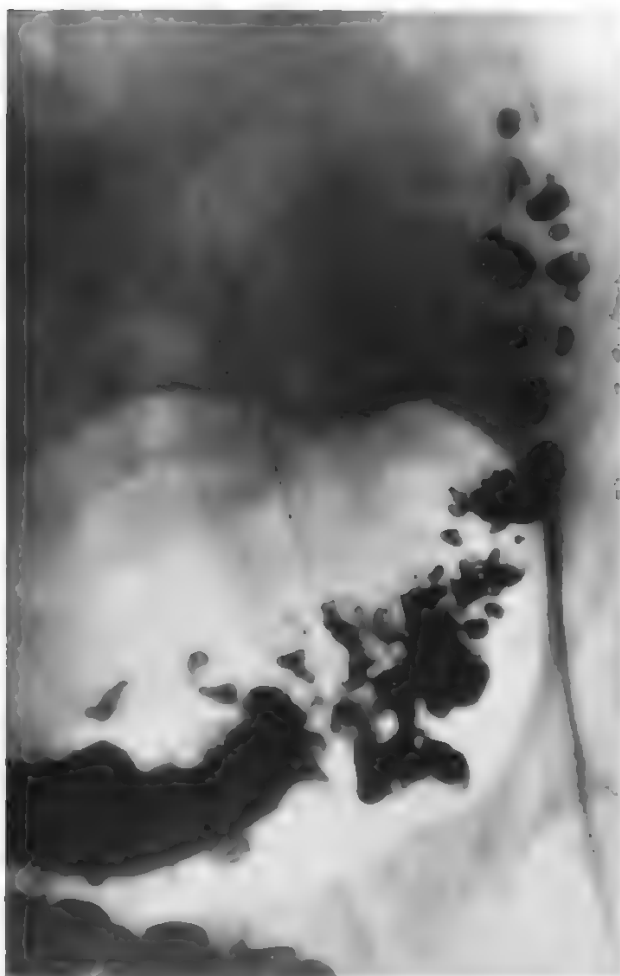


Fig. 64. Diverticolosi del colon sinistro all'esame con pasto opaco.



Fig. 65. Esiti di colite da radiazione (*faetitia*) della parte distale del crasso con sclerosi e scomparsa del disegno mucoso. Clisma opaco, in proiezione laterolaterale.

nel crasso in presenza di diverticoli infiammati e perforati, in quest'ultimo caso, è rilevabile, a partenza dal lume del colon e del diverticolo, una stria di bario, che si perde nelle parti molli vicine e persiste a lungo; inoltre la spostabilità e separabilità delle anse interessate appare ridotta o abolita.

Masse parietali intestinali di varia natura, sporgenti nel lume, provocano rientranze dei margini con riduzione del calibro dell'immagine del canale contrastato, dando i cosiddetti difetti di riempimento o lacune; questi possono essere isolati o multipli ed avere varia estensione anche in senso circolare, essere cioè avvolgenti a manico, o interessare la parete soltanto per un tratto in senso anulare. In quest'ultimo caso si hanno difetti che appaiono comunque endoluminali, ma centrali o dei bordi a seconda che l'incidenza con la quale le radiazioni colpiscono il tratto interessato sia di faccia o marginale.

Difetti ben delimitati, spostabili ed eliminabili con scarica alvina, si osservano nella stasi fecale a scibile; uno voluminoso, di solito nel retto, ovale o rotondeggiante, circondato dal mezzo opaco a strato sottile, si ha nel fecaloma. Difetti piccoli a contorni netti si osservano nei tumori benigni (fig. 77), ma anche nei maligni in fase iniziale; studiati con contrasto misto risaltano nell'atmosfera trasparente come masse spalmate di bario (fig. 66). Numerosi e non voluminosi possono essere quelli della poliposi diffusa del colon (fig. 67) e della colite ulcerosa con pseudopolipi. Difetti endoluminali nel contrasto opaco caratterizzati da una lacuna centrale a battaglia o ad orologio con catena si hanno nei tumori peduncolati, ove il tratto del difetto più grosso è dato dal tumore (fig. 68). Difetti diffusi a manico si rilevano nei tumori anulari (fig. 69) ma anche nei processi infiammatori di varia

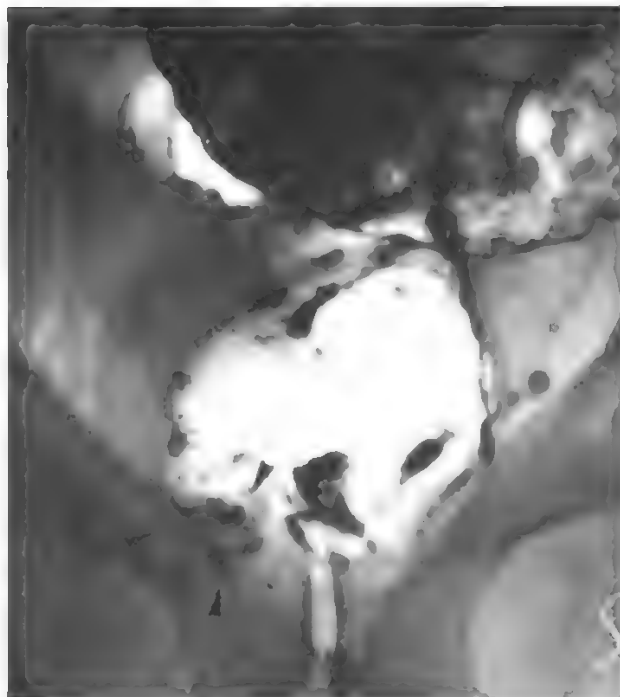


Fig. 66. Polipo sessile dell'ampolla rettale studiato con metodo misto: nel gas si osserva una piccola massa verniciata dal bario, indicata dalle frecce.



Fig. 67. Poliposi diffusa del crasso. Anormalità estrema del rilievo mucoso, per la presenza di innumerevoli lacune rotondegianti, mentre è conservata la plasticità delle pareti. Radiogramma dopo evacuazione del clistere opaco.

natura di tipo produttivo. I tratti difettosi possono presentare contorni lisci o sinuosi o frastagliati con nicchie fisse a seconda che la massa infiltrante e sporgente nel lume sia liscia o bernoccoluta (tumori vegetanti (fig. 70)) oppure ulcerata. I tratti così interessati possono conservare una certa plasticità o essere rigidi: la rigidità depone per la natura maligna.

Se i processi infiltranti provocano di solito restringimento del lume, che può arrivare fino all'impervietà, un tumore maligno dell'i. tenue, il linfosarcoma, che può interessare pure lunghi tratti, è capace di dare anche ectasie aneurismatiche del canale con contorni lisci ed assenza di pliche (fig. 71).

Difetti multipli a tipo impronte poco ampie del colon contrattate dal bario a profili netti si osservano nella localizzazione sottomucosa della pneumatosi cistica; esse sono caratterizzate da una delimitazione trasparente della colonna opaca a strie arcuate provocate dalle bolle gassose (fig. 72).

Un difetto di riempimento del cieco fino alla sua mancata visualizzazione, mentre appaiono ben opacizzati i tratti a monte ed a valle (il cosiddetto salto del cieco o segno di Stierling) era ritenuto in passato segno caratteristico della tbc ileocecale; in realtà è reperibile anche nelle forme tumorali e può apparire in processi infiammatori semplici: il clisma opaco, che annulla gli effetti di una ipermotilità delle pareti infiammate responsabile almeno in parte del quadro, aiuta nella diagnosi differenziale.

Difetti peculiari nel bario del lume dell'i., di solito il tenue, si hanno in presenza di ascaridi e della tenia. L'ascaride, fusiforme, provoca un difetto a stria ondulata, assottigliata a cono agli estremi; se l'ascaride ingerisce il bario abbiamo l'immagine del suo tubo digerente come filo opaco, incurvato, che persiste a lungo. In presenza di una massa di ascaridi rileviamo un alternarsi di strie opache e trasparenti, dovute all'insinuarsi del contrasto tra i vermi (fig. 73). Nella tenia il difetto, più tenue e più lungo, a nastro, va allargandosi dallo scolice in giù.



Fig. 68. Polipo peduncolato del colon discendente con lungo e sottile peduncolo (p) e difetto polciclico (t); concomita piccolo diverticolo. Clisma opaco.

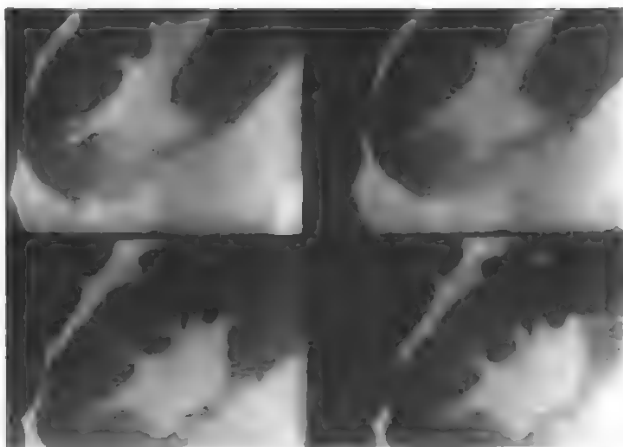


Fig. 69. Carcinoma infiltrante del tratto di passaggio colon discendente-sigma. Difetto a manicotto, a contorni in parte dentellati, con scomparsa del disegno mucoso. Radiogrammi in serie durante clistere opaco per dimostrare la rigidità del tratto colpito.



Fig. 70. Carcinoma vegetante della parte destra del colon trasverso con numerosi difetti rotondegianti.



Fig. 71. Linfosarcoma del tenue. Anse infiltrate, rigide, con ectasia aneurismatica del tratto centrale interessato.

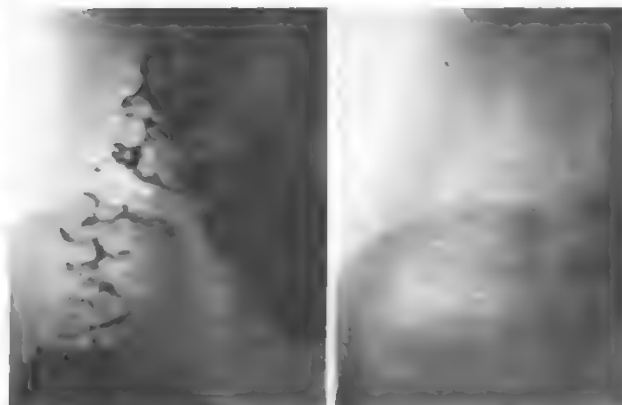


Fig. 72. A sinistra, pneumatosi sottomucosa del colon ascendente: difetti trasparenti marginali nel colon ascendente per impronta da bolle gassose sottomucose, oltre che interstiziali e sottosierose. A destra, pneumatosi cistica; bolle gassose di varia forma nella metà destra dell'addome, disposte attorno al colon ascendente e nel peritoneo vicino. Esame senza mezzo di contrasto artificiale.

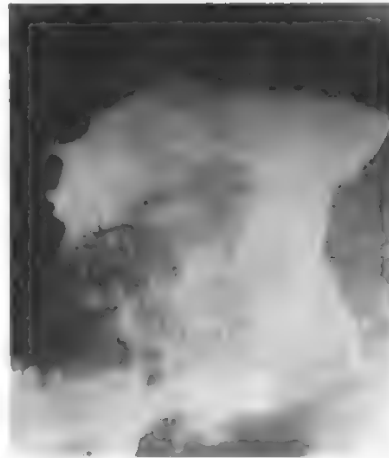


Fig. 73. Ammasso di ascaridi nelle ultime anse del tenue, che ha provocato un quadro clinico di occlusione intestinale. Chisma opaco: le ultime anse del tenue sono piene di ascaridi, contrastati da sottili strie di bario, che si insinua tra i parassiti.

L'invaginazione intestinale, nelle sue varietà ascendente e discendente, provoca pure un aspetto caratteristico. Nel tenue sono più facilmente riconoscibili le ascendenti, potendo la testata arrivare al duodeno e perfino allo stomaco specie se l'invaginazione avviene attraverso un'eventuale gastroentero-anastomosi. Se non sono rari gli aspetti invaginativi fugaci del tenue, le invaginazioni più frequenti e durature avvengono nell'ambito del colon (invaginazioni colonicoliche e ciecocoliche) o con partecipazione della valvola di Varolio e delle ultime anse del tenue (invaginazioni ileocoliche).

Il quadro radiologico più completo con bario, patognomonicamente dell'invaginazione, è fornito dalla contemporanea visione del lume dell'invaginato e dello spazio tra invaginato e invaginante avvolgente il primo, cavità permeabili al contrasto (figg. 74 e 75). Il lume dell'invaginato appare come una stria opaca talvolta multipla a tratti, più o meno spessa, non rigida, non di rado arcuata, espressione dei solchi tra le pliche mucose (stria opaca di Regnier). Attorno a questa stria si dispone il contrasto che si insinua nello spazio tra invaginato e invaginante dando diverse immagini: come sottili strie opache disposte a spirale, perpendicolari al lume, riferibili ai solchi interplicali della mucosa dell'invaginato, se del colon, ed anche dell'invaginante, se del tenue, e come strie arcuate trasversali e grossolane ad anelli più o meno completi, in serie (anelli del Busi), che riproducono le *haustra* tra loro addossate ed avvolgono le sottili spirali. Lo spazio tra invaginato ed invaginante si traduce ancora all'esame baritato come un opacamento non intenso e non uniforme (aspetto vitreo).

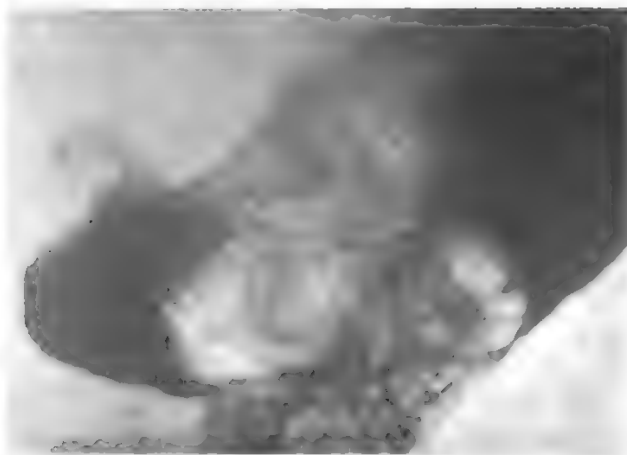


Fig. 74. Invaginazione ascendente digiunogastrica in gastro-enteroanastomosi. L'ansa invaginata determina difetto di riempimento nel bario che contrasta lo stomaco. Sono evidenti strie a spirale dovute alle pliche della mucosa esterna del cilindro dell'invaginato.

Il quadro può limitarsi ad una visione parziale dei lumi sopradetti, che riproduce la testata dell'invaginazione con immagini a coppa, a tridente, a coccarda. Durante l'esame possiamo anche assistere alla riduzione del fenomeno invaginato denunciata dal progressivo spostamento prossimale della testata, nel caso di invaginazione discendente, e distale nella ascendente studiata per via orale: vediamo cioè passare il quadro dagli aspetti invaginativi più completi a quelli più semplici a coppa o a quello di invaginazione limitata ad un *haustrum* fino alla scomparsa dei segni in caso di risoluzione, favorita dalle manovre messe in atto durante l'indagine.

Le variazioni dimensionali possono avvenire con aumento o con diminuzione degli assi longitudinale e trasversale. Ricordiamo che variazioni sull'asse longitudinale nel tenue, a causa della sua lunghezza, sono di difficile rilievo, a meno che non siano notevoli, mentre sono facilmente osservabili nel colon, specie se si ricorre al clisma opaco, che però provoca maggior distensione del crasso e ne aumenta le misure.

La variazione con aumento di lunghezza può interessare tutto il colon (dolicocolon) o limitarsi a segmenti

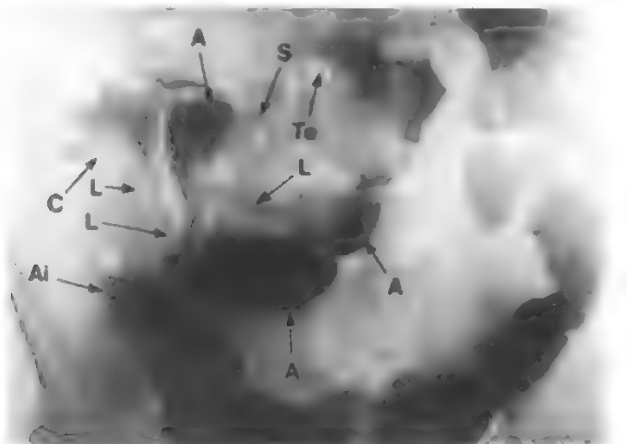


Fig. 75. Invaginazione discendente ileoceccocolica. Ai) ansa ileale, che precede l'invaginazione. C) Colletto dell'invaginazione. L) Lume dell'invaginato a sottile stria opaca. A) Anello. S) Spirale. Te) Testa dell'invaginato. Pasto opaco.



Fig. 76. Stenosi congenita del tenue. La prima ansa digiunale è ristretta e come troncata distalmente; lo stomaco (S) e il duodeno (D) sono molto dilatati.

(ad es. al sigma e all'ascendente). Abbiamo già accennato ad alcune variazioni morfologiche con aumento dimensionale trasversale, come nel megacolon, nell'ileo dinamico e meccanico o con diminuzione come nel colon tubuliforme e nelle invaginazioni; nelle resezioni chirurgiche la variazione è legata all'entità dell'intervento.

Altre forme patologiche sono in grado di provocare aumento e riduzione del calibro, isolati ed associati: quelle con riduzione possono colpire tratti estesi come nel microcolon congenito, o brevi: queste ultime avvengono, oltre che per processi infiltrativi, per anomalie congenite, che possono arrivare fino all'atresia con interruzione della continuità del lume; fondamentalmente si traducono con quadri radiologici di stenosi (fig. 76): può mancare l'abituale gas a valle.

Alterazioni del rilievo mucoso

Possono essere dovute solo a fenomeni funzionali, motori e di imbibizione della mucosa, che hanno un ruolo fondamentale nel determinismo degli aspetti del relativo tratto

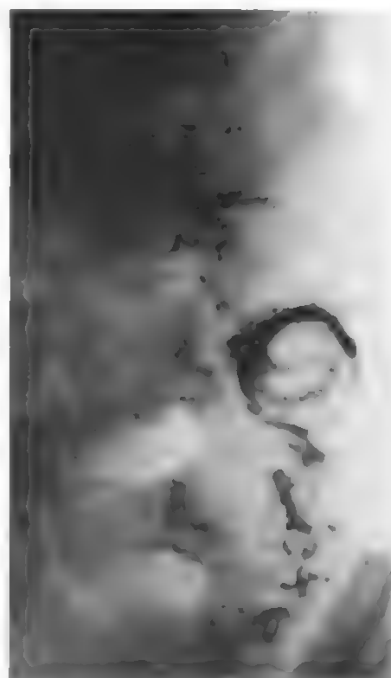


Fig. 77. Radiogramma postevacuazione del clisma opaco dopo riduzione di invaginazione da polipo che appare come lacuna rotondeggiante.

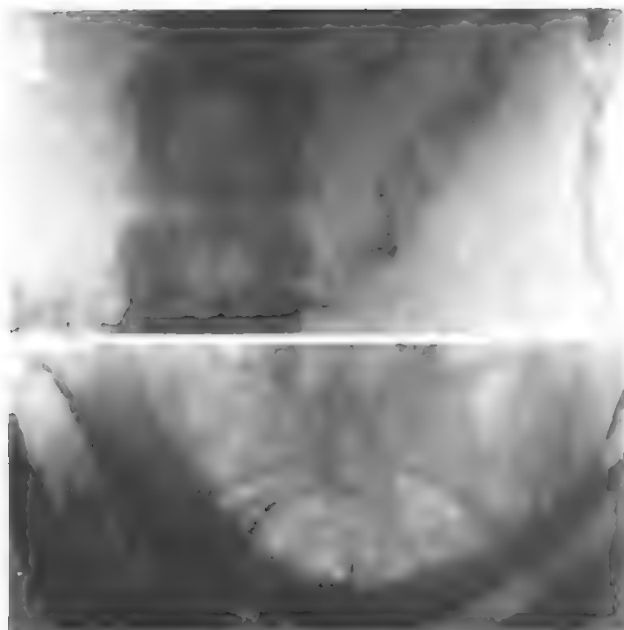


Fig. 78. Pliche mucose patologiche. *In alto*: colite catarrale; pliche ingrossate a mammelloni. *In basso*: colite ulcerosa; colon non austrato, contorni del colon trasverso finemente seghettati, pliche mucose non evidenti.

parietale, o a lesioni organiche. Queste alterazioni non sono solo espressione dello stato della mucosa, ma anche di lesioni più profonde. Tutto ciò prova l'importanza del loro studio.

Nelle flogosi l'aspetto è vario a seconda del tipo e della fase del processo. Se questo si limita al solo edema, le pliche risultano ingrossate, uniformemente oppure a mammelloni, con aspetti sfumati; con muco più abbondante avremo un aspetto mazzato per non uniforme adesione del bario alla mucosa con mascheramento delle pliche; se aumenta il liquido nelle anse, compaiono livelli idrogassosi. Nelle lesioni anche ulcerative, i profili possono essere dentellati per piccoli *plus* e le pliche ridotte (fig. 78).

Pliche particolarmente ingrossate si rinvengono in disturbi di circolo localizzati, di tipo acuto, come nell'infarto del mesentero e nella parete dell'invaginazione studiata subito dopo la riduzione dell'invaginazione (fig. 77). Difetti multipli si hanno nei risentimenti linfonodali (aspetto a *seleato*) più evidenti nell'ultima ansa ileale e nella fase pseudopoliposa della colite ulcerosa. Ingrossate sono le pliche nell'ileo meccanico e piuttosto spianate in quello dinamico.

Nelle forme croniche atrofiche le pliche sono più sottili, mentre in quelle ulcerose e da radiazioni in fase di sclerosi il disegno appare appiattito fino alla scomparsa o sostituito da aspetti pseudopoliposi.

Nella colite mucosa il muco stesso, favorito dalla distensione gassosa dell'ansa e dall'appiattimento delle pliche, si dispone a strie longitudinali un po' ondulate, che si impregnano di bario così da essere bene evidenziate.

In sede di forme tumorali mucose le pliche appaiono di calibro irregolare, tra loro più distanziate, interrotte, poco plastiche o rigide; possono anche mancare; nelle forme sottomucose le pliche risultano appiattite, distanziate e nel volvolo ritorte a tortiglione.

L'elencazione fatta, invero incompleta, dei segni radiologici ricavabili a carico dell'i., dimostra come questi siano numerosi e vari e possano anche associarsi creando, almeno per alcune entità morbose, quadri caratteristici (nell'invaginazione, nelle parassitosi intestinali, nel linfo-

sarcoma del tenue, nell'ileo da meconio, nella pneumatosi cistica). Purtroppo alcuni segni compaiono in più malattie senza associarsi in modo tale da permetterne una differenziazione. L'imbarazzo che ne deriva è superabile, almeno in parte, con la considerazione più attenta di alcuni aspetti di tipo topografico, morfologico, evolutivo, indicati nella descrizione delle singole affezioni, che qui riportiamo.

Per quanto riguarda l'aspetto topografico, un restringimento tubuliforme al retto esteso anche al sigma si può avere nella malattia di Nicolas e Favre, nella colite luetica e dopo irradiazione antineoplastica a forti dosi del piccolo bacino. Nella colite ulcerosa l'alterazione appare più estesa; nella colite amebica è più spesso colpito il colon destro; nell'enterite di Crohn è preferita invece l'ultima ansa ileale, tanto che è stata denominata enterite terminale; la colite tubercolare colpisce con il cieco anche l'ultima ansa ileale.

Per quanto riguarda la morfologia, difetti sottili e numerosi rivelano la poliposi del colon e la colite ulcerosa, mentre in questa ultima però i contorni sono seghettati per le ulcere ed il lume è tubuliforme, nella prima l'aspetto è plastico.

Per quanto può suggerire l'evoluzione, diremo che l'enterite regionale di Crohn nelle fasi relativamente iniziali provoca un restringimento del tratto interessato con irregolarità dei contorni per le ulcere e l'ipertrofia mammellonata della mucosa (fig. 79), in fase più avanzata (fibrostenosante) si ha un restringimento maggiore del lume: la colonna di bario appare come una sottile corda, e cioè filiforme e tortuosa, non sono rare le fistole, che si aprono in peritoneo o all'esterno, o mettono in comunicazione tra loro anse intestinali.

L'enterite tubercolare s'inizia invece con ingrossamento nodulare dei linfatici, che può arrivare all'aspetto a *seleato*, per sfociare in seguito in caseosi, ulcerazioni, sclerosi e conseguente stenosi a contorni lisci ed ectasie a monte. Nel cieco possono comparire tumefazioni iperplastiche granulomatose, pseudotumorali (tuberculoma) che raggiungono anche l'ultima ansa ileale. La colite ulcerosa, che può essere segmentaria (per lo più nel colon distale), ma anche invadere tutto il crasso, dà nelle fasi iniziali un'i. contratto e vivacemente reagente all'introduzione del clisma con contorni finemente dentellati dalle ulcere, mentre il lume ha aspetto granuloso e mazzato per il muco e per la proliferazione pseudopolipoidi; in fase tardiva il crasso risulta tubuliforme; non mancano restringimenti più marcati di origine cicatriziale.

Di fronte alla significatività relativa di diversi segni rilevabili con il contrasto endoluminale in varie situazioni morbose, specie se su base funzionale, prima di avanzare un'interpretazione dei quadri radiologici rilevati a carico dell'i., dobbiamo ricorrere all'ausilio di altri elementi

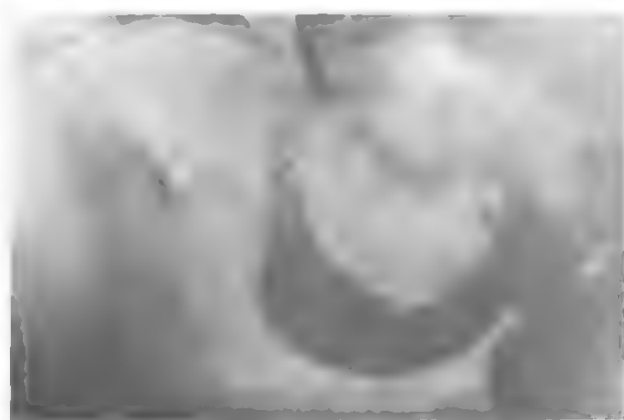


Fig. 79. Enterite segmentaria che interessa il tenue distale. Ansa irregolarmente ristretta, un po' rigida, con pliche ingrossate a mammelloni; anse dilatate a monte.

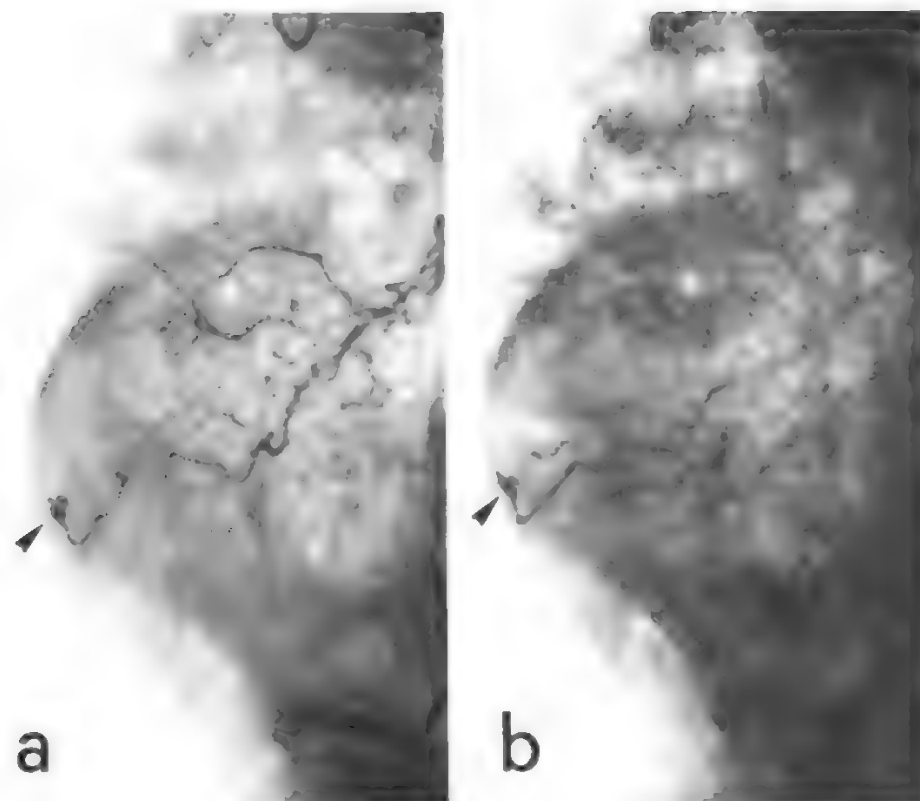


Fig. 80. Displasia vascolare di un ramo dell'arteria colica destra: fistola arterovenosa. Angiografia selettiva della mesenterica superiore: ramo arterioso ectasico (freccia) a livello della parete cecale (a), che si scarica attraverso una vena (b).

semeiologici, in parte radiologici, da cercare anche al di fuori dell'ambito intestinale, in parte forniti da altre discipline ed innanzitutto dalla clinica.

Angiografia dell'intestino tenue e crasso

Accanto al contrasto endoluminale intestinale, a cui ci siamo finora riferiti nel riportare la semeiotica, va sempre più sviluppandosi, anche nello studio del tenue e del crasso, l'angiografia. La ricerca si attua con l'aortografia addominale e preferibilmente con l'arteriografia selettiva del tripode celiaco e delle arterie mesenteriche (v. ARTERIOGRAFIA). Trova particolare indicazione nella patologia vascolare dell'i. da turbe del circolo e nelle emorragie, in queste ultime con lo scopo soprattutto di precisarne la sede.

Nell'arteriosclerosi abbiamo calibro irregolare dei vasi fino all'occlusione e nell'infarto interruzione del circolo; nelle emorragie in atto si verificano spandimenti del liquido opaco in chiazze perivasali persistenti più a lungo del contrasto endovasale. L'angiografia può fornire anche elementi per l'individuazione di vasculopatie displasiche responsabili di emorragie non altrimenti riconoscibili, più frequenti in corrispondenza del colon destro e caratterizzate dalla ricchezza di vasi più grossi e tortuosi e dal rapido passaggio arterovenoso (fig. 80).

Isotopodiagnostica dell'intestino

Per lo studio dell'i. con i traccianti radioattivi sono a disposizione le 2 metodiche diagnostiche radioisotopiche fondamentali, che da un lato danno informazioni morfodinamiche degli organi mediante la scansione e la ripresa con gammacamera da eseguire sul malato; dall'altro forniscono dati quantitativi da ricercare *in vitro* su prelievi fatti sul malato.

Tuttavia il metodo morfodinamico non si presta ad un'indagine che consenta una visione distinta dei vari

segmenti del canale alimentare in quanto non si dispone di un tracciante selettivo.

Esistono invece aree di fissazione della $^{75}\text{Selenio-metionina}$ abbastanza elettive (stomaco, tratti del colon) rilevabili in corso di scintigrafia pancreatica ma tali immagini non forniscono sufficienti ragguagli per un'indagine morfologica.

L'altra metodica ha la possibilità di dare informazioni sullo stato funzionale del canale alimentare attraverso lo studio quantitativo dell'assorbimento e della dispersione da parte dell'i. di vari metaboliti. I più importanti fenomeni così studiabili sono rappresentati dall'assorbimento intestinale di grassi, di minerali, di vitamine e dalla perdita attraverso l'i. di varie proteine (v. sopra, col. 2196).

Diverse malattie intestinali presentano un difetto di assimilazione dei grassi per una insufficiente digestione dei lipidi alimentari o per un loro alterato assorbimento. L'insufficienza digestiva può dipendere da mancanza della lipasi pancreaticca e di sali biliari o da inadeguato riassorbimento intestinale. L'indagine di queste turbe si basa sull'impiego per via orale della trioleina e dell'ac. oleico marcati con ^{131}I e sul conteggio seriato e comparativo della radioattività presente nel sangue, nelle feci e nelle urine. Il difettoso assorbimento dei grassi si traduce in una bassa radioattività ematica con alta escrezione fecale.

La diversa genesi di questo deficit è individuabile con l'associazione dei test dei due lipidi marcati. Nel caso di deficit di lipasi e di sali biliari solo l'ac. oleico viene normalmente assorbito. Nel caso invece di turbe dell'assorbimento da parte delle cellule intestinali entrambi i test mostrano un basso livello ematico ed una elevata escrezione fecale dei traccianti.

Recentemente per queste ricerche è stata proposta la sostituzione della marcatura dei grassi con ^{14}C perché da questa deriva una rapida trasformazione in CO_2 , che viene eliminato con l'espiazione: attraverso il conteggio sull'espriato il tracciante può essere misurato.

Certe anemie dovute ad esaurimento delle riserve di ferro

per carente apporto alimentare e per turbe dell'assorbimento intestinale richiedono il ricorso al test di assorbimento del ferro radioattivo (^{59}Fe) somministrato *per os* come cloruro di ferro, legato ad un *carrier* di solfato ferroso: si procede poi al conteggio della radioattività fecale ed ematica. Nelle anemie sideropeniche senza turbe intestinali l'escrezione fecale è ridotta.

La carenza di Vit. B₁₂ dà origine ad un'anemia cronica. Questa vitamina è una cianocobalamina: può essere perciò marcata con il radiocobalto (^{58}Co e ^{57}Co). Somministrato *per os* tale tracciante permette di studiare il carattere pernicioso di un'anemia, in quanto in questo caso si riscontra un riassorbimento del 30% della dose, valutato con conteggio eseguito sulle feci, mentre nel normale il riassorbimento va dal 50 all'80%.

Per studiare la perdita intestinale proteica, legata pure a varie malattie, sono utilizzate diverse proteine radioattive introdotte per via endovenosa (l'albumina, la caseina ed il glutene marcati con ^{131}I e ^{51}Cr e il polivinilpirrolidone marcato con ^{131}I); successivamente si eseguono conteggi sulle urine e sulle feci.

Nel soggetto normale l'escrezione fecale si aggira intorno allo 0,60% della dose, mentre nelle sindromi proteinodisperdenti si raggiungono valori più alti fino al 50%.

Bibliografia

- AA. vari, *Malattie reversibili del tenue*, 1966, I, II, Pensiero Scientifico, Roma.
 AA. vari, *Malattie reversibili del tenue*, III, 1968, Pensiero Scientifico, Roma.
 AA. vari, *Atti I Corso di aggiornamento postuniversitario: La radiologia del tenue e del colon*, ott. 1975, Ist. di Radiologia, Padova, sede di Verona.
 Bastai P. et al., *Diagnostica e terapia con radioisotopi*, 1962, Minerva Medica, Torino.
 Bockus H. L. ed., *Gastroenterology II: The small Intestine and Colon*, 1976, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
 Colosimo C., in Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, II/1, 1967, UTET, Torino.
 Feldman M., *Clinical Roentgenology of the Digestive Tract*, 1948, 3 ed., Baillière, Tindall & Cox, London.
 Frank P., Menges V., Klein M., *Fortschr. Röntgenstr.*, 1978, 1, 90.
 Gilson A. J. et al., *Hematopoietic and Gastrointestinal Investigation with Radionuclides*, 3rd Annual Nuclear Medicine Seminar, USA, 1972, Thomas, Springfield.
 Golden R., *Radiologic Examination of the Small Intestine*, 1959, Thomas, Springfield.
 Grilli A., *Compendio di radiologia medica*, 1968, Soc. Editrice, Roma.
 Hanafce W. N. et al., *Selective Angiography*, in *Golden's Diagnostic Radiology*, sect. 18, 1972, Williams & Wilkins, Baltimore.
 Lenarduzzi G., *Addome acuto*, in *Semeiotica e diagnostica roentgen*, III, 1956, Wasserman, Milano.
 Lenarduzzi G., Ruffato C., *Invaginazioni e prolapsi del tubo digerente, ai raggi X*, 1957, Minerva Medica, Torino.
 Marina Fiol C., *Estudio radiológico del intestino delgado*, 1949, Paz Montalvo, Madrid.
 Mucchi L., Pellegrini G., Favero P. A., *L'addome acuto. Diagnostica clinicoradiologica*, 1972, Piccin, Padova.
 Palmieri G. G. et al., *Trattato di semeiotica radiologica e diagnostica radiologica differenziale*, IV, 1967, Vallardi, Milano.
 Reuter S. R., Dedenan H. C., *Gastrointestinal Angiography*, 1972, Saunders, Philadelphia.
 Schinz R. H., Baensch W. E., Frommold W. et al., *Lehrbuch der Röntgendiagnostik*, 1967, Thieme, Stuttgart.
 Vespignani A., *La radiologia delle affezioni dell'intestino tenue*, in *Atti X Congr. Soc. Ital. Radiol. Med.*, Parma, 1932, Tip. Immacolata Concezione, Modena.

GUERRINO LENARDUZZI

PATOLOGIA

SOMMARIO

MALFORMAZIONI col. 2259
 Inquadramento generale e classificazione (col. 2259). - Aplasia, atresie e stenosi congenite (col. 2265). - Duplicità dell'intestino (col. 2268). - Malrotazione dell'intestino (col. 2270). - Alterazioni di posizione del colon (col. 2273): Cieco alto. - Cieco basso. - Alterazioni di fissazione del colon (col. 2274). - Altre malforma-

zioni dell'intestino (col. 2275). - Membrane e pliche peritoneali congenite (col. 2275).

LESIONI TRAUMATICHE INTESTINALI col. 2276
 Lesioni traumatiche chiuse o non penetranti (col. 2276): *Etiologia*. - *Patogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Lesioni traumatiche aperte o penetranti* (col. 2278): *Etiologia*. - *Anatomia patologica*. - *Sintomatologia delle lesioni traumatiche intestinali* (col. 2279). - *Prognosi delle lesioni traumatiche intestinali* (col. 2280). - *Trattamento chirurgico delle lesioni traumatiche intestinali* (col. 2281).

CORPI ESTRANEI col. 2282
Etiopatogenesi (col. 2282). - *Sintomatologia* (col. 2285). - *Trattamento* (col. 2285).

INFIAMMAZIONI col. 2286
Generalità (col. 2286). - *Tubercolosi* (col. 2286). - *Sifilide* (col. 2291). - *Actinomicosi* (col. 2292). - *Micosi* (col. 2292). - *Granuloma eosinofilo* (col. 2292). - *Sarcoidosi* (col. 2294).

PARASSITOSI col. 2294

COLITE GRANULOMATOSA col. 2295

Premessa (col. 2295). - *Quadro clinico* (col. 2295). - *Trattamento* (col. 2297).

MALATTIE DEI VASI INTESTINALI col. 2298

COLITE ISCHEMICA col. 2299

ULCERA SEMPLICE DEL TENUE E DEL COLON col. 2300

Ulcera semplice del tenue (col. 2300). - *Ulcera semplice del colon* (col. 2301).

PERFORAZIONI INTESTINALI col. 2302

Perforazioni di origine traumatica (dette comunemente rotture) (col. 2302). - *Perforazioni di origine flogistica* (col. 2302). - *Perforazioni di origine vascolare* (col. 2303). - *Perforazioni di origine neoplastica* (col. 2303). - *Perforazioni di origine meccanica* (col. 2303). - *Perforazioni di origine peptica* (col. 2303). - *Perforazioni di origine iatrogena* (col. 2303). - *Complicazioni* (col. 2304). - *Sintomatologia* (col. 2304). - *Trattamento* (col. 2305).

FISTOLE col. 2305

Fistole interne (col. 2305). - *Fistole esterne* (col. 2305).

STENOSI ACQUISITE col. 2308

VOLVOLI col. 2311

Etiopatogenesi (col. 2311). - *Anatomia patologica* (col. 2312). - *Sintomatologia* (col. 2315). - *Diagnosi* (col. 2316). - *Terapia* (col. 2316).

DIVERTICOLI DEL TENUE col. 2317

MALATTIA DIVERTICOLARE DEL COLON col. 2317

Definizione e etiopatogenesi (col. 2317). - *Sintomatologia* (col. 2321). - *Condizioni morbose associate alla malattia diverticolare* (col. 2326). - *Trattamento* (col. 2326): *Trattamento medico*. - *Trattamento chirurgico*.

PNEUMATOSI INTESTINALE col. 2329

COLITE CISTICA PROFONDA col. 2330

MELANOSI DEL COLON col. 2330

ENDOMETRIOSI INTESTINALE col. 2331

TUMORI DEL TENUE col. 2332

Tumori benigni (col. 2332): *Aspetti macroscopici e microscopici*. - *Aspetti clinici*. - *Tumori maligni* (col. 2334): *Classificazione*. - *Carcinomi*. - *Sarcomi*. - *Trattamento chirurgico*.

TUMORI DEL COLON col. 2340

Tumori benigni (col. 2340): *Aspetti macroscopici e microscopici*. - *Aspetti clinici*. - *Trattamento*. - *Tumori maligni: cancro del colon* (col. 2344): *Premessa*. - *Etiologia*. - *Patogenesi*. - *Anatomia patologica*. - *Diffusione*. - *Valutazione della malignità o dello stadio del cancro*. - *Sintomatologia*. - *Diagnosi*. - *Diagnosi differenziale*. - *Complicazioni*. - *Trattamento chirurgico*. - *Terapia medica*. - *Altri tumori maligni del colon* (col. 2362): *Linfoma maligno*. - *Leiomiomasarcoma*.

MALFORMAZIONI

Inquadramento generale e classificazione

Tutto l'i. è sede frequente di malformazioni congenite. L'entità e il tipo di queste è estremamente variabile per cui difficile ne è la classificazione e molteplice il quadro clinico. Accanto, infatti, a malformazioni che possono non dar segno di sé per tutta la vita, se ne incontrano altre che vengono rivelate solo nell'età adulta e solo per il verificarsi di complicazioni. È comprensibile, però, che la maggioranza di queste anomalie, sempre le più gravi, si manifesti precocemente nei primi giorni, nei primi mesi, nei primi anni di vita.

I segmenti intestinali che più frequentemente appaiono colpiti da condizioni malformative sono: quelli compresi fra la papilla di Vater e il mesocolon trasverso, per il duodeno e il digiuno, e il punto di attacco del dotto onfalomesenterico sull'i., per il tratto terminale dell'ileo. La parte restante della matassa intestinale del tenue e il colon sono, in proporzione, meno frequentemente colpiti da anomalie congenite.

È opportuno stabilire l'importanza di tutte queste malformazioni, non solo dal punto di vista puramente embriologico e anatomopatologico, ma anche, e soprattutto, dal punto di vista pratico, per l'interesse chirurgico che moltissime di queste rivestono.

TAB. VI. MALFORMAZIONI CONGENITE DELL'INTESTINO TENUE E CRASSO

	Duodeno	Digiuno-ileo	Colon
I) AGENESIE E ATRESIE	Agenesia parziale del duodeno. Atresia segmentale del duodeno (in genere della 4ª porzione). Atresia completa. Atresia diaframmatica.	Agenesie parziali con assenza di mesentere ed intestino terminante a fondo cieco. Atresie complete a cordoncino fibroso o diaframmatiche.	Agenesie parziali con assenza di mesocolon ed intestino terminante a fondo cieco. Atresie complete a cordoncino fibroso, o diaframmatiche.
II) ALTERAZIONI DI CALIBRO	Stenosi duodenali intrinseche per diaframma incompleto. Stenosi duodenali estrinseche da malrotazione intestinale; da compressione arteriomesenterica intermittente; da membrane peritoneali congenite; da brevità anomala del legamento di Treitz; da periduodeniti congenite. Megaduodeno.	Stenosi intestinali intrinseche da atresia parziale, da diaframma incompleto. Stenosi intestinali estrinseche da membrane peritoneali e da perenteriti congenite. Megaintestino. Microintestino.	Stenosi coliche intrinseche da atresia parziale, da diaframma incompleto. Stenosi coliche estrinseche da membrane peritoneali e da pericoliti congenite. Megacolon. Microcolon.
III) ALTERAZIONI DI POSIZIONE	Duodeno destro-situato. Duodeno invertito.	Mancata rotazione dell'intestino (<i>mesenterium commune</i> con <i>situs inversus</i> parziale o completo). Rotazione incompleta semplice. Rotazione incompleta associata ad altre anomalie (malrotazione).	Mancata rotazione dell'intestino (<i>mesenterium commune</i> con <i>situs inversus</i> parziale o completo). Rotazione incompleta semplice; cieco alto e cieco basso. Rotazione incompleta associata ad altre anomalie (malrotazione).
IV) ALTERAZIONI DI LUNGHEZZA	Dolicoduodeno.	Dolicointestino: in genere forme asintomatiche.	Dolicocolon.
V) ALTERAZIONI DI NUMERO	Duplicità del duodeno. (Cisti enterogene intramurali; duplicità sferiche; duplicità tubulari).	Duplicità e triplicità del tenue. (Cisti intramurali; duplicità sferiche; duplicità tubulari; diverticoli toracoaddominali enterogeni del tenue; cisti mesenteriche libere di tipo enterogeno).	Duplicità e triplicità del colon. (Cisti intramurali; duplicità sferiche; duplicità tubulari; cisti mesocoliche libere di tipo enterogeno).
VI) ALTERAZIONI DA PERSISTENZA DI FORMAZIONI EMBRIONALI	Pancreas anulare (provoca stenosi duodenale).	Diverticolo di Meckel da persistenza del dotto onfalovitelino.	
VII) ALTERAZIONE DI FISSAZIONE	Duodeno mobile <i>in toto</i> o segmentale. Duodeno invertito.	Assente o incompleta inserzione del mesentere (volvolo del tenue). Assente o incompleta inserzione del mesentere con cieco mobile normosituato.	Mobilità eccessiva del cieco, dell'angolo epatico, del colon destro, del colon sinistro, di tutto il colon. Iperfissità del cieco, dell'angolo epatico. Incompleta inserzione del grande omento.
VIII) FORMAZIONI CONGENITE ABNORMI	Diverticoli congeniti.	Diverticoli congeniti.	Diverticoli congeniti.

La difficoltà classificativa delle malformazioni intestinali trova ragione e giustificazione nella molteplicità delle forme osservabili, che risale al complesso meccanismo evolutivo che il tubo gastroenterico subisce durante la vita fetale. È proprio l'elemento quantitativo dell'anomalia che, interferendo con l'elemento cronologico dell'evoluzione embrionale, rende il tipo e l'entità della malformazione teoricamente variabili all'infinito. Ne consegue che la classificazione, più che considerare l'alterazione di forma del viscere, che del resto non manca quasi mai, ricorre all'utilizzazione di quegli elementi che più spiccatamente contrassegnano la malformazione nella sua fase definitiva (tab. VI), al momento in cui essa cade sotto l'osservazione. Ciò, però, non ovvia all'inconveniente di assegnare anomalie fra loro correlate a categorie distinte ed esorta a ricondurre lo studio delle diverse forme su di un piano più generale, che deve sempre essere quello della fase dello sviluppo embriologico nella quale si verificò l'arresto o la deviazione del normale processo evolutivo.

L'*agenesia* dell'i. indica la mancata formazione del viscere: essa è eccezionalmente diffusa, più frequentemente segmentaria. Insieme al tratto intestinale mancante fa difetto la porzione di mesentere o di mesocolon ad esso relativo. I due capi dell'i., a monte e a valle del tratto assente, terminano a fondo cieco.

Per *atresia* intestinale s'intende la mancata pervietà di un tratto dell'i. Essa è abitualmente segmentaria, molto circoscritta, a volte multipla. Il tratto intestinale colpito può essere ostruito per una certa lunghezza, occluso da un diaframma completo, sostituito da un semplice cordoncino fibroso che riunisce i segmenti intestinali, sopra e sottostante. L'embriologia spiega il meccanismo patogenetico delle atresie. L'i. fetale, infatti, dopo una fase di completa canalizzazione, per desquamazione dell'epitelio intestinale che porta all'obliterazione del lume viscerale, va incontro ad un'importante trasformazione che fa dell'organo un cordone pieno. Il processo si verifica nel tenue in modo totale dal piloro alla valvola ileocecale, e quasi certamente si esplica pure nel colon anche se per quest'ultimo non esiste un completo accordo fra i vari AA. A questa fase solida, di breve durata, segue, per riassorbimento delle concrezioni derivanti dall'epitelio desquamato, la fase di canalizzazione definitiva dell'i. Le atresie riconoscono la loro causa nella persistenza dello stadio solido, in uno o più segmenti intestinali.

Le *alterazioni di calibro* dell'i. si presentano sotto aspetti diversi. Il più frequente è rappresentato dalle stenosi congenite che riconoscono meccanismi patogenetici vari. Fra le stenosi intrinseche si possono classificare quelle forme nelle quali l'atresia congenita di un tratto del canale intestinale non abbia prodotto la chiusura completa del lume viscerale. Altre volte, con meccanismo patogenetico sovrapponibile, si tratta di diaframmi incompleti che vengono a determinare una più o meno spiccata riduzione di calibro. Altre volte ancora sono in causa, sempre nel determinismo delle stenosi intrinseche, alterazioni della parete intestinale verificatesi in seguito a processi flogistici decorsi durante la vita fetale (peritoniti fetali). Più vasto, forse, è il gruppo delle stenosi intestinali da cause estrinseche, anche per la molteplicità dei fattori che possono determinarle. È interessante ricordare in primo luogo le membrane peritoneali congenite (di Harris, di Lane, di Jackson) che possono comprimere qualunque segmento intestinale, dal duodeno al colon. Per il duodeno, poi, sono da annoverare ulteriori fattori di stenosi estrinseca: la compressione del

viscere per disposizione congenitamente ristretta della pinza aortomesenterica, per brevità congenita del legamento di Treitz e soprattutto per abnorme disposizione dell'i. tenue e crasso conseguente a malrotazione stabilitasi durante la vita fetale. Fra gli altri fattori congeniti che, in via estrinseca, possono determinare stenosi del tubo intestinale, si possono annoverare le cisti del duodeno, le cisti enterogene, le cisti del mesentere, e, solo eccezionalmente, alcuni diverticoli congeniti di volume particolarmente rilevante.

Oltre le stenosi, generalmente circoscritte, a volte multiple, vengono considerate altresì quelle alterazioni nelle quali il calibro di un segmento intestinale o di un lungo tratto dell'i. appare sensibilmente aumentato o notevolmente ridotto (*megavisceri*, *microvisceri*). Tali anomalie, però, pur didatticamente assegnate a questo gruppo, investono anche la forma e spesso la lunghezza del tratto colpito. Sicuramente per la loro maggiore frequenza, sono stati meglio studiati gli aumenti segmentari del calibro dell'i. (*megaduodeno*, *megacolon*) e interpretati variamente i loro meccanismi patogenetici, attribuendoli sia ad alterazioni del meccanismo di innervazione di alcuni segmenti, sia ad assenza congenita dell'innervazione di alcune porzioni intestinali, con conseguente disturbo della motilità di tipo acalastico.

Le *alterazioni congenite della lunghezza* dei vari tratti intestinali, oltre che frequentemente associate, come già detto, a modificazioni del calibro, possono presentarsi isolate. Talora esse non determinano alcun disturbo, come nel caso del dolicointestino del tenue; mentre sono responsabili di sintomatologia più o meno importante in molti casi di dolico colon.

Di particolare interesse si presentano quelle malformazioni congenite che risultano da arresti precoci o deviazioni del normale processo di rotazione che il tubo intestinale subisce durante la vita fetale (fig. 81). La quasi totalità delle *alterazioni congenite di posizione* dell'i. consegue a tale meccanismo. Durante la V settimana della vita fetale il tubo intestinale primitivo va incontro ad un notevole allungamento disponendosi ad ansa, con concavità rivolta posteriormente. In corrispondenza della porzione concava dell'ansa si trova l'inserzione del mesentere che, disposto quasi verticalmente, fissa il viscere alla parete posteriore dell'addome. Con il progredire dello sviluppo l'i. tenue si allunga fortemente formando una matassa, mentre il colon si allunga più tardivamente e acquisisce, verso il V mese, un calibro notevolmente più ampio del tenue. In questa fase tutto il complesso intestinale subisce una rotazione in senso antiorario che porta, con il suo completamento, alla disposizione intestinale dell'adulto. Il colon viene, con la sua porzione trasversa, ad incrociare il digiuno, per cui l'ultimo tratto di questo e l'ileo vengono a trovarsi al disotto del colon trasverso. L'ulteriore accrescimento della matassa intestinale tenue viene a condizionare la disposizione definitiva del colon discendente e della flessura splenica a sinistra, del cieco, del colon ascendente e della flessura epatica a destra.

Quando il normale processo di rotazione intestinale non si verifica affatto, si stabilisce una condizione viscerale analoga a quella della vita fetale. Essa viene denominata *mesenterium commune* ed è caratterizzata dalla disposizione nella parte destra dell'addome di tutto l'i. tenue e, nella parte sinistra di esso, del grosso i. La rotazione intestinale può, altre volte, risultare incompleta, comportando alterazioni di posizione, più evidenti in determinati segmenti intestinali (cieco alto), e associandosi ad altre condizioni malformative, come l'incompleta

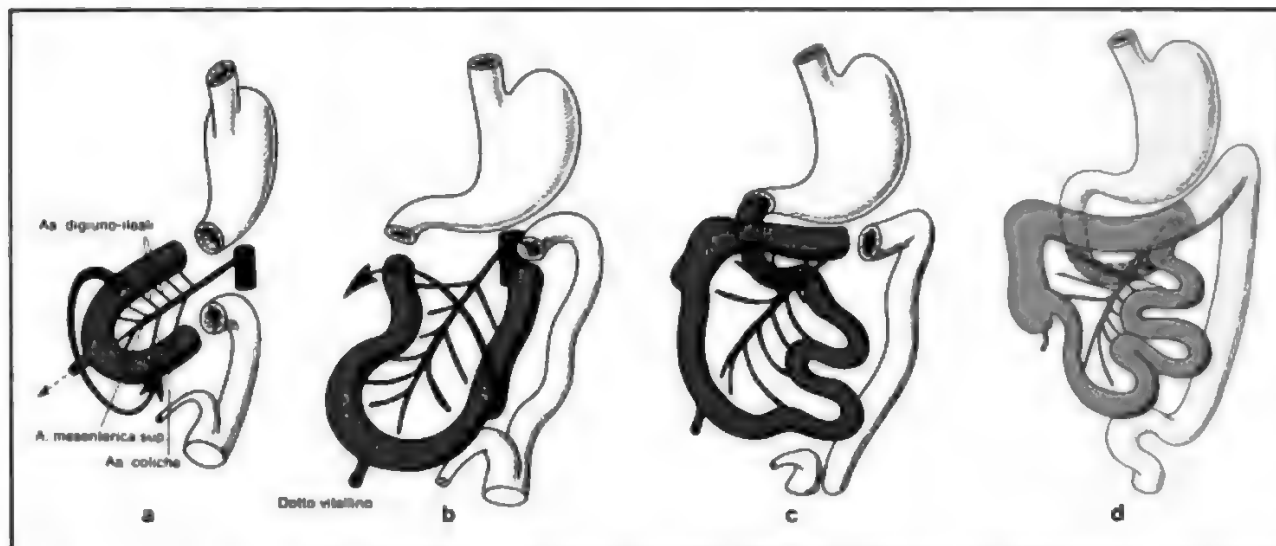


Fig. 81. Rotazione dell'ansa ombelicale « vitellina. a) L'ansa ombelicale ha come asse nel piano sagittale l'arteria mesenterica superiore, da cui originano, in basso, i rami colici per il segmento postvitellino e, in alto, i rami digiuno-ileali per il segmento previtellino. All'apice dell'ansa si forma il dotto vitellino. b) Rotazione fino a 90°; fenomeno essenziale. I rami colici sono a sinistra, i rami ileali a destra. Contemporaneamente lo stomaco si dispone nel piano frontale. Sul segmento postvitellino appare il rigonfiamento cecale. c) Rotazione fino a 180° e « bascule » verso un piano frontale. I rami colici si trovano al di sopra dei rami digiuno-ileali. Il cieco è sotto il fegato. Il segmento previtellino forma le anse digiuno-ileali. Il segmento postvitellino forma l'ileo terminale e una parte del territorio colico. d) Disposizione definitiva. La rotazione è terminata. Il cieco discende nella fossa iliaca destra per semplice allungamento. L'appendice vermiforme è un residuo dello sviluppo incompleto del cieco. Il duodeno è totalmente accollato. (Da Tuchmann-Duplessis, modificata).

inserzione del mesentere. Nei casi, poi, in cui il processo di rotazione si arresta in fase troppo precoce e si associ ad abnorme fissazione del cieco alla parete posteriore dell'addome, con dipendente stenosi duodenale, si parla di malrotazione dell'i. Fra le alterazioni di posizione sono da ricordare altresì quei casi in cui il normale processo di rotazione si verifichi con andamento speculare rispetto a quello abituale; si osserverà allora il cosiddetto *situs viscerum inversus*, che è detto completo o incompleto a seconda che si accompagni, o meno, a disposizione invertita dei visceri toracici.

Nell'ambito della patologia malformativa del digerente presentano interesse anche quelle formazioni che comprendono *duplicità* di alcuni segmenti intestinali. È difficile l'interpretazione embriologica di queste duplici. Esse si verificano in corrispondenza del bordo mesenterico delle anse e prevalentemente di quelle del tenue. Tali formazioni possono assumere forma sferica, allungata o tubulare. L'interpretazione basata sull'origine onfalomesenterica di queste duplici non è accettabile in quanto il dotto onfalomesenterico è troppo lontano dall'esofago, dallo stomaco e dalle porzioni distali del colon per spiegare l'esistenza di duplicati di tali segmenti. Inoltre, il dotto onfalomesenterico si forma sul bordo libero delle anse intestinali anziché su quello mesenterico di esse. Nei riguardi di un'origine diverticolare di queste malformazioni la stessa critica è valevole in quanto i diverticoli congeniti sono anch'essi situati in corrispondenza del bordo antimesenterico delle anse intestinali. Accettabile può sembrare che il processo embrionale di ricanalizzazione dell'i. conseguente alla fase solida di esso, possa, in alcuni segmenti, verificarsi in maniera abnorme. D'altra parte si può anche pensare a vere e proprie formazioni aberranti, così come sono osservabili localizzazioni eterotopiche di altri organi, ad es. del pancreas. Ciò spiegherebbe l'esistenza di certe formazioni intestinali aberranti (di aspetto pseudodiverticolare o

cistico) a sede toracica.

Le formazioni duplici di aspetto sferico sono vere e proprie cisti enterogene che sono situate nel mesentere e debbono essere distinte da altre formazioni a sede uguale: dermoidi, sierose, linfatiche. Nel loro complesso le duplici intestinali sono classificabili in: 1) cisti intramurali; 2) duplici sferiche; 3) duplici tubulari; 4) diverticoli toracoaddominali enterogeni del tenue; 5) cisti mesenteriche libere, con parete fornita di elementi muscolari lisci. Quest'ultima caratteristica permette la differenziazione dalle formazioni sierose e linfatiche del mesentere di origine non intestinale.

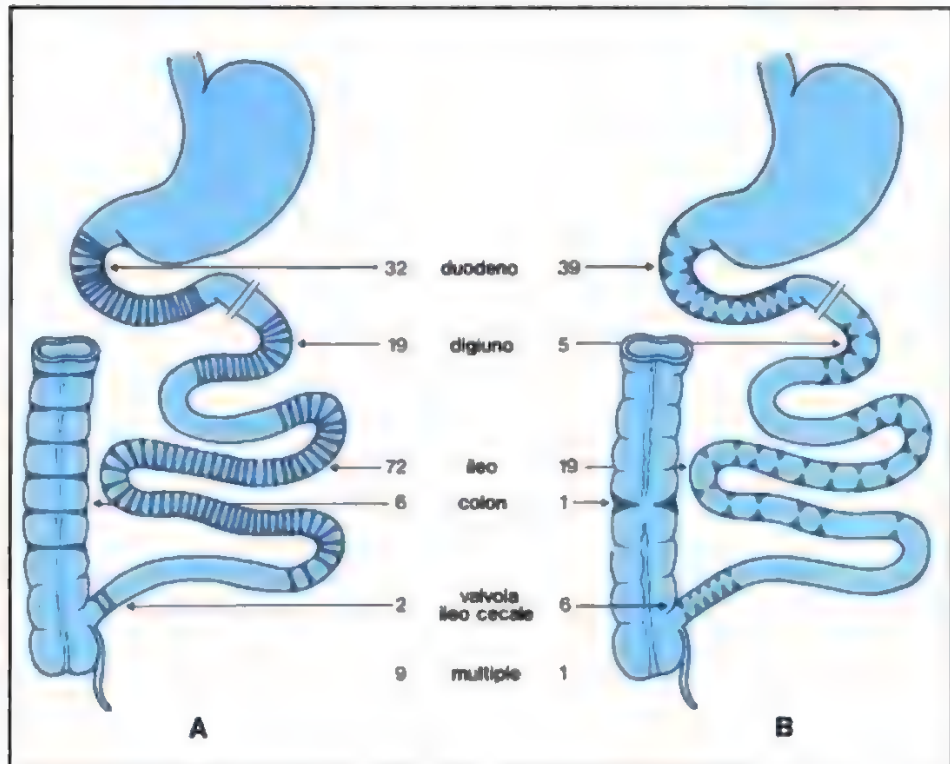
La *persistenza di elementi embrionali* che dovrebbero normalmente seguire un processo involutivo è alla base di condizioni malformative che spesso rivestono un elevato interesse anche dal punto di vista pratico. Accanto alle infrequenti stenosi duodenali da pancreas anulare, per mancata involuzione dell'abbozzo anteriore della ghiandola, esiste la persistenza del diverticolo di Meckel e tutta la patologia ad esso correlata (v. MECKEL, DIVERTICOLO DI).

Le *alterazioni di fissazione dell'i.* sono molteplici, più o meno interessanti a seconda dei segmenti colpiti (alcune forme di dolico-duodeno, duodeno mobile, cieco mobile, colon mobile, ciecocolon fisso), da attribuire a congenita brevità, a lunghezza eccessiva, ad alterata disposizione dei mezzi di fissità, prodotte da una incompleta rotazione. Quest'ultimo è il caso della mancata o incompleta inserzione del mesentere, che predispone al volvolo del tenue.

I *diverticoli congeniti* dei vari segmenti intestinali possono, anch'essi, interessare dal punto di vista pratico e rivestire importanza dal punto di vista sintomatologico e terapeutico.

Come già si è detto, numerose malformazioni intestinali rivestono importanza clinica per i disturbi più o meno gravi che determinano. Nella impossibilità di con-

Fig. 82. Posizione dell'atresia del tratto intestinale in 140 casi (A), e delle stenosi del tratto intestinale in 71 pazienti (B). (Da Gross, ridisegnata).



siderarle tutte, ci si limita qui all'esposizione di quelli che sono i quadri clinici più importanti.

Aplasie, atresie e stenosi congenite

La caratteristica anatomofunzionale di queste forme morbose consiste nella distensione della porzione intestinale sovrastante alla regione aplasica, ostruita o stenotica. L'entità di tale distensione varia in rapporto al tempo trascorso dalla nascita, accentuandosi con il passare delle ore e dei giorni; rispetto alle stenosi, essa è maggiore nelle atresie e nei casi in cui i capi dell'i. terminino a fondo cieco come in certe aplasie. La necrosi e la perforazione, consecutive all'insorgenza di condizioni ischemiche, rappresentano le complicazioni più temibili in questo stato di cose. Distalmente al tratto intestinale atresico o stenotico, il lume viscerale si presenta notevolmente ristretto e l'i., collassato perché vuoto, somiglia da vicino ad un i. di pollo. Nella fig. 82 sono riportate le più frequenti localizzazioni di atresia e stenosi intestinali, secondo Gross.

La sintomatologia di queste malformazioni intestinali compare precocemente, in genere nelle prime 24-48 h per le atresie; nello stesso periodo, al massimo entro la 1^a settimana di vita, per le stenosi. Ovviamente la sintomatologia generale è, in tutte queste forme, dovuta ad un ostacolo del transito intestinale ed è più grave e completa nelle forme totalmente ostruenti, come nelle aplasie e nelle atresie. Il vomito precoce, sempre persistente, caratterizza la prima manifestazione di tali malformazioni: esso è quasi sempre colorato di bile in quanto sono meno frequenti le localizzazioni atresiche e stenotiche al di sopra della papilla di Vater. Mentre nelle ostruzioni e nelle stenosi digiuno-ileali il vomito è abitualmente alimentare, con presenza di latte più o meno coagulato, nelle condizioni ostruenti il colon esso è frequentemente di colore oscuro e di cattivo odore. L'emissione di feci è costantemente scarsa: il materiale emesso è di colore verde-grigiastro, dissimile dal meconio normale;

nelle stenosi può essere osservata la presenza di latte digerito in rapporto all'incompletezza dell'ostruzione. Dal punto di vista clinico è possibile evidenziare la completezza o l'incompletezza dell'occlusione congenita dell'i. per mezzo della *prova di Farber*. (Con tale prova, infatti, è possibile dimostrare, all'esame del materiale meconiale, nelle forme di ostruzione completa, assenza di cellule epiteliali corneificate provenienti dalla vernice caseosa del liquido amniotico che abitualmente viene deglutito dal feto). La prova di Farber è ovviamente negativa nelle forme semplicemente stenotiche, nelle quali il materiale ha una certa possibilità di transito. La distensione dell'addome è un altro sintomo importante delle atresie e delle stenosi congenite dell'i. Essa può anche mancare, ma abitualmente, in rapporto alla sua localizzazione ed entità, ragguaglia, in certo qual modo, sulla sede del difficoltoso o del soppresso transito. Essa è localizzata in sede epigastrica allorché l'ostruzione ha sede duodenale. Allorché l'ostacolo è situato sull'i. tenue, e ancora più sul crasso, la distensione dell'addome è generalizzata. Il periodo d'insorgenza è più precoce e l'entità della distensione maggiore se vi fu ingestione di latte oppure, ancor prima del parto, di abbondante liquido amniotico. È interessante notare, altresì, l'esistenza di movimenti peristaltici, più o meno vivaci, che sono localizzati in sede epigastrica e decorrono da sinistra a destra nelle ostruzioni del duodeno, diffusi a tutto l'addome nelle ostruzioni dell'ileo e del colon. L'attività peristaltica, però, può non essere evidente e, se presente, tende a scomparire, con il passare delle ore, per il sopravvenire di un'insufficienza della muscolatura intestinale. La temperatura deve essere controllata in quanto piccoli movimenti febbrili sono sempre osservabili nei bambini colpiti da tali affezioni. L'insorgenza di temperature piuttosto elevate deve sempre far ritenere probabile l'istituirsi di complicanze peritonitiche.

Il decorso clinico di tali malformazioni congenite



Fig. 83. Atresia ileale bassa. Radiogramma in proiezione dorso-ventrale, a tronco eretto: distensione dello stomaco, del duodeno e del digiuno-ileo con grossi livelli idroaerei. Assenza di gas nel colon. Reperto operatorio: cordoncino fibroso pieno, lungo ca. 2 cm, a 40 cm dalla valvola ileocecale. (Da Cesarini e Gugliantini).

dell'i. è grave e costantemente mortale nelle forme di ostruzione completa, qualora non si proceda ad un trattamento adeguato. L'esito letale si verifica nel giro di pochi giorni, o per l'istituirsi di peritoniti, o per scadimento delle condizioni generali del malato derivanti dal notevole stato di disidratazione e dall'alterazione del metabolismo elettrolitico. Nelle forme stenotiche l'insorgenza della sintomatologia, il decorso clinico e la gravità di essa sono abitualmente più attenuati e meno severi.

Oltre che un esame obiettivo accurato la diagnosi di tali condizioni malformative richiede la messa in opera di mezzi diagnostici sussidiari. La radiografia e la radioscopia dell'addome senza sostanze di contrasto può mettere in evidenza livelli liquidi e anse distese da gas (fig. 83) per modo che è a volte possibile il raggiungimento di una diagnosi di sede. In casi fortunati, procedendo ad una radiografia diretta con i piccoli pazienti in posizione invertita (con la testa in basso e con le gambe in alto) è possibile seguire in tutta l'estensione l'ansa intestinale o le anse dilatate. Il pasto opaco baritato deve essere, in linea di massima, evitato per impedire che questo, una volta vomitato, venga aspirato nelle vie aeree. Anche mettendo in opera tale indagine è opportuno che il pasto opaco sia molto diluito e che dopo l'indagine venga, nei limiti del possibile, rimosso con lavaggio gastrico. Il riscontro di una sola ansa ectasica deve far considerare l'esistenza di un'atresia o stenosi duodenale e il duodeno apparirà allora quasi delle dimensioni dello stomaco. Un ostacolo al transito in corrispondenza del

digiuno determina, in genere, l'evidenza radiologica di 2 o 3 anse ectasiche, mentre un numero maggiore di anse dilatate è abitualmente riscontrabile nelle stenosi o nelle ostruzioni dell'ileo e del colon. Proprio per stabilire la sede dell'ostacolo e differenziarne l'eventuale localizzazione, ileale o colica, è utile il clisma opaco. In tutte queste malformazioni è frequente il riscontro di livelli liquidi extraintestinali, sia liberi, sia localizzati fra ansa e ansa; la loro presenza non depone necessariamente per una complicanza di tipo peritonitico, in quanto può essere semplicemente attribuita all'ostacolato transito intestinale.

Il trattamento chirurgico s'impone in tutte queste condizioni malformative affinché l'ostruzione intestinale o la stenosi non inducano rapidamente la morte dei piccoli pazienti. Nelle forme atresiche e nelle forme di aplasia circoscritta si può ricorrere ad anastomosi laterolaterali fra il tratto intestinale a monte e quello a valle dell'ostacolo. È spesso necessario, oltre che utile, ricorrere alla distensione dell'i. collassato, a valle della zona impervia, per mezzo di clismi di soluzione fisiologica o di oli minerali. È importante tener sempre presente, durante l'intervento, l'eventualità di ostacoli multipli e questo perché il trattamento non risulti incompleto e quindi inutile.

In linea di massima l'istituzione di un'ileostomia preliminare nel tempo ad un'anastomosi enteroenterica non è consigliabile per il rapido defedamento cui espone il paziente. Per le atresie e le stenosi duodenali e digiunali si rendono necessarie la gastrodigiunostomia e la duodenodigiunostomia (v. anche: DUODENO).

Comprensibilmente il trattamento chirurgico di tutte queste atresie e stenosi congenite dell'i. è gravato da un'alta mortalità, per la gravità delle forme, per il notevole stato di compromissione delle condizioni generali del malato, per la precocità che gli interventi richiedono e che quindi cadono nei primissimi giorni di vita. L'attuazione di un opportuno trattamento antishock per mezzo di trasfusioni di sangue, di plasma e di altri procedimenti reidratanti consentirà i risultati migliori.

Duplicità dell'intestino

Le duplicità dell'i. non sono eccezionali e possono provocare sintomatologia clinica che abitualmente si rivela nel 1° decennio della vita e solo raramente nell'età adulta. Ancor più di rado queste formazioni decorrono asintomatiche. Vengono allora scoperte fortuitamente per una laparotomia esplorativa o al tavolo autoptico. La sintomatologia delle duplicità intestinali assume aspetti diversi. Le manifestazioni più frequenti sono: l'occlusione intestinale, la melena, l'anemia, i dolori addominali. L'occlusione intestinale è prodotta abitualmente dalla compressione che il tratto intestinale duplicato e disteso viene ad esercitare sul segmento intestinale vicino. Tale meccanismo può provocare, altresì, l'invaginazione della porzione intestinale vicina. La melena, la conseguente anemia e la sintomatologia dolorosa sono provocate dall'istituirsi di ulcerazioni peptiche e di processi flogistici a carico della sacca accessoria.

Le duplicità intestinali possono assumere aspetto sferico (fig. 84) (intramurale o indipendente in seno al mesentero), forma allungata o tubulare (fig. 85). La parete di queste formazioni presenta una tonaca sierosa, una tonaca muscolare liscia, uno strato sottomucoso e uno strato mucoso nel quale l'epitelio è uguale a quello del segmento intestinale prossimo o a quello di altri tratti dell'apparato digerente. Talvolta, in seno ad una stessa formazione intestinale duplicata, è possibile osservare una mucosa di aspetto non omogeneo. La vascolarizzazione di queste formazioni abnormi è comune a quella del segmento intestinale

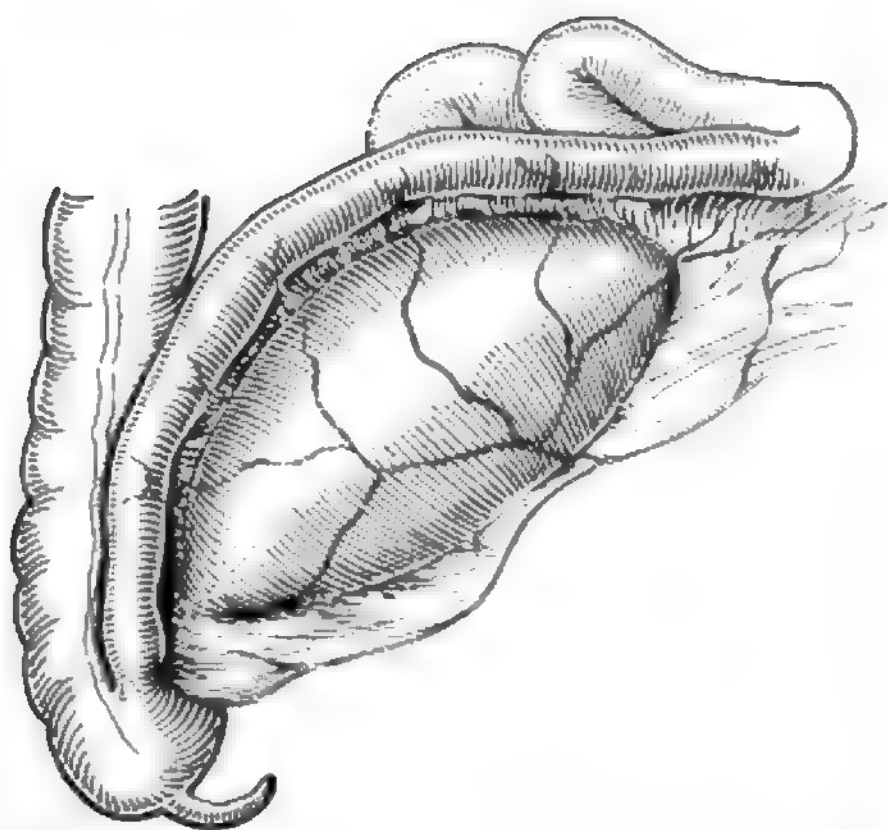


Fig. 84. Duplicità intestinale di tipo sferico: in sede mesenterica e evidente la vascolarizzazione comune fra tratto duplicato e segmento intestinale adiacente.

vicino e ciò, dal punto di vista anatomochirurgico e tecnico, ha importanza in quanto spesso rende impossibile l'escissione della formazione e obbliga alla resezione dell'ansa intestinale vicina e alla successiva anastomosi enteroenterica.

Fra queste duplicità intestinali quelle che assumono aspetto sferico meritano il nome di *cisti enterogene* e la loro differenziazione da altre formazioni cistiche del mesentere è ottenibile in base all'esame istologico della

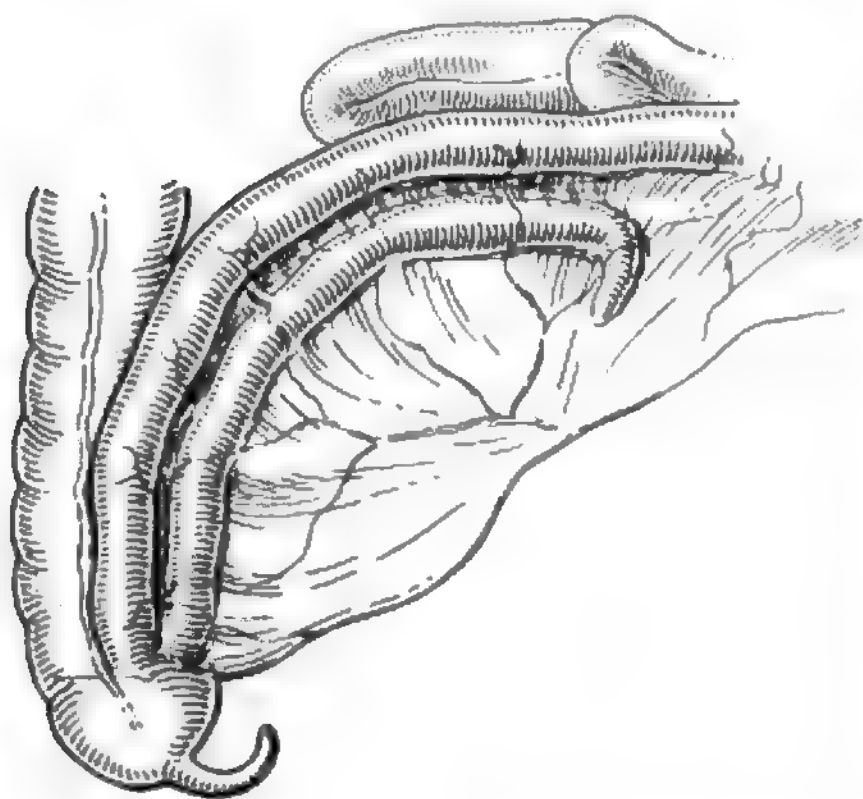


Fig. 85. Duplicità intestinale di tipo tubolare: è evidente la comunicazione del tratto distale della malformazione con il cieco e la comune vascolarizzazione del segmento intestinale normale e di quello duplicato.

parete che rivela l'esistenza delle stesse strutture della parete intestinale normale.

Alcune duplicazioni si distaccano dall'i. tenue, e dopo aver attraversato l'emidiaframma destro si portano nel torace e ivi si dilatano nel loro tratto terminale; provocano, allora, una sintomatologia di compressione mediastinica. È da notare che possono incontrarsi anche formazioni mediastiniche del tipo delle cisti enterogene.

Mentre le formazioni sferiche, e quelle allungate che non comunicano con l'i., spesso non determinano alcuna sintomatologia, le forme tubulari che comunicano con il segmento intestinale vicino (e la comunicazione è, in genere, posta nel tratto distale della formazione che prossimalmente termina a fondo cieco nel mesentere) provocano sintomatologia clinica. Questo trova ragione nel fatto che, mentre nelle forme cistiche la mucosa è di aspetto omogeneo e mai di tipo gastrico, nelle formazioni tubulari comunicanti con l'i. la mucosa assume aspetti diversi (cubico, cilindrico, pavimentoso) e spesso di tipo gastrico. Ciò rende ragione dei segni di anemia e di melena che possono conseguire ad ulcerazioni peptiche, a flogosi della formazione abnorme, a perforazioni di questa. Quanto alla sede, mentre le formazioni cistiche hanno più spesso sede ileale o colica, quelle tubulari sono più spesso osservabili in corrispondenza dell'ileo terminale e della giunzione ileocecale. La diagnosi può essere solo sospettata e abitualmente è accertata solo al tavolo operatorio. Nei riguardi della duplicità intestinale non esistono predilezioni, né di sesso, né di razza. La radiologia raramente è di aiuto; dal punto di vista clinico è infrequente l'apprezzamento di tumefazioni addominali che, ovviamente, sono più frequentemente percepibili in caso di cisti enterogene.

Come già detto, la terapia consiste nella resezione della porzione intestinale duplicata; solo a volte, in caso di particolare difficoltà tecnica, si può ricorrere a drenaggio interno eseguendo un'anastomosi fra la sacca agiuntiva e il segmento intestinale più prossimo.

Malrotazione dell'intestino

Nell'ambito delle malrotazioni intestinali, per accettare la denominazione di Ladd e Gross, rientrano tutte quelle anomalie congenite dell'i. che sono caratterizzate da un'alterata posizione dei vari segmenti del tubo digerente. Il normale processo di rotazione antioraria dell'i. fetale può mancare del tutto (*mesenterium commune* (fig. 86)) o arrestarsi in varie fasi del suo svolgersi determinando condizioni molteplici o modificazioni importanti degli abituali meccanismi di fissazione dei vari segmenti intestinali.

L'alterazione di più frequente riscontro nel bambino, che dà luogo a sintomi clinici fin dai primi giorni della vita extrauterina o in epoca più avanzata (dal 1° mese di vita al 12° anno di età), è caratterizzata da un arresto del normale processo di rotazione alla fase che si viene abitualmente a determinare nella X o XI settimana di vita fetale. Tale condizione di arresto è responsabile, abitualmente, di alterazioni importanti: un'incompleta rotazione del cieco, un'alterazione di fissazione di quest'ultimo, un'alterazione dell'inserzione mesenterica alla parete posteriore dell'addome. Tutte e tre queste condizioni anomale, conseguenti all'arresto di rotazione, sono, a loro volta, responsabili di altre disposizioni abnormi e, quasi costantemente, di sintomi clinici ad esse riferibili.

L'incompleta rotazione del cieco fa sì che questo venga ad essere situato, non già nella fossa iliaca destra, ma molto più in alto, sotto la porzione distale dello stomaco o direttamente al di sopra del duodeno. Frequentemente, nel primo caso, delle membrane peritoneali di riflessione

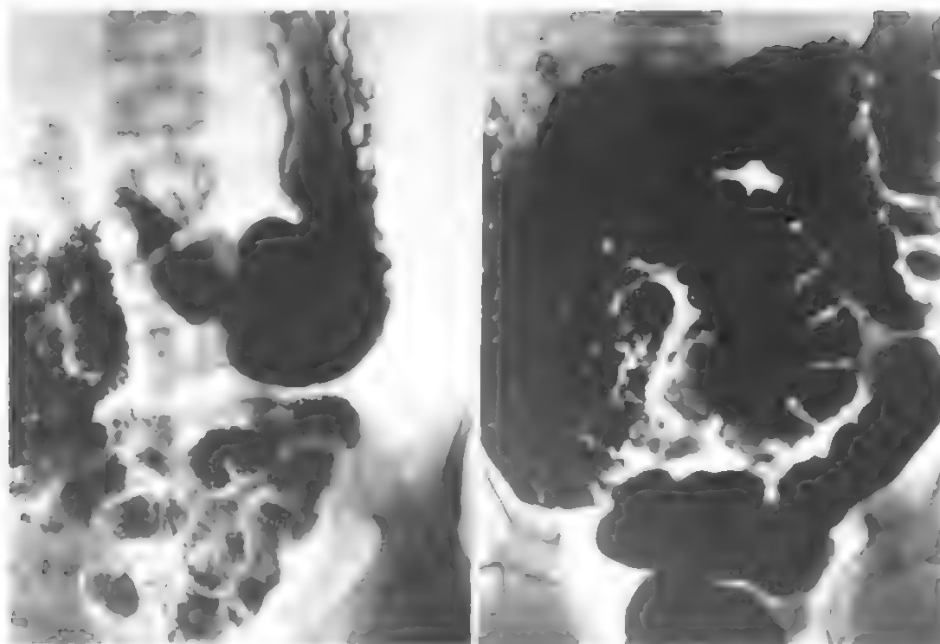


Fig. 86. *Mesenterium commune*.
A sinistra: esame radiologico dell'i. con pasto opaco. Si osserva la sede destra del digiuno. A destra: esame radiologico dell'i. con pasto opaco associato al clisma opaco. Si osserva chiaramente che tutto l'i. tenue è dislocato nella metà destra, e il colon nella metà sinistra dell'addome. (Ist. Radiol. Medica Univ., Roma).

vengono a decorrere dal cieco o dal colon ascendente verso la parte posterolaterale destra della parete addominale (*membrana di Ladd*). È per compressione duodenale da parte di queste membrane che viene a verificarsi una stenosi estrinseca, la cui sintomatologia è tipica e per la quale si rimanda alla voce DUODENO.

L'incompleta inserzione del mesentere alla parete posteriore dell'addome si limita ad un attacco estremamente ridotto, per solo 1 cm ca. al di sotto dell'arteria mesenterica superiore. È su questo punto fisso che la matassa intestinale è incline a ruotarsi in senso orario e andare

incontro ad un volvolo più o meno grave, con 2 o 4 giri di spira (fig. 87). Tale volvolo provoca sia ostruzione intestinale, sia infarto intestinale per occlusione mesenterica.

Nei casi in cui l'arresto di rotazione è di grado minimo il cieco può essere in sede normale, ma libero, e associarsi ad una incompleta inserzione del mesentere. È importante, in proposito, considerare che l'associazione di cieco mobile con incompleta inserzione del mesentere è quasi abituale.

Nei casi di malrotazione intestinale è osservabile, altresì, una situazione anormale del grande omento, che,

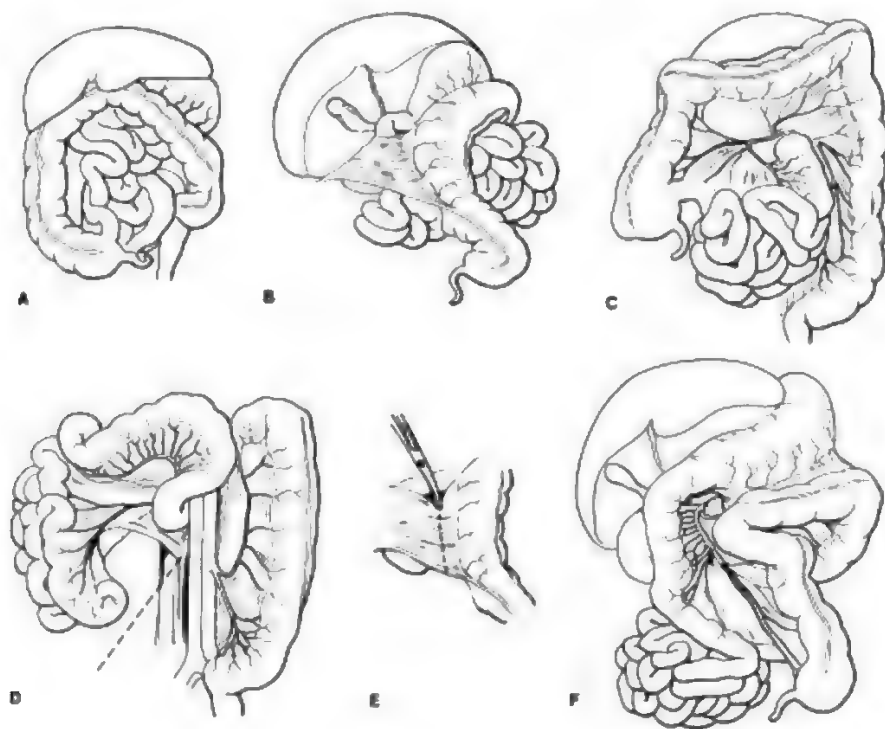


Fig. 87. Anomalia congenita in cui, ad una rotazione quasi completa (A), si associa un'anormale continuità del mesocolon ascendente con il mesentere (B e C). In D, dopo aver spostato il tenue verso destra, è evidente la ridotta inserzione del mesentere, limitata all'origine dell'arteria mesenterica superiore. La normale inserzione mesenterica è contrassegnata dalla linea tratteggiata. La condizione malformativa predispone al volvolo del tenue. In E, si procede alla sezione delle pliche peritoneali, evidenti in B, che uniscono l'angolo destro del colon alla faccia inferiore del fegato. F) Aspetto postoperatorio.



Fig. 88. Cieco alto, sottoepatico (per arresto di sviluppo del colon ascendente) invertito. L'appendice iniettata, è diretta verso l'alto e verso la colecisti opacizzata.

invece di fissarsi allo stomaco (grande curvatura) e al colon trasverso, viene ad inserirsi soltanto allo stomaco.

Alterazioni di posizione del colon

Cieco alto

Dopo che la normale rotazione dell'i. si è completamente verificata, il cieco occupa la porzione media della fossa iliaca destra. Un arresto del cieco in sede sottoepatica costituisce il *cieco alto*. Del cieco alto si conoscono più varietà, che per chiarezza possono essere classificate in: a) cieco ectopico per brevità congenita (cioè per arre-

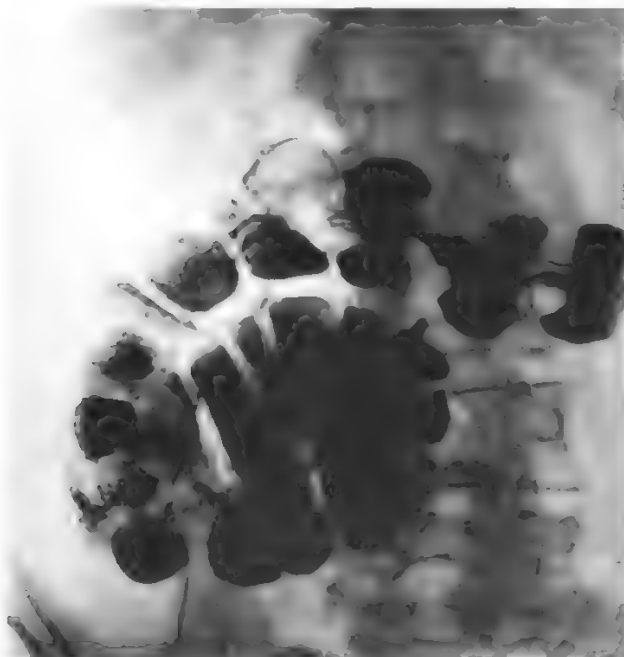


Fig. 89. Cieco mobile semplice, cioè senza *mesenterium commune*.

sto di sviluppo) del colon ascendente (fig. 88); b) cieco sottoepatico con colon ascendente di lunghezza normale, e quindi dovuto a errore di fissazione (fig. 89); in questo caso il cieco è sempre invertito (inversione mediale o laterale) ed è discutibile se questo secondo tipo di cieco sottoepatico sia di origine congenita o acquisita. Talvolta al cieco alto si associano un dolico-colon del tratto pelvico e una disposizione alta della flessura splenica. In definitiva la minor lunghezza del colon destro viene compensata da un allungamento del colon sinistro.

È raro che il cieco alto determini l'insorgenza di una sintomatologia obiettiva: tale disposizione va però tenuta presente in quanto le appendicit acute possono, in tali casi, presentare estrinsecazione sintomatologica all'ipocondrio destro.

Cieco basso

È condizione inversa del cieco alto, per cui il viscere si trova situato nel bacino. La condizione è sostenuta per lo più da una abnorme lunghezza del colon ascendente con flessura epatica in sede normale. Non è da tutti gli AA. ammesso che tale alterata posizione del cieco provochi una sintomatologia. È frequente, però, riscontrare nei portatori di tale anomalia una pregressa appendicectomia. La condizione sembra comunque frequente nella cosiddetta costituzione astenica.

Alterazioni di fissazione del colon

Il grosso i. è abitualmente dotato di un'ampia spostabilità, in tutte le sue sezioni, in seno alla cavità addominale. La non precisa conoscenza dell'entità di tale spostabilità relativa ai vari segmenti ha fatto sì che i diversi AA. abbiano variamente interpretato alcuni quadri di sofferenze intestinali attribuendoli a condizioni di accentuata o di ridotta fissazione del colon. È così che si è parlato, e si parla, di ipermobilità di tutto il colon destro, condizione che, secondo alcuni, predisporrebbe all'instaurarsi di volvoli, di invaginazioni ileocecali e di ernie interne del cieco. Analogamente si sono attribuite sindromi dolorose dell'ipocondrio destro, stipsi, stasi cecale e una maggiore frequenza di affezioni colecistiche a condizioni di ipermobilità della flessura epatica del colon.

Il cieco, poi, che abitualmente non è direttamente fissato alla parete posteriore dell'addome, presenta, anch'esso, una notevole ipermobilità (fig. 94). In questi casi è osservabile con una discreta frequenza l'insorgenza di dolori in corrispondenza del quadrante inferiore destro dell'addome e di sindromi intermittenti a tipo pseudo-occlusivo e pseudo-appendicolare. Comunque è da considerare che, in rapporto alla discreta frequenza dei casi di cieco mobile radiologicamente controllabili, è invece piuttosto raro il riscontro di una sintomatologia clinica apprezzabile. L'accentuata mobilità del colon discendente, e in particolare dell'ansa pelvica di esso, predispone alla stitichezza e anche al volvolo del colon pelvico, per quanto il mesocolon discendente non sia abitualmente tanto lungo da permettere il verificarsi di tale evenienza.

Una mobilità eccessiva interessante tutto il colon per abnorme lunghezza del mesocolon ascendente, discendente e trasverso è eccezionale e, di regola, osservabile solo nei casi di mancata rotazione intestinale e, conseguentemente, di *mesenterium commune*.

All'eccesso di mobilità di alcuni segmenti intestinali si contrappongono i casi di iperfissità degli stessi. L'iperfissità della flessura epatica del colon non presenta, in genere, sintomatologia clinica evidente e radiologicamente non può essere sempre chiaramente differenziata da un'iperfissità acquisita in seguito a flogosi cronica.

INTESTINO TENUE E CRASSO

Nei riguardi, poi, del cosiddetto cieco fisso è da ricordare che alcune membrane peritoneali congenite, come quella di Jackson, possono contribuire al determinismo di tale condizione che, del resto, solo eccezionalmente, e neanche con l'accordo di tutti gli AA., è tale da richiedere provvedimenti di ordine chirurgico.

Altre malformazioni dell'intestino

Fra le alterazioni di calibro e di lunghezza di alcuni tratti dell'i., alcune costituiscono da sole tutta la malattia, mentre altre sono frequentemente associate, come, ad es., il microcolon, ad altre condizioni malformative, specialmente di posizione. Il dolico colon (v.) e il megacolon (v.) costituiscono le forme più interessanti di tali malformazioni, per le quali rimandiamo alle voci relative.

Lo stesso facciamo nei riguardi del diverticolo di Meckel (v. MECKEL, DIVERTICOLO DI) e del cosiddetto pancreas anulare, che è responsabile di una sintomatologia di stenosi duodenale tipica, alla cui trattazione si rimanda (v. DUODENO; v. anche: PANCREAS).

Membrane e pliche peritoneali congenite

Si tratta di briglie, di velamenti, di membrane peritoneali che si formano durante la vita intrauterina. Esse si riscontrano in una certa percentuale di individui, presentando rapporti con alcuni segmenti intestinali e, anche se incostantemente, possono dar luogo a sintomi clinici.

La *membrana di Harris* è una membrana peritoneale congenita che si porta abitualmente dalla faccia inferiore del fegato e dalla regione della colecisti al tratto prossimale del duodeno e al piloro. Simile abitualmente al legamento cistico duodenale, tale membrana può, a volte, assumere aspetto molto spesso e consistenza molto dura, ed estendersi dal tratto prossimale del duodeno al lobo di Spiegelio, o al margine anteriore del lobo epatico sinistro. Analogamente altre membrane possono estendersi anche dalla faccia superiore del mesocolon trasverso alla porzione prossimale del duodeno o al piloro. Queste membrane, prossime al duodeno, possono dare, nei bambini, sintomatologia di stenosi pilorica e duodenale che, a volte, non può essere precisata che all'intervento. Nell'età adulta queste membrane peritoneali danno raramente luogo a disturbi e qualora ciò si verifichi avviene in seguito a dimagrimenti pronunciati. La sintomatologia, allora, non è facilmente differenziabile da quella di un'ulcera duodenale, di una colecistite o di una duodenite cronica.

Delle briglie o delle membrane peritoneali possono trovarsi anche in corrispondenza dell'angolo duodeno-digiunale, e allora possono rendersi responsabili di una sintomatologia di stasi cronica duodenale.

Altri tipi di membrane peritoneali sono osservabili in altre sedi intestinali: la *membrana di Lane*, che decorre dal bordo libero delle ultime anse ileali alla fossa iliaca destra, e la *membrana pericolica di Jackson*, che passa dalla faccia posteriore della parete destra dell'addome alla tenia anteriore del cieco e del colon ascendente. Tali membrane possono provocare compressione e angustatura di alcuni segmenti intestinali predisponendo, in rapporto alla stasi intestinale che determinano, all'insorgenza di flogosi croniche dell'appendice.

Bibliografia

- Bockus H. L., *Gastroenterology*, II, 1976, 3 ed., Saunders, Philadelphia.
Colosimo C., *Tubo digerente*, in Turano L., *Trattato di radiodiagnostica*, II 1, 1967, UTET, Torino.
Gross R. E., *Trattato di chirurgia infantile*, 1956, SES, Firenze.

Patel J., Leger L. eds., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, XI, 1969, Masson, Paris.

RED.

LESIONI TRAUMATICHE INTESTINALI

Per i traumi addominali in genere v. ADDOME (I, 503); ADDOMINALE PARETE (I, 577).

Per le lesioni traumatiche del retto e rettosigma v. RETTO E ANO.

Le lesioni traumatiche dell'i. tenue e crasso possono essere divise per convenienza in 2 gruppi: 1) chiuse, sottocutanee o non penetranti; 2) aperte, transcutanee o penetranti.

Lesioni traumatiche chiuse o non penetranti

Sono di grande importanza chirurgica e sono diventati ogni giorno più frequenti per la crescente meccanizzazione sia dei trasporti urbani sia dell'agricoltura, dell'industria e dell'edilizia; inoltre fino agli anni '50 la grande maggioranza (80%) dei traumi addominali in genere era di tipo chiuso o contusivo. Al momento attuale invece (1977) in area urbana sono passate al primo posto le lesioni penetranti sia da arma da fuoco che da arma bianca nei maschi giovani; gli altri traumi non penetranti da accidente stradale, o atletico o iatrogeno, sono al secondo posto (Kirkpatrick, 1977), mentre nelle aree rurali la preponderanza dei traumi chiusi è mantenuta.

Etiologia

Si può sintetizzare in un'azione di urto o di schiacciamento dell'addome. Il trauma può determinare, pertanto, una contusione addominale da percussione o da pressione. Nella contusione da percussione può essere l'agente traumatico che preme sull'addome, oppure è l'addome che viene proiettato contro un corpo fermo. Nella contusione da pressione si ha, per es., uno schiacciamento da parte delle ruote di una vettura o di una frana. Tra le cause bisogna anche ricordare il contraccolpo per caduta da luogo elevato sui piedi o sulle natiche, e l'esplosione di proiettili a grande distanza (*blast injuries*) capace di provocare lesioni a carico del tubo digerente. Per una lesione intestinale ha importanza la direzione del trauma (è più grave se perpendicolare, meno se obliqua), la regione dell'addome colpita (più pericolosa è la regione periombelica [*dangerous area* di Moynihan]). L'agente vulnerante può essere piccolo: in tal caso esplica la sua azione in un punto circoscritto (trauma circoscritto) e la rottura dell'i. avverrà nel punto di applicazione della forza. Può essere, però, più esteso e colpire gran parte o tutta la parete addominale (trauma diffuso), come avviene in alcuni schiacciamenti da accidenti del traffico o industriali. In questo caso l'azione si eserciterà maggiormente sui punti fissi dell'i., cioè all'inizio del digiuno e alla fine dell'ileo.

In via eccezionale sono stati descritti casi nei quali la rottura dell'i. era stata causata unicamente dallo sforzo muscolare (Willensky e Kaufman, 1937).

Una particolare etiopatogenesi delle lesioni traumatiche sia dell'i. che di altri organi (vescica, rene, coledoco, utero gravido) è rappresentata dalla cosiddetta sindrome della cintura di sicurezza (*seat-belt syndrome*). Molti AA. hanno sottolineato la pericolosità della cintura tenuta «lenta»: al momento dell'impatto il corpo dell'infortunato tende a scivolare in avanti sotto la cintura, così che la violenza traumatica si esercita contro il fianco non protetto invece che contro il bacino osseo: tale forza tranciante applicata al fianco contro la colonna verte-

brale è causa principale di lesioni di lacerazione e/o ischemiche delle parti fisse del colon sinistro.

Patogenesi

L'i. può rompersi per schiacciamento (contro la colonna vertebrale o contro la parete posteriore della cintura pelvica), per scoppio (quando un'ansa distesa da gas o da contenuto intestinale, o momentaneamente non comunicante con l'ansa sovra- e sottostante, subisce una forte pressione), per strappamento (nei punti fissi e nei traumi a direzione obliqua tangenziale). Un cenno merita la rottura intestinale da contusione nei soggetti portatori di ernia (per lo più inguinale): il trauma può agire sia direttamente sull'ernia (contusione diretta) che sull'addome, a distanza (contusione indiretta). Nella contusione diretta la rottura dell'ansa si instaura o per schiacciamento (contro le ossa del pube), o per scoppio, più comunemente, poiché il contenuto intestinale non riesce a defluire con facilità attraverso il colletto troppo stretto. Nella contusione indiretta la rottura è sempre da scoppio, poiché la pressione atmosferica non è sufficiente a controbilanciare l'aumento pressorio nell'ansa erniata conseguente al trauma addominale. Avvenuta comunque la rottura, l'ansa erniata si vuota del suo contenuto per cui, salvo i casi con estese aderenze a livello del colletto, l'ansa rientra nel cavo peritoneale, in ciò agevolata dall'iniziale rilasciamento dei muscoli addominali. Ecco perché, all'esame clinico, il sacco erniario appare come fluttuante, occupato da un liquido essudato, reattivo, peritonitico, e all'intervento l'ansa, sede della rottura, si rinviene libera nella grande cavità peritoneale.

Anatomia patologica

Si possono avere:

contusioni di varia entità: si va da semplici soffiusioni emorragiche sottosierose sino a veri ematomi che infiltrano le tuniche formando raccolte ematiche intramurali, più o meno circolari, sporgenti nel lume, a volte responsabili di disturbi da ostacolato transito. In questi casi l'esame radiologico mette in evidenza un restringimento eccentrico del lume intestinale, di lunghezza variabile da 10 a 20 cm, responsabile dell'immagine caratteristica « a molla spirale » (*coil spring* degli AA. anglosassoni);

rotture: incomplete o complete (perforazioni). Nelle rotture incomplete la discontinuità delle tuniche parietali è diversa a seconda del meccanismo traumatico: nelle lesioni da scoppio si lacerano prima la sierosa e la muscolare, mentre nello schiacciamento si lacerano prima la mucosa. Nelle rotture complete la perforazione si presenta rotondeggiante, a volte ovale, più o meno allungata, i margini sono regolari o contusi, la mucosa sempre più o meno estroflessa.

Tale estroflessione può costituire un meccanismo di difesa (tappo mucoso di Adam) chiudendo la soluzione di continuo e impedendo così la fuoruscita del contenuto intestinale per un certo tempo (sino a 36 h dal trauma), sino a quando cioè non si esaurisce la contrattura delle fibre muscolari circolari contigue alla rottura. Le rotture complete possono essere parziali o totali, realizzando in quest'ultimo caso una vera e propria sezione dell'i. in due segmenti.

Le lesioni intestinali possono, o non, associarsi a lesioni del mesentere. Queste possono presentarsi anche isolatamente, specie nei traumi con meccanismo da strappamento, e possono essere:

contusioni: da semplici ecchimosi a vasti ematomi;

lacerazioni: cioè soluzioni di continuo più o meno estese;

disinserzioni: cioè distacchi completi del ventaglio mesenterico dal bordo intestinale, per un tratto più o meno esteso.

Le disinserzioni, assai più delle lacerazioni, pongono il problema della vitalità dell'ansa disinserita. Numerose indagini anatomiche e sperimentali sono state eseguite proprio per stabilire in quali casi di lacerazioni e/o disinserzioni debba ritenersi compromessa la nutrizione e quindi la vitalità del tratto intestinale interessato. Così si è visto che mentre nella

parte prossimale del digiuno-ileo i *vasa recta*, distaccandosi da un'unica arcata, sono lunghi e relativamente distanziati tra loro, quasi a carattere terminale, nella parte distale del digiuno-ileo esistono ben tre arcate arteriose, ampiamente anastomizzate fra loro, e i *vasa recta*, distaccandosi dalla più distale di queste arcate, sono molto più brevi, più ravvicinati, e in definitiva irrorano tratti sempre più limitati di i. Pertanto una disinserzione di uguale lunghezza ha maggiori possibilità di indurre necrosi dell'i. nella parte prossimale piuttosto che nella parte distale del digiuno-ileo. In pratica oggi si accetta che una disinserzione superiore ai 5 cm non dia più garanzia per la vitalità dell'ansa intestinale corrispondente.

Le conseguenze immediate, quindi, di una disinserzione estesa sono la necrosi, lo sfacelo dell'ansa e la peritonite.

Forse ancor più interessanti a conoscersi sono la trombosi posttraumatica dei vasi venosi mesenterici e le stenosi intestinali tardive, che possono verificarsi a seguito dei traumi contusivi estesi del mesentere. La trombosi venosa dipende dalle alterazioni che si stabiliscono a carico dell'intima, dalla stasi venosa, e dall'ipercoagulabilità: una volta instauratasi tende a progredire sia prossimalmente che distalmente e il risultato finale è l'infarto intestinale posttraumatico.

Le stenosi intestinali tardive riconoscono la loro patogenesi in una riduzione dell'apporto sanguigno, conseguente al trauma. Non solo avrebbero importanza le gravi contusioni dei vasi mesenterici (stupore, trombosi, soluzione di continuo), ma anche le turbe vascolari intramurali, i processi flogistici della parete intestinale, gli scollamenti traumatici delle tuniche. La riduzione del flusso ematico porta a fenomeni necrobiotici a lenta evoluzione per cui gli elementi nobili vengono sostituiti da elementi connettivali, con conseguente retrazione stenotica definitiva dell'ansa. Questo meccanismo è analogo a quello descritto per la colite ischemica spontanea (v. sotto, col. 2299).

Lesioni traumatiche aperte o penetranti

Rientrano nelle ferite penetranti dell'addome di cui costituiscono la complicazione più frequente e più grave.

Etiologia

La ferita penetrante addominale può essere causata da un'arma bianca o da un'arma da fuoco. Avremo quindi: ferite da taglio o da punta (arma bianca), ferite da arma da fuoco.

Anatomia patologica

La ferita da taglio o da punta, o da punta e taglio, può essere penetrante semplice, ma in tal caso (specialmente nelle ferite ampie) c'è sempre pericolo di un'ernia traumatica viscerale, dovuta al fatto che l'epiploon o un'ansa tendono a prolapsarsi attraverso la breccia parietale. La penetrazione può complicarsi con una lesione viscerale che, di solito, interessa l'i, o l'omento o un meso e, più di rado, gli altri visceri (fegato, milza, pancreas, vescica, etc.). I visceri colpiti restano in vicinanza della ferita parietale e, di solito, le lesioni sono molto limitate. Il tenue è più facilmente interessato del colon. Sull'i. la ferita è a margini netti, lunga, trasversale o longitudinale od obliqua. Raramente si ha la sezione completa di un'ansa intestinale. Possono essere colpiti più segmenti intestinali, i tratti corrispondenti di meso e i vasi.

Nelle ferite da arma da fuoco l'agente traumatico varia dal semplice proiettile delle comuni rivoltelle e dei fucili, alle schegge di obici o di bombe. Il punto di penetrazione del proiettile per lo più si trova sulla parete addominale, ma può, in vari casi, aversi fuori dell'addome, e cioè a livello del torace o di una spalla o ai lombi, al perineo e alle natiche. La ferita può essere cieca o trapassante ed è unica, ma non di rado multipla (nei casi di scoppio di una granata o di una bomba). Variabile si presenta il tragitto del proiettile, che può essere: verticale, orizzontale (anteroposteriore o trasversale), sopra- o sotto-mesocolic, o pelvico, o esteso a tutti i piani della cavità addominale. D'altra parte le ferite periombelicali si accompagnano a lesioni multiple viscerali. Si può avere una penetrazione semplice, ma la ferita parietale può essere così ampia da permettere la fuoruscita parziale di omento o di visceri.

Di solito, però, la penetrazione si complica con una lesione univiscerale o multiviscerale. Organo prevalentemente colpito è l'i. c., per ordine di frequenza, il tenue e il colon. Frequentemente si associano lesioni multiple del colon e del tenue o di altri visceri addominali (fegato, vescica, milza), del mesentere, del mesocolon, dell'epiploon.

Tipica lesione intestinale da ferita da arma da fuoco è la perforazione, che si presenta come una perdita di sostanza a stampo, delle dimensioni del proiettile. Sul tenue di rado si ha una sola perforazione. In media se ne trovano da 4 a 6, a distanza variabile, sia su anse ravvicinate, sia su anse molto lontane fra loro. Il proiettile si può trovare nella cavità addominale, o anche nel lume di un'ansa intestinale. Le perforazioni hanno un'estensione che varia dalla lacerazione minuscola alla sezione completa di un'ansa. Hanno margini contusi, lacerati, con mucosa eversa. L'ansa colpita si presenta congesta e distesa. Il tratto corrispondente di mesentere si presenta, di solito, lacerato, sia nella sua compagine, sia in corrispondenza dell'inserzione dell'ansa. Non di rado, a distanza, si possono trovare altre perforazioni da imputare ad azione di scoppio. Nel cavo peritoneale si trova, in quantità più o meno notevole, una miscelanza di contenuto intestinale e di sangue. Sembra che tale versamento sia più cospicuo e immediato nelle ferite semplici, mentre nelle sezioni complete di un'ansa, per uno stato di contrattura dei monconi, almeno in un primo tempo, nulla si versa nell'addome. Nelle lesioni gravi parietali intorno alla breccia non si ha affatto contrattura: epiploon o i. fanno più o meno procidenza e nel cavo addominale si trovano, di solito, lesioni viscerali considerevoli e un'emorragia massiva.

Le ferite del colon rivestono una particolare gravità, e per la fuoruscita di contenuto ipersettico, e (dopo l'intervento) per la difficoltà di tenuta delle suture a causa della sottigliezza delle pareti, della precarietà della vascularizzazione e della mancanza di sierosa nelle zone accollate. Di conseguenza è temibile la deiscenza della sutura, causa di peritonite. Tuttavia la lesione può interessare la parte extraperitoneale e in tal caso l'infezione si può risolvere in un ascesso stercoraceo.

Sintomatologia delle lesioni traumatiche intestinali

Trattare separatamente la sintomatologia delle lesioni traumatiche chiuse e aperte dell'i. tenue e crasso e quella dei traumi addominali in genere (V. ADDOME) è certamente una distinzione artificiale. In pratica le lesioni possono frequentemente interessare l'i. e altri organi addominali sia intra- che extraperitoneali (V. POLITRAUMATIZZATO) e le conseguenze di queste lesioni sono molto variabili a seconda dell'estensione e della gravità del danno traumatico. Anche la distinzione tra sindrome di emorragia interna da rottura di visceri pieni e sindrome perforativa da rottura di visceri cavi è scolastica, per la possibilità e probabilità di traumi multiviscerali e per l'evoluzione prevalentemente emorragica di alcune lesioni traumatiche dei mesi e dell'i. (disinserzioni).

Generalmente il traumatizzato si presenta all'inizio in stato di shock più o meno conclamato, l'entità del quale non è direttamente proporzionale alla gravità anatomicopatologica delle lesioni. La constatazione di segni di contusione parietale e di dolorabilità addominale non è per il momento in grado di far prevedere l'entità delle lesioni. Un breve trattamento di rianimazione può essere seguito da due diverse evoluzioni. In alcuni casi lo shock regredisce, la pressione arteriosa risale, il viso si ricolorisce, l'addome diventa trattabile e scarsamente dolente, il paziente cessa di vomitare, l'i. riprende le sue funzioni con emissioni di gas e poi anche di feci. In altre evenienze si assiste, invece, nel giro di qualche ora, alla persistenza o anche all'aggravamento della sintomatologia. Il viso pallido, lo sguardo ansioso, il respiro frequente e l'abbondante sudorazione fredda, il polso piccolo, frequentissimo o addirittura filante, denunciano, insieme all'ulteriore caduta della pressione arteriosa, il

quadro dell'emorragia interna. Obiettivamente, in tali casi, la parete addominale è scarsamente dolorabile e di solito poco « difesa », l'addome è lievemente meteorico. La percussione, rivelando ottusità declive, denuncia l'esistenza di un versamento libero; l'esame rettale e quello vaginale suscitano dolore alla palpazione del cul di sacco di Douglas o dello sfondato vescicoretale.

In altri casi ancora, spesso dopo un intervallo abbastanza lungo, successivo al primo trattamento dello shock, insorge il quadro prevalente della perforazione intestinale: il dolore addominale persiste o si esacerba, aumenta agli atti del respiro e nelle manovre che elevano la pressione endoaddominale (tosse provocata, spremitura, etc.), compare una tipica dolorabilità di rimbalzo (segno di Blumberg), il ventre è piatto e immobile, la difesa addominale più o meno marcata fino al quadro obiettivo dell'addome a tavola di legno. Quest'ultimo è il segno rivelatore e fondamentale dell'avvenuta perforazione. Raramente è obiettivabile la diffusione gassosa intraperitoneale con la scomparsa, alla percussione, dell'aia di ottusità epatica; più spesso il pneumoperitoneo, del resto incostante, è messo in evidenza dall'esame radiografico diretto dell'addome.

Naturalmente il quadro clinico può essere misto, emorragico-perforativo, sia per coesistenza di lesioni emorragipare (mesi) e di rottura intestinale, sia per interessamento simultaneo di più visceri.

L'evoluzione di queste lesioni traumatiche non presenta sempre una sintomatologia tipica. Talvolta l'andamento è subdolo, sia per insorgenza ritardata del sanguinamento, sia per copertura della perforazione e sia per caduta tardiva di un'escara della parete intestinale. Anche le contusioni erniarie possono assumere l'aspetto clinico più vario: dalle sindromi di strozzamento al quadro della peritonite diffusa fulminante, dalle sindromi di emorragia interna di diversa gravità alle peritoniti tardive per caduta di escara o alle sequele di stenosi postraumatica a notevole distanza di tempo dal traumatismo.

Per quanto riguarda le lesioni traumatiche aperte o penetranti il quadro clinico non differisce da quello descritto nei traumi chiusi, di anemia acuta da emorragia interna e/o di peritonite da interruzione della continuità delle pareti intestinali. Ma a ciò si aggiungono i dati dell'esame obiettivo che riguardano la sede, il numero, l'ampiezza delle ferite addominali e anche di quelle situate a distanza dall'addome (torace, regioni lombari, glutee, perineale, etc.), la presenza di prolasso di visceri e/o di scolo di liquidi organici dalle ferite stesse.

Prognosi delle lesioni traumatiche intestinali

La prognosi dei traumi chiusi dell'i. è grave a meno che la diagnosi non sia precoce e di conseguenza l'intervento tempestivo.

Se l'operazione è eseguita entro le 6 h la mortalità non eccede il 5%.

Fino al 1942 la mortalità delle lesioni non penetranti dell'addome era molto elevata (15-20%). Dopo tale epoca, la miglior conoscenza e trattamento dello shock hanno ridotto la cifra.

Un fattore di grande importanza, nella prognosi delle lesioni sia aperte che chiuse, è l'intensità del trauma, denunciata dal numero dei visceri interessati da esso. La prognosi, sempre grave, è comunque più riservata nelle lesioni traumatiche del grosso i. Infatti pesano in senso sfavorevole la contaminazione fecale, l'estensione delle lesioni al retto e soprattutto il contemporaneo interessamento di più visceri.

In una casistica recente (Kirkpatrick, 1977) di *lesioni chiuse del colon* queste erano multiviscerali nel 75%. Nel 71% di traumi multiviscerali erano interessati il colon e un altro organo, nel 29% il colon e altri 2 o più organi (tenue, milza, fegato, vescica). La mortalità era in diretto rapporto con il numero degli organi interessati. Alcune associazioni hanno una particolare prognosi infausta: colon + fegato = mortalità 23%; colon + pancreas = mortalità 33%. Per maggiori ragguagli, v. POLI-TRAUMATIZZATO; SCHIACCIAMENTO; SINDROME DA.

La mortalità per traumi aperti dell'i. durante la I guerra mondiale è stata di ca. il 60%, nella II guerra mondiale del 37% (Bowers, 1956) e nella guerra di Corea intorno al 15% (Aalopel, 1954). La diminuzione è dovuta ai seguenti fattori:

- 1) migliorato e più rapido trasporto dei feriti dal campo di battaglia con elicotteri;
- 2) trasfusioni di sangue e somministrazione di antibiotici;
- 3) migliore anestesia;
- 4) sutura primaria delle piccole perforazioni;
- 5) resezioni e anastomosi dell'i. tenue;
- 6) esteriorizzazione del colon;
- 7) terapia intensiva postoperatoria.

Trattamento chirurgico delle lesioni traumatiche intestinali
Esso verrà intrapreso solo dopo rapido e appropriato trattamento dello shock preferibilmente in unità di terapia intensiva.

L'operazione di urgenza nei traumi chiusi è determinata dai seguenti fatti:

- presenza di segni di emorragia interna e/o di peritonite;
- modalità del trauma e sua violenza;
- segni radiologici e clinici di pneumoperitoneo;
- paracentesi diagnostica positiva (sangue, contenuto intestinale).

L'indicazione operatoria nei traumi aperti è tassativa in tutti i casi. In un certo numero di casi favorevoli per l'entità modesta delle lesioni limitate al tenue sarà possibile la riparazione del danno viscerale con la semplice sutura, passando però senza esitazione alla resezione seguita da anastomosi primaria ogni qual volta c'è dubbio

sulla vitalità intestinale per lesioni con esteso e grave focolaio contusivo e/o ematoma o lacerazione del mesentere, specie nelle disinserzioni e nei traumi del *colon destro* (emicolectomia destra).

Nelle lesioni traumatiche del *colon sinistro* e del trasverso, se l'arteria colica media è sacrificata, si eviterà sempre la resezione seguita da anastomosi intraperitoneale. Solo in una minoranza di casi (piccole lacerazioni limitate a parete intestinale sicuramente vitale) si sarà autorizzati alla sutura protetta da una colostomia a monte e associata ad ampio drenaggio. La colostomia sarà meglio eseguita «a canne di fucile», previa sezione completa del colon e non «ad ansa», perché solo la prima è sicuramente defunzionalizzante.

Con l'eccezione di questi casi favorevoli, nelle lesioni coliche appena un po' maggiori si preferirà l'esteriorizzazione del segmento perforato ovvero la resezione di esso e l'abboccamento alla parete, indipendentemente, del capo prossimale (colostomia terminale) e del distale (fistola mucosa).

Un metodo che è stato reintrodotta recentemente nella pratica (Beall, 1971; Okies, 1972; Kirkpatrick e Rajal, 1973) è la resezione segmentaria del colon sinistro leso con esteriorizzazione extraperitoneale dell'anastomosi. Se questa tecnica fallisce, l'esteriorizzazione è modificata facilmente in colostomia, ma se ha successo, il paziente evita le complicazioni e il rischio connessi alla successiva soppressione della colostomia, perché facilmente il colon esteriorizzato viene reintegrato nell'addome.

Bibliografia

- Aalopel A., *Ann. Surg.*, 1956, **140**, 850.
Beall A. C. et al., *Ann. Surg.*, 1971, **173**, 971.
Kirkpatrick J. R., *Surg. Clin. North Am.*, 1977, **57**, 67.
Kirkpatrick J. R., Rajal S. G., *Am. J. Surg.*, 1973, **125**, 362.
Okies J. E. et al., *Am. J. Surg.*, 1972, **124**, 807.

CESARE DE SANCTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

CORPI ESTRANEI

Etiopatogenesi

I corpi estranei dell'i. possono essere di origine esogena o endogena.

I corpi estranei esogeni possono essere di provenienza:

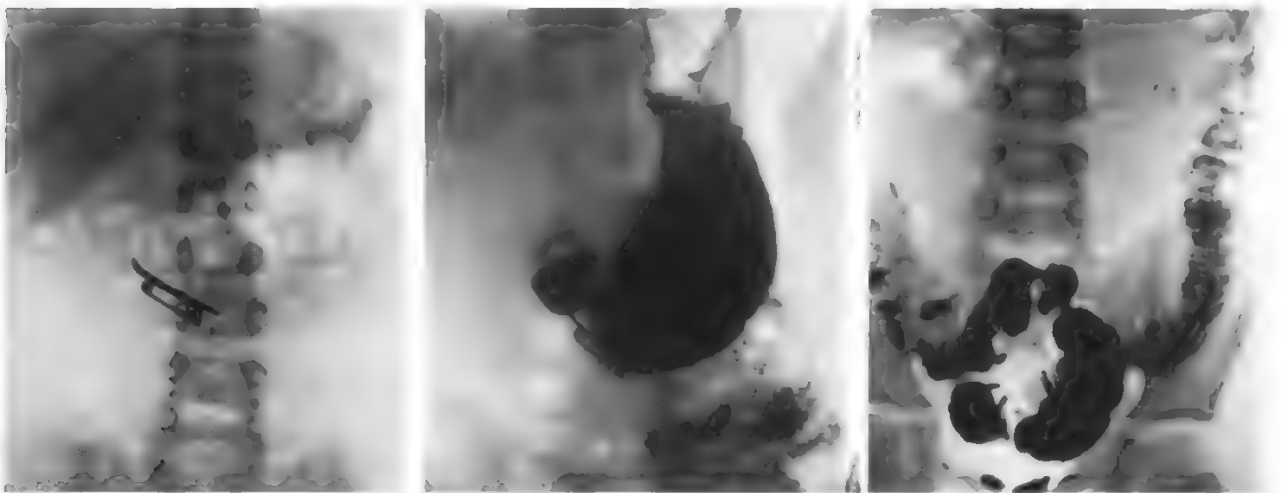


Fig. 90. Corpo estraneo nell'intestino. A sinistra: esame diretto che dimostra la presenza della spilla ingerita. Al centro: esame con contrasto: la somministrazione del pasto opaco ne dimostra la localizzazione nel duodeno. A destra: 2 giorni dopo la somministrazione del pasto opaco: ulteriore avanzamento del corpo estraneo. La residua opacizzazione dimostra che la spilla è giunta nel colon ileopelvico. (Ist. Radiol. Medico Univ., Roma).



Fig. 91. Ileo meccanico da fitobezzoario arrestatoosi a livello di un'ansa ileale. Nella fig., un'ileotomia longitudinale dimostra la presenza del fitobezzoario. (Osservazione Divisione di Chirurgia d'Urgenza, Ospedale Regionale di Perugia).

1) *oroesofagea*: sono i più frequenti e di vario tipo. Possono essere deglutiti volontariamente da alienati, carcerati, isterici (cucchiai, frammenti metallici, lamine da barba, pezzi di legno, boli di carta), o deglutiti inavvertitamente da bambini (monete, chiodi, palline di vetro, etc.), da vecchi (protesi), da sarti e tappezzieri (spilli [fig. 90]), da falegnami (chiodi, viti).

Sovente si tratta di corpi estranei «alimentari»: ossa di pollo, coniglio, selvaggina, spine di pesce, o boli di qualsiasi formazione (noccioli di ciliegie, semi di fichi d'India, etc.). In particolare accumuli di fibre di cellulosa o di altre fibre vegetali possono amalgamarsi tra loro, cementati da muco denso, e da sali inorganici, e a loro volta inglobare residui alimentari fra gli interstizi.

Questi corpi estranei (fitobezzoari [fig. 91]) si formano con una certa frequenza nei soggetti abituati a un'alimentazione prevalentemente vegetale; più frequentemente se gastro-resecati: in effetti uno stomaco parzialmente resecato può non essere in grado di digerire completamente alimenti ricchi di materiale fibroso. Anche gli eccessi alimentari e la masticazione insufficiente per edentulia possono favorire la formazione dei fitobezzoari;



Fig. 92. Ileo meccanico da calcolo biliare, migrato nel tenue come conseguenza di una fistola colecistoduodenale. Nella fig., un'ileotomia longitudinale dimostra la presenza del calcolo biliare. (Osservazione Divisione di Chirurgia d'Urgenza, Ospedale Regionale di Perugia).

2) *anorettale*: di forme e dimensioni variabili (pezzi di legno, corpi metallici, bottigliette) tendono a risalire nel colon;

3) *da ferite d'arma da fuoco*: allorché la ferita determina una soluzione di continuo della parete intestinale, proiettili, schegge, più di rado frammenti di stoffa possono passare nel lume.

I corpi estranei endogeni possono:

1) provenire da altri organi addominali: calcoli biliari (fig. 92), e assai più raramente calcoli vescicali, possono trasferirsi nel lume intestinale a seguito del formarsi di fistole interne;

2) essere *autoctoni* cioè corpi estranei formati spontaneamente: coproliti, calcoli fecali, caratteristici dell'appendice e del colon sinistro (litiasi intestinale).

In posizione intermedia possiamo considerare i corpi estranei di natura «parassitaria», allorché ascaridi (fig. 93) o ossiuri si riuniscono fra loro per dar luogo a conglomerati più o meno voluminosi.

La maggior parte dei corpi estranei di provenienza oroesofagea transita più o meno agevolmente attraverso il tubo gastroenterico, e viene emessa spontaneamente dall'ano. Possono arrestarsi se appuntiti o con superfici irregolari, se incontrano tratti stenotici o anse angolate; possono a volte incunearsi in un diverticolo o nell'appendice, o soggiornare in un segmento intestinale escluso a seguito di intervento chirurgico. Una volta arrestatosi, il corpo estraneo può non dare disturbi di canalizzazione, o viceversa indurre una stenosi intestinale o anche un'occlusione acuta qualora per le sue dimensioni chiuda completamente il lume, o se uno spasmo della muscolatura intestinale e l'edema della mucosa ne completino l'ostruzione.

Allorché un corpo estraneo si arresta in un punto, determina una flogosi locale, con ulcerazione da decubito, possibilità di emorragie più o meno importanti, e infine una perforazione attraverso la quale lo stesso corpo estraneo può abbandonare il lume intestinale.

Ma poiché tali alterazioni si svolgono per lo più lentamente, e di pari passo si formano aderenze con anse vicine, con la parete addominale, con l'omento, il corpo estraneo non fuoriesce nel peritoneo libero, ma costituisce il nucleo centrale di un voluminoso tumore infiammatorio, o di una raccolta ascessuale franca, che in seguito può aprirsi alla parete. È il caso della spina di pesce che perfora la parete intestinale e forma una peritonite circoscritta, e che poi può eliminarsi quando la raccolta si apra all'esterno. Viceversa altri corpi estranei, ad es. gli aghi, possono attraversare la parete intestinale e penetrare in peritoneo senza provocare flogosi alcuna, per il piccolo calibro della perforazione indotta, cosicché si conoscono casi di aghi migrati in altri organi o eliminati all'esterno attraverso la pelle senza reazioni infiammatorie significative.

I corpi estranei di provenienza anorettale, in ragione delle loro dimensioni, inducono facilmente ulcerazioni da decubito, perforazioni del retto, del colon e peritoniti secondarie.

I corpi estranei da arma da fuoco tendono in genere ad essere eliminati per le vie naturali; i conglomerati di ascaridi e/o di ossiuri sono a volte così voluminosi da ostruire il lume intestinale o provocare invaginazioni. I fitobezzoari per lo più vengono eliminati senza disturbo, ma a volte possono causare occlusioni.

I calcoli biliari, pervenuti nell'i., per lo più attraverso una fistola colecistoduodenale, si arrestano in genere nell'ileo terminale ove il calibro del tenue tende normalmente a ridursi (ileo biliare).

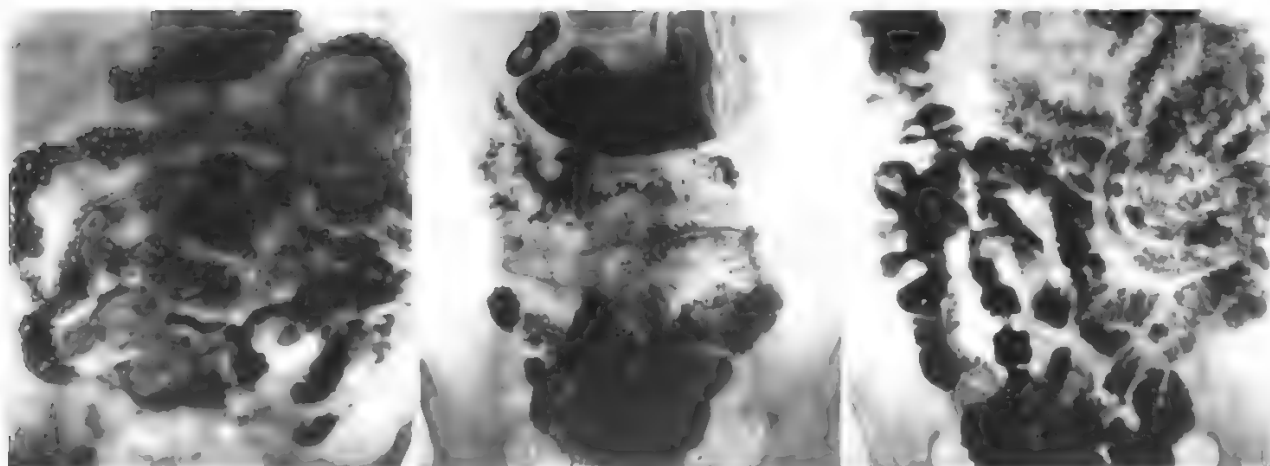


Fig. 93. Ascaridiosi dell'i. A sinistra: si osservano in ogni ansa dell'i. tenue innumerevoli gruppi di ascaridi stipati l'uno accanto all'altro e un aspetto notevolmente distonico del tenue. Al centro e a destra: si osserva in tutto l'i. la presenza di vermi, alcuni dei quali presentano, oltre all'usuale immagine di trasparenza, una lunga stria di opacità lungo il loro asse per visualizzazione del tubo digerente del parassita. (Ist. Radiol. Medica Univ., Roma).

Sintomatologia

In molti casi il corpo estraneo si elimina per le vie naturali senza alcun disturbo. Altre volte, in rapporto alle dimensioni e alla forma del corpo estraneo, i sintomi presenti sono quelli di una stenosi con episodi dolorosi a crisi, rumori di filtrazione, distensione addominale modesta, e irregolarità dell'alvo (*sindrome di Koenig*).

In altri casi ancora il quadro è subito quello di un'occlusione intestinale acuta o, forse più spesso, di crisi subocclusive che si ripetono a brevi intervalli sino all'occlusione completa e irreversibile (forma "a tappe" di Mondor, tipica dell'ileo biliare). I corpi estranei metallici e aguzzi possono esordire con i segni di una perforazione intestinale e il quadro di una peritonite per lo più circoscritta. Non sono eccezionali gli episodi emorragici in rapporto alle ulcerazioni da decubito.

Sintomi particolari presentano in genere i fecalomi: crisi anche lunghe di costipazione ostinata, alternate a brevi fasi di diarree mucose in rapporto allo stato colitico secondario; non vi è compromissione delle condizioni generali. È importante ricordare che alla palpazione dell'addome è possibile a volte riconoscere i fecalomi come tumefazioni abbastanza ben circoscritte, di consistenza pastosa o duro-ligneo. Più spesso, quelli localizzati nell'ampolla si riconoscono nel corso della esplorazione rettale.

Per la diagnosi hanno naturalmente importanza il dato anamnestico e l'esame radiologico diretto che consente, in casi di corpi estranei radiopachi, di riconoscerli, di localizzarli, e di seguirne la progressione. L'esame può inoltre evidenziare i segni dell'occlusione o subocclusione concomitante (distensione delle anse, livelli idroaerei).

Trattamento

Per quanto riguarda il trattamento, poiché è noto che i corpi estranei deglutiti tendono a fuoriuscire spontaneamente, si cercherà, in assenza di una qualsiasi sintomatologia clinica, di favorirne la progressione con l'ingestione abbondante di cibi ricchi di residui indigeribili. Ma se il corpo estraneo rimane a lungo fisso in un punto, e soprattutto se esistono fenomeni peritonitici, o se è in atto un'occlusione intestinale, si deve intervenire eseguendo l'enterotomia su parete intestinale normale e

quindi leggermente a monte dell'ostacolo, onde poter poi suturare su tessuti sani. Se la parete è già molto alterata o addirittura perforata, si dovrà praticare la resezione segmentaria.

In presenza di corpi estranei di origine parassitaria o di fitobezoari si può tentare di frammentarli senza aprire l'i., e di farli poi procedere, sotto la spinta delle dita (*milkings*), oltre la valvola ileocecale. Se il corpo estraneo è situato molto in basso nel colon, si dovrà tentare l'estrazione per la via naturale. In caso di voluminosi fecalomi dell'ampolla sono indicate la frammentazione e l'estrazione digitale del fecaloma stesso.

INFIAMMAZIONI

Generalità

L'i. è sede frequente, in tutti i suoi segmenti, di manifestazioni flogistiche. Queste possono assumere andamento acuto, subacuto o cronico a seconda dei vari fattori etiologici e, sempre in rapporto a questi, caratteristiche anatomopatologiche aspecifiche e specifiche. La loro trattazione viene rimandata alle voci: COLITI (IV, 491); DIARREA (V, 40); DISSENTERIA (V, 401); ENTERITI ED ENTEROCOLITI (V, 2180); SIGMOIDITI; COLERA (IV, 401); FEBBRE TIFOIDE (VI, 000); SHIGELLOSI.

Per le manifestazioni patologiche a carico dell'appendice, v. APPENDICE CECALE (II, 561); ADDOME (I, 518).

Per quanto riguarda la malattia di Crohn del tenue si rimanda a ENTERITE REGIONALE; per quanto riguarda la malattia di Crohn del colon, v. sotto: *colite granulomatosi*.

Per quanto riguarda l'enterite follicolare, si rimanda a ENTERITI ED ENTEROCOLITI, V, 2187.

In questa sede verranno trattate la tbc intestinale, la sifilide intestinale (ormai praticamente scomparsa), l'attinomicosi intestinale, il granuloma eosinofilo e la sarcoidosi. Per le micosi e le parassitosi intestinali si indicheranno i rinvii alle voci corrispondenti.

Tubercolosi

Negli ultimi anni la localizzazione intestinale della tbc, un tempo complicazione molto frequente della malattia polmonare, è diventata rara ed è oggi da considerare come un problema minore anche a causa dell'efficacia della terapia medica attuale.

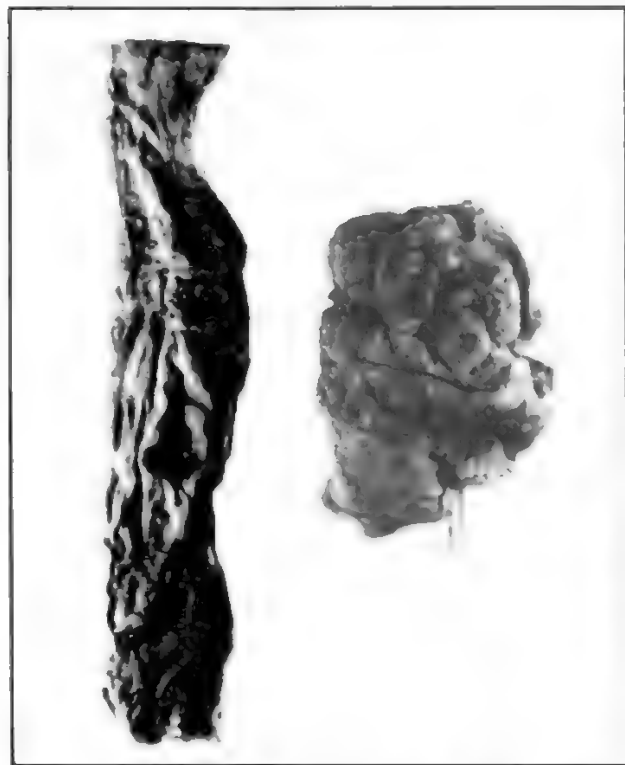


Fig. 94. Ulcere tubercolari a stampo dell'i. A sinistra: sull'ileo; a destra: sul cieco. (Dal Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma).

Si riconoscono 2 tipi di tbc intestinale: uno eccezionale, la enterocolite tubercolare *primaria*, non associata ad altre localizzazioni della malattia; l'altro più frequente, la enterocolite tubercolare *secondaria*, conseguenza dell'infezione polmonare e direttamente proporzionale nella sua incidenza alla gravità di quest'ultima. Così si è osservata nell'1% dei casi lievi di tbc polmonare, nel 4,5% dei casi di media gravità, nel 24,7% dei casi avanzati in una statistica relativamente recente (Mitchell e Bristol, 1954).

L'incidenza delle due localizzazioni in associazione nel materiale di autopsia non è ben definita, andando dal 51,1% di Ukil al 78,4% di Cullen.

Nonostante che alcuni AA. abbiano messo in evidenza una batteriemia tubercolare (Wilson, 1933) e credano piuttosto alla via ematogena, l'opinione prevalente è che l'agente etiologico sia il bacillo acidoresistente umano, che si localizza per via enterogena a seguito di ingestione di escremento infetto: la tbc intestinale è direttamente in rapporto alla tbc polmonare cavitaria Koch-positiva.

La localizzazione è determinata da vari fattori: a) stasi fecale, fisiologica, b) segmenti ad elevato assorbimento, c) abbondanza di tessuto linfoide che alcune zone dell'i. posseggono più che altre. Così la tbc intestinale è più spesso localizzata alla regione ileocecale: 87% secondo Jordan e de Bakey.

Dal punto di vista anatomopatologico si riscontrano i due tipi di lesione caratteristici della tbc in ogni sede: la tbc ulcerativa e la tbc ipertrofico-iperplastica.

La tbc ulcerativa s'inizia con l'invasione delle strutture linfatiche; ne consegue una reazione infiammatoria cronica produttiva con aree di necrosi, che tende a diffondersi secondo le vie linfatiche che circondano l'i. e ha per conseguenza la formazione di ulcerazioni circolari,

a bordi sottominati e ipertrofici. Questo processo ha anche un'estensione trasmurale dal lume alla sierosa, dove possono comparire tipici tubercoli, e può dar luogo alla perforazione del viscere. I linfonodi regionali possono essere interessati dall'infiammazione specifica (linfadenite mesenterica). La guarigione eventuale di tali ulcerazioni, provocando stenosi multiple dell'i., può compiersi con l'occlusione.

La forma di *tbc ipertrofico-iperplastica* è più rara, ma relativamente più comune nella sede ileocecale, ove si produce un notevole ispessimento delle pareti dei visceri interessati, senza ulcerazioni e/o caseosi. Il quadro è quello di una neoformazione granulomatosa spesso occlusiva, indistinguibile clinicamente dal cancro o dal morbo di Crohn.

Le lesioni anatomopatologiche della tbc umana sono il risultato della reazione immunitaria dell'ospite alla virulenza del *Mycobacterium*. Se il numero della popolazione bacillare e la virulenza sono elevati, si ha la forma ulcerativa (figg. 94 e 95); nel caso contrario si osserverà piuttosto la forma ipertrofico-iperplastica.

La tbc intestinale è proteiforme nelle sue manifestazioni e non dà luogo a una sintomatologia caratteristica. I sintomi e i segni variano nel tipo, grado e gravità e non sono in diretta relazione con l'estensione delle lesioni. I sintomi più frequenti sono: dolore addominale (60,1%), perdita di peso (59,3%), febbre (47,2%), astenia (44,8%), stitichezza (20,6%), diarrea (18,4%), emorragia (3,7%).

Si noti come la diarrea sanguinolenta, riconosciuta dagli antichi AA. come sintomo frequente, sia, invece, piuttosto inconsueta.

La diarrea ricorda quella del morbo di Crohn; raramente eccessiva, non supera le 5-6 scariche giornaliere, è spesso mucosa, raramente emorragica.

Il dolore è molto variabile: talora accessionale, colico, periumbelicale o alla fossa iliaca destra, postprandiale e/o successivo alla defecazione, può essere lieve o al contrario violento, localizzato e fisso con segni di peritonismo nelle forme «affiorate».

Anche i segni obiettivi sono variabili: ci può essere difesa nella regione ileocecale, segno di Blumberg, o

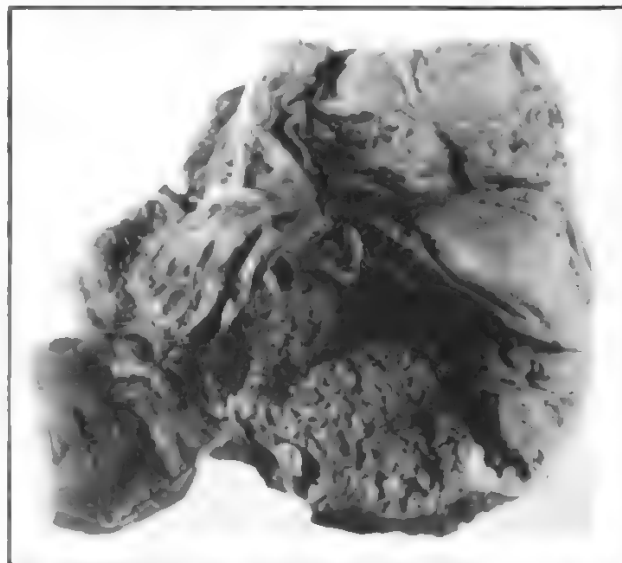


Fig. 95. Tbc ulcerativa del cieco. (Dal Museo Anat. Pat. Ist. C. Forlanini, Roma).

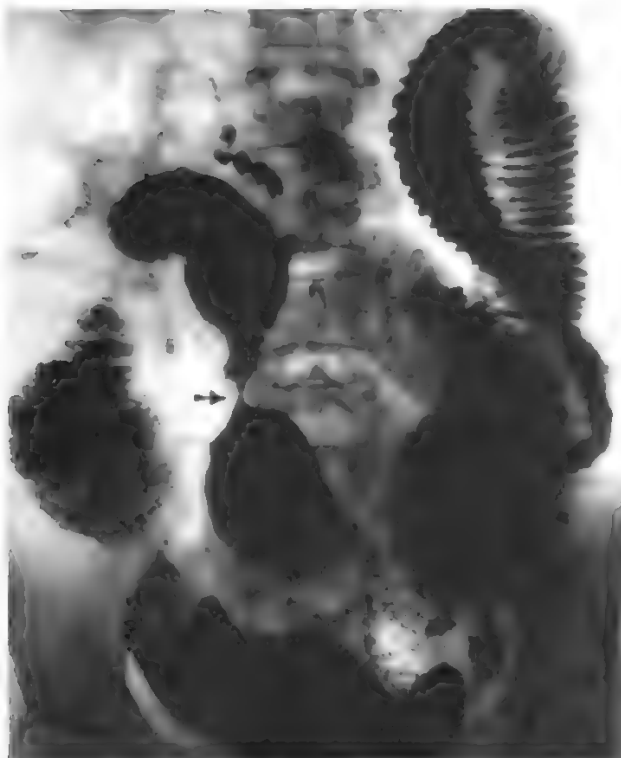


Fig. 96. Stenosi anulare di un'ansa del digiuno in corso di terapia antibiotica. Sindrome clinica di subocclusione intestinale. All'esplorazione chirurgica si trovarono numerose altre stenosi. (Osservazione Colosimo).

massa palpabile. L'esame obiettivo si arricchisce se insorgono complicazioni con segni di occlusione, di perforazione, di peritonite circoscritta o diffusa, di fistolizzazione, etc.

L'esistenza della tbc intestinale deve essere sospettata in un paziente affetto da tbc polmonare cavitaria aperta in cui insorgano modificazioni dell'alvo associate a sintomi-segni addominali e/o curva febbrile irregolare e/o

decadimento dello stato generale senza che lo stato delle lesioni polmonari sia peggiorato. Il paziente sarà così avviato all'esame radiologico, che è indispensabile alla diagnosi anche se i segni radiologici non sono per nulla patognomonicamente né invariabilmente presenti.

I principali reperti che, nella tbc dell'i., l'esame radiologico può mettere in evidenza sono i seguenti (figg. 96 e 97).

Le dilatazioni atoniche *segmentarie* del tenue, descritte da Donati e Vespignani nelle mesenteriti, si osservano pure frequentemente nella tbc intestinale, legate come sono ad alterazioni funzionali per infiltrazione dei mesi e iperplasia delle linfoghiandole mesenteriche.

Altre volte, si può osservare la triade sintomatica radiologica della stenosi intestinale: 1) *dilatazione diffusa dei segmenti soprastenotici*, 2) *rallentamento del transito nel tenue* e 3) *presenza di gas nel tenue*.

Importante ancora, nella tbc ileocecale, è il segno del *salto del cieco* descritto da Stierlin (fig. 97), caratterizzato dalla buona visualizzazione, con il pasto baritato, dell'ascendente e dell'ileo terminale che è dilatato, e dalla mancata opacizzazione del cieco: ciò è dovuto allo stato di contrazione del cieco che impedisce al pasto opaco di soffermarsi in esso, oppure al fatto che il cieco è trasformato in un canale rigido in cui il bario passa rapidamente. Il sintomo di Stierlin non è però sempre presente e, d'altra parte, può anche trovarsi in processi morbosissimi del cieco non di natura tubercolare.

Un altro sintomo radiologico della tbc cecale ipertrofico-iperplastica è l'accorciamento del tratto cieco-ascendente che, associato al difetto di distensione e di riempimento e/o all'alterazione dei contorni, attesta la rigidità e l'infiltrazione, nonché la sclerosi retraente delle pareti.

Con il clisma opaco si potrà, infine, mettere in evidenza un'insufficienza dello sfintere ileocecale.

Altre ricerche, come quella del bacillo di Koch, di sangue e pus nelle feci, e altri esami di laboratorio, non sono di alcun aiuto.

La diagnosi differenziale della tbc intestinale deve essere posta per le localizzazioni ileali con l'ileite terminale, coi linfomi, con la blastomicosi, con la coccidioidomicosi, per le localizzazioni ileocecali con l'ileocolite di Crohn, con il cancro, l'ameboma, il granuloma appendicolare e/o cecale aspecifico, con i linfomi, con la sarcoidosi; per la localizzazione colica, con le dette malattie e la schistosomiasi, l'endometriosi, la diverticolosi.

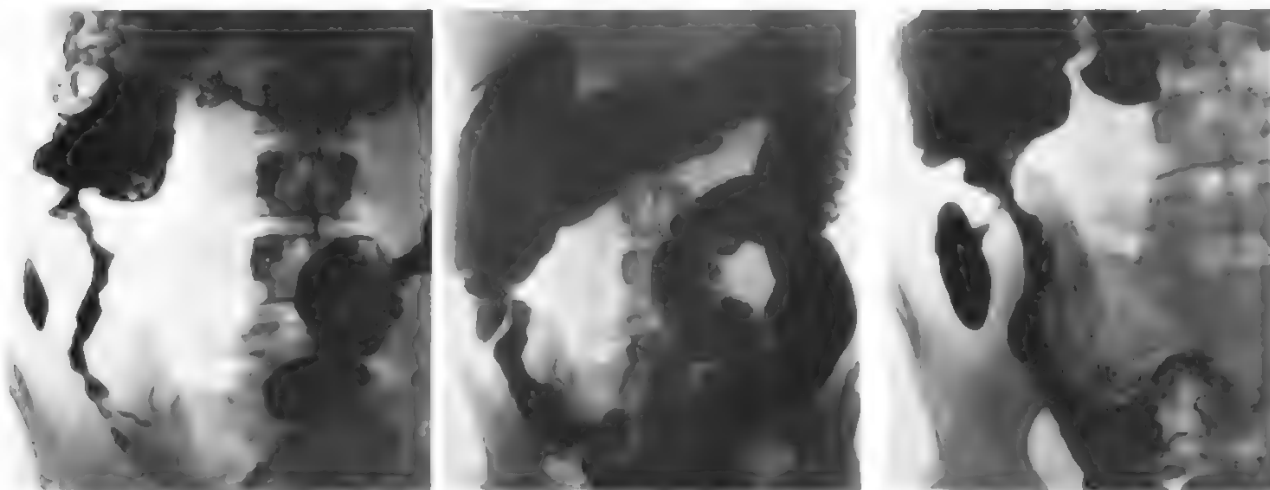


Fig. 97. Tbc ileocecale. A sinistra: dopo pasto opaco è evidente un tipico salto di Stierlin; sono evidenti, inoltre, l'accorciamento del colon destro, la rigidità e l'irregolarità dell'ultima ansa dell'ileo. Al centro: dopo clisma opaco, si confermano la mancata dispiegabilità del cieco e l'irregolarità dell'ultima ansa dell'ileo incontinente. A destra: dopo sifonaggio del clisma opaco, si confermano il difetto di riempimento del cieco e l'interessamento dell'ultima ansa dell'ileo. (Ist. Radiol. Medica Univ., Roma).

Poiché nella grande maggioranza dei casi la tbc intestinale è del tipo secondario, non bisogna trascurare la sorgente infettiva che è nel polmone.

Nella tbc intestinale risultati terapeutici sono stati ottenuti con l'uso di vari farmaci o gruppi di farmaci a patto che:

- 1) le colture siano sensibili *in vitro* a ciascuno dei farmaci;
- 2) siano raggiunti tassi elevati di ciascuno dei farmaci;
- 3) siano impiegati più farmaci in associazione: di solito 3 di cui 2 *per os* e 1 parenterale.

Al momento attuale sono disponibili 11 farmaci di cui 4 parenterali. L'isoniazide è da tempo il farmaco tipo nella terapia antitubercolare. L'associazione terapeutica più spesso usata in passato era: streptomina o diidro-streptomina + ac. *p*-amino-salicilico, ma per l'azione irritante che il PAS possiede sul tubo digerente (nausea, vomito, dolori crampiformi, diarrea), molti AA. lo hanno sostituito con altre associazioni: ad es., etambutolo + isoniazide o rifampicina. La terapia medicamentosa della tbc intestinale deve essere a lungo termine.

Il trattamento dietetico è indispensabile completamente nei casi con steatorrea - malassorbimento secondario, perdita di calcio-ioni.

In corso di terapia medica, proprio per l'efficacia di questa, possono insorgere alcune complicanze legate al processo di guarigione: ad es., l'occlusione intestinale da stenosi cicatriziale delle ulcere anulari, o da retrazione mesenterica.

La terapia chirurgica è indicata:

- 1) nella perforazione libera con peritonite diffusa;
- 2) nella perforazione coperta, con ascessi e/o fistole;
- 3) nell'occlusione intestinale;
- 4) nella tbc localizzata di tipo ipertrofico-iperplastico con stenosi;
- 5) nell'incertezza diagnostica.

Nella relativamente frequente tbc ileocecale il trattamento di scelta è l'emicolectomia destra.

Sifilide

La sifilide dell'i. è un'affezione rarissima.

La forma congenita colpisce prevalentemente l'ileo sotto specie di placche multiple, ad evoluzione ulcerogena e per lo più costituisce un reperto d'autopsia in feti o neonati chiaramente luetici.

La sifilide acquisita (terziaria, eccezionalmente secondaria) si localizza, all'opposto di quanto accade nella tbc, nelle parti superiori del tenue sotto forma di tumefazioni nodulari, bernoccolute, che possono trasformarsi in ulcere lisce, pianeggianti, con tendenza a cicatrizzare e a produrre delle stenosi.

Oltre alla stenosi, altra complicazione della sifilide dell'i. è la perforazione, spesso multipla.

La *sintomatologia* della sifilide dell'i. è quella di una colite o di un tumore del tenue o del colon e, nel caso sia intervenuta una delle due suddette complicazioni, è quella di una subocclusione o di una perforazione intestinale.

La *diagnosi* di natura è oltremodo difficile e può essere sospettata solo per la presenza di altre manifestazioni viscerali o cutanee sicuramente luetiche, per i dati anamnestici, per la positività delle reazioni sierologiche.

La *terapia* consiste nella terapia antiluetica, integrata da quella chirurgica consistente, nel caso di una stenosi, nella resezione segmentaria del tratto d'i. malato e, nel caso di una perforazione, nella sutura e nell'affondamento di essa.

Per quanto riguarda la localizzazione rettale, v. RETTO E ANO; v. anche: SIFILIDE.

Actinomicosi

L'actinomicosi (v.) viene ancora da qualcuno tradizionalmente descritta nel capitolo delle micosi intestinali. In realtà oggi essa è considerata una malattia dovuta a batteri (genere *Actinomyces*) che presentano caratteri intermedi rispetto ai funghi, e in particolar modo *A. israelii*, saprofita comune del cavo orale. Questo può virulentarsi in concomitanza d'infezione o trauma in condizioni di anaerobiosi (tessuti devitalizzati), cui possono conseguire localizzazioni addominali varie tra le quali la più frequente è quella ileocecale e più rara quella sigmoidea.

La malattia si manifesta spesso dopo un attacco di appendicite acuta e si può presumere che il germe penetri nei tessuti connettivi peri-ileocecali sia attraverso la perforazione e sia attraverso ulcerazioni della mucosa intestinale a tale livello.

Se l'appendice è stata asportata si può assistere all'instaurarsi di una fistola mucopurulenta cutanea e contemporaneamente al progressivo sviluppo di una massa dura nella regione iliaca destra. La diagnosi differenziale, specialmente con l'ileocolite granulomata, è molto ardua anche perché l'osservazione dei tipici granuli giallosolfo nel pus della fistola è rara, il riconoscimento della colonia actinomicotica coi tipici filamenti micotici gram-positivi è difficile, l'isolamento del microrganismo per coltura è possibile solo in mezzo anaerobio.

Terapia. - La penicillina e le tetracicline sono così efficaci che l'actinomicosi sta scomparendo per l'uso profilattico di questi farmaci dopo le estrazioni dentarie e in altre condizioni che possono portare alla superinfezione actinomicotica (appendicite acuta). La chirurgia non ha alcun posto nel trattamento della malattia se non quello complementare di drenaggio, per mezzo dell'incisione di raccolte suppurative.

Micosi

Per quanto riguarda le micosi propriamente dette dell'i., si rinvia alle corrispondenti voci: CANDIDOSI (III, 631); CRIPTOCOCCOSI; GILCHRIST, MALATTIA DI; ISTOPLASMOSI; PARACOCCIDIOIDOMICOSI; SPOROTRICOSI.

Granuloma eosinofilo

Esistono due tipi di infiltrazione eosinofila dell'apparato digerente, una forma *nodulare diffusa* e un'altra a *tipo polipo infiammatorio*, localizzata per altro prevalentemente nello stomaco. Nessuna di queste due forme ha rapporti col più noto granuloma eosinofilo delle ossa (v. ISTIOCI-TOSI x) e per questo motivo la moderna trattatistica tende ad abbandonare questa dizione preferendo per la forma nodulare diffusa il termine *gastroenterite eosinofila* e per la forma a tipo polipo infiammatorio il termine *emangiopericitoma* (Spiro, 1977).

La *gastroenterite eosinofila* è una condizione morbosa ad etiologia ignota attribuita 1) ad una risposta gastro-intestinale ad allergeni di diversa natura; 2) ad un ignoto agente infettivo in quanto la condizione è di breve durata, ad autorisoluzione e spesso non recidivante e 3) ad una collagenopatia del gruppo periarterite nodosa.

Dal punto di vista anatomopatologico la condizione è caratterizzata da infiltrazione della parete intestinale da parte di un essudato costituito in larga misura da eosinofili (fig. 98), che macroscopicamente comporta ispessimento della parete, talora ulcere e formazioni nodulari, in assenza di vasculite.

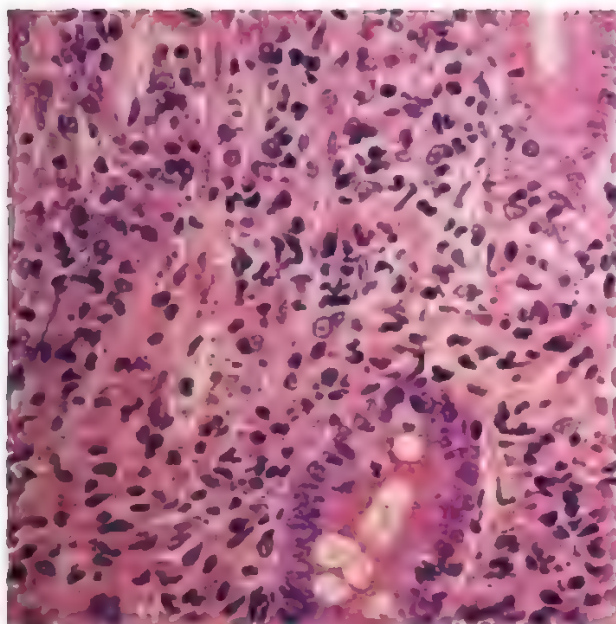


Fig. 98. Biopsia duodenale per via transendoscopica in un paziente con enterite eosinofila. Nella zona ghiandolare è presente un discreto infiltrato linfocitario ed eosinofilo. (Osservazione Larizza).

Le manifestazioni cliniche dipendono dalla sede di maggior impegno intestinale e specialmente dallo strato della parete principalmente colpito. In caso di impegno predominante della mucosa, il quadro è dominato da anemia sideropenica con positività della ricerca del sangue occulto nelle feci, da disturbi dell'alvo, in particolare diarrea, fino ad una sindrome da malassorbimento associata a proteinodispersione.

Se l'impegno è prevalentemente muscolare la rigidità e l'ispessimento della parete provocano turbe della canalizzazione fino all'ostruzione.

In caso di localizzazione prevalentemente sottosierosa si può avere ascite con spiccata eosinofilia del liquido. La diagnosi va sospettata in caso di ipereosinofilia marcata fino all'80% in associazione ai disturbi segnalati. L'esame radiologico mostra un aspetto nodulare e irregolare della mucosa simile a quello riscontrabile nella più comune enterite regionale.

La minuziosa ricerca di allergeni alimentari non dà in genere alcun risultato.

La condizione tende ad esaurirsi spontaneamente anche nei casi associati ad ostruzione e risponde in genere ai corticosteroidi.

L'*emangiopericitoma* è invece una lesione circoscritta di tipo polipoide o infiltrante di origine infiammatoria, caratterizzata anatomopatologicamente da raccolte isolate di tessuto connettivo e fibroso, circondata da un infiltrato infiammatorio dominato da eosinofili. L'infiltrato è confinato in gran parte alla sottomucosa e alla *muscularis*, e solo raramente si associa ad ipereosinofilia periferica.

La forma è comunemente localizzata all'antro gastrico ove può provocare ostruzione, e occasionalmente si localizza all'i. tenue e al crasso, ove provoca disturbi indistinguibili da quelli di polipi di altra natura. La diagnosi è solo istologica e l'unica terapia, quando necessaria, è quella chirurgica.

V. anche: POLIPO E POLIPOS.

Sarcoidosi

La localizzazione della sarcoidosi nell'apparato digerente è una evenienza piuttosto rara, riscontrata da Branson e Parker con un'incidenza del 6% della loro casistica di questa malattia. Detto valore scende ulteriormente se si escludono le localizzazioni gastriche isolate, che sono più frequenti di quelle intestinali propriamente dette. Il quadro clinico non è specifico ed è caratterizzato dai segni di una stenosi intestinale che simula il più delle volte un carcinoma o una malattia di Crohn. La differenziazione nei confronti di quest'ultima condizione si fonda principalmente sul restante quadro clinico e sulla positività della reazione di Kveim, poiché dal punto di vista strettamente morfologico la differenziazione del granuloma sarcoidotico da quello dell'enterite regionale non è possibile. Per questo motivo Hadfield aveva ipotizzato che la malattia di Crohn potesse essere una manifestazione della sarcoidosi. Questa ipotesi attualmente non è più sostenuta poiché l'importanza del granuloma nell'enterite regionale è minimizzata in quanto, nella maggior parte dei casi, non costituisce un elemento istologico prominente (V. ENTERITE REGIONALE) mentre granulomi simili si possono osservare come risposta aspecifica a molti agenti nocivi. Inoltre un sarcoide sistemico non è stato mai dimostrato in corso di enterite regionale e nemmeno l'associazione delle due condizioni. Infine la normalità delle reazioni di ipersensibilità ritardata nella malattia di Crohn (purché non si associi linfocitopenia), in contrasto con l'anergia così caratteristica della sarcoidosi costituisce un ulteriore dato in favore dell'assenza di rapporti esistenti tra le due condizioni. Vogliamo infine ricordare che lesioni sarcoidosimili sono state riscontrate, sia pure raramente, adiacenti a cancri e ad adenomi villosi intestinali (Spiro).

V. SARCOIDOSI.

PARASSITOSI

Si intendono con tale termine tutte le affezioni provocate e sostenute dalla presenza nel lume intestinale, o dall'innestamento nella parete dell'i., di zooparassiti. Di questi sono molte le specie che possono rivestire interesse patogeno per l'uomo e molte sono anche quelle che, in determinate condizioni, possono non essere responsabili di alcuna sindrome morbosa. A questo proposito è altresì importante affermare che, anche di fronte all'accertata presenza di zooparassiti intestinali patogeni, non sempre tutta la sintomatologia clinica in atto è attribuibile alla presenza del parassita nell'ospite. È ormai accertato da tempo che numerosi parassiti possono permanere a lungo nell'i. umano prima che si verifichi l'insorgenza di una sintomatologia clinica apprezzabile.

La generalizzazione degli esami parassitologici delle feci e l'opportunità di accertare la causa di molte sindromi addominali vaghe e proteiformi hanno portato alla constatazione di una frequenza molto superiore a quanto si riteneva nei riguardi di tali parassitosi. Anche la maggiore rapidità dei mezzi di comunicazione con paesi tropicali e subtropicali ha contribuito e contribuisce alla notevole diffusione di molte fra queste affezioni.

La loro molteplicità e la loro variabile sintomatologia impongono una trattazione autonoma per ciascuna di esse e pertanto si rimanda alle seguenti voci: AMEBIASI (I, 1416); ASCARIDIOSI (II, 1309); ANCHILOSTOMIASI (I, 1788); BALANTIDIOSI (II, 1837); BOTRIOCEFALOSI (III, 97); GIARDIASI (VII, 000); OSSIDIOSI; SCHISTOSOMIASI; TRICHINOSI; TRICOCEFALOSI; TENIASI; MIASI, *miasi intestinale*; TRICOMONIASI.

COLITE GRANULOMATOSA

Premessa

L'etiopatogenesi generale del morbo di Crohn e il quadro clinico dell'ileite terminale sono stati trattati sotto la voce ENTERITE REGIONALE (V, 2168). In questa sede verrà quindi trattata soltanto la colite granulomatosa, con il qual termine s'intende la localizzazione della malattia di Crohn all'i. crasso.

Solo nel 10-20% dei casi quest'ultimo è il solo interessato dalle lesioni, anzi gli AA. più recenti mettono in dubbio che esista una colite granulomatosa pura, tanto è frequente il contemporaneo interessamento del tenue e questo accade soprattutto quando il colon è colpito dalla malattia in maniera diffusa e in continuità (ileocolite granulomatosa), meno spesso quando le lesioni sono circoscritte a uno o più segmenti del colon in maniera alternante. La colite granulomatosa tende a colpire soggetti più anziani che non l'enterite regionale.

Quadro clinico

La sintomatologia generale soggettiva e obiettiva, costituita da diarrea, dolore addominale crampiforme, formazione d'ascessi e di fistole, manifestazioni generali ed extra-intestinali, come pure alcune complicazioni, è simile nelle due sedi.

Le complicazioni anorettali si osservano in più del 75% dei morbi di Crohn del colon sinistro e possono precedere di anni l'insorgenza della colite (fig. 100).

Particolare interesse ha in questo capitolo la diagnosi (radiologica e endoscopica) della colite granulomatosa, la differenziazione di essa dalla colite ulcerosa e dalla malattia diverticolare (tab. VII) e le indicazioni e i risultati della terapia chirurgica.

Le alterazioni radiologiche elementari sono analoghe a quelle dell'enterite regionale (v.) e cioè:

- a) piccole seghettature del contorno con ispessimento dei margini delle *haustra*;
- b) distribuzione alternante (*skip lesions*);
- c) aspetto irregolare con immagini ad acciottolato del rilievo mucoso (fig. 99);
- d) rigidità e pseudodiverticoli;
- e) immagini a bottone di camicia di ascessi intramurali o lungo tramite opaco intraparietale parallelo al lume (segno di Marshak, Janowitz e Present, 1970);
- f) stenosi irregolari;
- g) fistole.

Nella forma più comune, l'ileocolite granulomatosa, l'ileo è interessato solo nel segmento terminale o talora anche più in alto in maniera diffusa o alternante. Le alterazioni ileali sono in continuità di quelle coliche. La forma deve essere differenziata dall'ileite da reflusso (*backwash ileitis*) che si osserva nella colite ulcerosa quando questa interessi la valvola ileocecale, non solo sulla base dei segni radiografici della malattia di Crohn ma anche per l'assenza nella colite ulcerosa di qualsiasi fatto stenotico.

La diagnosi differenziale con la colite ulcerosa (v.) è basata soprattutto sui reperti anatomopatologici; la malattia di



Fig. 99. Paziente con ricorrenti episodi di subocclusione intestinale per malattia di Crohn dell'ileo (a sinistra) e del sigma (a destra). È presente un aspetto ad acciottolato della mucosa, con ispessimento della parete e liposclerosi. (Osservazione Divisione Chirurgica d'Urgenza, Ospedale Regionale di Perugia).

TAB. VII. DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA COLITE GRANULOMATOSA, COLITE ULCEROSA E MALATTIA DIVERTICOLARE

	Colite granulomatosa	Colite ulcerosa	Malattia diverticolare
Inizio	a ogni età	a ogni età	oltre i 40 anni
Dolore	frequente	raro	localizzato
Diarrea	frequente	frequente	presente, associata a stipsi
Sanguinamento	variabile	usuale	episodico
Massa palpabile	frequente	assente	talora presente
Lesioni anali	frequenti	non comuni	assenti
Fistole	talora presenti	assenti	assenti
Ippocratismo digitale	frequente	assente	talora presente
Radiologia:			
sede	ogni tratto dell'intestino	crasso	colon
sede preferenziale	ileotermiale	retto	sigma
distribuzione	discontinua	continua	localizzata
stenosi	talora presente	rara	talora presente
megacolon tossico	eccezionale	caratteristico	assente
Carcinoma	occasionale	frequente	raro
Biopsia	granulomi frequenti, fibrosi della sottomucosa	granulomi rari, lesioni della mucosa e sottomucosa	reperto normale



Fig. 100. Fistole perianali in un paziente affetto da colite granulomatosa. (Osservazione Divisione Chirurgia d'Urgenza, Ospedale Regionale di Perugia).

Crohn può colpire ogni tratto dell'i., le alterazioni sono discontinue, tutte le tonache sono interessate con ispessimento della parete e/o stenosi, con tendenza all'aderenza, agli ascessi circoscritti, alle fistole (fig. 100).

La colite ulcerosa colpisce solo il crasso, interessa il retto in continuità con le lesioni coliche, provoca raramente stenosi e interessamento degli organi e tessuti vicini.

Conseguenze cliniche di questi dati anatomopatologici sono: la rarità dei sintomi rettali (tenesmo, urgenza della defecazione, muco-sangue) nella colite granulomatosa, mentre sono presenti i sintomi della così frequente compromissione del tenue (steatorrea, malassorbimento, dolore da ostruzione, diarrea liquida raramente emorragica), i segni di fistolizzazione interna o enterocutanea e quelli della patologia anale concomitante. Invece nella colite ulcerosa prevalgono i sintomi di compromissione del retto, i dolori addominali sono poco accentuati, le stenosi e le fistole sono eccezionali.

Le manifestazioni sistemiche (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artrite, episclerite) si osservano con uguale incidenza nelle due malattie, mentre l'ippocratismo digitale prevale nettamente nel Crohn.

La rettoscopia mostra un retto normale nella metà dei pazienti affetti da colite granulomatosa e negli altri casi raramente alterazioni tipiche (accorciamento e/o ulcere longitudinali a crepaccio), più spesso ulcere aftose, mentre nella colite ulcerosa l'aspetto della mucosa iperemica, fragile, edematosa, sanguinante e la presenza di abbondante muco e sangue nel lume sono fortemente sospetti. La biopsia può confermare la diagnosi nella colite granulomatosa mostrando la presenza di granulomi, l'infiltrazione focale linfocitaria, la prevalenza delle lesioni sottomucose su quelle della mucosa che conserva il rivestimento epiteliale e la popolazione cellulare mucipara (cosiddetta flogosi «sproporzionata»).

I dati principali della diagnosi differenziale della colite granulomatosa con la colite ulcerosa e con la malattia diverticolare sono sunteggiati nella tab. VII.

Trattamento

Nella malattia di Crohn la recidiva fa parte della storia naturale della malattia, la sua frequenza media è il 32%, ma tale frequenza cresce al 50% se il follow-up è prolungato fino a 10 anni e l'aumento è quasi obbligatorio se l'osservazione è prolungata oltre. In linea generale si può dire che, mentre la colite ulcerosa è una malattia che dà buona risposta alla terapia medica nell'85%, con remissioni prolungate - ad un certo punto della sua evoluzione spesso rende necessaria l'exeresi chirurgica (proctocolectomia), la colite granulomatosa, la cui risposta al trattamento medico è difficile da valutare, ma raramente è mantenuta a lungo termine, deve rimanere,

data l'elevata frequenza delle recidive postoperatorie, malattia di competenza medica (Torsoli).

Le indicazioni chirurgiche sono date dalle complicazioni, siano esse acute (perforazione, emorragia, occlusione intestinale, ascessi), siano esse croniche (stenosi, fistole, patologia anorettale, malattia cronica debilitante con anemia-ipoalbuminemia e intrattabile medicalmente).

La chirurgia in queste indicazioni deve essere di exeresi estesa. La miglior profilassi della recidiva postoperatoria è l'abolizione delle operazioni derivate esterne, l'astensione dalla resezione in periodo evolutivo e l'impiego appunto delle exeresi maggiori per evitare la pseudo-recidiva da escissione incompleta delle lesioni (biopsie intraoperatorie). L'operazione preferita nella colite granulomatosa è la colectomia totale con ileorettostomia, ma la proctocolectomia con ileostomia terminale è necessaria in alcuni casi. Gli interventi di derivazione interna o *by-pass* sono indicati soltanto come misura temporanea se l'aderenza alle strutture vicine e/o ascessi voluminosi rendono rischiosa l'exeresi.

La mortalità postoperatoria nel trattamento della malattia di Crohn è in generale piuttosto elevata anche in mani esercitate e specialmente se l'età è maggiore della cinquantina: l'8,2% sopra tale età e il 2,6% sotto i 50 anni nella casistica di Goligher e deDombal, 1971. Le cause di morte sono principalmente: la deiscenza anastomotica, la peritonite, la sepsi da gramnegativi, e piuttosto frequenti e gravi complicanze sono osservate nell'immediato decorso postoperatorio: squilibrio idroelettrolitico, ileo dinamico prolungato, infezione respiratoria, deiscenza della ferita laparotomica.

L'alta incidenza delle recidive dopo resezione nella malattia di Crohn è nota, ma essa sarebbe, secondo alcuni, minore dopo colectomia totale per colite granulomatosa isolata del crasso (Williams, Baker, deDombal). Anche dopo proctocolectomia totale e ileostomia definitiva si osservano recidive nel tenue con una incidenza del 20% ca. (Hawke e Turnbull, 1966; Williams, 1975). Si deve tuttavia registrare un notevole disaccordo sulla incidenza della recidiva dopo la chirurgia d'exeresi nella colite granulomatosa che probabilmente riflette i diversi criteri nella valutazione della recidiva stessa (della sintomatologia, dei segni radiografici, delle lesioni osservate al reintervento?).

Nonostante queste limitazioni (elevata mortalità - morbilità precoce e recidiva) il trattamento chirurgico della colite granulomatosa, come del resto quello del morbo di Crohn in generale, anche se non è curativo, assicura ad un 75% degli operati una relativa buona salute, specialmente se la terapia chirurgica è seguita dalla terapia medica immunosoppressiva (azatioprina) di mantenimento e di profilassi della recidiva (Brooke).

Bibliografia

- deDombal F. T., Goligher J. C., Burton I. L., *Br. J. Surg.*, 1971, 58, 805.
Hawke W. A., Turnbull R. B. J., *Gastroenterology*, 1966, 51, 802.
Williams J. A., *Clin. Gastroenterol.*, 1972, 1, 469.

CESARE DE SANTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

MALATTIE DEI VASI INTESTINALI

Le affezioni che possono colpire i vasi sanguigni destinati all'i. sono le stesse che possono interessare l'apparato vascolare di altri distretti. Le più frequentemente osservabili sono quelle concernenti processi embolici e trombotici che portano all'istituirsi dell'infarto intestinale. È da ricordare, però, che anche processi degenera-

tivi arteriosi (arteriosclerosi) e processi flogistici della parete vasale (arteriti) determinano il restringimento del lume arterioso e, conseguentemente, una situazione di facile ischemia relativa a carico dei visceri intestinali.

Per la trattazione dell'argomento si rimanda alle voci SPLANCNICI VASI; ADDOME (I, 510); v. anche: ANGINA ABDOMINIS (I, 2243); v. anche sotto: *colite ischemica* (col. 2299).

I processi tromboflebitici e flebotrombotici che vengono a colpire il letto venoso mesenterico si rendono invece responsabili di alterazioni dell'emodinamica portale, per cui vengono rimandati alla trattazione della voce PILEFLEBITE E PILETROMBOSI; v. anche: IPERTENSIONE PORTALE.

COLITE ISCHEMICA

S'intende sotto questo nome un insieme di lesioni consequenziali all'ischemia di molto diversa entità. È infatti usuale distinguere (Marston, 1964-66) tre forme anatomo-cliniche: a) colite ischemica fulminante necrotizzante; b) colite ischemica grave; c) colite ischemica transitoria o reversibile. La causa dell'ischemia è talora evidente, rappresentata da un'occlusione trombotica o embolica dell'arteria mesenterica inferiore e dei suoi rami (associata o no a lesioni arteriosclerotiche dell'arteria mesenterica superiore) e la conseguenza è la cosiddetta *colite ischemica fulminante necrotizzante* che, procedendo dalla mucosa, progredisce fino alla gangrena dell'i. e alla perforazione fatale.

Questo tipo di colite ischemica gravissima non si distingue dall'infarto intestinale del crasso, talora osservato come complicazione postoperatoria dopo resezione di aneurisma dell'aorta addominale (Ochsner *et al.*, 1960; Bernatz, 1960; Bernstein, 1963) Per questa forma v. SPLANCNICI VASI.

Altre volte l'ischemia nel territorio dell'arteria mesenterica inferiore, sia spontanea che provocata dall'interruzione di questa arteria all'origine in corso di operazioni sull'aorta, ha conseguenze meno drammatiche.

Per *colite ischemica grave* (*severe ischemic colitis*) si intende una necrosi esclusivamente mucosa diffusa o segmentaria del colon, cui segue flogosi da organismi aerobi (gramnegativi) e anaerobi, che s'appalesa col quadro clinico di colite ulcerosa di varia gravità e durata e cui può seguire la stenosi.

Altre volte si ha un ancor minore deficit vascolare per cui l'ischemia è reversibile (*colite ischemica transitoria*), può terminare con la restituzione *ad integrum* o con una *stenosi*. Tale forma è quasi sempre spontanea.

Più recentemente, tuttavia, a questa classificazione in tre tipi si tende a sostituire la divisione in: 1) colite ischemica gangrenosa e 2) non gangrenosa (deDombal *et al.*, 1969; Brown, 1972), poiché la imprevedibilità degli esiti dell'episodio ischemico restringe l'applicabilità della classificazione in tre tipi: ad es. la distinzione fra colite ischemica grave e colite ischemica transitoria non può essere che molto tardiva (parecchie settimane dopo l'inizio della malattia acuta).

Dal punto di vista anatomopatologico, nella forma gangrenosa possono osservarsi tutti i gradi di necrosi del colon, dalla totale a quella circoscritta a lunghi segmenti di mucosa; nella colite ischemica non gangrenosa prevalgono l'edema della mucosa, che è di colore fosco con ulcerazioni multiple nel bordo antimesocolicco, l'aumento di spessore dello strato sottomucoso, l'ispessimento rigido di tutta la parete con stenosi segmentaria di varia entità. Quest'ultimo si localizza preferibilmente là dove la vascolarizzazione è più precaria: sigma e flessura splenica; più precisamente al tratto di colon corri-

spondente all'arco di Riolo (cosiddetta area di Griffith). Una caratteristica istologica della colite ischemica non gangrenosa è l'infiltrazione di macrofagi carichi di emosiderina colorata col blu di Prussia (Saegesser), che permette di distinguere questa lesione dalle alterazioni della colite di Crohn. Tutte queste lesioni da ischemia sono state riprodotte sperimentalmente (Boles, 1963; Marston, 1964-66).

Le principali caratteristiche cliniche della colite ischemica non gangrenosa sono: 1) esordio acuto; 2) dolori addominali molto forti; 3) diarrea preceduta da tenesmo; 4) rettorragia; 5) modesti sintomi generali; 6) paucità di segni obiettivi. Occasionalmente la sintomatologia è di tipo cronico e molto poco dolorosa.

Anche se nel quadro *radiologico* sono stati descritti un aspetto festonato dei contorni « a impressione di pollice » (*thumb printing*), irregolarità a denti di sega, stenosi tubulari segmentarie con estremità imbutiformi (Thomas, 1968), raccorciamento e sacculazioni, tali segni non sono specifici della malattia. La diagnosi della colite ischemica è ardua: la diagnosi differenziale si pone con la poliposi, la pneumatosi cistoide (che possono provocare il *thumb printing*), con la colite ulcerosa, con la malattia di Crohn, con la tbc e il cancro, che possono provocare stenosi analoghe; l'arteriografia non è molto utile poiché la colite ischemica non gangrenosa è una lesione dei vasi arteriosi minori: infatti è talora concomitante con la periarterite nodosa, o la tromboangioite obliterante o le malattie del collagene. Nella colite ischemica non gangrenosa, trattandosi di pazienti anziani e/o arteriopatici e di una lesione in effetti benigna con possibilità di regressione o perlomeno di stabilizzazione asintomatica di una stenosi relativa, le indicazioni operatorie sono limitate all'occlusione intestinale vera e propria e ai casi in cui esista dubbio sulla vitalità del colon. Nella forma gangrenosa solo l'exeresi può salvare, con alta mortalità-morbilità, la vita al paziente. Poiché i recettori α -adrenergici possono avere importanza nella patogenesi (arteriolare) della colite ischemica non gangrenosa e la fenossibenzamina (agente bloccante α -adrenergico) previene sperimentalmente la necrosi intestinale nell'ischemia non occlusiva (Williams *et al.*, 1968), questo farmaco e gli antibiotici possono avere un posto ancora non definito nella terapia medica della colite ischemica.

Bibliografia

- Boley S. J. *et al.*, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1963, 116, 53.
Brown A., *Br. J. Surg.*, 1972, 59, 463.
Marston A., *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1964, 35, 151.
Marston A. *et al.*, *Gut*, 1966, 7, 1.

CESARE DE SANCTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

ULCERA SEMPLICE DEL TENUE E DEL COLON

Ulceri semplici del tenue

Detta anche primitiva aspecifica o solitaria, è una lesione non comune: relativamente più frequente nell'ileo (70%) e più rara nel digiuno (30%) e di questi segmenti predilige rispettivamente la parte distale e quella prossimale. Descritta per la prima volta in maniera esauriente da Leotta nel 1920, tale singolare lesione è ancora alla ricerca di un'etiologia sicura (Alexander, 1966). Infatti sono state avanzate di volta in volta ipotesi diverse: 1) origine peptica; 2) origine vascolare; 3) origine da stress non specifico; 4) origine medicamentosa.

L'ulcera è in genere unica, raramente multipla, situata sul bordo antimesenterico, di dimensioni che variano da 2 mm a 2 cm, più di rado circonferenziale, distribuita con uguale frequenza nei due sessi e nell'età matura,

anche se non mancano osservazioni in età pediatrica (Ruggeri, 1935).

Si distinguono due tipi anatomopatologici: una forma acuta e una forma cronica; quest'ultima, spesso anulare, si associa ad una stenosi cicatriziale. A proposito, nell'ulcera cronica vale la pena di ricordare che alcuni AA. (Boley, Shands e Gatting) l'hanno osservata in soggetti che assumevano pillole cheratinizzate di clorato di potassio e altri AA. (Bismuth *et al.*, 1966) l'hanno riprodotta sperimentalmente nei cani.

Dolori addominali, perforazione o occlusione o emorragia digestiva possono portare l'ulcera semplice del tenue all'attenzione del medico. Il trattamento chirurgico consiste nella resezione.

Ulcera semplice del colon

Anche nel colon è stata descritta una lesione simile (Barlow, 1941; Friedman e MacKenzie, 1959; Guest, 1963): si tratta di ulcerazioni uniche, a stampo, simili all'ulcera gastroduodenale, a fondo necrotico, circondate da un anello fibroso, ma raramente da una evidente infiammazione e/o indurimento delle pareti o stenosi, se non in alcune localizzazioni cecali (Russell, 1961). In 78 casi raccolti da Barlow la sede era: cieco 50%; sigma 16%; colon ascendente 9%; flessura epatica, colon trasverso, flessura splenica, colon discendente e retto: ciascuna sede 5%.

L'etiologia è sconosciuta. Escluse per definizione le ulcerazioni da tbc, colite ulcerosa, malattia di Crohn, etc., e quelle in sede di diverticolo solitario (Lloyd Williams, 1960), sono state invocate per spiegare la singolare affezione morbosa la necrosi circoscritta ischemica e quella secondaria a compressione da fecaloma. È probabile che le cause dell'ulcera semplice del cieco siano diverse da quelle dell'ulcera semplice del colon sinistro (ulcera stercoracea).

L'ulcera stercoracea (Boyd) è lesione inconsueta: ne sono stati descritti 21 casi in letteratura (fino al 1969) di cui solo 9 operati. I fattori predisponenti sono la stipsi cronica, la prolungata degenza a letto, l'uso di psicofarmaci, e forse un difetto neuromuscolare (megacolon acquisito), fattori che si ritrovano associati frequentemente in vecchi pazienti psichiatrici. L'ulcera è causata da necrosi da compressione dovuta a fecaloma o a scibile dure, predilige il colon sinistro (sigma-rettosigma) per ovvie ragioni. La perforazione in peritoneo libero è spesso la grave complicanza che rende palese la condizione morbosa. La terapia chirurgica d'urgenza consigliata più spesso è l'esteriorizzazione colostomica a livello della perforazione o la resezione economica senza anastomosi primaria.

È indubbio che talora l'ulcera del colon può essere asintomatica; quando si osservano sintomi essi sono soprattutto correlati all'insorgenza di emorragia, perforazione in peritoneo libero o granulomi pericecali o pericolici e/o stenosi. La diagnosi è quasi sempre operatoria nelle seguenti evenienze: 1) massa flogistica cronica più spesso pericecale; 2) peritonite generalizzata; 3) occlusione intestinale da stenosi.

Il trattamento chirurgico, data la difficoltà di escludere un'ulcerazione neoplastica, è stato, nella maggior parte dei casi, di exeresi.

Bibliografia

- Bauer J. J. *et al.*, *Surg. Clin. North Am.*, 1972, **52**, 1047.
Boley S. J. *et al.*, *J.A.M.A.*, 1965, **192**, 763.
Guest J. L., *Int. Abstr. Surg.*, 1963, **117**, 409.
Russell I. S., *Br. J. Surg.*, 1961, **49**, 54.
Shands W. C., Gatting R. R., *Ann. Surg.*, 1967, **165**, 894.

CESARE DE SANCTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

PERFORAZIONI INTESTINALI

Per perforazione intestinale s'intende una soluzione di continuo della parete intestinale che insorge più o meno acutamente e che realizza una comunicazione tra il lume dell'i. da una parte, e un altro viscere cavo, o l'esterno o, più spesso, la cavità peritoneale dall'altra.

In effetti se l'ansa è aderente, per precedenti fatti flogistici, ad un altro viscere cavo, la perforazione può avvenire in questo e dar luogo così a una « fistola interna ». Se invece l'ansa è aderente alla parete addominale o per naturale disposizione anatomica o per fenomeni adesivi preesistenti, la perforazione può farsi all'esterno e aversi una « fistola esterna ». Analogamente una fistola esterna può essere la risultante di una perforazione in un'ansa prolapsata fuori dal cavo addominale, ad es. presente in un sacco erniario. Ma nella grande maggioranza dei casi la perforazione del tenue e/o del colon avviene in peritoneo libero, dando luogo così a una peritonite diffusa, o circoscritta qualora intervengano meccanismi difensivi (tappo mucoso di Adam, copertura della perforazione con un lembo epiploico, conglutinazione di anse vicine).

Le perforazioni possono essere valutate sotto diversi profili (sede, numero, dimensioni, etc.), ma la classificazione più seguita è quella di ordine etiopatogenetico.

Perforazioni di origine traumatica (dette comunemente rotture)

La progressiva industrializzazione e la diffusione sempre più estesa dei mezzi meccanici giustificano il fatto che tali perforazioni occupino oggi il primo posto in ordine di frequenza. Si possono osservare nei traumi chiusi dell'addome (contusioni), specialmente con i meccanismi di scoppio e di schiacciamento; ma soprattutto nei traumi aperti dell'addome (ferite penetranti), da arma bianca e/o da arma da fuoco. In quest'ultima evenienza spesso le perforazioni sono multiple.

Nelle contusioni addominali la perforazione può essere tardiva, qualora l'ansa per effetto del trauma vada incontro a una compromissione della sua vitalità, alla formazione di una zona di necrosi, e successivamente alla caduta dell'escara.

Per più ampi ragguagli, v. sopra: *lesioni traumatiche intestinali* (col. 2276).

Perforazioni di origine flogistica

Si hanno ad es. nell'appendicite; nell'enterocolite ulcero-necrotica dell'infanzia, nella febbre tifoide (più di rado nel paratifo); nella tbc intestinale, nella sifilide dell'ileo (rara), nel morbo di Crohn ileocolico, nell'ulcera semplice (o primitiva) del tenue e del colon, nella diverticolite, nella colite ulcerosa, e assai più raramente nella colite amebica.

Qualche breve cenno di commento: nella febbre tifoide (fig. 101) la perforazione sembra in diretto rapporto con la gravità della forma, sebbene siano stati descritti casi anche in forme attenuate; la sua frequenza sembra oggi oscillare tra l'1 e il 2%; e in genere si verifica in periodo tardivo, tra la 3ª e la 4ª settimana, spesso preceduta da enterorragie. Nella tbc intestinale, la sede preferita della perforazione è nell'ileo terminale, e, per il tipico decorso della malattia, si costituiscono con estrema facilità delle aderenze che tendono alla circoscrizione del processo peritonitico. Analogamente nel morbo di Crohn ileocolico è eccezionale la perforazione in peritoneo libero, mentre assai più frequente è la formazione di fistole esterne o interne. Così pure nella diverticolite del sigma,

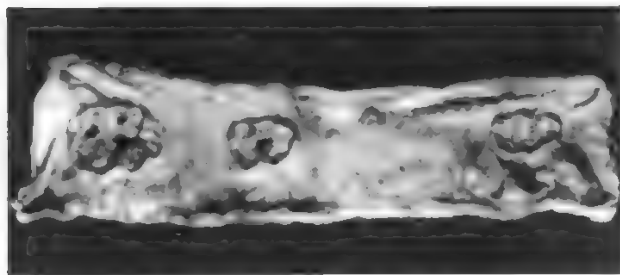


Fig. 101. Ulcere tifose perforate dell'ì. (Collezione Ist. Anat. Pat. Univ. Roma).

ove la perforazione dà luogo più spesso ad ascessi pericolicci o a fistole colovesicali, o colovaginali. Infine ben nota è la perforazione nella colite ulcerosa in corso di terapia cortisonica.

Perforazioni di origine vascolare

Si verificano in seguito ad alterazioni circolatorie che inducono la necrosi di un tratto della parete intestinale, e possono vedersi nelle trombosi e/o embolie dei vasi mesenterici, o nelle occlusioni da strangolamento (briglie, volvolo, invaginazioni, strozzamenti erniari).

Perforazioni di origine neoplastica

Le perforazioni di un'ulcera carcinomatosa avvengono soprattutto nel colon. Sono forme gravissime sia per la setticità del contenuto intestinale, sia per la precarietà delle condizioni generali di un paziente portatore di una neoplasia. Se la perforazione è tra viscere e parete addominale, cioè ha sede sulla faccia posteriore del cieco ascendente e discendente, può aversi la formazione di un ascesso gassoso a sede per lo più lombare e successivamente di una fistola stercoracea.

Perforazioni di origine meccanica

Sono quelle perforazioni nella cui patogenesi è preminente il fattore meccanico distensivo o compressivo. Riconoscono tale origine le perforazioni diastatiche, cioè da sovradistensione di un'ansa a monte di una stenosi, e le perforazioni da decubito di tubi di drenaggio, anche se in tutti e due i casi svolge un ruolo importante il disturbo vascolare. Analogo meccanismo è in gioco per le perforazioni da corpi estranei dell'ì.

Perforazioni di origine peptica

È la perforazione del diverticolo di Meckel (con aree di mucosa gastrica eterotopica) e la perforazione di un'ulcera digiunale peptica. Attualmente analoga patogenesi sembra possa attribuirsi anche alle ulcere semplici del tenue.

Perforazioni di origine iatrogena

Si definiscono così le perforazioni indotte, più o meno direttamente, dall'intervento di presidi chirurgici o medici. Ci riferiamo a perforazioni del tenue o del colon con aghi o tre-quarti in corso di paracentesi, a perforazioni del sigma nel corso di manovre endoscopiche con apparecchi rigidi, a perforazioni intestinali attraverso il fornice vaginale posteriore o l'utero, in corso di revisioni uterine, a perforazioni intestinali a seguito di prelievi biotipici con sonde di Shiner e di Crosby, o a seguito di intubazioni intestinali con sonde di Miller-Abbott e di Cantor per erniazione della mucosa negli orifici di aspirazione, e conseguente necrosi della parete con se-

condaria perforazione. In campo medico diversi farmaci, se somministrati a dosi elevate e per periodi prolungati, possono agire come cofattori perforativi o inducendo modificazioni della flora batterica (enterocoliti da antibiotico-terapia) o svolgendo direttamente un'azione irritante e lesiva sulla parete intestinale (antinfiammatori, digitalici, tiazidici, e recentemente i sali di potassio). Infine la radioterapia, utilizzata quale trattamento definitivo o complementare della chirurgia nelle neoplasie intestinali, può portare direttamente o indirettamente a lesioni perforative.

Complicazioni

Le perforazioni del tenue e del colon rappresentano sempre delle complicazioni gravi: in particolare vi è da ricordare, per il tenue, che il suo contenuto fluido in onda con grande facilità tutto il cavo peritoneale, e per il colon l'altissima setticità del suo contenuto.

La perforazione nel cavo peritoneale può portare alla peritonite generalizzata, ipersettica, rapidamente mortale; a una peritonite circoscritta con successiva formazione di un ascesso che si può aprire all'esterno, in un viscere cavo (cfr. gli ascessi del Douglas nel retto), o in peritoneo libero dando luogo a una peritonite diffusa in due tempi, di prognosi molto riservata; infine, più raramente, la perforazione può evolvere favorevolmente se è di piccolo calibro, se l'ansa è vuota, se un altro viscere o un lembo di epiploon aderiscono al punto perforato impedendo la fuoriuscita del contenuto. Va ricordato inoltre che nelle perforazioni di origine traumatica la gravità è legata alle eventuali lesioni concomitanti degli organi vicini che possono avere aspetti prevalenti nel quadro clinico (anemia acuta post-emorragica, shock).

Sintomatologia

I sintomi più tipici di una perforazione sono il dolore violento, improvviso, la difesa parietale più o meno generalizzata, il gas libero nell'addome rilevabile con la scomparsa dell'aia di ottusità epatica e radiologicamente (fig. 102) con la falce gassosa sottodiaframmatica. Rapidamente si stabiliscono: compromissione delle condizioni generali, accelerazione del polso, rialzo termico e chiusura dell'alvo. Il vomito può essere tardivo. Ma non sempre il quadro è così semplice: il dolore può a volte dipendere dalla sola contusione parietale; l'aria libera nel cavo peritoneale può mancare; la difesa muscolare può essere molto scarsa o mancare in pazienti assai debilitati (tifosi), o viceversa essere presente in assenza di perforazione (traumi della colonna vertebrale e/o delle costole, ematomi retroperitoneali e dei mesi). In genere si può dire che i quadri più classici si riconoscono nelle perforazioni di origine traumatica, salvo i casi in cui prevalgono lo shock e l'anemia acuta da emorragia interna. Se si tratta di ferite



Fig. 102. Immagine radiologica di pneumoperitoneo spontaneo da perforazione intestinale. Esame diretto. Particolare di radiogramma sagittale nella stazione eretta. (Ist. Radiol. Medica Univ. Roma).

penetranti dell'addome può aversi fuoriuscita dei visceri e/o di contenuto intestinale.

Più complesso può essere il quadro in alcune forme di perforazioni di origine infiammatoria: nella tbc intestinale quasi mai si osservano i segni della perforazione in peritoneo libero; nella diverticolite acuta il quadro può essere quello dell'appendicite acuta a sinistra; nel tifo il dolore non è violento, a colpo di pugnale, ma sordo e insidioso, il polso si fa frequente, l'alvo si chiude, e si stabilisce una leucocitosi.

Nelle perforazioni da carcinoma possono orientare i disturbi intestinali precedenti, l'età del paziente, la gravità dello stato generale.

Trattamento

Il trattamento è chirurgico e deve essere attuato quanto più rapidamente possibile.

Nelle perforazioni di origine traumatica (del tenue o del colon) il trattamento è conservativo: sutura della perforazione, salvo i casi di lacerazioni gravi ed estese, o di perforazioni multiple, per i quali convenga procedere direttamente a una resezione intestinale.

Nel tifo bisogna affondare la perforazione e drenare; in particolare si deve fare attenzione che le ulcere perforate non siano multiple, ed eventualmente coprire con epiploon le zone sospette.

Nell'ulcera semplice del tenue e del colon è preferibile la resezione segmentaria, purché non si tratti di casi di particolare gravità che consiglino la semplice sutura. Nell'ulcera del diverticolo di Meckel si fa la diverticolectomia. Nelle neoplasie perforate del tenue (in genere linfosarcomi) si esegue la resezione dell'ansa. Nelle perforazioni libere di un diverticolo del sigma conviene esteriorizzare l'ansa.

Nelle perforazioni neoplastiche del colon è possibile tentare *d'emblée* una resezione o più ragionevolmente drenare e confezionare a monte un ano completamente derivativo. Nelle perforazioni in corso di colite ulcerosa più dell'esteriorizzazione o dell'affondamento con ileostomia di scarico, la condotta preferibile è la colectomia immediata.

FISTOLE

Per fistola intestinale s'intende una comunicazione abnorme e persistente del lume intestinale (tenue e colon) con l'esterno (fistola esterna), o con un altro viscere cavo (fistola interna).

Fistole interne

Le fistole interne costituiscono una «complicazione» sia di malattie primitive dell'i., a carattere degenerativo-flogistico (neoplasie, tbc, malattia di Crohn, malattia diverticolare, etc.) che nella loro evoluzione possono portare a fistolizzazione con altri segmenti del tubo digerente, o con l'albero urinario; sia di malattie insorte su altri organi e che secondariamente coinvolgono l'i. (colecistite calcolosa: fistola colecistocolica o colecistoduodenale; aneurisma dell'aorta: fistola aortoduodenale).

Per la trattazione delle fistole interne si rimanda quindi ai capitoli relativi alla malattia causa della fistola. Del resto anche il loro trattamento s'identifica con quello della affezione primitiva.

Fistole esterne

Le fistole esterne possono essere congenite o acquisite.

Le *fistole esterne congenite* sono dovute alla persistenza del canale onfalo-mesenterico.

Sono poco frequenti; compaiono quasi sempre al momento della caduta del cordone ombelicale, o nel corso del primo anno di vita: sulla cicatrice ombelicale si riconosce un piccolo orifizio rossastro, circondato sovente da un orletto mucoso, donde fuoriesce un liquido sieroso commisto a materiale intestinale. Quasi sempre la fistola è costituita da un tramite (diverticolo di Meckel) lungo e stretto, interposto tra i. e ombelico. Altre volte il tramite è largo e corto, con lume ampio; questa situazione predispone al prollasso mucoso diverticolo-intestinale, che può essere parziale o totale. In quest'ultimo caso si tratta di una vera e propria invaginazione intestinale esteriorizzata, che può evolvere rapidamente verso la necrosi. La diagnosi clinica di fistola congenita non è difficile, e comunque la fistolografia chiarisce ogni dubbio. La terapia è chirurgica e consiste in una fistolo-diverticolectomia associata a resezione cuneiforme dell'i., o più di rado, a resezione segmentaria dell'i. stesso.

Le *fistole esterne acquisite* possono essere uniche, semplici e dirette, oppure complesse, indirette e dotate di tragitti tortuosi, con più orifizi intestinali e cutanei.

La comunicazione cutanea si ha quasi sempre sulla parete anteriore dell'addome, più di rado in sede perineale o lombare. La fistola può interessare la parete intestinale in parte (fistola laterale) o totalmente per tutta la sua circonferenza (fistola totale).

Dal punto di vista fisiopatologico le fistole dell'intestino tenue sono molto più gravi delle fistole del colon, perché altamente disperdenti e quindi responsabili di gravi alterazioni carenziali che incidono fortemente sulle condizioni generali e ne rendono grave la prognosi. Più precisamente si può dire che quanto più alta è la fistola, cioè più vicina al Treitz, tanto più grave è la perdita di acqua, elettroliti, proteine, e tanto più gravi sono i fenomeni di arrossamento e di macerazione della cute circostante.

Le fistole esterne acquisite a seconda della causa che le ha prodotte possono essere distinte in: fistole spontanee, fistole postraumatiche, fistole postoperatorie.

Le fistole spontanee possono aversi nelle neoplasie intestinali (ad es. fistole lombari da carcinomi del colon ascendente o discendente), nella tbc intestinale, nel morbo di Crohn ileocolico (con fistolizzazioni a volte a notevole distanza), nelle ernie incarcerate (specie l'ernia ombelicale).

Le fistole esterne spontanee, come le fistole interne, sono quindi complicanze che possono verificarsi nell'evoluzione di determinate malattie, e anche qui il loro trattamento si identifica con quello dell'affezione primitiva.

Le fistole postraumatiche possono aversi a seguito di ferite penetranti dell'addome (da arma bianca o da arma da fuoco), o assai più di rado nelle contusioni addominali (caduta di un'escara). (V. sopra: *lesioni traumatiche intestinali*; v. anche: ADDOME, I, 471).

Le *fistole postoperatorie* sono di gran lunga le più frequenti. Si distinguono in *chirurgiche intenzionali* (digiunostomie, ileostomie, colostomie) per le quali si rimanda ai rispettivi capitoli, e *fistole chirurgiche accidentali*. Queste ultime fanno seguito il più delle volte alla deiscenza di una sutura o anastomosi intestinale, più di rado a devitalizzazioni dell'i. per lesioni mesenteriche, a lesioni da bisturi elettrico, a forcipressure, a imbrigliamento di un'ansa nei punti di sutura della parete addominale.

La deiscenza di una sutura e/o anastomosi è favorita da cause locali e generali.

Le prime sono: ileocolite granulomatosa, tumori maligni, radioterapia pregressa, peritonite acuta in atto.

Le seconde sono: età avanzata, ipoproteinemia, bassa

saturazione di O₂, diabete, cirrosi, fattori iatrogeni (cortico-steroidi, anticoagulanti, immunosoppressivi, antitumorali).

La fistola si appalesa in genere tra la 5^a e la 10^a giornata postoperatoria (intervallo di tempo del resto necessario per lo stabilirsi delle aderenze che delimitano il tramite e proteggono la grande cavità peritoneale): se è stato posto un drenaggio si vedrà fuoriuscire da questo il contenuto intestinale; se la ferita non è drenata, si assisterà al formarsi progressivo di una tumefazione, molto dolente, con febbre e reazione peritoneale locale, cui farà seguito l'apertura all'esterno. In pratica l'orifizio fistoloso ha sempre sede in corrispondenza della ferita operatoria o della sede del drenaggio. La quantità e l'aspetto del liquido intestinale che fuoriesce sono in rapporto con la sede e il tipo della fistola (molto fluido, chiaramente biliare nelle fistole alte, assai più denso e di color oro vecchio nelle fistole basse); analogamente i segni di digestione della cute sono tanto più evidenti quanto più alta è l'origine della fistola.

La diagnosi è facile e viene documentata dalla fistulografia.

Per il trattamento bisogna distinguere tra le fistole esterne del tenue e quelle del colon.

Il trattamento delle fistole esterne del tenue è spesso un problema difficile: innanzitutto è importante stabilire la sede della fistola (alta o bassa), la quantità del liquido disperso e la pervietà del tratto intestinale distale. Se l'i. a valle è pervio si intraprende una terapia medica impostata sui seguenti punti: aspirazione continua, ma a bassa pressione, del tramite onde evitare il ristagno intraperitoneale dei liquidi dispersi (Edmunds, 1960); protezione assoluta della cute circostante; irrigazione permanente della cavità fistolosa con soluzioni neutralizzanti (ac. lattico al 4,7%, Trémolières); alimentazione parenterale totale con correzione degli eventuali squilibri umorali; digiuno assoluto con sondino nasogastrico in aspirazione continua. Questo schema di trattamento medico può essere mantenuto a lungo (diverse settimane) se efficace, cioè se le condizioni generali si mantengono buone e se si assiste a una progressiva diminuzione della perdita di liquido intestinale. Tale trattamento porta a guarigione della fistola in ca. il 50% dei casi (Holmes). Recentemente sono state avanzate alcune critiche all'aspirazione continua locale (Irving, 1977), e alcune modifiche al trattamento nutrizionale intensivo: Holmes (1977) propone infatti, in alternativa alla nutrizione parenterale totale (che espone ai rischi di una sepsi), l'alimentazione per via gastrica (nelle fistole basse) e per via enterostomica sottofistolosa (nelle fistole alte) con le diete elementari (Vivonex®). Ma se con tali trattamenti intensivi non si vede alcun miglioramento entro i primi 10 giorni, o se, ad es., la canalizzazione naturale non si ristabilisce (il che fa pensare a un ostacolo a valle della fistola, da angolature, imbrigliamenti), o se si stabiliscono i segni di un ascesso profondo interviscerale o addirittura di una peritonite acuta, è d'obbligo intervenire senza indugio, anche se tali operazioni urgenti sono gravate da una mortalità del 50%. Va comunque detto che la terapia intensiva, anche quando non porta alla chiusura della fistola, consente un intervento differito, in un paziente ben equilibrato e con maggiori probabilità di successo (mortalità pari all'8% secondo Holmes). In genere si dice che le fistole del digiuno prossimale richiedono un intervento precoce perché hanno scarsa tendenza a chiudersi e le difficoltà poste dal volume e dalla qualità delle perdite (— 500 cm³ pro die) aumentano ben presto per i fenomeni autodigestivi della parete addominale. Viceversa le fistole dell'ileo comprometto-

no meno gravemente le condizioni generali del malato nonché i tessuti vicini, per cui il periodo di attesa potrebbe essere più lungo. Sono naturalmente indispensabili esami radiologici preoperatori, e anche l'introduzione di sonde di calibro diverso nell'ansa afferente ed efferente onde facilitarne l'identificazione. Gli interventi possono essere radicali o palliativi.

Gli interventi palliativi sono indicati per malati in condizioni generali molto scadute o quando ci si trova di fronte a situazioni locali piuttosto complesse a seguito di aderenze estese o di processi settici peritoneali localizzati. In questi casi si esegue una semplice anastomosi laterolaterale a monte e a valle della fistola (esclusione incompleta), o un'anastomosi terminotermiale resecando l'i. sopra e sotto la lesione, lasciando *in situ* il segmento intestinale fistolizzato, suturato ai suoi estremi (esclusione completa). La fistola così isolata può chiudersi spontaneamente, o essere asportata in un secondo tempo. Per fistole ileali situate in prossimità della valvola di Varolio si può eseguire una semplice ileotrasversostomia.

In tutti gli altri casi si eseguono interventi radicali cioè la fistulectomia con la resezione del tratto di i. malato e immediata ricostruzione della continuità intestinale.

Nel trattamento delle fistole esterne del colon bisogna distinguere le fistole cecali postappendicectomia, per le quali un trattamento conservativo, con adeguate medicazioni, porta generalmente alla guarigione.

Nel colon le piccole fistole tendono generalmente a chiudersi spontaneamente, purché non vi siano restringimenti dell'i. sottostante (non rara la possibilità di deiscenza e stenosi della stessa anastomosi).

Ma se il flusso della fistola è abbondante, o se vi sono segni di sepsi non dominabili con la terapia conservativa, si deve eseguire una diversione completa della corrente fecale mediante una colostomia a monte.

La colostomia verrà chiusa solo dopo 3-4 settimane dalla cessazione di ogni secrezione dalla fistola, e dopo che gli esami radiologici avranno escluso un restringimento a valle. Se vi è una stenosi, infatti, questa deve essere corretta prima della chiusura della colostomia, o al massimo nello stesso intervento.

CESARE DE SANCTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

STENOSI ACQUISITE

Si indica con il termine stenosi intestinale qualunque diminuzione del lume dell'i. Le stenosi possono essere congenite e acquisite. Ci si limita qui alla trattazione di queste ultime, rinviando per le forme congenite al capitolo sulle malformazioni intestinali. L'etiologia è varia. Per quanto riguarda l'i. tenue sono da ricordare i *traumi chiusi dell'addome* che possono agire sia attraverso una cicatrizzazione ad evoluzione fibrosa e retrattile di una lacerazione incompleta della parete intestinale, sia per mezzo di deficit circolatori dell'i. in seguito a lacerazione dei meseri o a lesione dei loro vasi. Non rare le stenosi dipendenti da *pregressi interventi* (enterorrafie), da *ernie strozzate*, da lesioni legate a manovre di *taxis* violente e prolungate.

Le *flogosi acute e ulcerative* (enteriti banali, shigellosi, febbre tifoide), l'*enterite regionale*, l'*ulcera semplice* del digiuno e dell'ileo, possono con diversa frequenza causare stenosi. Eccezionali e discutibili le *stenosi luetiche* e da *pneumatosi cistica*. Di alcune stenosi fibrose non è facile stabilire l'etiologia, probabilmente da esiti di enterite tuberculare guarita. La *ibc* è infatti, ma era soprattutto in passato, specie nei soggetti giovani, la causa relativamente più frequente di stenosi acquisite del tenue.

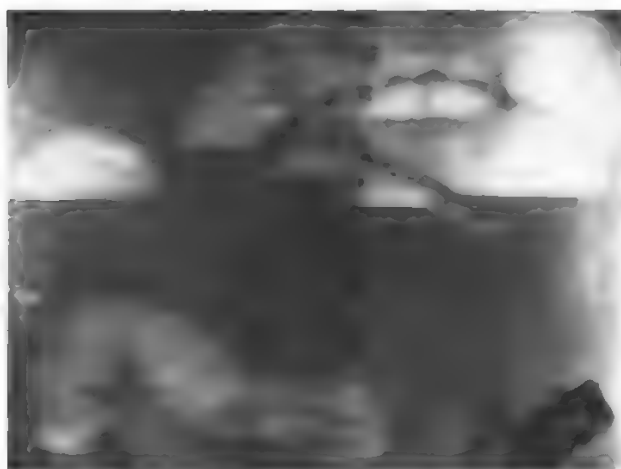


Fig. 103. Occlusione intestinale da aderenze a carico dell'ultima ansa ileale (conferma operatoria). Esame diretto dell'addome in stazione eretta. Aspetto tipico dei livelli idroaerei dell'i. tenue. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

Non rare le stenosi *neoplastiche* (tumori benigni, carcinoidi, carcinomi e sarcomi). Molto frequenti le stenosi *estrinseche* da briglie cicatriziali successive a pregresse peritoniti diffuse o circoscritte, e/o a precedenti interventi addominali, e quelle da compressione di masse tumorali in senso lato sia endo- che retroperitoneali.

Per quanto riguarda il *colon*, accanto alle *stenosi infiammatorie* (tbc, lue, actinomicosi, malattia diverticolare), *cicatriziali* (da colite, ulcera semplice, obliterazione dell'arteria mesenterica inferiore, colopatia ischemica), *neoplastiche*, esistono forme che, per le loro cause e per i quadri clinici diversi, debbono essere tenute distinte.

Tra queste sono le stenosi da *pericolite membranosa*, da *sigmoiditi croniche*, da *cieco mobile*, da *volvolo* incompleto del colon destro e del colon pelvico, da *megacolon*, da *fecaloma*, da *mesosigmoiditi retrattili*, da *restringimenti estrinseci perisigmoidei*.

La grande varietà di cause rende impossibile determi-

nare un quadro anatomopatologico d'insieme. Le stenosi possono essere *uniche* o *multiple*, *parziali* (briglie, valvole, flessioni) e *anulari* (tbc) o *cilindriche* (strozzamento).

Per lo più si trova una cicatrice sclerotica o una cicatrice nella quale persiste una infiltrazione flogistica più o meno estesa e recente. Non rare le aderenze con altre anse o ad organi vicini. Di regola l'i. a monte è dilatato in proporzione al grado della stenosi con ipertrofia della tunica muscolare (che può mancare nei tumori per la rapida formazione dell'ostacolo); a valle l'i. presenta pareti sottili, ipotrofiche per diminuita funzione. Quando questa regola non è verificata sono di solito presenti fatti diffusi di flogosi, quasi sempre della stessa natura di quelli che hanno determinato la stenosi e queste alterazioni si possono osservare anche nei tratti soprastanti al restringimento, dove sono aggravate dal ristagno del contenuto.

La traduzione clinica della stenosi è la *sindrome di Koenig*, caratterizzata da dolori colici violenti, a sede variabile, ma fissa per ogni malato, che, raggiunto un acme, si attenuano bruscamente con *rumori di gorgoglio*, seguiti da una *scarica di gas e di feci*, che procura al malato immediato sollievo. All'acme della crisi l'addome si meteorizza in un punto circoscritto verso il quale si esauriscono le *onde peristaltiche particolarmente visibili* in soggetti dimagriti. Nell'intervallo tra le crisi il dato più importante è il *guazzamento dell'ansa più vicina all'ostacolo*, dilatata e timpanica.

La complicazione più frequente è l'*occlusione acuta* (v. OCCLUSIONI INTESTINALI; v. anche: ADDOME, I, 552).

L'*esame radiologico* dimostra un certo grado di *aeroileia* e, con il pasto opaco, due segni caratteristici: il ritardo di transito e la dilatazione passeggera del tenue. (figg. 103 e 104).

La diagnosi è facile nelle forme conclamate ma è invece sempre difficile stabilire la natura della stenosi. Se si palpa una massa, la diagnosi differenziale si pone fra una neoplasia, la malattia di Crohn, un'adenomesenterite tubercolare, la malattia diverticolare, etc. Se la sindrome di Koenig è frusta o assente è talvolta difficoltoso stabilire il livello della stenosi.



Fig. 104. Stesso caso della fig. precedente. A sinistra: esame con pasto opaco. Si conferma la dilatazione delle anse ileali. A destra: esame radiologico dell'i. con clisma opaco. La pervietà del colon indirizza verso la sede ileale della stenosi. Si osservi la dilatazione delle anse ileali distese dal gas. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

Nelle stenosi del colon la sintomatologia varia secondo la sede. Se il restringimento risiede in prossimità della valvola ileocecale la sintomatologia è uguale a quella del tenue; se invece la stenosi è situata a distanza, il colon a monte si distende più del tenue. I movimenti peristaltici sono meno intensi e i rumori di gorgoglio assenti. Caratteristica è la *notevole distensione del cieco* e l'*alterazione dell'alvo* con stipsi alternata a diarrea, al di fuori di cause dietetiche. L'esame radiologico con il clisma opaco permette di localizzare con esattezza il tratto colpito dalla stenosi.

La *terapia* è unicamente chirurgica e va applicata appena posta la diagnosi. Nelle stenosi del tenue la condotta del chirurgo è guidata oltre che dalla verifica delle lesioni, dall'esistenza di un quadro di occlusione acuta e dalle condizioni generali del malato. L'intervento indicato è l'enterectomia segmentaria con anastomosi terminoterminale. In caso di impossibilità tecniche si possono praticare anastomosi escludenti digiuno-ileali, ileo-ileali, ileo-trasversocoliche.

Per le stenosi del colon la condotta chirurgica varia secondo l'affezione causale.

V. anche: OCCLUSIONI INTESTINALI; ADDOME, *sindromi addominali acute da occlusione intestinale* (I, 552).

LUIGI GANGIENANO

VOLVOLI

Il termine significa rotazione di un'ansa intestinale sull'asse mesenterico con arresto completo del circolo fecale e alterazione della circolazione sanguigna locale. Condizione anatomica indispensabile del volvolo è che l'ansa sia mobile, e poiché ciò si verifica in diversi segmenti intestinali, si distinguono, in ordine di frequenza, un *volvolo del sigma*, un *volvolo del tenue*, un *volvolo del colon destro* ed, eccezionalmente, un *volvolo del trasverso*.

Etiopatogenesi

Tutte le età possono essere colpite, con netta prevalenza per l'adulto. Il volvolo del tenue rappresenta quasi 1/5 delle occlusioni del neonato; il volvolo del sigma predilige le persone anziane. Più frequente nell'uomo, forse per la minore capacità pelvica e il più forte sviluppo muscolare della parete addominale (la donna vi è esposta in gravidanza). Alcuni popoli (Europa nordoccidentale, Asia) vi sono predisposti, ma più che ad un fattore etnico si dà oggi importanza al *fattore alimentare* (regime quasi unicamente vegetariano, ricco di cellulosa).

Il *volvolo del tenue nella primissima infanzia* è abitualmente *totale* o *subtotale* (i primi centimetri del digiuno e gli ultimi dell'ileo restano in sede), quasi sempre *primitivo*, dovuto cioè a turbe dinamiche favorite da *malformazioni congenite* (persistenza di mesentere ileocolico comune, deviazione della linea d'impianto del mesentere, brevità della sua radice, presenza di ernie voluminose, etc.) Nell'adulto è in genere *parziale* (limitato ad una o più anse) e *secondario* alla presenza di un ostacolo al transito intestinale. Questo ostacolo può agire: 1) per *fissazione di un'ansa*; 2) per *ostruzione del lume intestinale*.

Nel primo caso il volvolo si costituisce a monte o attorno alla zona di fissazione (ileo- o ciecostomia, ciecopessia, piastrone flogistico, ernia, strozzamento interno, etc.). Più importanti e frequenti le *briglie peritoneali, congenite, secondarie a processi flogistici*, ma soprattutto *postoperatorie* (interventi sul bacino e in particolare sull'appendice). La fossa iliaca destra, agendo da punto di richiamo delle infezioni peritoneali, spiegherebbe la localizzazione elettiva dei volvoli parziali sulle ultime anse dell'ileo.

rebbe la localizzazione elettiva dei volvoli parziali sulle ultime anse dell'ileo.

Nel secondo caso — ostruzione del lume — l'ansa conserva la sua mobilità e l'ostacolo è costituito da un ilco biliare, da un'invaginazione, da un gomitolo di ascaridi, da un tumore, etc.

L'aderenza o l'ostacolo costituiscono un punto fisso che si oppone alla locomozione delle anse soprastanti. La peristalsi, forse esagerata in quel momento da una causa qualunque (purgante, sforzo, cambiamento di posizione, etc.), finisce per fare avvolgere l'i. su sé stesso. Appena iniziatosi, il volvolo aumenta per la distensione e il riempimento delle anse. L'alterazione dei nervi e dei vasi del meso porta ad una diminuzione della peristalsi; l'ansa si dilata, si riempie di liquido; la stasi della parete porta all'essudazione, all'infiltrazione emorragica; nelle forme più gravi la chiusura dei vasi è completa e si stabilisce l'infarcimento emorragico e la gangrena.

Nel *volvolo del colon destro* due fatti anatomici prevalgono tra le cause predisponenti: 1) l'abnorme mobilità dell'ansa *ileociecocolica* derivante da un difetto di accollamento totale o parziale del mesocolon ascendente; 2) la presenza di briglie, aderenze anormali o lesioni organiche sia al piede dell'ansa sia a distanza. L'intimo meccanismo rimane oscuro. Sperimentalmente si è visto che la brusca distensione gassosa del cieccocolon, combinata alla fissazione della flessura epatica, può essere sufficiente a spiegare il volvolo. È ciò che in pratica può succedere dopo uno sforzo violento, un pasto abbondante ricco di verdure, che provochino fermentazione abnorme.

Per il *volvolo del sigma* condizione favorente molto importante è la presenza di un sigma lungo e mobile, munito di un meso lungo, a ventaglio, la cui inserzione posteriore sia poco estesa in lunghezza, associato talvolta ad un certo grado di dilatazione intestinale (dolico-sigma, dolicomegasigma, malattia di Hirschsprung). Un processo di *mesosigmoidite retrattile*, avvicinando i piedi dell'ansa, aggrava le condizioni favorevoli alla torsione. La *costipazione cronica*, conseguenza dell'anomalia anatomica, distende e appesantisce l'ansa sigmoidea provocando un'inflessione nell'i. all'unione del segmento sigmoideo libero con il segmento rettosigmoideo presacrale fisso. Sotto l'influenza di un'iperperistalsi tendente a forzare l'ostacolo, le due branche dell'ansa del sigma s'incrociano in senso orario o antiorario. La distensione meteorica dell'ansa bloccata la fa risalire nell'addome stringendo sempre più il nodo che la strozza.

Anatomia patologica

La torsione può essere parziale (180°) o completa (uno o più giri) associata ad un certo grado di torsione assiale. Le lesioni intestinali sono quelle di un qualsiasi strozzamento, e quasi costante la presenza di un versamento peritoneale sieromematico.

Il *volvolo del tenue totale* si determina intorno ai vasi mesenterici superiori che ne costituiscono l'asse; l'ansa digiunale gira sotto il mesentere da sinistra a destra e si riporta a sinistra, dietro e, infine, a destra del mesentere. Questo forma due coni opposti all'apice corrispondente al punto di massima torsione e il peritoneo parietale stirato forma due briglie: una, superiore, appiattisce la prima ansa digiunale contro la colonna risalendo verso il rene destro; l'altra, inferiore, discende verso il cieco schiacciando l'ultima ansa ileale.

Nei casi di *volvolo ileocecale* il cieco mobile è attirato in avanti e a sinistra dalla torsione. Il *volvolo parziale* presenta disposizione variabile secondo il numero e il tipo di briglia che lo provoca. Se questa risiede alla base dell'ansa ruotata, la incravatta e la strozza, per cui l'ansa è occlusa dalla torsione, e dalla briglia; se si impianta all'apice dell'ansa, questa ruota intorno al punto fisso che le fa da asse; e allora il volvolo solo

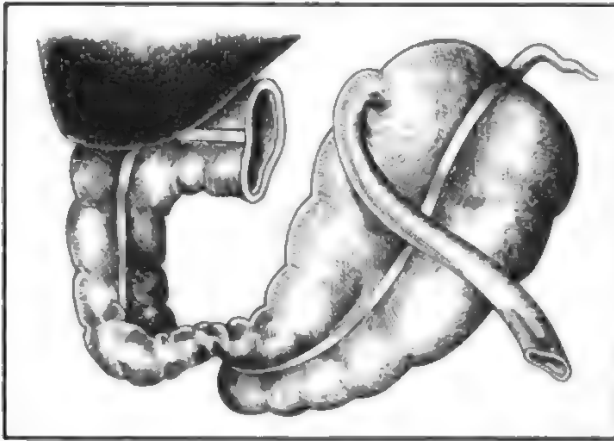


Fig. 105. Volvolo ciecocolico. (Da Courty, ridisegnata).

che crea l'occlusione; può, infine, trovarsi a valle dell'ansa ruotata e strozzare l'., che presenterà le lesioni più gravi in corrispondenza di essa. Caratteristiche del volvolo del tenue sono la rapidità di evoluzione verso la gangrena e la perforazione e l'imponenza delle lesioni mesenteriche.

Per il volvolo del colon destro si possono distinguere tre varietà anatomiche.

1. *Volvolo ciecocolico* (fig. 105). Classicamente descritto come *volvolo secondo l'asse obliquo* (dall'alto in basso e da destra a sinistra), presuppone l'assenza di accollamento di tutto il segmento cieco-colon ascendente, mentre l'angolo epatico conserva la sua sede normale, e l'esistenza di una *flessione del cieco* (rotazione in alto su un asse trasversale). L'ultima porzione dell'ileo partecipa quasi sempre alla torsione.

2. *Volvolo ileociecocolico* (figg. 106 e 107). - Presuppone un difetto di accollamento esteso alla flessura epatica e al terzo destro del trasverso. Trascina nella rotazione l'ultima ansa dell'ileo e il colon destro con avvolgimento reciproco di questi due segmenti intestinali (*volvolo dell'ansa ombelicale*).

3. *Volvolo secondo l'asse longitudinale* (fig. 108). - Fra un punto fisso superiore (flessura epatica) e uno inferiore rappresentato da un'aderenza che unisce il cieco alla fossa iliaca o agli annessi nella donna. Il cieco si dilata formando una sacca idroaerea del volume di uno stomaco disteso, che occupa la parte sinistra



Fig. 106. Volvolo ileociecocolico (la base del volvolo si trova sul colon ascendente). (Da Courty, ridisegnata).

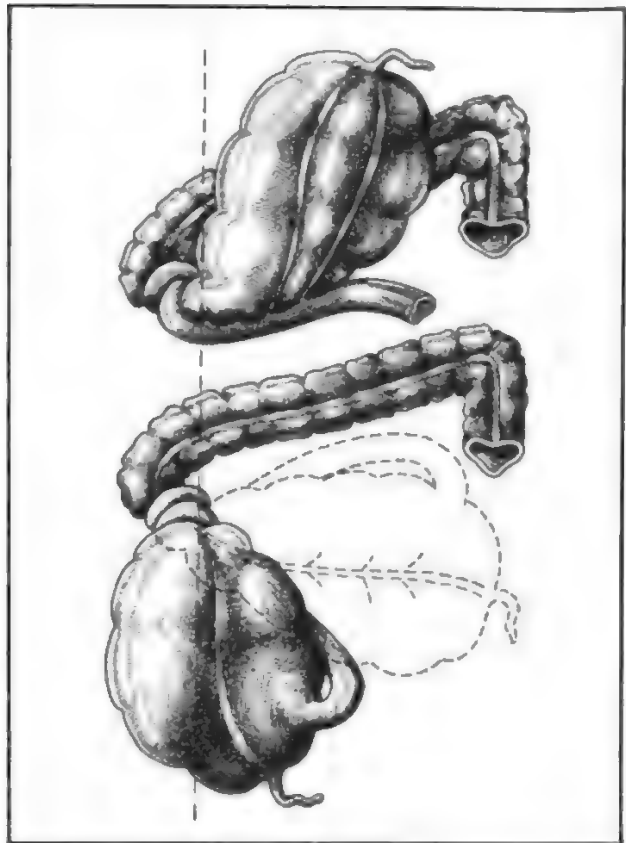


Fig. 107. Volvolo ileociecocolico (la base del volvolo si trova sul colon trasverso). (Da Courty, ridisegnata).

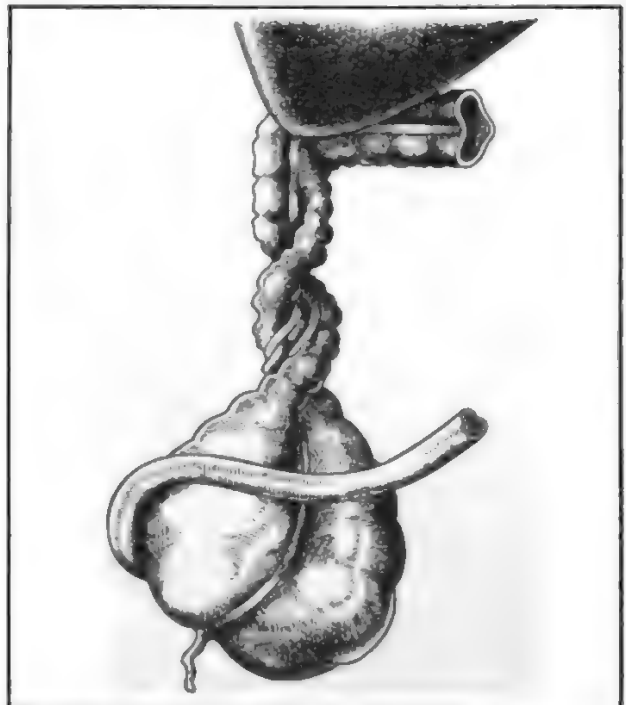


Fig. 108. Volvolo secondo l'asse longitudinale (cieco fisso). (Da Courty, ridisegnata).

INTESTINO TENUE E CRASSO

dell'addome, talvolta la linea mediana sopra l'ombelico, eccezionalmente la pelvi.

Nel volvolo del *sigma* la dilatazione è così cospicua da poter riempire quasi tutto l'addome. L'impermeabilità più o meno marcata del colon e la rapidità di comparsa delle lesioni di sfacelo dipendono dal grado di torsione intorno all'asse mesenterico e attorno all'asse intestinale, nonché dallo stato dei vasi del meso, spesso alterati dalla mesosigmoidite.

Sintomatologia

Il raro *volvolo totale* o *subtotale del tenue* presenta inizio improvviso, talora dopo sforzo, pasto abbondante, purgante intempestivo. Insorge dolore violento, profondo, prevertebrale, più dorsolombare che addominale, accompagnato da vomito frequente, biliare, con arresto assoluto delle feci e dei gas e rapido aggravamento dello stato generale. Obiettivamente: meteorismo periumbelicale, timpanico, renitente, presto immobile (segno di von Wahl); presenza di un punto doloroso sopraumbelicale alla pressione profonda; spesso i segni di un versamento libero rapidamente costituitosi. Nel neonato si ha la sintomatologia di un'occlusione intestinale alta con arresto incompleto delle feci e talora emissione di sangue dall'ano (possibilità di errore con l'invaginazione [v.]).

Il *volvolo parziale* offre un quadro clinico molto meno netto. Il dolore iniziale violento, prima periumbelicale poi diffuso, a carattere discontinuo ritmico, può talvolta ridursi a brevi coliche passeggiere a tipo colecistico, appendicolare o annessiale. Il vomito iniziale può essere unico o sostituito da semplici nausee; l'arresto del transito delle feci e dei gas è talora incompleto. L'alterazione dello stato generale, funzione dell'altezza dell'ostacolo, può non avere quella precocità e quella gravità che comunemente si crede. All'esame del malato va tenuto presente che il meteorismo può essere diffuso (invisibile negli individui obesi e/o muscolosi), localizzato alla fossa iliaca destra data la prevalenza del volvolo parziale sulle ultime anse ileali. L'ansa volvolata è immobile, inerte, dolente alla palpazione profonda, che può mettere in evidenza una zona circoscritta di difesa parietale. Se l'ansa interessata è incuneata nel piccolo bacino, il solo segno clinico può essere l'esistenza di una massa tesa e dolente nel Douglas, rilevabile all'esplorazione rettale.

Il *volvolo del colon destro* può essere l'unico episodio presentato dal malato (*volvolo primitivo*) o può essere preceduto da ripetute crisi simili risoltesi spontaneamente con abbondante emissione di gas e feci in parte liquide (*volvolo secondario*). Si tratta in questo ultimo caso di coliche cecali dovute ad un cieco mobile, o a una condizione di rotazione incompleta del cieco-colon ascendente o oppure anche di volvolo vero, ma appena iniziale e suscettibile di regressione (cosiddetto *volvolo cronico*).

Il volvolo del colon destro s'inizia con i comuni segni dell'occlusione acuta, accompagnati dalla comparsa rapida e precoce del «segno del pallone» di von Wahl. L'ansa occlusa dilatata solleva la parete, formando una tumefazione delimitata, arrotondata od ovalare, generalmente situata in alto, ai lati o al centro, che dà una sensazione di elasticità, e, alla percussione, una sonorità timpanica di tonalità elevata. Piccole scosse possono determinare un guazzamento di timbro metallico. Raramente è possibile apprezzare la vacuità della fossa iliaca destra perché le anse del tenue dilatate prendono il posto del cieco.

Il *volvolo del sigma* s'inizia anch'esso con un vivo dolore improvviso, continuo o a crisi, sottombelicale o nella fossa iliaca sinistra, accompagnato da chiusura completa dell'alvo e da nausea, raramente da vomito. Spesso è preceduto da crisi simili, più leggere, risoltesi

spontaneamente o dopo clistere e antispastici. Obiettivamente prevale il notevole meteorismo addominale, caratteristicamente asimmetrico a grande asse diretto dalla fossa iliaca destra all'ipocondrio sinistro o viceversa. L'asimmetria talvolta è netta, talaltra rilevabile solo misurando esattamente le due metà dell'addome dalla linea mediana anteriore alla linea spinosa. Detto meteorismo presenta i noti caratteri del segno di von Wahl.

Diagnosi

I segni funzionali ben osservati debbono inevitabilmente far porre diagnosi di occlusione intestinale; il segno di von Wahl è caratteristico di un volvolo il quale è più frequente del sigma o del tenue, che del colon destro (con un rapporto di frequenza di 5:3:1). Rispetto a quest'ultimo il volvolo del sigma ha un meteorismo più marcato, un'asimmetria più netta, i vomiti sono più rari, in ogni caso tardivi. Il volvolo del tenue provoca un aggravamento più rapido dello stato generale con disidratazione e oliguria, con dolore spontaneo più profondo con irradiazione posteriore.

L'*esame radiologico* offre elementi di quasi certezza. Nel volvolo del tenue, oltre ai segni di occlusione (anse distese con livelli multipli), può far apprezzare una zona circoscritta di iperluminosità ad arco dovuta ad un'ansa sovradistesa.

Nel volvolo del colon destro si ha una grossa immagine di distensione gassosa a grande asse orizzontale o verticale, sottoepatica, mediana, sottofrenica sinistra o incastrata nella pelvi, con livello unico, e tenue disteso con livelli multipli situato a destra del cieco per il movimento di torsione subito da quest'ultimo.

L'immagine di distensione gassosa è enorme nel volvolo del sigma, per lo più mediana con setto di divisione verticale e doppio livello; manca la distensione ileale. Il clisma opaco dimostra la sede esatta del volvolo ed evidenzia il punto di torsione con un'immagine a cono o a spirale caratteristica.

La diagnosi differenziale va fatta con l'appendicite acuta, la colica epatica, la cisti ovarica torta, la dilatazione acuta di stomaco, con le occlusioni intestinali da altre cause.

Terapia

Esclusivamente chirurgica, va applicata d'urgenza appena diagnosticato o supposto un volvolo, previo opportuno trattamento preoperatorio e correzione dell'eventuale stato di shock e degli squilibri idroelettrolitici.

Nel volvolo del tenue del neonato, data la sua estensione, solo la detorsione offre possibilità di successo. Per l'adulto la cura chirurgica si riassume nella resezione del tratto interessato. Le indicazioni dell'ileostomia a monte sono ridotte dall'applicazione sistematica dell'aspirazione con sondino naso-gastro-intestinale.

Nei volvoli del colon la terapia si prefigge il duplice scopo di risolvere il volvolo e d'impedire la recidiva. Per questo motivo sono sempre più in disuso le detorsioni semplici o seguite da pessia, non sufficiente ad impedire la recidiva.

Per il volvolo del colon destro l'indirizzo attuale è l'emicolectomia destra seguita da ileotrasversostomia, intervento facilitato dall'abnorme mobilità del segmento colico. È indispensabile nei casi gravi e, nei casi meno gravi, consente di raggiungere gli obiettivi prefissi.

Anche per i volvoli del sigma ci si indirizza alla resezione, senza detorsione, dell'ansa torta con ristabilimento immediato della continuità o in caso di difficoltà tecniche con abboccamento del capo prossimale in ano iliaco

sinistro e chiusura a fondo cieco, provvisoria, del capo distale secondo Hartmann.

L'esteriorizzazione secondo Mikulicz è procedimento da limitare ai casi operati con notevole ritardo in condizioni generali critiche.

Questi nuovi indirizzi terapeutici, uniti ai progressi delle tecniche dell'anestesia e della rianimazione, hanno migliorato la mortalità operatoria, che però, nonostante ciò, rimane sempre elevata.

V. anche: OCCLUSIONI INTESTINALI; ADDOME, *sindromi addominali acute da torsione* (I, 539).

Bibliografia

- Bickham, Callander, Shackelfad, *La chirurgia dell'apparato digerente*, II, 1959, Universo, Roma.
 Boulvin R., Esphahani A., Tavakoli A., *Mem. Acad. Chir. (Paris)*, 1969, 95, 467.
 Courty A., *Les volvulus aigus du colon droit*, 1950, Masson, Paris.
 Fumemont E., *J. Belge Radiol.*, 1970, 53, 207.
 Gallone L., *Patologia chirurgica*, II, 3 ed., 1976, Ambrosiana, Milano.
 Loygue J., Cornier J. M., Lagneau P., *J. Chir.*, 1969, 98, 597.
 Masi L., Stellini L., *Policlinico (Chir.)*, 1969, 76, 267.
 Monod-Broca F., *Ann. Gastroentérol. Hépatol.*, 1970, 6, 537.
 Palleul V. J., *Contribution à l'étude du volvulus partiel de l'intestin grêle*, 1933, Noirelère & Fénérier, Lyon.
 Poma G., Marranci P. L., *Osp. It. Chir.*, 1971, 24, 53.
 Sinha R. S., *Br. J. Surg.*, 1969, 838, 69.
 Taylor F. W., *J.A.M.A.*, 1971, 215, 1154.
 Welzl H., *Chirurgie du colon*, 1960, Masson, Paris.

LUIGI GANGITANO

DIVERTICOLI DEL TENUE

Per diverticoli del duodeno v. DUODENO (V, 684). I diverticoli del digiuno-ileo, escluso il diverticolo di Meckel (v. MECKEL, DIVERTICOLO DI), sono rari, con percentuali di osservazioni intorno all'1% nelle casistiche radiologiche, e intorno all'1% nelle casistiche autopsiche. Sono spesso multipli e localizzati nelle prime anse digiunali. Le forme infantili sono considerate su base congenita, e sono ancora più rare rappresentando nella casistica di Benson e coll. il 5,7% delle osservazioni totali di diverticolosi del tenue. Le forme dell'adulto sono verosimilmente acquisite e presentano analogie con gli aspetti anatomopatologici della malattia diverticolare del colon: la parete è costituita dalle sole tonache mucosa e sottomucosa, e si localizzano nei punti di penetrazione vascolare. In effetti diverticoli del tenue e del colon possono a volte essere associati.

Quasi sempre asintomatici, i diverticoli del tenue (figg. 109 e 110) possono in certi casi dar luogo ai seguenti sintomi:

- dolore;
- diarrea;
- sindrome da malassorbimento, con meccanismo analogo all'ansa cieca.

Le complicazioni, che a volte costituiscono l'esordio improvviso della malattia, sono costituite da:

- diverticolite;
- occlusione intestinale;
- emorragie;
- perforazione con peritonite.

Il trattamento è chirurgico e consiste nella resezione del segmento intestinale sede dei diverticoli.

MALATTIA DIVERTICOLARE DEL COLON

Definizione e etiopatogenesi

«Malattia diverticolare» è un'espressione che è stata introdotta recentemente nell'uso per significare un'af-



Fig. 109. Diverticolosi del digiuno. Esame radiologico dell'i. con pasto opaco. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

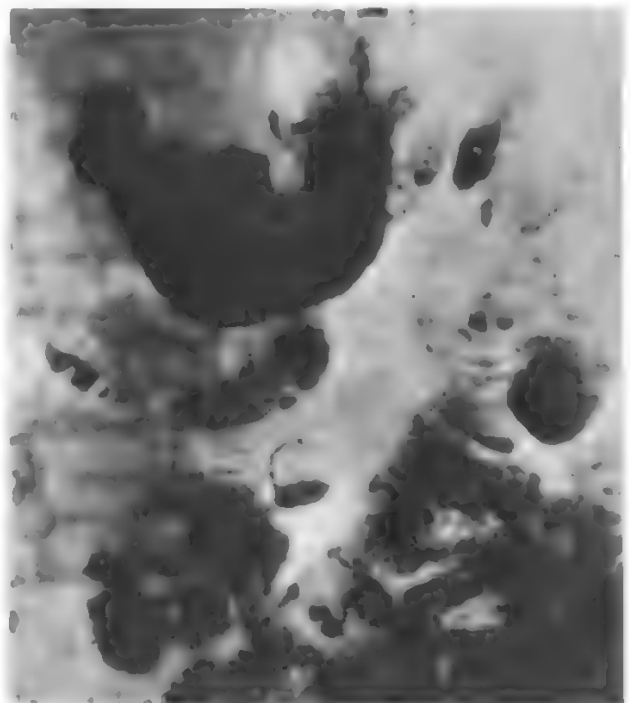


Fig. 110. Diverticoli dell'i. tenue. (Osservazione Tagliaferri).

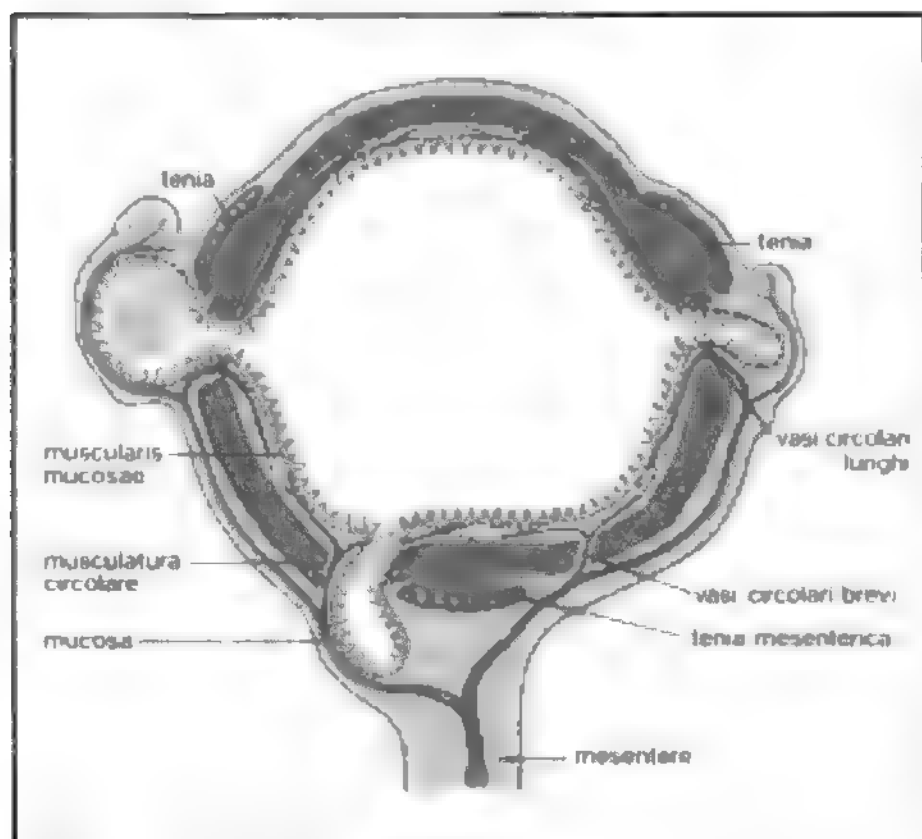


Fig. 111. Schema delle sedi più frequenti dei diverticoli del colon.

fezione del colon nella quale sono presenti sia i diverticoli (diverticolosi) sia un'anormalità muscolare a sede precipua nel sigma. Il termine diverticolite dovrebbe essere usato solo quando vi sia evidente infiammazione dei diverticoli stessi.

La frequenza della malattia diverticolare nei paesi occidentali è stata calcolata sia in studi radiologici sia all'autopsia.

Mayo fu il primo, nel 1930, a valutare intorno al 5% la frequenza di diverticoli colici in pazienti ultraquarantenni; ma Morson, nel 1975, afferma che 1 su 3 persone sopra i 60 anni ha diverticoli e questa percentuale cresce con l'età, cosicché in soggetti nel 9° decennio di vita la diverticolosi è riscontrata nel 50% dei casi (Parks).

Da un punto di vista morfologico i diverticoli del colon sono tipici diverticoli da pulsione costituiti da una tasca di mucosa (includente la *muscularis mucosae*) che si estroflette attraverso e oltre la muscolatura circolare. La maggioranza dei diverticoli passano attraverso la parete intestinale in corrispondenza di «punti deboli vascolari della tonaca circolare» (Slack, 1962). È, così, comune che i diverticoli siano disposti in fila sulle due facce opposte del colon lungo i due bordi della tenia mesenterica dove le arterie circolari brevi penetrano attraverso la parete e allora i diverticoli vengono a giacere nell'adipe pericolic. Essi sono scaglionati anche lungo il versante mesenterico delle due tenie laterali là dove le arterie circolari lunghe perforano la parete per raggiungere la sottomucosa, e allora in parte entrano nella base delle appendici epiploiche ma in parte solo il peritoneo e la muscolatura longitudinale assottigliata separano l'estroflessione mucosa dalla cavità peritoneale (fig. 111).

I diverticoli sono più numerosi nel sigma e sono limitati a questo segmento nella maggioranza dei casi (90%).

L'anormalità muscolare è costituita da: ispessimento delle tenie, ispessimento della muscolatura circolare che è corrugata a fisarmonica. Le corrugazioni sono formate non da anelli, ma da semicerchi di fibre muscolari circolari tesi tra tenia mesenterica e tenie antimesenteriche. Più spesso la tonaca mucosa è esuberante così che si raccoglie in pliche ridondanti nel lume del viscere. Il risultato di queste lesioni elementari della diverticolosi

è un accorciamento e una distorsione segmentaria dell'i. con apparente eccesso di adipe pericolic. Anche se qualche AA. (Fleischer, 1965) considera l'anormalità muscolare come secondaria ad una condensazione dei fasci muscolari successiva alla flogosi, la maggioranza la reputa alterazione primitiva frequente se non costante della malattia diverticolare (Edwards, 1939; Morson, 1963-65; Painter, 1968), talora osservata, fatto importante per la patogenesi, anche in assenza dei diverticoli (Cassano e Torsoli, 1968).

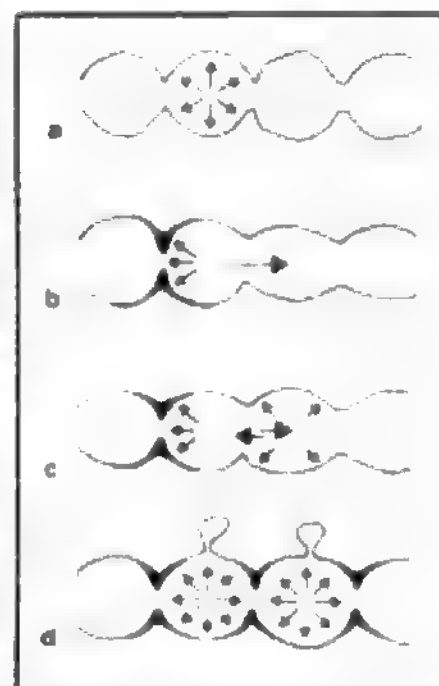
Nella fase di diverticolite fa la sua comparsa e diventa preminente l'infiammazione. La stasi del contenuto colico nella tasca diverticolare, che è priva di tessuto muscolare capace di svuotarla, ricca di follicoli linfoidi, con colletto angusto ancor più ristretto dall'edema, induce un'infiammazione «da cavità chiusa».

Poiché il diverticolo è una struttura extramurale, la flogosi è prevalentemente della parete e/o dei tessuti pericolici e mesenterici e non endoluminale o mucosa. Conseguenza di esso sono gli ascessi pericolici, la stenosi, le perforazioni croniche, le fistole, più raramente la rottura del diverticolo in peritoneo libero.

Non c'è dubbio che nella malattia diverticolare esista un'attività motoria anormale del colon. Gli studi manometrici e cineradiografici di Arfwidsson e di Painter e Truelove, negli anni '60, hanno dimostrato che: 1) le pressioni endoluminali sono, a riposo, uguali a quelle osservate nel colon normale, ma crescono in eccesso (90 mmHg) rispetto al colon normale (20 mmHg) dopo stimolazione con solfato di morfina parenterale o con neostigmina; 2) che tali pressioni sono prodotte dalla segmentazione del colon quale che sia lo stimolo che le scatena; 3) che tale segmentazione trasforma il colon in una serie di vesciche e che in queste l'alta pressione induce la formazione dei diverticoli (fig. 112) in perfetta analogia con la patogenesi dei diverticoli vescicali. Anche in uno stato prediverticolare del tutto funzionale si ha lo stesso fondamentale disturbo della motilità colica.

Si sono cercate le cause di quest'ultimo in due direzioni: 1) nel *colon irritabile*: una colopatia funzionale nella quale esistono: contrazioni di frequenza più elevata sia in condizioni basali che dopo stimolo da pro-

Fig. 112. Ruolo della segmentazione nella fisiologia del colon e nella patogenesi della malattia diverticolare (trasporto e sosta delle feci nel sigma): a) mostra un colon segmentato: un segmento contraendosi provoca iperpressione intraluminali; b) mostra come il rilasciamento dell'anello di contrazione distale del segmento permetta al contenuto di passare al segmento successivo dove vige una pressione minore; questo è il principale meccanismo propulsivo del contenuto; c) mostra come le feci subiscano un arresto: gli anelli di contrazione agiscono come diaframmi che rallentano e, infine, arrestano il contenuto con aumento della pressione intraluminali. La segmentazione compare nel sigma allorché le feci sono spostate avanti e indietro; d) mostra un colon segmentato che si comporta come una serie di «piccole vesciche» il cui efflusso sia ostruito nei due sensi: si formano diverticoli da pulsione come conseguenza dell'aumento della pressione intraluminali nei singoli segmenti. (Da Painter, ridisegnata e modificata).



stigmata (Parks e Connell, 1972); un'esagerata risposta al cibo mediata in parte da alcuni ormoni gastrointestinali (ad es. colecistochinina) e particolarmente un'esagerata risposta al cibo (ad es. latte) dopo stimolo colinergico. Tuttavia è indimostrata l'identità tra sindrome colon irritabile e stato prediverticolare (Connell, 1975); 2) nello studio epidemiologico della malattia diverticolare. Poiché la malattia diverticolare è rara nelle parti del mondo dove è consumata una dieta con prevalente contenuto di fibra (o ad elevato residuo) come l'Africa (Kenia, Uganda, Ghana, etc.), l'Asia (India, Iran, Iraq, Singapore, Malesia, Thailandia, etc.), mentre è frequente nella popolazione anziana del mondo occidentale (U.S.A., Canada, Europa) o « occidentalizzata » (Sud Africa, israeliani di origine europea), alcuni AA. (Painter, Burkitt *et al.*), hanno formulato una relazione fra dieta prevalente di cibi a basso residuo, principalmente zucchero raffinato e pane bianco, con scarso contenuto di « fibra » da una parte e malattia diverticolare dall'altra. Tali diete infatti avrebbero per conseguenza: ritardato transito, feci a scibile, alte pressioni endoluminali, segmentazione colica e diverticoli.

È probabile invece che del tutto diversa dalla malattia diverticolare sia la *diverticolosi del cieco e del colon destro*, se non associata alla diverticolosi sinistrosituata. È una malattia in genere rara, ma relativamente comune in Asia (Isole Hawaii, Peck *et al.*, 1968). Nella forma multipla manca l'ispessimento muscolare, esiste un'aumento nel numero delle pliche caecali, i diverticoli hanno colletti molto stretti, a bordi rigonfi per iperplasia linfoide, secondo alcuni AA. posseggono spesso tutte e tre le tonache (Lauridsen e Ross, 1952). Nella forma isolata i diverticoli del cieco, rari (0,1% dei diverticoli), sono situati pochi cm sopra o sotto la valvola ileocecale, colpiscono pazienti di 10 anni più giovani di quelli affetti da malattia diverticolare, possono essere congeniti o acquisiti ma sono sempre da trazione. Secondo alcuni (Lloyd-Williams, 1960) è possibile che in alcuni casi l'ulcera solitaria del cieco o del colon ascendente sia il risultato della flogosi di uno di questi diverticoli.

Sintomatologia

È dubbio che la semplice presenza di diverticoli del colon senza infiammazione o complicazioni (diverticolosi), svelata da un esame radiografico occasionale, abbia una sintomatologia propria. Nella grande maggioranza dei casi i pazienti non hanno disturbi, ma talora dolori addominali a tipo colico con crisi diarroidiche e/o stipsi, dolorabilità ai quadranti inferiori e « corda colica » sono da imputarsi più che ai diverticoli in sé, che sono asintomatici, alle condizioni di alterata motilità colica che, come si è detto, sono alla base della patogenesi della malattia diverticolare. Occasionalmente potrà osservarsi emorragia digestiva, talvolta anche non preceduta da altri sintomi, massiccia e allarmante.

La frequenza con la quale la diverticolosi diventa diverticolite è variamente apprezzata: in serie di portatori di diverticoli, seguiti per lungo tempo, si hanno incidenze che vanno dal 15 al 40%.

L'infiammazione diverticolare può tradursi in un classico quadro clinico che va sotto il nome generico di *diverticolite acuta* che è ovviamente nella maggioranza dei casi una sigmoidite acuta (diverticolare). Nella metà dei casi l'attacco acuto costituisce l'esordio della malattia.

È caratterizzato da dolore addominale localizzato, di varia intensità, crampiforme o persistente, prevalente al quadrante inferiore sinistro o alla regione sovrapubica. La stipsi ostinata e/o l'aumento di frequenza delle eva-

cuzioni sono sintomi comuni spesso associati a meteorismo, con il passaggio dei gas che allevia temporaneamente le sofferenze. La flogosi adiacente alla vescica può provocare disuria. I segni obiettivi comprendono distensione modica dell'addome, dolorabilità al quadrante inferiore sinistro, e/o all'ipogastrio o anche alla fossa iliaca destra, l'evidenza di una massa palpabile in tali sedi, febbre poco elevata, leucocitosi, sangue occulto nelle feci e raramente emorragia digestiva macroscopica (ematochezia [v.]; v. anche: GASTROINTESTINALI EMORRAGIE).

Non sempre la diverticolite acuta si presenta con questo quadro clinico tipico. Una complicazione può essere il primo sintomo della malattia: una perforazione in peritoneo libero che si manifesta col quadro drammatico della peritonite acuta, o l'improvvisa emissione massiva di sangue rosso-vivo dal retto. Più spesso, specie nei pazienti più vecchi, il decorso della diverticolite è insidioso e una vaga sofferenza addominale attribuita a stipsi abituale, con scarsi dolori e segni generali, si associa alla scoperta di una massa dolente nella fossa iliaca e/o alla sintomatologia di una fistola colovesicale.

In altri casi ancora prevalgono la massa palpabile e l'occlusione intestinale bassa, cosicché il cancro sigmoideo sembra l'ipotesi diagnostica alternativa più probabile.

Nella diverticolite acuta la radiologia è di scarso aiuto perché il pericolo del passaggio di bario nella cavità peritoneale da una perforazione preesistente, o quello di provocarla, controindicano il clisma opaco. L'esame radiografico diretto dell'addome può tuttavia rivelare: segni di pneumoperitoneo o di occlusione intestinale; l'urografia endovenosa: spostamenti e/o stenosi dell'uretere o compressione vescicale da parte della massa infiammatoria. La rettoscopia è raramente utile perché l'istrumento non varca di solito la giunzione rettosigmoidica a cagione della fissità, substenosi, edema che la diverticolite causa a questo livello; ma potranno osservarsi iperemia ed edema nel retto più prossimale e scarico dall'alto di materiale purulento e/o ematico.

La cistoscopia in qualche caso potrà rivelare edema bolloso reattivo alla flogosi vicina. La coloscopia è controindicata nella diverticolite acuta.

La *diverticolite cronica* può prendere due aspetti: 1) ora si tratta essenzialmente di attacchi acuti iterativi a vario intervallo dovuti alla flogosi successiva di diversi diverticoli (diverticolite ricorrente intermittente); 2) ora si tratta di una flogosi a lento decorso, localizzata sempre allo stesso, o stessi diverticoli, con perforazioni cosiddette non comunicanti, peridiverticolite, flogosi insidiosa che « cova sotto la cenere » (diverticolite cronica persistente).

È negli intervalli asintomatici tra gli attacchi, o nella diverticolite cronica, che la diagnosi può essere posta con l'ausilio soprattutto del clisma opaco (figg. 113 e 114). Esso può mostrare i segni del cosiddetto « stato prediverticolare » cioè l'aspetto corrugato del colon (pelvico) a contorni seghettati con diverticoli incipienti o le tipiche opacità diverticolari o la compressione estrinseca da massa paracolica, o le stenosi, i tramiti fistolosi, le cavità ascessuali comunicanti col lume.

In tutto l'arco della storia naturale della malattia diverticolare possono insorgere le seguenti complicazioni: a) perforazione in peritoneo libero, b) perforazione cosiddetta cronica con formazione di ascesso paracolico, c) stenosi e occlusione, d) emorragia, e) fistolizzazione.

La perforazione in peritoneo libero non può essere che raramente differenziata dalle altre cause di perforazione di un viscere cavo.

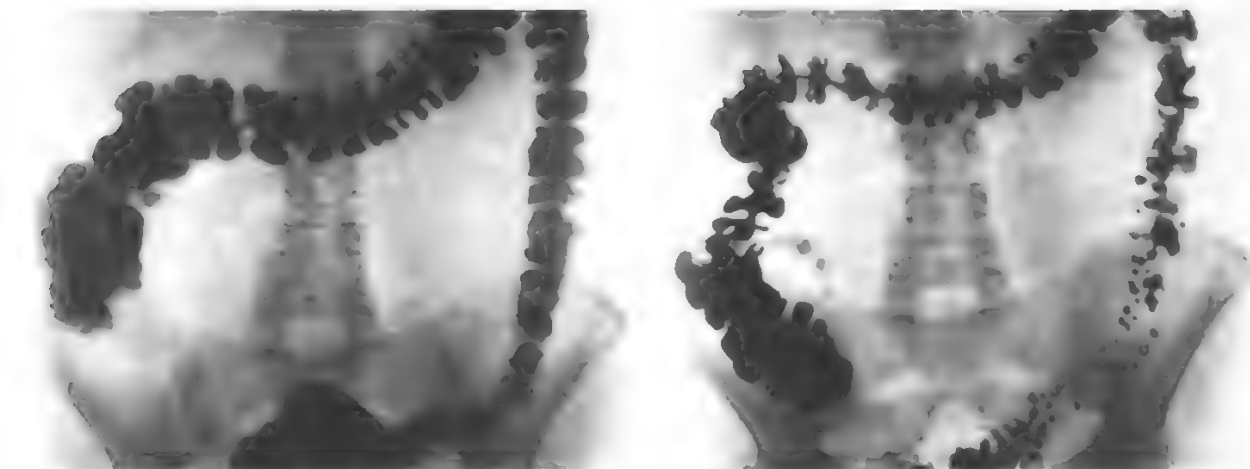


Fig. 113. Malattia diverticolare. *A sinistra*: esame radiologico dell'i. con clisma opaco. Il radiogramma a grande riempimento dimostra piccole prominenze lungo i contorni del colon discendente che ha aspetto corrugato o a pila di piatti. *A destra*: esame radiologico dell'i. a clisma evacuato. Rivela numerosi diverticoli del colon discendente e del sigma che permangono opacizzati quando il corrispondente tratto intestinale è svuotato. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

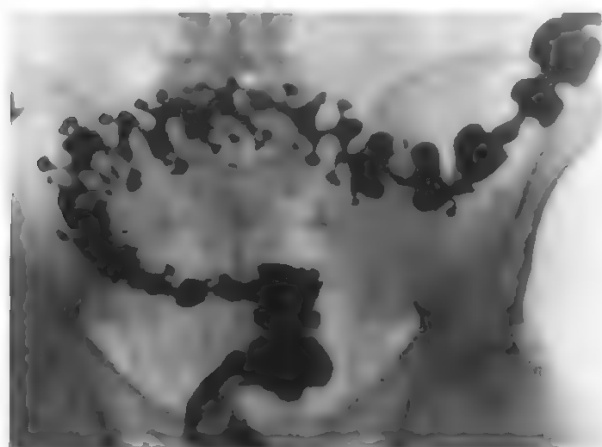


Fig. 114. Malattia diverticolare. Esame radiologico dell'i. con clisma opaco. Si osservi, oltre al numero notevole di diverticoli, il loro aspetto particolare con colletti allungati, e l'aspetto contratto del colon dovuto sia all'anormalità muscolare che alla flogosi. (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

La perforazione cosiddetta localizzata può simulare: l'appendicite, l'annessite, l'endometriosi, i tumori ovarici, l'infarto delle appendici epiploiche, la colite ulcerosa, il morbo di Crohn del colon, il cancro con flogosi peritumorale.

L'occlusione intestinale può essere dovuta ad ostacolo meccanico nel tenue per aderenza, stenosi e/o angolazione a livello della massa diverticolare o all'aggravamento improvviso della stenosi sigmoidea da diverticolite-peridiverticolite: quadro clinico analogo a quello dell'occlusione neoplastica del grosso i. talora con notevole dilatazione cecale da far temere la perforazione diastatica.

La reale frequenza dell'emorragia nella malattia diverticolare è ignota; se Noerr, nel 1955, fu il primo a richiamare l'attenzione sulla grande frequenza della malattia diverticolare nella patogenesi delle emorragie digestive basse, con la risultante tendenza ad attribuire alla diverticolite tutti i casi di emorragia colica maggiore, si nota oggi una rivalutazione delle altre cause di sangui-

namento e una visione più equilibrata del problema (Rigg e Ewing, Hugues); *a*) l'emorragia da malattia diverticolare rappresenta il 5% di tutte le emorragie digestive; *b*) la sindrome più caratteristica è osservata in paziente anziano, obeso, spesso con ipertensione arteriosa, che avverte dolore epigastrico associato a nausea e a desiderio di defecare seguito da emissione di una piccola quantità (una tazza) di sangue rosso-vivo. Più spesso tale episodio si ripete o persiste, ma senza segni clinici di gravità, anche se talvolta il sanguinamento inaspettatamente diventa profuso e allarmante; *c*) fatto di grande importanza è che in presenza di malattia diverticolare sigmoidea l'origine dell'emorragia non è sempre da ricercare a livello dei diverticoli, ma piuttosto nel colon destro (erosioni mucose del tipo dell'*exulceratio simplex gastrica*).

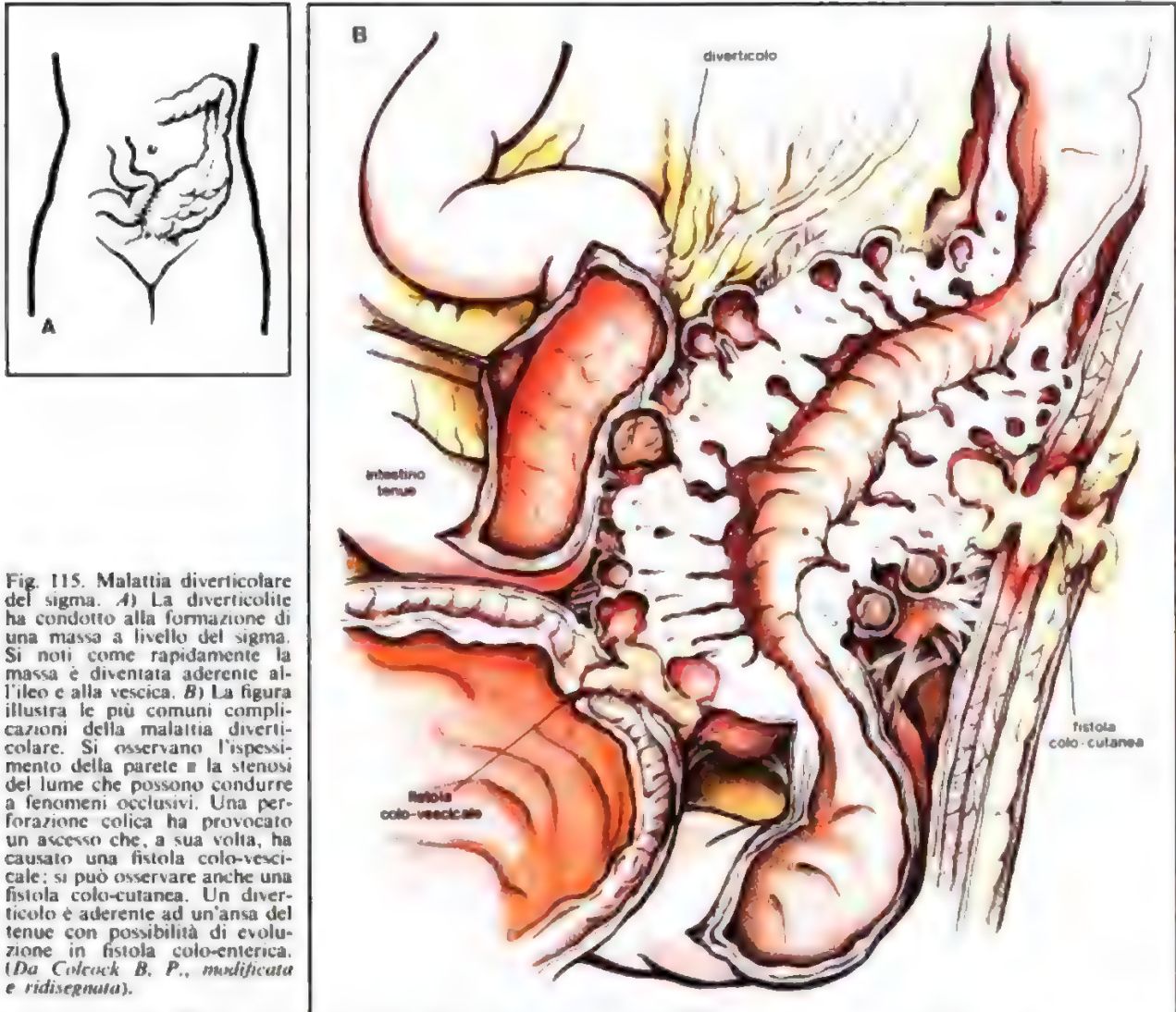
La malattia diverticolare è la causa più comune di fistolizzazione del colon pelvico: tuttavia la sua frequenza non è elevata (2,4%). La fistola può essere primaria o spontanea oppure secondaria o postoperatoria senza che si possa sempre stabilire quanto è dovuto all'operazione in sé (fistola iatrogena) e quanto alle condizioni favorevoli insite nella malattia diverticolare (flogosi diffusa agli organi adiacenti).

La fistola può stabilirsi con vari organi e di conseguenza può essere:

- | | |
|----------------------|--|
| 1) colo-vescicale | } nel 15% dei casi usualmente primaria |
| 2) colo-vaginale | |
| 3) colo-intestinale | |
| 4) colo-cutanea | } quasi sempre secondaria |
| 5) colo-ureterica | |
| 6) mista o combinata | |

La fistola può stabilirsi in forma silente per rottura di un singolo diverticolo, con formazione di un tramite ben delimitato a pareti sottili, con un minimo di fibrosi e di aderenza, oppure per larga apposizione ed estensione diretta alle strutture vicine, con fibrosi intensa, esito di una diverticolite acuta, oppure ancora con ascesso pericolicco interposto.

La fistola più importante e frequente è la fistola colo-vescicale: di gran lunga più comune negli uomini (5:1) o nelle donne vecchie, nelle quali l'atrofia genitale dimi-



nuisce la difesa offerta dai legamenti larghi e dall'utero a protezione della vescica (fig. 115).

Solitamente la fistola si stabilisce tra il sigma e la parte posteriore della cupola vescicale, è più spesso del tipo a tramite sottile, della forma silente e s'istaura piuttosto inaspettatamente in presenza di scarsi segni intestinali (diagnosi differenziale con la fistola del Crohn!) con l'insorgenza di disuria, pollachiuria e soprattutto pneumaturia (v.).

Invece l'emissione di urine dal retto è eccezionale per ragioni idrostatiche e si ha solo quando la pressione endovescicale sia aumentata, ad es. per ostruzione del collo. Stupisce che le indagini urologiche (cistoscopia, cistografia, istillazione di colorante in vescica) siano di scarso aiuto nella diagnosi della fistola colo-vescicale, mentre la fecaluria o perlomeno il rilievo di urine torbide, fetide, con colture positive, sono presenti in 1/3 dei casi. I mezzi migliori per dimostrare la fistola colo-vescicale sono il clisma opaco, che la mette in evidenza dall'1 al 30% dei casi, e l'esame radiografico diretto dell'addome, che mostra una cistografia gassosa spontanea. Nel 40% dei casi le due indagini abbinate confermano la comunicazione colo-vescicale, anche se non ne possono stabilire la causa.

Condizioni morbose associate alla malattia diverticolare

La malattia diverticolare può essere associata al cancro, anche se non esiste alcuna prova che la malattia predisponga al tumore maligno, sia che le due condizioni siano entrambi evidenti, sia che il cancro sia occulto in un segmento manifestamente diverticolare e sia infine che la natura di una massa pelvica resti incerta fino all'esame istologico che stabilisce la coesistenza del carcinoma. Più rara è l'associazione della malattia diverticolare con la colite ulcerosa, con la colite granulomatosa e con la colopatia ischemica, e la concomitanza delle condizioni morbose pone problemi diagnostici molto ardui. Un esempio ormai classico di patologia correlativa è la triade di Saint (1948) cioè l'associazione di malattia diverticolare, colelitiasi ed ernia iatale da scivolamento, associazione che pertanto è criticata dalla maggioranza degli AA. come una pseudotriade, nella quale si manifesterebbero per fortuita coincidenza, tre affezioni comuni nel soggetto anziano.

Trattamento

La cura della malattia diverticolare si rivolge in realtà a una bassa percentuale di pazienti affetti da diverticolosi

colica e cioè a quelli sintomatici (10% secondo Painter). L'ampia gamma dei mezzi terapeutici si estende dalla dieta ai farmaci anticolinergici, ai sedativi e alla chirurgia.

Trattamento medico

Gli scopi del trattamento medico sono: indurre una funzione colica il più possibilmente normale (velocità di transito, pressione endoluminale, evacuazione) e alleviare il dolore. Il primo può essere raggiunto aumentando la massa fecale con lassativi del tipo delle cellulose semi-sintetiche (metilcellulosa) o di semi mucilluginosi e igroscopici (Normacol[®], etc.) e/o con diete ad alto residuo composte di alcune frutta e verdura (mele, aranci, carote, cavolini di Bruxelles) o di crusca di cereali. La crusca è la sostanza più economica, si mantiene a lungo e può essere usata in varia forma (polvere, pani, cialde: Fibrane[®], fiocchi: All-bran Kellog[®]). 10-15 g di crusca o simili e 200 g di frutta e verdura al giorno sono le dosi richieste. La semplicità e l'accettabilità del trattamento dietetico lo rende un espediente utile a mantenere la funzione dell'i. crasso soddisfacente, anche se non è dimostrato che esso abbia valore profilattico sulla formazione dei diverticoli e sull'insorgenza delle complicazioni.

Il sintomo dolore, dipendente soprattutto dall'ipertono della muscolatura circolare, è alleviato dai farmaci anticolinergici (Mebervine[®]) e dalla pentazocina.

Il farmaco di scelta, per la sua dimostrata azione di diminuire le pressioni endoluminali del colon (Stanciu e Bennett, 1974), è la pentazocina, anche se i suoi effetti collaterali, specie nei pazienti anziani (disorientamento, stati confusionali), ne limitano alquanto l'indicazione. La pentazocina può inoltre indurre dipendenza.

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico è rappresentato dalla chirurgia d'exeresi elettiva, dalla chirurgia d'urgenza e dalla miotomia extramucosa.

1. *Chirurgia d'exeresi.* - La chirurgia d'exeresi deve essere estesa (v. *emicolectomia sinistra*, col. 2393) non necessariamente a tutti i diverticoli specie in senso prossimale, ma sempre in basso fino alla giunzione rettosigmoidea, così da escidere tutto il colon sede della «anormalità muscolare».

La chirurgia d'exeresi elettiva non deve essere applicata ai casi in cui l'evidenza dei diverticoli si accompagna a disturbi funzionali del tipo «colon irritabile» senza diverticolite, ma soltanto in alcune ben precise indicazioni e cioè:

1) in paziente che ha avuto un solo attacco, ma che ha evidenza clinica e/o radiologica di perforazione locale con massa palpabile e dolente che non regredisce;

2) in paziente con stenosi;

3) in paziente con diverticolite ricorrente associata a fatti clinici o ad aspetti radiologici che facciano sospettare l'aderenza alla vescica e l'imminente fistola colo-vescicale;

4) in paziente in buone condizioni generali con diverticolite estesa a tutto il colon con emorragia pregressa di entità notevole. Queste indicazioni sono accentuate nel paziente al disotto dei 50 anni, nel quale sono da aspettarsi complicazioni più serie e frequenti;

5) in paziente in cui è impossibile escludere il cancro.

L'operazione di elezione deve essere intrapresa a ragionevole distanza dall'episodio acuto: non troppo presto, per il rischio della deiscenza anastomotica; non troppo tardi, per il rischio di una recidiva infiammatoria o di una complicazione.

Secondo Colcock l'intervallo ottimo è tra 2 e 4 mesi dall'attacco acuto.

2. *Chirurgia d'urgenza.* - Nella diverticolite acuta e nelle complicazioni la chirurgia è quasi sempre obbligatoria.

Nella perforazione in peritoneo libero l'operazione è urgentissima. Il segmento perforato deve essere esteriorizzato o resecato con il metodo di Paul-Mikulicz (v. *chirurgia del colon*) o con un'operazione di Hartmann; la ricostituzione della continuità intestinale deve essere rimandata al futuro.

Nell'ascesso pericolic: si deve distinguere se la raccolta tende ad accrescersi con aggravamento dei segni clinici e se è comunicante col lume e se esistono segni di peritonite: in tal caso si eseguirà l'esteriorizzazione della zona affetta su una colostomia ad ansa, o la resezione senza ricostruzione della continuità associata ad ampio drenaggio extraperitoneale. Nel caso di ascesso pericolic ben limitato e non comunicante, senza segni di peritonite, sarà sufficiente il semplice drenaggio extraperitoneale con o senza colostomia di derivazione.

Nell'oclusione intestinale del tenue: laparotomia, liberazione del tenue, drenaggio; in quella del colon: colostomia prossimale seguita a distanza di 2-4 mesi da resezione del segmento diverticolare e, nello stesso tempo o in un tempo successivo, da chiusura della colostomia.

Nella fistolizzazione il trattamento chirurgico obbligatorio è determinato dalle condizioni locali: in alcuni casi, nonostante la fistola, è eseguibile l'exeresi colica *d'emblée*, ma più spesso si ricorre, in un primo tempo, alla colostomia di derivazione. Nella *fistola colo-vescicale* quest'ultima sopprime la sintomatologia più evidente della comunicazione, ma non impedisce il danno renale da pielonefrite. È quindi impellente la chiusura chirurgica della fistola con operazioni in più tempi anche in pazienti in condizioni gravi e scadute. Ugualmente pericolosa è la rara *fistola colo-enterica* che rende inefficace qualsiasi derivazione colostomica e obbliga alla riparazione chirurgica della componente ileale o digiunale della fistola come procedimento di prima urgenza. La *fistola colo-vaginale*, seconda in frequenza, è meno grave. Nelle forme a larga comunicazione è indicata la diversione fecale previa, seguita da exeresi in 1 o 2 tempi; nei casi con scarsa persistente secrezione giallastra, fetida, ■ tramite angusto è spesso permessa l'operazione di resezione colica in un tempo.

Nell'emorragia in atto si deve ricorrere all'arteriografia selettiva nei rari casi nei quali il sanguinamento non cede alla terapia medica intensiva. Talora è possibile l'emostasi per infusione endoarteriosa di agenti vasopressori o per embolizzazione con fibrina. Se ciò è inefficace si deve ricorrere alla resezione segmentaria che includa la sorgente del sanguinamento. Se poi questa non è stata localizzata con l'arteriografia, l'intervento di scelta è la colectomia totale (Olsen, 1968). Se il paziente è in condizioni critiche si eseguiranno ileostomia ed esteriorizzazione del capo distale del sigma rimandando l'anastomosi ileorettale a tempi migliori.

3. *Miotomia extramucosa.* - Questa operazione è stata descritta per la prima volta da Reilly nel 1964. È indicata limitatamente in pazienti in condizioni scadute con sintomi prevalentemente muscolari, scarsa flogosi, lesioni poco estese. La tecnica è analoga alla operazione di Heller, cioè consiste nell'incisione longitudinale sulla faccia antimesenterica, tra le due tenie laterali, della muscolatura circolare per tutta la lunghezza del tratto affetto (20-30, al massimo 60 cm) senza interruzione delle tuniche più profonde. L'operazione è stata ideata su una

base etiopatogenetica razionale con l'intento di ridurre le pressioni endoluminali del colon e lo scopo è raggiunto anche se in seguito si può avere il ritorno ai valori pressori preoperatori (Prasad e Daniel, 1971). La miotomia è quindi un intervento sintomatico che non ha la pretesa di sostituirsi a quelli di exeresi, non è privo di rischi (perforazione della mucosa, fistole fecali, complicazioni settiche), non ha una morbidità-mortalità tanto inferiori a quelle della resezione e, lasciando *in situ* il segmento patologico, espone alle complicazioni da questo originate.

Bibliografia

- Burkitt D. P., James P. A., *Lancet*, 1973, 2, 128.
Cassano C., Torsoli A., *Gut*, 1968, 9, 325.
Colcock B. P., *Diverticular Disease of the Colon*, 1971, Saunders, Philadelphia.
Colcock B. P., *Clin. Gastroenterol.*, 1975, 4, 99.
Hugues L. E., *Clin. Gastroenterol.*, 1975, 4, 147.
Painter N. S., *Ann. R. Coll. Surg. Engl.*, 1964, 34, 98.
Painter N. S., Burkitt D. P., *Clin. Gastroenterol.*, 1975, 4, 1.
Painter N. S., *Gastroenterology*, 1965, 49, 169.
Painter N. S., Burkitt D. P., *Br. Med. J.*, 1971, 2, 450.
Prasad J. K., Daniel O., *Br. J. Surg.*, 1971, 58, 304.
Reilly M., *Proc. R. Soc. Med.*, 1964, 61, 401.
Rigg B. M., Ewing M. R., *Arch. Surg.*, 1966, 92, 321.
Small W. P., Smith A. N., *Clin. Gastroenterol.*, 1975, 4, 171.
Tagliaferri G., *Chir. Gastroenter.*, 1974, 8, 214.

CESARE DE SANCIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

PNEUMATOSI INTESTINALE

(*Sin.*: pneumatosi peritoneale, cisti gassose dell'i., enfisema intestinale, *pneumatosis cystoides*). È una rara condizione morbosa caratterizzata da cisti gassose multiple intramurali localizzate principalmente al tenue, più raramente al colon, eccezionalmente al retto. Descritta per la prima volta da Bang (1876), che la correlò ad una simile affezione osservata nei suini, e poi da Hahn (1889), che ne fece la prima descrizione clinica nell'uomo.

La malattia si manifesta in due forme estreme: a) poche cisti grandi con diametro maggiore di 1 cm a sede sottosierosa; b) miriadi di cisti piccole con diametro di 1-2 mm con aspetto spongioso a sede sottomucosa, sottosierosa e intramurale. Tra queste due forme esistono tutti i gradi intermedi.

Le cisti non hanno pareti proprie e hanno rivestimento endoteliale e/o istiociti e cellule giganti, modesta flogosi secondaria e/o fibrosi perilesionale. Il contenuto gassoso è essenzialmente costituito da azoto. La malattia è raramente primitiva o pura (15%), più spesso è secondaria (85%), associata sia ad affezioni polmonari (enfisema, asma, bronchite cronica, fibrosi polmonare) che gastroenteriche (ulcera gastroduodenale, stenosi pilorica, tbc intestinale, malattia di Crohn, enterocolite mucomembranosa, enterite necrotizzante, etc.).

Dal punto di vista clinico è usuale distinguere in 2 forme, una dell'adulto giovane con predilezione per il sesso maschile (3,5:1), spesso asintomatica o con sindrome broncopolmonare e tosse cronica, forma questa a prognosi favorevole, e l'altra infantile, correlata all'enterite necrotizzante con prognosi infausta. I sintomi intestinali non sono specifici e possono consistere in una sindrome a tipo colon irritabile con diarree schiumose rosee; l'esame obiettivo è povero, salva l'eccezionale palpabilità di « resistenza spugnosa » addominale o in un sacco erniario (Andrade, 1968).

Due principali teorie patogenetiche sono state formulate per spiegare questa curiosa affezione.

La *teoria meccanica* è la più attuale (Doub e Shea, 1960; Keyting, 1961). Una pneumopatia cronica con tosse provoca la rottura di una bolla di enfisema, donde pneumomediastino e pneumoretroperitoneo: l'aria rag-

giunge le pareti intestinali attraverso gli spazi perivasali dei vasi, più raramente quelle dello stomaco (Plachta, 1961). La tosse, il vomito, l'aerosolterapia nell'asma bronchiale favoriscono la rottura alveolare. Questa ipotesi è più spesso verificata nella forma benigna dell'adulto.

Secondo la *teoria batterica* il gas è prodotto da anaerobi intestinali tipo *Clostridium perfringens* e *Cl. tertium*; questi provocano dissezione della mucosa in associazione a malnutrizione, prematurità ed enterite (necrotizzante); dopo di che altri organismi della flora intestinale possono diventare attivi. Questa teoria ha avuto il conforto sperimentale nella cavia (Stone, 1968) e nel ratto *germ-free* (Yale, 1975). Essa è soprattutto verificata nella forma infantile, ma anche in quella dell'adulto (Yale).

Le complicazioni sono: 1) pneumoperitoneo; 2) occlusione intestinale, per volvolo o invaginazione; 3) sindrome di Chilaiditi; 4) emorragia digestiva.

La diagnosi è raramente possibile, ma talora è stata posta con il clisma opaco specie in evacuazione per presenza di immagini trasparenti a grappolo pericoliche e/o pneumoperitoneo spontaneo o con l'endoscopia che fa osservare lesioni cistiche sottomucose a grani di tapioca che si sgonfiano alla presa biptica.

Nella forma benigna non è richiesta alcuna terapia salvo che nelle complicazioni: nelle forme segmentarie è allora indicata l'exeresi.

La prognosi della forma infantile è riservata data la gravità dell'enterite acuta necrotizzante. In questa forma e in alcuni casi di enterocolite pseudomembranosa dell'adulto, la terapia è medica: ossigenoterapia iperbarica con l'intento di allontanare l'azoto e terapia con antibiotici attivi su aerobi gramnegativi e soprattutto anaerobi.

Bibliografia

- Keyting W. S. et al., *Radiology*, 1961, 76, 733.
Yale C. E., *Surg. Clin. North Am.*, 1975, 55, 1297.

CESARE DE SANCIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

COLITE CISTICA PROFONDA

(*Sin.*: *colitis cystica profunda*). È una rara malattia, per la prima volta descritta nel 1957 da Goodhall e Sinclair, caratterizzata da cisti a contenuto mucoso situate superficialmente o profondamente alla *muscularis mucosae*, prevalente alla parete anteriore del retto ma localizzata anche al colon. Si distingue una forma diffusa, come epifenomeno della colite dissenterica o della colite ulcerosa, e una forma localizzata, più spesso rettale. La natura è incerta tra un amartoma o ectopia di mucosa colica (Allen, 1966) e una lesione acquisita da invaginazione in profondità di mucosa colica collegata alla superficie mucosa da tessuto di granulazione. I segni più frequenti sono: rettorragia, emissione di muco e diarrea. La lesione è sempre benigna e quindi il suo trattamento deve essere una escissione locale o una resezione conservativa. La sua conoscenza è importante perché, confusa con un adenocarcinoma, può portare ad exeresi radicali ingiustificate.

Bibliografia

- Goodhall H. B., Sinclair I. S. R., *J. Pathol. Bacteriol.*, 1957, 73, 33.
Herman A. H., Nasbeth D. C., *Arch. Surg.*, 1973, 106, 337.

CESARE DE SANCIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

MELANOSI DEL COLON

La melanosi del colon è un'affezione dovuta al deposito di un pigmento melaninosimile che si verifica inizialmente nella lamina propria della mucosa. Scoperta da

INTESTINO TENUE E CRASSO

Cruveilhier nel 1830, studiata nel 1847 da Virchow, che coniò il termine *melanosis coli*. Pick nel 1911 ne studiò la prima serie importante (18 casi). Bockus *et al.* (1933) la diagnosticarono per la prima volta endoscopicamente. Il pigmento si deposita inizialmente nello strato proprio della mucosa (*lamina propria*) ma può invadere lo spazio sottomucoso, la *muscularis mucosae* e anche la rete linfatica e i linfonodi epicolici. La melanosi prevale nel colon prossimale (cieco e ascendente). Il pigmento non si deposita nei tessuti neoplastici.

Il pigmento è prodotto nell'i. dalla scomposizione dell'idrochinone, pirocatechina e fenolo, quest'ultimo prodotto dall'azione della flora intestinale sull'ac. parabenzico (Wittösch, 1958).

La causa più probabile della melanosi è l'uso frequente e ripetuto di lassativi del gruppo dell'antracene-emodina (cascara, aloe, rabarbaro, senna e frangula) (Wittösch, Bockus).

La melanosi del colon è una condizione benigna che si osserva in pazienti affetti da stipsi cronica e di conseguenza assuefatti all'uso continuato di tali farmaci, soprattutto la cascara sagrada. La soppressione di questi fa assistere endoscopicamente alla scomparsa della pigmentazione nel tempo minimo di 4 mesi.

Bibliografia

Wittösch J. H. *et al.*, *Dis. Colon Rectum*, 1958, 1, 172.

CESARE DE SANCTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

ENDOMETRIOSI INTESTINALE

La localizzazione enterica dell'endometriosi si osserva nel 12-34% delle pazienti affette da questa malattia, nei segmenti più vicini ai genitali interni, con varia frequenza; appendice 35%; sigma 33,3%; retto 15%; ileo distale 13,3%; cieco 3,33%; spesso associata a endometriosi dell'utero e/o delle ovaie. La lesione è intramurale o limitata alla sola sierosa essendo la mucosa di solito risparmiata. Un certo grado di stenosi è raggiunto in ca. la metà dei casi.

Per quanto riguarda l'etiopatogenesi e l'anatomia patologica si rimanda alla voce ENDOMETRIOSI (V, 2115).

La sintomatologia, presente nella metà dei casi, è naturalmente limitata alla vita feconda, ma dopo la menopausa restano gli esiti della lesione (fibrosi, stenosi).

Il sintomo più frequente è il dolore pelvico gravativo costante, esacerbato dalla defecazione e dalla mestruazione, mentre è eccezionale, data l'integrità della mucosa, il sanguinamento nel lume durante il periodo mestruale. Coesiste spesso dismenorrea come sintomo di endometriosi genitale. Altri sintomi possono essere dovuti alle complicazioni, come l'oclusione intestinale da stenosi e/o angolazione o aderenza e come l'emoperitoneo da rottura di un impianto endometriotico.

La diagnosi può essere sospettata sulla base della relazione della sintomatologia alla mestruazione, della lunga durata dei disturbi con condizioni generali buone, della coesistenza di endometriosi genitale o su cicatrice laparotomica, di un quadro radiologico di lesione intramurale con mucosa integra e/o stenosi sigmoidea. In rare evenienze la diagnosi è stata posta con la laparoscopia-culdoscopia.

Nella maggioranza dei casi la lesione è scoperta alla laparotomia. Di fondamentale importanza la biopsia estemporanea dell'impianto, eseguita con cautela evitando di entrare nel lume intestinale, biopsia che vale ad escludere ampie exeresi per errore diagnostico col carcinoma.

La terapia è diversa a seconda del reperto locale. Se

l'endometriosi è asintomatica, la lesione è piccola, circoscritta e non stenosante e la localizzazione genitale discreta; si preferisce, specie nella donna giovane, la terapia ormonale con progestinici, o l'induzione dello stato di pseudogavidanza anovulatoria con la cosiddetta « pillola ». Controindicata l'ovariectomia bilaterale. Se coesiste endometriosi genitale florida è necessaria l'isterectomia con annessectomia bilaterale che è curativa delle localizzazioni intestinali. Se queste sono sintomatiche e complicate e le lesioni genitali sono modeste, si preferisce l'exeresi del focolaio (sigmoideo o sigmoidorettale) con resezioni conservative tipo resezione anteriore.

TUMORI DEL TENUE

Tumori benigni

I tumori benigni del tenue (epiteliali e connettivali) sono neoplasie rare in assoluto, e comunque più rare delle rispettive forme maligne (rapporto di 1 a 4 secondo Docimo).

L'incidenza sarebbe pressoché uguale nei due sessi, o con leggera prevalenza per il sesso femminile. L'età più colpita è compresa nell'arco che va dal 3° al 6° decennio.

Aspetti macroscopici e microscopici

1. Tumori benigni epiteliali.

a) Adenomi di tipo comune, molto rari nel tenue, assai frequenti nel colon, con preciso significato di lesioni precancerose. Istologicamente si distinguono in adenomi semplici e adenomi papillari (v. *tumori del colon*).

b) Adenomi con i caratteri della mucosa gastrica.

c) Adenomi di tipo brunneriano.

d) Adenomi amartomatosi (su base malformativa), caratteristici della sindrome di Peutz-Jeghers (v. POLIPO E POLIPUSI).

Gli adenomi si presentano in genere come tumori piccoli, rotondeggianti, che sporgono nel lume intestinale, ora sessili ora peduncolati. A volte sono in numero limitato, o anche unici, a volte sono distribuiti in gran numero lungo tutto il tenue e il colon.

2. Tumori benigni connettivali.

a) Miomi, essenzialmente del tipo dei leiomiomi: possono essere sia sottosierosi che sottomucosi. Sono preferibilmente sessili, multipli, di piccolo volume (come una nocciola), ma a volte enormi e peduncolati.

b) Fibromi, spesso associati ai miomi sotto forma di fibromiomi (fig. 116), si sviluppano abitualmente dalla *muscularis mucosae*, e come i precedenti possono avere sviluppo sottosieroso o sottomucoso. I fibromiomi sono tra i tumori benigni del tenue quelli capaci di raggiungere le maggiori dimensioni. Sovente, per disturbo di circolo e fenomeni di necrosi, possono andare incontro a calcificazione, a degenerazione mixomatosa, colloidale, o a trasformazione pseudocistica. Così si formano i « fibromi cavitari » cosiddetti « fibromiomi diverticolari » di Puskepper, suscettibili di andare incontro a superinfezioni o per via ematica o per comunicazione diretta con il lume intestinale (fistole interne digestive).

c) Lipomi, con sede preferita ai due estremi del tenue, e qualche volta sulla valvola di Bauhin. Possono essere unici, a volte multipli, sessili o peduncolati più spesso a sviluppo sottomucoso che sottosieroso, possono a volte avere dimensioni superiori a quelle di una mano chiusa a pugno. In alcuni casi sono numerosi e si associano ad altri lipomi dei mesi e degli epiploon, nella tipica espressione della lipomatosi addominale di Odelberg.

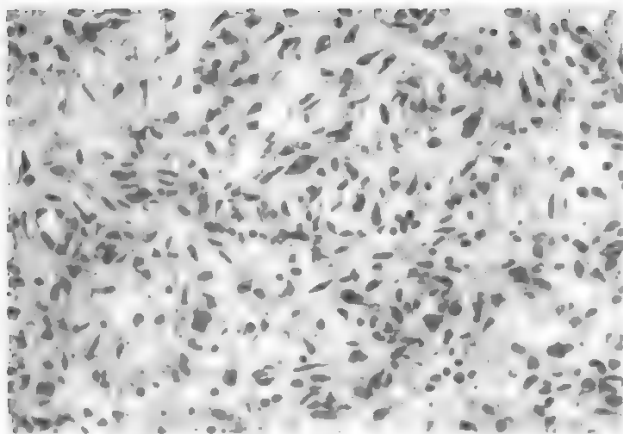


Fig. 116. Fibroleiomioma dell'ì. con abbondante sostanza intercellulare. (Colle. Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma).

d) Neurinomi, a genesi dai plessi nervosi intramurali, si sviluppano preferibilmente lungo il bordo antimesenterico del tenue dando luogo a tumori di volume variabile, suscettibili di trasformazione pseudocistica per fenomeni di necrosi ischemica. Possono essere solitari, o viceversa far parte del quadro di una neurofibromatosi generalizzata di von Recklinghausen.

e) Angiomi, piuttosto rari, ma comunque più frequenti nel tenue che nel colon, a volte con l'aspetto di noduli circoscritti, a volte a sviluppo circolare. Di regola sono sottomucosi, e più del tipo semplice che cavernoso. Se sono molto numerosi possono far parte di un quadro di angiomasosi generalizzata.

f) Cisti enteroidi o enterocistomi, veri tumori cistici su base malformativa, espressioni di una duplicità intestinale, segmentaria o circoscritta (v. *malformazioni*) a livello per lo più dell'ultima ansa ileale. Gli enterocistomi hanno dimensioni in genere modeste (5-8 cm di diametro), forma rotondeggiante o allungata, e sembrano come compresi nello spessore della parete ileale. La parete di queste cisti enteroidi presenta una sottile tonaca muscolare, e un rivestimento mucoso di tipo intestinale, più di rado di tipo gastrico; la cavità cistica non comunica con il lume del tenue in genere, e contiene un liquido denso, di aspetto lattescente, ricco di sali minerali, proteine e a volte succhi intestinali.

g) Cisti diverticolari (o meckeliane), tumori cistici su base malformativa ad impianto nella sede corrispondente al diverticolo di Meckel, derivanti da residui del dotto onfalomesenterico.

Tutti questi tumori benigni del tenue, ad eccezione dei tumori cistici, degli angiomi e, a volte, dei neurinomi, si presentano con l'aspetto macroscopico dei « polipi », termine con cui nel linguaggio clinico corrente, e in particolare nei riferimenti radiologici, si indicano tutte quelle formazioni di aspetto sferoidale, a limiti netti, a superficie liscia o più di rado vellutata, per lo più fornite di un peduncolo, che sviluppandosi da una superficie mucosa fanno sporgenza nel lume intestinale. Il termine « polipo » ha quindi un significato esclusivamente descrittivo, e non ha alcuna implicazione di natura istologica. Cosicché polipi sono sia i tumori epiteliali benigni (adenomi) che maligni (adenomi degenerati o carcinomi polipoidi *ex novo*), sia i tumori connettivali benigni (lipomi, fibromi, etc.) che maligni (sarcomi) e sia, ad es., i processi iperplastici su base flogistica (pseudopolipi della colite ulcerosa).

Aspetti clinici

Molti di questi « polipi » del tenue restano asintomatici, e costituiscono a volte un reperto accidentale nel corso di un'autopsia. Per questo le osservazioni autoptiche sono più numerose di quelle chirurgiche.

I segni clinici cui possono dar luogo sono: 1) emorragie, sia sotto forma di lieve stillicidio, che si rivela con la presenza del sangue occulto nelle feci e con un quadro di anemia ipocromica, sia sotto forma di abbondanti emorragie; 2) fenomeni di invaginazione intestinale, inizialmente transitoria, con sintomatologia dolorosa ad insorgenza e risoluzione brusca, di difficile interpretazione, sino al momento di un'occlusione non più reversibile; 3) limitatamente ai polipi più voluminosi, ileo meccanico da ostruzione.

La diagnosi di un « polipo » del digiuno-ileo incontra difficoltà notevoli, per cui il riconoscimento si ha quasi sempre nel corso di un intervento d'urgenza.

Il trattamento consiste in un'enterotomia con asportazione del polipo. Negli esemplari più grandi, o sospetti di una degenerazione maligna, è d'obbligo la resezione.

Tumori maligni

Classificazione

I tumori primitivi maligni del tenue possono così dividersi:

- 1) epiteliali: carcinomi
- 2) carcinoidi
- 3) mesenchimali: sarcomi
 - a) leiomioma
 - b) fibrosarcoma



Fig. 117. Polipo del digiuno, delle dimensioni di una castagna, fornito di breve peduncolo (freccia), a 15 cm dalla flessura duodenodigjunale. Invaginazione e fenomeni di subocclusione. (Osservazione Colosimo).

c) linfomi:

- α) linfoma gigantomfollicolare
- β) linfosarcoma
- γ) reticulosarcoma
- δ) linfoma di Hodgkin.

Per i linfomi e per i carcinoidi si rinvia alle rispettive voci (v. LINFOMI; CARCINOIDE [III, 733]). Per i tumori maligni del duodeno, v. DUODENO (V, 694).

Carcinomi

La frequenza di questi tumori nelle casistiche autoptiche varia dallo 0,05% allo 0,5%. È il tumore maligno più comune del piccolo i. con una proporzione rispetto agli altri tumori maligni variabile a seconda dei tratti interessati, come riportato in tab. VIII.

La relativa infrequenza dei tumori epiteliali maligni del tenue ha fatto ipotizzare un fattore di protezione dagli agenti oncogeni insito nel tenue.

Nell'etiopatogenesi di questi tumori hanno importanza i fattori riferiti in tab. IX.

I carcinomi provocano occlusione, invaginazione, emorragia e talvolta perforazione. L'occlusione intestinale dovuta alla stenosi intestinale è piuttosto cronica e intermittente che acuta, mentre quest'ultima è più spesso conseguenza di un volvolo o di una invaginazione.

L'emorragia è più spesso occulta che franca e massiva melena. La palpabilità di una massa è rara poiché si



Fig. 118. Carcinoma scirroso, a ghiera, del digiuno proximale (controllo operatorio e istologico). (Osservazione Colasimio).

TAB. VIII. DISTRIBUZIONE DI 605 TUMORI MALIGNI DEL PICCOLO INTESTINO

(da Bockus, 1976)

	Totale		Duodeno	Digiuno	Ileo
	N.	%			
Carcinoma	277	46	99	120	58
Linfoma	110	18	2	43	65
Sarcoma	79	13	15	37	27
Carcinoide	139	23	7	9	123
Totale	605	100	123	209	273

TAB. IX. FATTORI ONCOGENI E SISTEMI DI PROTEZIONE NEI CARCINOMI DEL TENUE

Fattori oncogeni	Sistemi di protezione
1) Sede: la preferenziale sede proximale del carcinoma suggerisce il progressivo assorbimento-digestione-detossificazione di un agente oncogeno (?)	1) Rapidità di transito, fluidità del contenuto (minima irritazione meccanica)
2) Agenti oncogeni: aflatosina (in cereali deteriorati) e in alcune piante (cycadacee, senecio); sostanze alimentari contenenti idrocarburi policiclici dovuti al riscaldamento (cottura) o che danno luogo alla formazione di nitrosammina	2) Alcalinità del contenuto
3) Degenerazione maligna di lesioni benigne: adenomi (?)	3) Sistemi microsomiali enzimatici che idrossilano gli idrocarburi policiclici da riscaldamento
4) Fattori geografici: genetici, dietetici (?). Maggiore frequenza dei tumori del tenue nelle Hawaii (0,40%) rispetto agli U.S.A. (0,16%)	4) Rapido turnover cellulare
5) Fattori irritanti: a) radiazioni; b) ileite regionale; c) steatorrea idiopatica	5) Sorveglianza immunologica
6) Fattori genetici	

tratta più spesso di tumori piccoli e prossimali; la dolorabilità locale è anche rara e se presente deve far prevedere la perforazione (*impending perforation*).

Una complicazione rara è la *peritonite generalizzata*, che può essere dovuta o a perforazione per scoppio dell'ansa dilatata a monte del tumore, oppure anche a perforazione del tumore stesso nella sua sede propria. Se preesistevano delle aderenze, la perforazione può causare una peritonite localizzata, oppure avvenire in un organo cavo vicino (tenue, colon, vescica).

Il carcinoma si presenta, per lo più, sotto l'aspetto di un piccolo tumore ad anello, stenosante, ulcerato, a base duroligneica, con l'i. a monte dilatato: è molto simile, quindi, al tipo di cancro anulare stenosante del colon sinistro.

Benché raramente, può, però, presentarsi talvolta sotto la forma di tumore vegetante, polipoide, non stenosante.

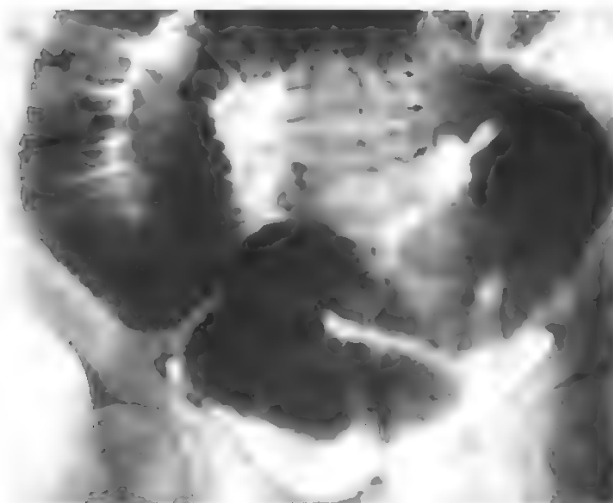


Fig. 119. Carcinoma fortemente stenosante del digiuno, a ca. 150 cm dall'angolo di Treitz. Interruzione brusca e completa della colonna opaca che non consente di accertare la reale estensione del tumore. Enorme dilatazione delle anse intestinali prestenotiche (occlusione). (*Osservazione Colosimo*).

Dal punto di vista istologico è per lo più un adenocarcinoma a cellule cilindriche, in cui l'invasione delle linfoghiandole è costante, lenta, e sorpassa spesso il volume del tumore primitivo.

Il carcinoma del tenue è diagnosticato molto raramente. Fuori della sindrome subocclusiva od ostruttiva acuta la diagnosi radiologica con il pasto opaco progressivo tradizionale è eccezionale; talora l'introduzione del mezzo di contrasto per intubazione con sonda intestinale lunga tipo Miller-Abbott (cosiddetto clisma del tenue) e l'arteriografia selettiva hanno potuto porre, se non la diagnosi di carcinoma, il sospetto di un tumore del tenue. Ugualmente, solo in casi eccezionali la coloscopia retrograda attraverso la valvola ileocecale ha raggiunto lo stesso scopo. In generale, poiché la radiologia del tenue è fallibile, la laparotomia esplorativa deve essere intrapresa nonostante i reperti radiologici negativi o incerti (figg. 118 e 119).

Il trattamento chirurgico consiste nell'escissione in blocco più ampia possibile del tumore primario e delle catene linfonodali mesenteriche regionali.

Considerando il quadro clinico non caratteristico e le notevoli difficoltà diagnostiche, non è sorprendente un'alta incidenza di casi inoperabili per diffusione locale e/o metastatica. Ciò indubbiamente contribuisce all'elevata mortalità operatoria e soprattutto alle basse percentuali (30%) di sopravvivenza a 5 anni (Pagtalunan, 1964).

Sarcomi

Più spesso dei carcinomi, questi tumori connettivali maligni hanno sede intramurale extraluminale, con frequente necrosi centrale e cavitazione ovvero, infiltrando le pareti, trasformano l'intestino in un tubo rigido o in una dilatazione «aneurismatica». Il leiomioma è un tumore che ha ricevuto soprattutto attenzione in questi ultimi tempi: è una neoplasia la cui frequenza è ugualmente distribuita in tutto il tenue, che raggiunge notevoli dimensioni, non stenosa il lume intestinale, presenta al centro aree di necrosi, emorragia e cavitazione e talora zone calcifiche periferiche.

I linfomi maligni invece prediligono l'ileo distale, più ricco di tessuto linfoide, possono prendere un aspetto

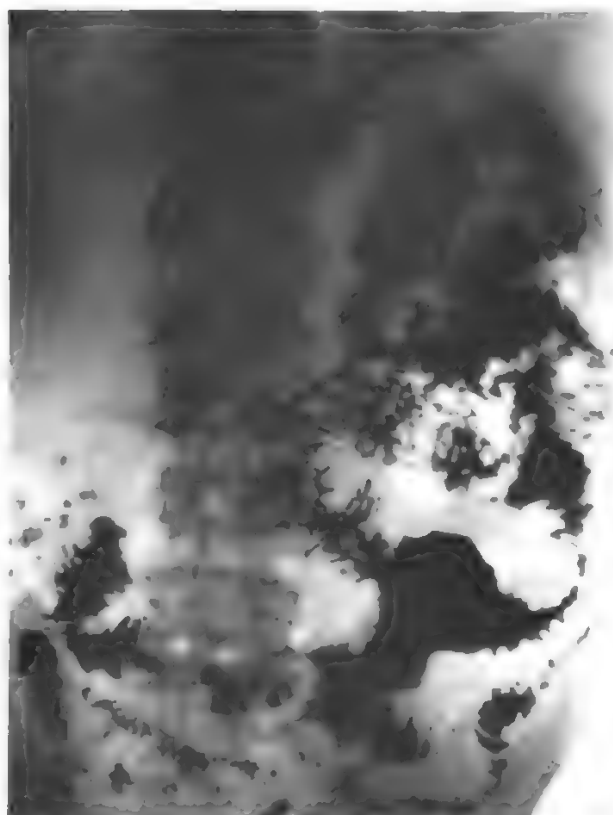


Fig. 120. Linfosarcoma dell'i. tenue (conferma operatoria). Esame radiologico dell'i. con pasto opaco. Si osservi la notevole estensione del tratto intestinale infiltrato riconoscibile per la dilatazione del calibro, per la sfrangiatura dei margini e la irregolarità del disegno mucoso. (*Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma*).

nodulare o poliposo circoscritto, ma più spesso quello dell'infiltrazione diffusa con i. «a tubo di piombo». Imponente è l'interessamento dei linfonodi mesenterici, che può clinicamente manifestarsi con l'ascite chilosica.

Per queste ragioni anatomopatologiche i sarcomi intestinali provocano raramente stenosi, più spesso emorragia, perforazione, alterazioni sistemiche (febbre di Pel-Epstein, dimagrimento, diarrea, steatorrea secondaria, anemia ipocromica, etc.).

Il quadro radiologico dei sarcomi non linfoidi è particolarmente povero, perché le neoplasie sono extraluminale e circoscritte: compressione estrinseca in anse vicine, cavità fistolizzate nel lume, difetti di riempimento. Nei linfomi, invece, i segni radiologici anche se non patognomonici sono di solito più numerosi: dilatazione aneurismatica, rigidità, ispessimento e/o scompaginamento delle pliche mucose, difetti di riempimento multipli, piccole ulcerazioni mucose secondarie, compressioni da masse linfonodali (figg. 120 e 121).

In qualche caso la diagnosi radiologica riceve conferma dalla biopsia perorale con sonda di Crosby.

Trattamento chirurgico

Nei sarcomi non linfoidi la terapia di scelta è chirurgica e consiste nell'escissione larga del segmento intestinale sede del tumore senza estesa exeresi mesenterica, inutile in queste neoplasie a diffusione ematogena.

Nei linfomi maligni sono invece necessarie larghe resezioni dell'i. e dei mes. che pongono non solo problemi

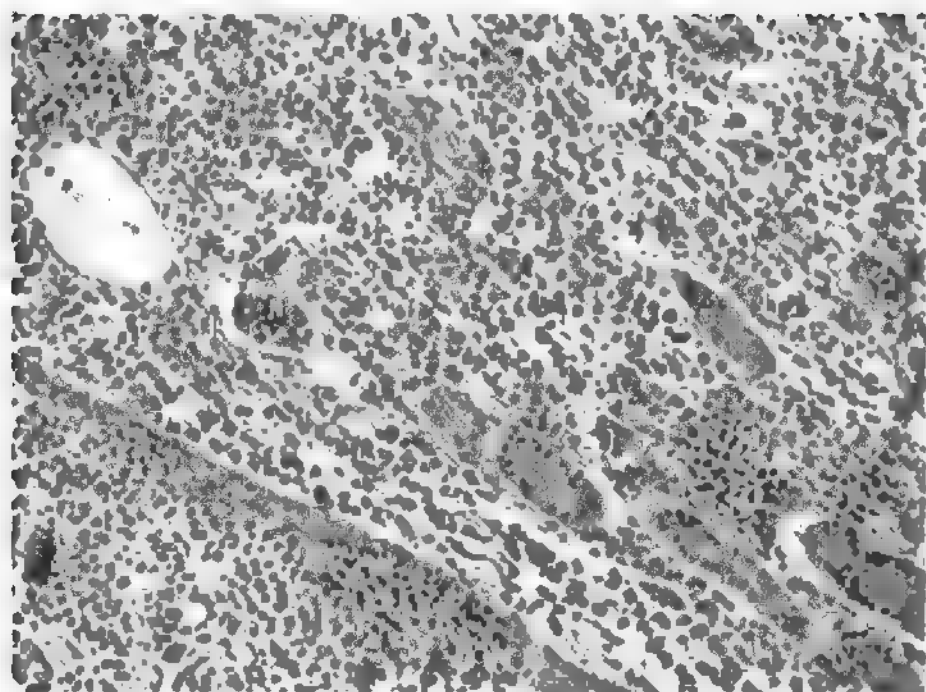


Fig. 121. Linfosarcoma del tenue. Si ha l'aspetto tipico del tumore uniformemente costituito da elementi linfocitosimili. Notare la progressiva regressione dei tubuli ghiandolari del tenue. (Osservazione Cardinali).

di difficoltà tecnica ma anche di sopravvivenza, all'exeresi massiva del tenue. Da alcuni si raccomanda la splenectomia, biopsie multiple del fegato e dei linfonodi retroperitoneali e dell'osso, per determinare lo stadio del linfoma e programmare la terapia successiva (splenolaparotomia diagnostica).

La prognosi del linfoma maligno intestinale è infausta specialmente nei soggetti giovani e nei bambini. La sopravvivenza a 5 anni non supera il 20% (Veronesi *et al.*). Fa forse eccezione il linfoma gigantomucinoso che è più localizzato e relativamente meno maligno. La radioterapia postoperatoria può alleviare i sintomi, ridurre temporaneamente il volume della neoplasia residua e recidivante, e migliorare lo stato generale (per la terapia medica dei linfomi, v. LINFOMI).

Tumori metastatici del tenue si riscontrano nel 50% delle autopsie di soggetti deceduti per melanoma maligno. Anche i cancri del rene, della mammella, dell'utero e delle ovaie possono diffondersi al piccolo i. L'operazione d'urgenza può essere richiesta in alcune condizioni acute (emorragia, occlusione) determinate da queste metastasi. Se il paziente non è in fase terminale, l'intervento può assicurare una discreta palliazione soprattutto se la lesione è unica.

Bibliografia

- Aubrey D. A. *et al.*, *Br. J. Surg.*, 1971, **58**, 678.
 Bockus H. L., *Gastroenterology*, 11, 1976, Saunders, Philadelphia.
 Brookes V. S., Waterhouse J. A. H., Powell D. J., *Br. J. Surg.*, 1968, **55**, 405.
 Cameron A. L., *Ann. Surg.*, 1935, **108**, 203.
 Croom R. D., Newsome J. F., *South. Med. J.*, 1968, **61**, 270.
 Haffner J. F. W., Limb L. S., *Acta Chir. Scand.*, 1969, **135**, 543.
 Kelsey J. R., Benthif P. S., Casey T. H., *Tex. Med.*, 1965, **61**, 383.
 Medinger F. G., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1939, **69**, 299.
 Middleton W. R. J., *Aust. Ann. Med.*, 1967, **16**, 155.
 Pagtalunan R. J. G. *et al.*, *Am. J. Surg.*, 1964, **108**, 13.
 Raiford T. S., *Arch. Surg.*, 1932, **25**, 122.
 Silberman H. *et al.*, *Ann. Surg.*, 1974, **180**, 157.
 Veronesi U. *et al.*, *I tumori primitivi del piccolo intestino*, in Bucalossi P., Veronesi U., *Oncologia clinica*, 11, 1973, Ambrosiana, Milano, p. 645.

CESARE DE SANCIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

TUMORI DEL COLON

Tumori benigni

I tumori benigni epiteliali sono piuttosto frequenti e assai importanti a conoscersi, mentre assolutamente rari sono i tumori benigni connettivali.

Aspetti macroscopici e microscopici

1. *Tumori benigni epiteliali.* - Adenomi di tipo comune: sono molto frequenti; hanno significato di lesione precancerosa; istologicamente si distinguono in adenomi semplici e adenomi papillari (la differenziazione è estremamente importante ed ha una precisa corrispondenza sul piano macroscopico, poiché i primi si configurano morfologicamente nei polipi lisci e i secondi nei polipi villosi).

Gli adenomi semplici sono costituiti da un complesso di ghiandole neoformate disposte attorno a un asse stromale vascolare e rivestite da un epitelio cilindrico alto, in genere in unico piano, allineato su una membrana basale continua.

Le ghiandole neoformate sono stipate tra loro, rettilinee o ramificate e tortuose, ma nelle sezioni istologiche assumono aspetti diversi, rotondeggianti o tubulari, a seconda della direzione del taglio del preparato (fig. 122).

Gli adenomi papillari sono costituiti da un complesso di arborescenze, semplici o più spesso ramificate, di varia lunghezza, rigide e flessuose, ognuna delle quali si solleva dall'epitelio di rivestimento, cioè dal breve tratto epiteliale interposto tra gli sfondati ghiandolari (che sono normali). Ogni proiezione papillare ha un sottile

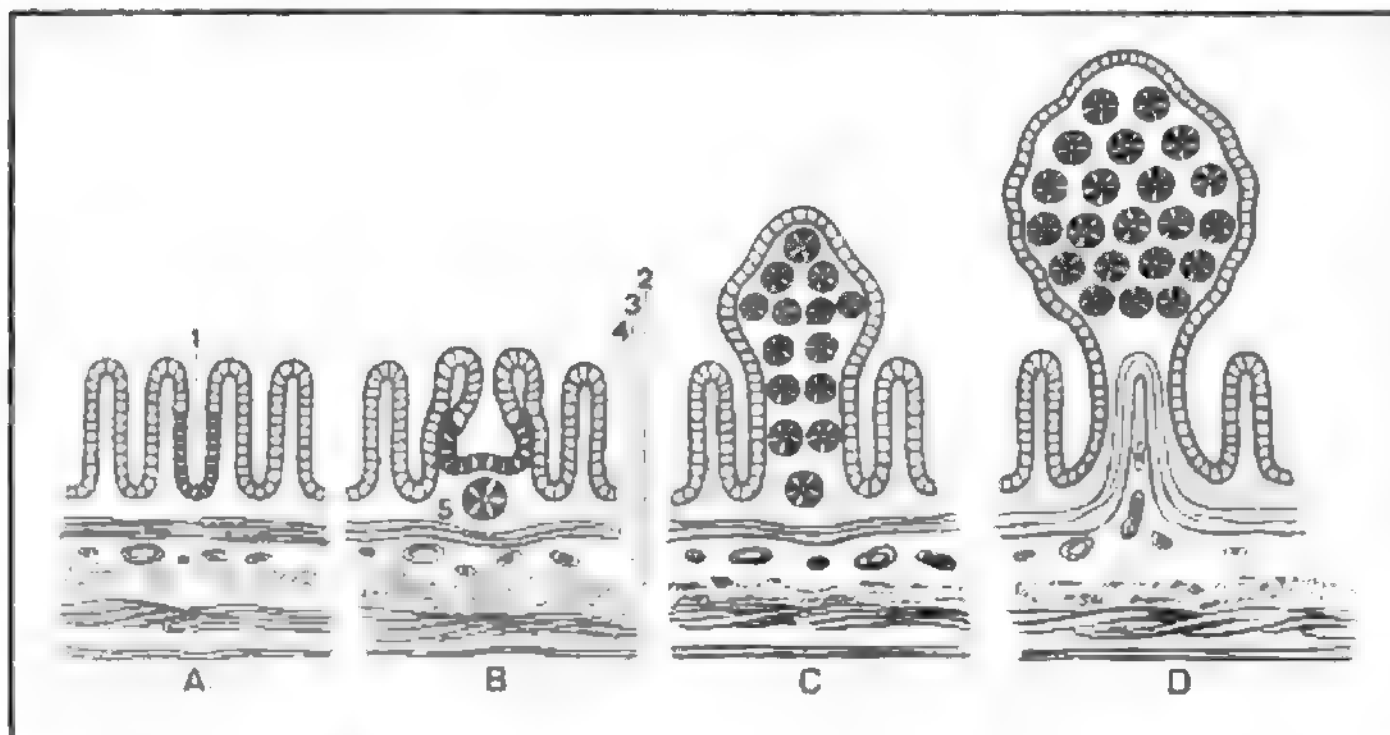
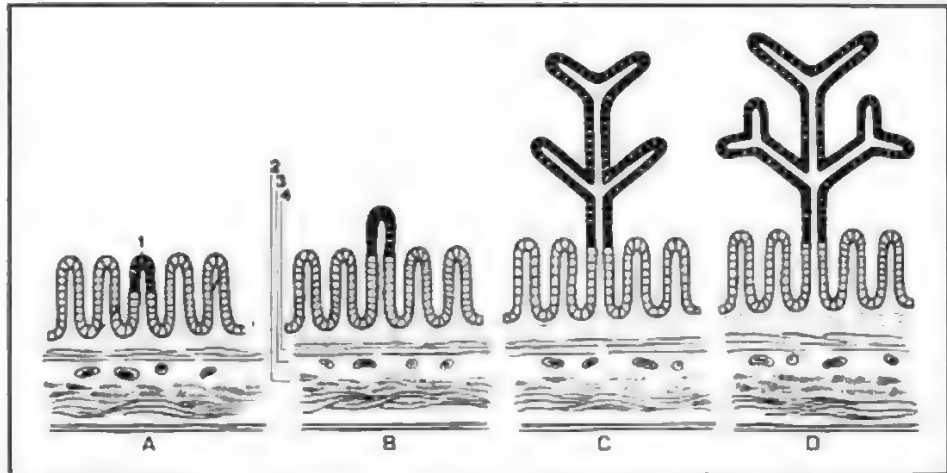


Fig. 122. Oncogenesi dell'adenoma semplice. 1) Epitelio ghiandolare; 2) sottomucosa; 3) *muscularis mucosae*; 4) lamina propria; 5) nodulo. A-D) Fasi sequenziali della oncogenesi.

Fig. 123. Oncogenesi dell'adenoma papillare o villosa. 1) Epitelio di rivestimento; 2) sottomucosa; 3) *muscularis mucosae*; 4) lamina propria. A-D) Fasi sequenziali della oncogenesi.



asse stromale su cui si distende un epitelio cilindrico alto, assai ricco di cellule caliciformi intercalate (fig. 123). È bene precisare subito nei confronti di una trasformazione maligna, che tale eventualità è dieci volte più frequente negli adenomi papillari rispetto agli adenomi semplici.

Macroscopicamente gli adenomi semplici o papillari si presentano come « polipi » rispettivamente lisci o villosi (cosiddetti « tumori villosi »). Il polipo liscio (assai più raro: 10% delle osservazioni; e a prevalente localizzazione rettale: 70% delle osservazioni) ha dimensioni in genere superiori (diametro medio di 3-4 cm), ha forma prevalentemente sessile, ha tendenza alla crescita in superficie per allargamento della base d'impianto « a macchia d'olio » e, soprattutto, ha una superficie vellutata o irregolare per la presenza di innumerevoli vegetazioni papillari, a volte così spiccate che, esaminando il tumore immerso nell'acqua, si vedono fluttuare come i tentacoli di un'attinia.

2. *Tumori benigni connettivali.* - Miomi, fibromi, lipomi, neurinomi, angiomi, tutte neoplasie rare, per le quali vale quanto già detto per le rispettive forme del

t tenue, ad eccezione forse dei lipomi, di cui si conoscono diverse osservazioni. Più raro nelle forme sottosierose, quando cioè s'origina dal grasso delle appendici epiploiche, il lipoma è quasi sempre a sviluppo sottomucoso, e può a volte raggiungere dimensioni tali da ostruire il lume intestinale.

Caratteristiche sono altresì la consistenza molle, il colore giallastro, l'aspetto inizialmente sessile e poi peduncolato in rapporto alla trazione peristaltica.

Aspetti clinici

Data l'estrema rarità dei tumori benigni connettivali ci riferiamo essenzialmente ai polipi adenomatosi. Que-



Fig. 124. Polipo solitario del colon trasverso. (Osservazione Colosimo).



Fig. 125. Polipo del colon discendente fornito di lungo peduncolo (il peduncolo e l'immagine trasparente, disposta verticalmente, sotto il polipo). (Osservazione Colosimo).

sti possono presentarsi in forma isolata, specialmente a carico del retto, o distribuiti in forma sparsa nel retto e nel colon, o infine possono tappezzare letteralmente tutta la mucosa del grosso i. (*poliposi diffusa*).

La poliposi diffusa, per il suo carattere ereditario-familiare, e per la sua inesorabile evolutività in senso carcinomatoso, costituisce un'entità morbosa a sé stante, con problemi terapeutici particolari, per cui merita una trattazione distinta, alla quale si rimanda (V. POLIPO E POLIPOSI).

I disturbi che possono aversi nei polipi solitari o nelle forme sparse sono: emorragie in genere modeste e solo di rado profuse; l'anemia ipocromica e l'ipoproteinemica (in rapporto al perpetuarsi delle perdite ematiche); il tenesmo rettale, tipico delle localizzazioni ampollari; le alterazioni dell'alvo (stitichezza e diarrea alternate); i dolori addominali riferibili alla trazione esercitata dai polipi sulla parete, o a fenomeni di invaginazione. La protrusione del polipo attraverso l'orificio anale è possibile se questo ha sede bassa ed è fornito di un lungo peduncolo. Se il peduncolo va incontro a torsione è possibile l'amputazione spontanea del polipo.

Un cenno a parte meritano alcuni aspetti clinici dei polipi villosi, che come abbiamo già detto prediligono la sede ampollare (tumori villosi del retto): innanzi tutto questi tumori, per la loro consistenza molle e per la tendenza all'accrescimento più in superficie che in altezza, neppure nei loro esemplari di più grandi dimensioni o circonferenziali assumono una forma stenotomica. In secondo luogo può verificarsi il fenomeno della « frammentazione » cioè l'espulsione spontanea di parti più o meno grandi del tumore per la fragilità della sua architettura papillare. Il terzo elemento, il più caratteristico, è la pseudodiarrea mucoide, cioè l'emissione di una secrezione biancastra, un po' vischiosa, a volte condensata in ammassi gelatinosi, prodotta dal tumore stesso, in quantità medie giornaliere intorno ai 2000 ml, ma sovente anche superiori (3000 - 4000 ml).

Tale liquido mucoide è isotonicamente rispetto al siero per il Na e il Cl, mentre è fortemente ipertonico per il K, per cui, con definizione espressiva anche se non rigorosa, i tumori villosi sono stati chiamati potassio-secernti. Nei casi in cui tale secrezione mucoide sia particolarmente abbondante e duri da lungo tempo, può insorgere una « sindrome da dispersione idroelettrolitica » con lingua arida, cute asciutta, globi oculari ipotonicici, sete intensa, oliguria grave, emocoagulazione, iperazotemia, acidosi, temperatura febbrile, ipotensione, polso piccolo e frequente, astenia estrema, squilibrio elettrolitico con ipopotassiemia manifesta, ileo paralitico e alterazioni elettrocardiografiche secondarie.

Ai fini della diagnosi, le ricerche da eseguire di routine sono: esplorazione rettale, rettoscopia, pancoloscopia, clisma opaco e con doppio contrasto (figg. 124 e 125).

Trattamento

I grandi progressi compiuti negli ultimissimi anni nel campo della pancoloscopia diagnostica e operativa hanno in parte rivoluzionato gli indirizzi terapeutici del passato. La resezione del polipo, per via endoscopica, nei casi in cui è tecnicamente possibile (esemplari pedunculati o comunque di dimensioni limitate), consente di consegnare all'istopatologo la formazione polipoide nella sua interezza, con il vantaggio di permettere uno studio istologico totale. In tal modo la polipectomia unica o multipla per via endoscopica rappresenta una valida alternativa alla polipectomia chirurgica per via laparotomica. Se l'esame istologico sarà positivo (adenoma in trasforma-

zione maligna o carcinoma polipoide *ex novo*) si procede al trattamento chirurgico radicale. Peraltro se la trasformazione maligna del polipo è limitata alla testa, e comunque negli esami istologici seriati non esiste infiltrazione della *muscularis mucosae*, può essere sufficiente la polipectomia semplice.

Per quanto riguarda i « tumori villosi » della patologia classica, l'attuale orientamento è chirurgico in considerazione delle dimensioni rilevanti, della spiccata tendenza alla recidiva e/o alla trasformazione maligna, e soprattutto al fatto che la maggior parte di questi tumori sono già carcinomi quando vengono scoperti.

Tumori maligni: cancro del colon

Premessa

Il 95% dei tumori maligni del colon e del retto sono cancri. Nelle considerazioni patologiche generali e statistiche di grande parte della letteratura, la storia naturale del cancro del grosso i. non è distinta da quella del cancro del retto e anche in questo capitolo si è seguito questo indirizzo. Per quanto invece riguarda sintomatologia, complicazioni, diagnosi e trattamento, le due localizzazioni, colon da una parte, rettosigma e anorecto dall'altra, sono tenute distinte (V. RETTO E ANO).

Nei paesi occidentali il colon-retto è la sede più frequente del cancro: ca. 75.000 nuovi casi sono diagnosticati ogni anno negli U.S.A., ca. 46.000 persone muoiono per questa malattia.

Il cancro coloretale è la causa più frequente di morte da tumore viscerale nei due sessi. La sua frequenza aumenta con l'età con un massimo tra i 60 e 75 anni.

Mentre il cancro del retto è più comune negli uomini, il cancro del colon è più frequente nelle donne. La distribuzione dei cancri coloretali con le frequenze relative ai vari segmenti è mostrata nella fig. 126.

Il cancro multiplo sincrono del colon, ovvero due o più tumori primari che insorgono simultaneamente, e quello metacrono, cioè un tumore colico primario *ex novo* in un paziente che è stato operato in passato di

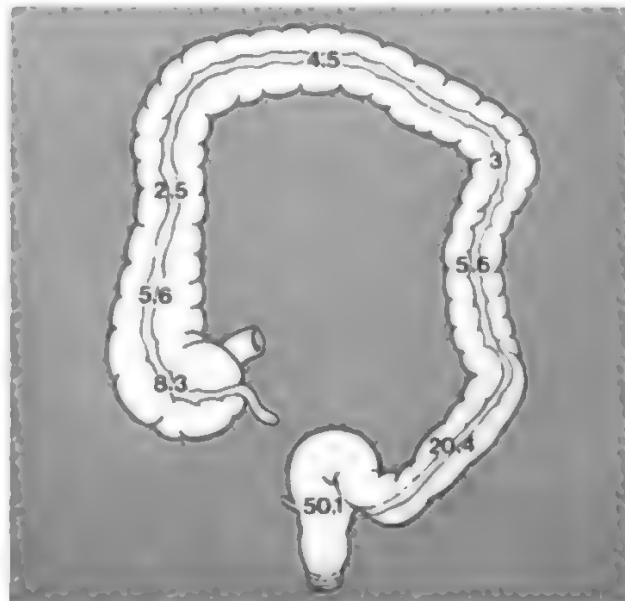


Fig. 126. Distribuzione percentuale della neoplasia in 4975 casi di cancro del colon. (Da Popper in Turell loc. cit.).

exeresi per cancro del colon, si osservano nell'1-4% dei pazienti.

Etiologia

1. *Fattori genetici.* - I fattori genetici sono ben riconosciuti nell'adenomatosi rettocolica ereditaria (v. POLIPO E POLIPOSI), una rara malattia familiare nella quale il rischio di insorgenza di un cancro coloretale è del 100%, e nella sindrome di Gardner. Non esiste differenza genetica tra famiglie affette da adenomatosi rettocolica ereditaria e quelle affette da sindrome di Gardner, la cui forma completa è poco comune (37,5% secondo Alm e coll., 1973). Negli ultimi 20 anni si sono accumulate prove che esistono *aggregazioni familiari* nelle quali l'elevata incidenza di casi di cancro coloretale non può essere spiegata che con una pesante concentrazione di geni o di un gene singolo predisponente al cancro coloretale con eredità dominante, ovvero con la presenza di un'adenomatosi rettocolica subclinica determinata da un gene specifico (Richards e Woolf, 1956). In alcune famiglie di affetti di cancro coloretale la frequenza di questo nei parenti di 1° grado è notevolmente più alta che nei controlli e questi pazienti debbono essere considerati avere un rischio aumentato di un nuovo tumore primitivo nello stesso organo (Lovett, 1974).

Anche i fattori genetici in gioco nella colite ulcerosa hanno sicuramente relazione con l'insorgenza del cancro coloretale (MacConnell, 1972, 1976).

2. *Fattori ambientali.* - Considerazioni epidemiologiche: la rarità del cancro coloretale in alcuni paesi europei (Polonia, Finlandia, Islanda), sudamericani (Colombia), asiatici (Giappone, etc.) e africani (Sud Africa neri), dove inversamente è frequente il cancro gastrico, e viceversa (in U.S.A., Inghilterra, Danimarca, Nuova Zelanda, israeliani di origine europea, Sud Africa bianchi), è da spiegare più con fattori ambientali (dietetici) che ereditari. Infatti i discendenti di immigrati in Nord America da paesi a basso rischio di cancro coloretale sono soggetti al rischio proprio della comunità dove risiedono piuttosto che a quello del paese di origine dei loro progenitori (fenomeno di Haenszel).

È accettato che la dieta sia un fattore etiologico importante nell'oncogenesi del cancro coloretale. Le diete ricche di grassi (Wynder *et al.*, 1969, 1975), di proteine, di idrati di carbonio raffinati e povere di « fibra » (Burkitt, 1975) hanno relazione etiologica con il cancro coloretale.

Negli animali sono carcinogeni per il cancro coloretale il DMAB (3-2' dimetil-4-aminobifenile), il DMH (1-2-dimetilidrazina) e la cicasina. I grassi della dieta aumentano negli animali la suscettibilità all'induzione del cancro colico da DMH (Reddy, Nigro *et al.*, 1975).

La quantità di grassi nella dieta determina sia la concentrazione degli steroli acidi e neutri nei substrati, sia la microflora che agisce su tali substrati. Si è ipotizzato che la microflora metabolizzi i detti steroli a cocarcinogeni o promotori o acceleratori tumorali del cancro colico. Ciò è dimostrato in alcuni modelli animali: sia nei ratti convenzionali (ac. taurodesossicolico e litocolico) che nei ratti *germ-free* (ac. desossicolico). La dieta determina la microflora del colon: nei consumatori di diete di tipo occidentale si ha una prevalenza di *Bacteroides* che hanno una più elevata attività β -glucuronidasi.

Inoltre le diete a basso residuo presentano un tempo di transito più lungo con la conseguenza di una più alta concentrazione e un contatto più prolungato di un supposto cancerogeno con la mucosa coloretale (v. sopra: *malattia diverticolare del colon*). Cancerogeni esogeni contenuti nella dieta sono tuttavia del tutto ipotetici.

Patogenesi

I precursori morfologici del cancro coloretale (lesioni precancerose o precancro) sono: 1) gli adenomi, 2) l'adenomatosi rettocolica ereditaria, 3) la colite ulcerosa.

Solo gli adenomi, veri polipi neoplastici, hanno potenziale maligno, non gli altri polipi amartomatosi (polipi « giovanili », polipi della sindrome di Peutz-Jeghers) o infiammatori (polipo linfoide benigno) o metaplastici.

Gli adenomi si dividono istologicamente in:

polipo adenomatoso (tubulare)	: frequenza 75,0%	4,8%
polipo tubulovilloso	: frequenza 15,3%	= 22,5%
polipo villosa o papillare	: frequenza 9,7%	40,7%

la cui parziale degenerazione maligna cresce da 4,8 a 40,7%.

Oltre all'istotipo ha importanza l'*atipia citologica* così distinta: a) atipia minima: nuclei grandi, ipercromatici; minima perdita di polarità; minimo eccesso delle mitosi; potere mucosecerno conservato; architettura regolare; b) atipia spiccata: nuclei grandi, ipercromatici, pleomorfici; perdita di polarità e stratificazione; ipermitosi e mitosi anormali; potere mucosecerno perduto; architettura scomposta; c) atipia moderata: caratteri intermedi tra a) e b); d) cancro *in situ*: atipia massima senza interruzione della lamina basale.

L'atipia citologica è maggiore nel papilloma villosa ed è tanto più spiccata quanto più grande è il tumore.

Il concetto di atipia cellulare ha per corollario quello della sequenza adenoma-carcinoma (Lescher *et al.*, 1967) secondo il quale si ha graduale passaggio dalla lesione benigna a quella maligna. Il tempo impiegato dalla sequenza adenoma-carcinoma non è minore di 5 anni e può essere maggiore di 10.

Il concetto di sequenza adenoma-carcinoma ha una conferma anche nel rapporto adenoma-cancro metacrono. Il rischio di avere un secondo cancro a 25 anni dall'exeresi del primo è del 4% se nel pezzo operatorio non esistevano adenomi, ma è del 10% se questi erano presenti. Il tempo richiesto dalla sequenza è molto lungo (25 anni).

Nell'adenomatosi rettocolica familiare è anche esemplificato il concetto di sequenza adenoma-carcinoma identico a quello degli adenomi solitari o sporadici (Bussey, 1975), i tempi minimi e massimi essendo rispettivamente 5-20 anni.

Nella colite ulcerosa il rischio di cancerizzazione è basso (= 3,5% di tutti i casi); comincia a manifestarsi nella malattia sintomatica da più di 10 anni, è maggiore nelle forme precoci, nelle forme diffuse, nelle forme croniche continue piuttosto che nelle localizzazioni distali e nelle forme acute recidivanti. Anche nella colite ulcerosa la base istologica della degenerazione maligna è l'atipia citologica.

Dopo la scoperta di Gold e Freedman (1965) dell'esistenza dell'antigene tumorspecifico carcinoembrionale (CEA, v. sotto), numerosi studi immunitari sono stati applicati al cancro del colon, soprattutto per opera di Hellström e della sua scuola. È accertato che le cellule del cancro coloretale possono stimolare antigenicamente l'immunità linfocitomeediata e che i linfociti allogenici dell'ospite di cancro coloretale inibiscono la crescita di cellule neoplastiche del colon *in vitro*. D'altra parte i sieri dei pazienti affetti da cancro coloretale contengono un *fattore bloccante umorale* che interferisce con l'immunità cellulomeediata (Manousos *et al.*, 1973).

Al momento attuale si può concludere che la crescita

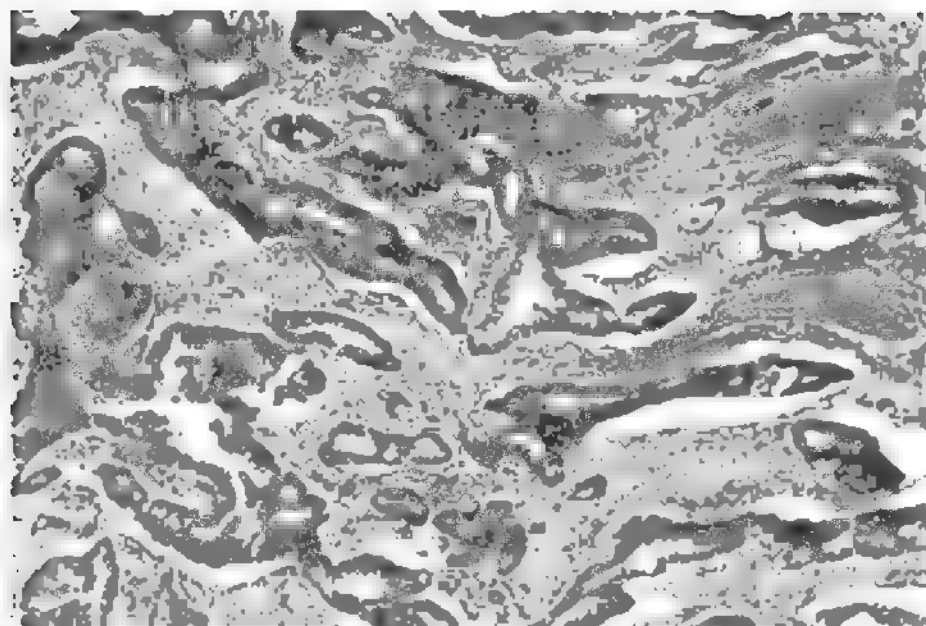


Fig. 127. Adenocarcinoma del colon. (Collez. Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma).

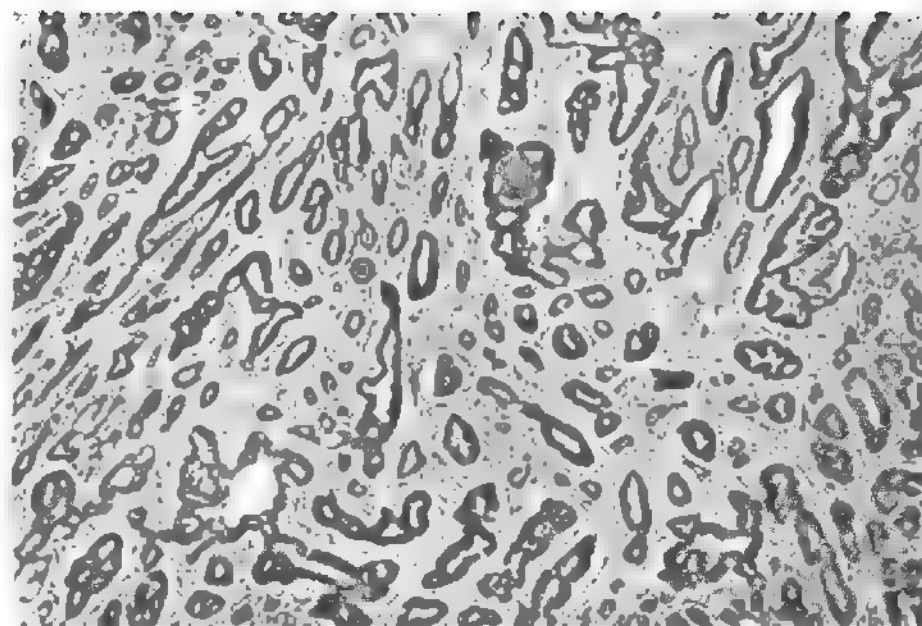


Fig. 128. Adenocarcinoma del colon. (Collez. Ist. Anat. Patol., Univ. di Roma).

di un cancro coloretale è controllata dall'antagonismo tra due avversari immunologici: un fattore cellulomediato soppressivo da una parte e un anticorpo bloccante dall'altra.

Anatomia patologica

Le forme macroscopiche di cancro colico sono le seguenti:

1) il cancro vegetante o polipoido provoca una formazione a cavolfiore che protrude nel lume, ma è associata a moderata infiltrazione murale (cancro esofitico). La massa vegetante è finemente o grossolanamente nodulare, friabile, molliccia, soggetta a degenerazione necrotica ed eventualmente ad ulcerazione secondaria;

2) il cancro ulcerato si presenta come una tipica ulcera neoplastica a bordi induriti, eversi, nodulari e fondo necrotico con notevole infiltrazione murale e tendenza ad estendersi secondo la circonferenza e a stenosare l'i.;

3) il cancro stenosante o anulare è probabilmente il risultato del precedente. È più o meno completamente circonferenziale, mentre la sua estensione in lunghezza è relativamente breve. È caratteristico del sigma;

4) il cancro infiltrante diffuso è raro, corrisponde alla linite plastica dello stomaco; provoca un ispessimento delle pareti intestinali che si estende per ca. 5-7 cm, coperto da mucosa integra o con piccole erosioni secondarie. Questa forma può svilupparsi da aree di colite ulcerosa;

5) il cancro gelatinoso è più spesso un tumore vegetante, biancastro, piuttosto molle, con caratteristico aspetto brillante, ricoperto da indurito mucoso, filante. È ben noto che le forme polipoidi e gelatinosi tendono a predominare nel colon destro, mentre il cancro stenosante è più comune nel colon sinistro; ma questa è una regola che soffre molte eccezioni: in realtà ogni tipo di cancro può osservarsi in ogni parte del colon.

Il cancro del colon è un adenocarcinoma originato dalla ghiandola delle cripte di Lieberkühn con vari gradi di differenziazione fino all'anaplasia completa. Nei singoli casi varia pure la ricchezza dello stroma che, nelle forme stenosanti, è particolarmente accentuata (scirro).

Nelle forme più differenziate le strutture ghiandolari, tappezzate da elementi cellulari cilindrici, appaiono ordinatamente delineate (figg. 127 e 128). Nelle forme meno differenziate l'aspetto ghiandolare, anche se evidente, è meno tipico. Nei casi in cui si osserva proliferazione epiteliale nell'interno degli acini si parla di *adenocarcinoma papillare*. Alcune forme di adenocarcinoma del colon sono contrassegnate dall'abbondante produzione di materiale mucinoso che, in genere, si raccoglie in sede extracellulare. Si tratta di tumori gelatinosi caratterizzati da una notevole differenziazione degli elementi cellulari neoplastici. In alcuni di questi tumori colloidali, però, il materiale mucinoso si accumula in seno agli elementi cellulari stessi, che assumono un tipico aspetto ad anello a sigillo. Queste

forme sono contrassegnate da una malignità particolarmente spiccata.

I carcinomi del colon meno differenziati assumono aspetto *anaplastico* e appaiono costituiti da elementi cellulari disposti irregolarmente e in preda a rapidissima riproduzione, come è denotato dalle frequenti cariocinesi. L'aspetto istologico è, in genere, quello di carcinomi pieni con disposizione a cordoni senza lume.

Diffusione

Il cancro del colon si diffonde per le seguenti vie:

1) per continuità intramurale e contiguità extraintestinale: estensione diretta;

2) per via del sistema linfatico extramurale: metastasi linfatica regionale;

3) per via della corrente sanguigna: metastasi ematogena;

4) per via perineurale;

5) per via transperitoneale o transcelomatica: metastasi gravitazionale per insemnamento (*seeding*) o impianto;

6) per via endoluminale: metastasi intraluminale per insemnamento o impianto.

1. *Estensione diretta*. - La diffusione intraluminale secondo il piano della parete dell'i. è parte integrante dell'accrescimento del tumore, essa si verifica in tutte le direzioni, ma è maggiore in senso trasversale, così che la neoplasia tende alla forma anulare. In senso longitudinale l'infiltrazione microscopica non va oltre i 5 cm dai margini visibili del tumore.

La diffusione radiale (transmurale o attraverso la parete dell'i.) è inversamente proporzionale alla massa della neoplasia; sono successivamente invase sottomucosa e tonache muscolari e quindi il tumore raggiunge la sierosa e/o il tessuto adiposo pericolicco (fig. 130).

Di qui il cancro può diffondersi per contiguità a varie strutture sia intra- (segato, stomaco, tenue, vescica, utero) che extraperitoneali (duodeno, pancreas, reni, ureteri, psoas, etc.).

2. *Diffusione per via linfatica*. - È il modo più frequente di diffusione del cancro del colon. Le vie di drenaggio linfatiche dai vari segmenti del colon già delineate da Poirier, Cunéo, Jamieson e Dobson agli inizi del secolo, sono state studiate da AA. più recenti (Gilchrist e Daniel, 1947) dal punto di vista della diffusione del cancro.

Qualunque sia la localizzazione, i carcinomi del colon si diffondono ai linfonodi *epicolici* che sono iuxtaintestinali, ai linfonodi *paracolicci*, situati lungo le arcate va-

scolari del mesocolon, ai linfonodi *intermedi* situati lungo i grossi tronchi vasali del mesocolon, ai linfonodi *regionali* o *principali* situati in corrispondenza dell'origine delle arterie mesenteriche e della confluenza delle vene mesenteriche nella vena porta.

È tuttavia possibile il salto di alcuni linfonodi (ad es. paraecolici). La grandezza del tumore non ha stretta relazione con il grado di interessamento linfatico, invece i cancri anaplastici e quelli mucipari con deposizione intracellulare del muco si associano più spesso a più estesa metastatizzazione linfatica.

3. *Diffusione per via sanguigna.* - Il tumore può invadere le vene del colon e cloni neoplastici possono raggiungere il fegato per la via portale; questo viscere presenta metastasi in ca. 1/3 - 1/2 delle osservazioni autopsiche di cancro colico. Embolie tumorali possono raggiungere anche il polmone e altri organi (encefalo, ossa) per via delle vene lombari e vertebrali (secondo la cosiddetta teoria di Batson).

L'invasione venosa da parte di cellule neoplastiche si verifica nel 15-35% dei casi anche se non sempre si ha poi l'attecchimento metastatico.

4. *Diffusione perineurale.* - L'invasione dello spazio perineurale permette alla neoplasia di diffondersi per permeazione lungo i nervi che si distribuiscono al colon. Questo reperto istologico è di solito più frequente nelle forme anaplastiche e segno diagnostico di gravità.

5. *Diffusione transperitoneale.* - Nella fase iniziale l'invasione neoplastica può essere circoscritta alle immediate vicinanze del tumore primitivo e manifestarsi sotto forma di placche biancastre sulla sierosa peritoneale. È possibile che queste siano piuttosto dovute a disseminazione negli spazi linfatici sottosierosi che a diffusione intraperitoneale. Ma quando la neoplasia è affiorata alla sierosa le cellule tumorali possono cadere libere in cavità e impiantarsi nelle parti più declivi di questa (sfondato rettovescicale, cul di sacco di Douglas, ovaie). Si parla allora di metastasi transecelomatica o gravitazionale. In forme ancora più avanzate si ha una disseminazione ancora maggiore su tutta la superficie sierosa e/o sull'omento (carcinomatosi generalizzata intraddominale). Alcuni AA. (Quan, 1959; Moore *et al.*, 1961) hanno potuto dimostrare la presenza di cellule tumorali nel liquido di lavaggio del cul di sacco di Douglas dopo manipolazione chirurgica all'intervento di tumori colici (e di altri organi addominali).

6. *Diffusione endoluminale.* - Occasionalmente si verificano metastasi da impianto di cellule neoplastiche esfoliate dal tumore primitivo a monte e soprattutto a valle

di cancri coloretali specie su superfici discipitelizzate in prossimità di linee di sutura (Morgan, 1950; Goligher *et al.*, 1951) o in corrispondenza di ragadi anali, fistole e piaghe successive a recente emorroidectomia. Questo problema è simile al precedente e ha soprattutto il suo peso nella patogenesi delle recidive postoperatorie. Southwick ha dimostrato cellule neoplastiche libere nel lume del colon a valle del tumore dopo manipolazione di questo all'intervento. Vink (1954) e Cohn (1963) hanno dato prova sperimentale sul coniglio della vitalità di cellule tumorali esfoliate riuscendo ad impiantarle nella mucosa intestinale.

Per quanto in molte evenienze non si possa escludere che l'inseminamento sia avvenuto attraverso la contaminazione degli strumenti chirurgici e/o del materiale di sutura, il concetto della metastasi per impianto ha destato molto interesse e ha portato all'adozione di misure precauzionali intraoperatorie (v. sotto).

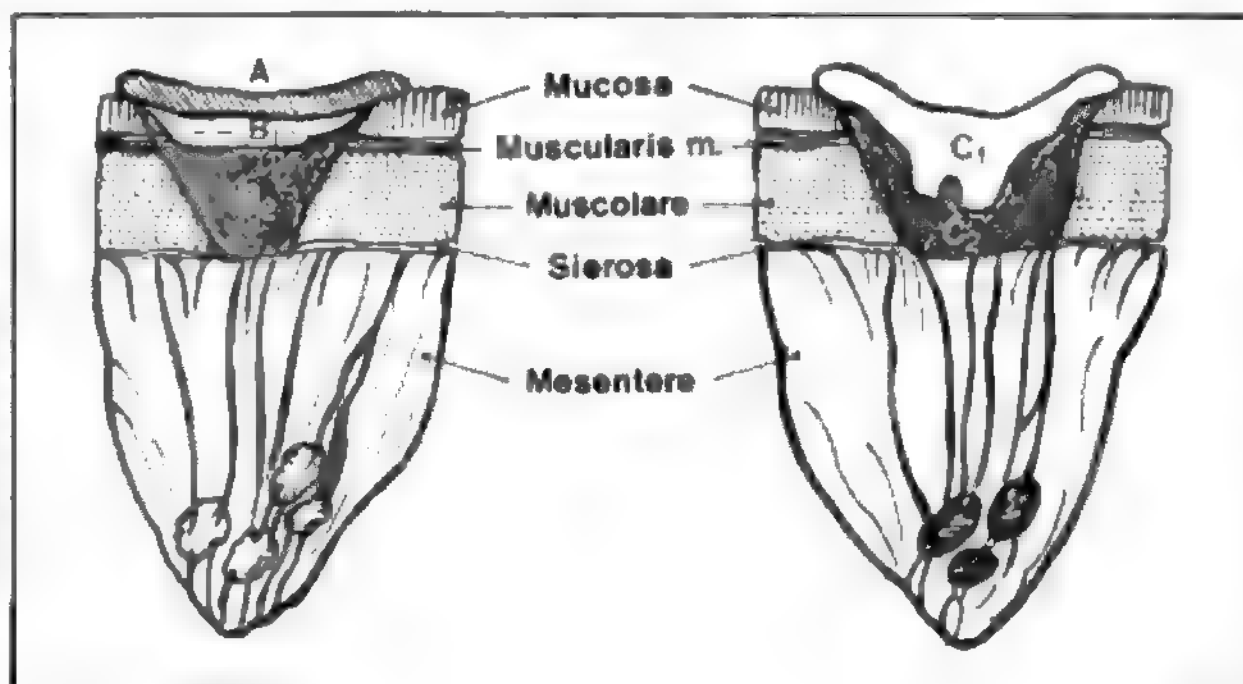
Valutazione della malignità o dello stadio del cancro

Basandosi sul concetto che ogni tumore epiteliale maligno contiene una parte di tessuto anaplastico e su quello che la malignità è tanto maggiore quanto più quest'ultimo è abbondante, Broders, nel 1925, introdusse una classificazione istologica che aveva l'ambizione di valutare la malignità di un cancro in base alla maggiore o minore differenziazione degli elementi cellulari del neoplasma. Pertanto, i tumori contrassegnati dal 1° grado di malignità sono costituiti da elementi cellulari notevolmente differenziati e disposti sotto forma di tubuli ghiandolari di aspetto quasi normale. Gli elementi cellulari indifferenziati non superano, in tali casi, il 25% del totale degli elementi cellulari neoplastici. Nei tumori caratterizzati dal 2° grado di malignità, l'epitelio dei tubuli è più atipico, spesso disposto in più strati, a volte caratterizzato da una disposizione papillare. Gli elementi indifferenziati non superano in questi tumori il 50% di tutti gli elementi. Nei cancri del colon contrassegnati dal 3° grado di malignità, una disposizione tubulare, che rievoca la disposizione normale, è ancora riconoscibile, sebbene con irregolare spaziatura fra le formazioni componenti. Gli elementi indifferenziati non superano il 75% di tutti gli elementi cellulari neoplastici.

Infine, nei carcinomi contrassegnati dal 4° grado di malignità, gli elementi cellulari si presentano anormali per forma, dimensioni e disposizione del tutto irregolare. Gli elementi indifferenziati raggiungono valori al di sopra del 75%.

Per quanto ancora seguita da alcuni patologi la clas-

Fig. 129. Classificazione di Duke (modificata da Astler). A) Lesione limitata alla mucosa; B₁) lesione estesa alla *muscularis mucosae* con linfonodi indenni da metastasi; B₂) lesione estesa alla muscolare fino a raggiungere la sierosa o l'adipe periviscerale con linfonodi indenni da metastasi; C₁) lesione estesa parzialmente alla muscolare con linfonodi metastatici; C₂) come B₂, con linfonodi metastatici; D) qualsiasi A, B, C, con metastasi a distanza.



INTESTINO TENUE E CRASSO

sificazione di Broders non è un indicatore fedele ed è stata oggi sostituita da quella di Dukes (1946), e sue modifiche, che valuta istologicamente lo stadio della neoplasia dal progresso della diffusione trasmurale e linfatica. La più recente modificazione è riportata nella fig. 129, a col. 2349.

Recentemente l'American Joint Committee for Cancer Staging (AJC) ha pubblicato una classificazione per stadi del cancro coloretale usando il sistema TNM dell'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) che può essere usata nello *staging* clinico-diagnostico (cTNM), in quello chirurgico (sTNM), in quello postoperatorio-istologico (pTNM) e nella diagnosi autoptica (aTNM).

Lo *staging* chirurgico-istologico (pTNM) è il più completo e utile ai fini prognostici ed è basato sulle seguenti categorie.

Tumore primitivo (T):

- TX — non specificata la penetrazione trasmurale;
- TO — tumore non clinicamente dimostrabile;
- TIS — carcinoma *in situ*;
- T1 — lesione limitata alla mucosa o sottomucosa;
- T2 — lesione infiltrante la muscolare fino alla sierosa inclusa ma non oltre;
- T3 — lesione infiltrante la muscolare fino alla sierosa con estensione a strutture adiacenti senza fistolizzazione;
- T4 — lesione infiltrante la muscolare fino alla sierosa con estensione a strutture adiacenti con fistolizzazione;
- T5 — lesione estesa per continuità oltre le strutture immediatamente adiacenti;
- () T — tumore primitivo multiplo; fra parentesi il numero.

Linfonodi regionali (N):

- NX — non specificato;
- NO — linfonodi non metastatizzati;
- N1 — linfonodi metastatizzati (distali all'origine delle arterie ileocolica, colica destra, colica media, mesenterica inferiore).

Metastasi a distanza (M):

- MX — non specificato;
- MO — assenza di metastasi a distanza;
- M1 — presenza di metastasi a distanza (inclusi linfonodi extraddominali, intraddominali prossimali al mesocolon e all'arteria mesenterica inferiore, localizzazioni peritoneali, epatiche, polmonari e ossee).

Gli stadi sono così raggruppati:

- stadio TIS, NO, MO (carcinoma *in situ*);
- stadio IA T1, NO, MO;
- stadio IB T2, NO, MO;
- T2, NX, MO;
- stadio II T3-5, NO, MO;
- stadio III qualunque T, N1, MO;
- stadio IV qualunque T, qualunque N, M1.

Sintomatologia

Poiché il tempo di raddoppiamento del cancro primitivo del colon è stato stabilito di 620 giorni e la velocità di accrescimento di questa neoplasia è relativamente bassa, molti anni sono richiesti prima che il tumore diventi sintomatico.

La durata dei sintomi dall'esordio al trattamento definitivo è in media di 10 mesi.

I sintomi dipendono dalla sede, dal tipo, dall'estensione del tumore e dalle complicazioni.

La struttura e la funzione nelle due sezioni destra e sinistra del colon è diversa: nel colon destro (cieco, colon ascendente e metà destra del trasverso) il calibro è maggiore, le pareti sono più sottili e distensibili, la funzione è di assorbimento, il contenuto è semiliquido. Così, poiché la neoplasia è più spesso vegetante, il tumore può raggiungere grandi dimensioni prima di essere diagnosticato; i sintomi sono meno netti, più tardivi, e l'oclusione è più rara.

In parecchi casi le manifestazioni cliniche saranno solo pallore, dispnea da sforzo, astenia e affaticamento attribuiti ad una condizione anemica. L'anemia ipocromica non si accompagna ad evidente perdita di sangue nelle feci e così può essere non giustamente apprezzata. Solo sangue occulto può essere dimostrato nelle feci con una notevole frequenza. Anche il dolore vago, ma persistente, riferito alla fossa iliaca destra, all'ipocondrio destro o all'epigastrio, associato spesso a dispepsia e a meteorismo, può essere attribuito ad altre condizioni morbose come la colelitiasi o l'ulcera duodenale. I disturbi dell'alvo sono di solito assenti oppure presenti sotto forma di diarree modeste e occasionali. In ca. il 10% dei casi il primo segno della malattia è una tumefazione più spesso situata alla fossa iliaca destra scoperta quasi per caso dal paziente o dal medico curante.

Il colon sinistro (metà sinistra del trasverso, flessura splenica, discendente e sigma) è di calibro minore, ha pareti più spesse, contiene feci già formate e nel segmento distale la sua funzione è soprattutto quella di serbatoio. Il cancro vi prende più spesso la forma anulare, scirroso. Di conseguenza i disturbi dell'alvo sono frequenti sotto forma di stipsi ingravescente e sempre più ribelle ai lassativi che provocano borborigmi e dolori, non di rado alternata a crisi diarroiche. Nella storia naturale del cancro del colon sinistro è prima o poi comune l'oclusione intestinale, sia che questa si presenti come una acuta sindrome di esordio, sia che segua un periodo più o meno lungo di disturbi dell'alvo.

Specialmente nei tumori del colon distale il paziente può riconoscere nelle feci muco commisto a sangue di colore variabile dal bruno al rosso-vivo.

L'emorragia massiva è rara. La modificazione della forma delle feci (feci nastriformi o caprine) non ha alcun valore diagnostico.

Può comparire una massa palpabile, ma questo segno è meno frequente che nel cancro destro-situato; raramente essa è apprezzata dal paziente medesimo o è il primo segno della malattia. Il più delle volte la massa palpabile è data da scie dure bloccate nell'i. da un piccolo tumore scirroso non palpabile del sigma.

Tumori anche voluminosi del colon discendente e della flessura splenica possono non essere apprezzati alla pal-

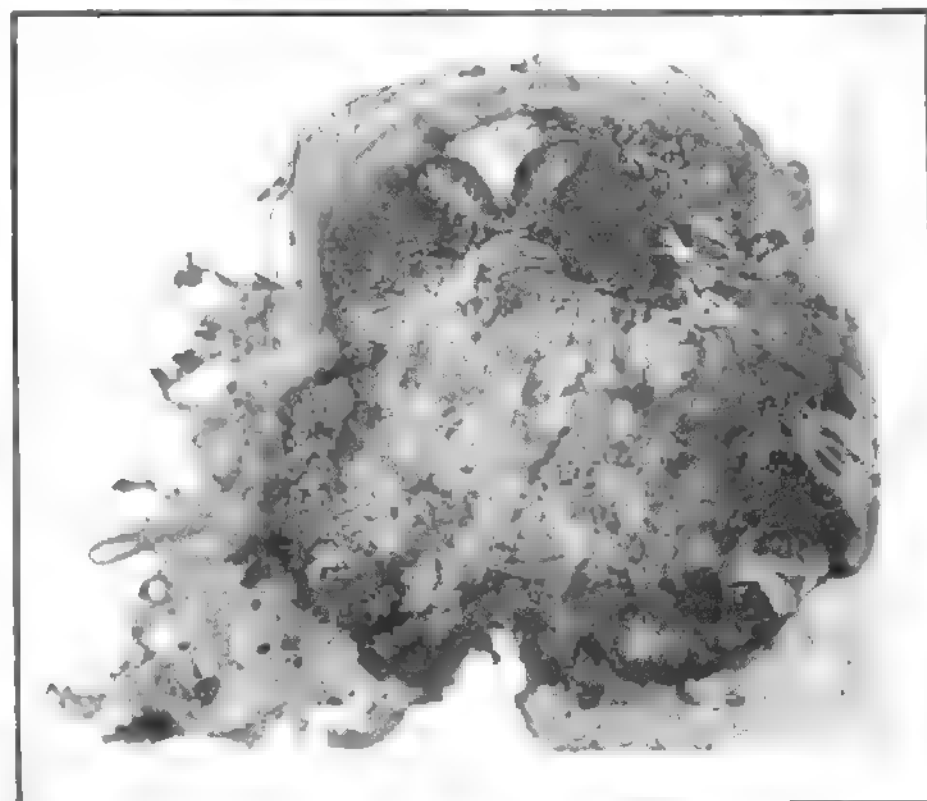


Fig. 130. Carcinoma del sigma largamente infiltrato. (Preparato Christeller).



Fig. 131. 1) Cancro del colon ascendente, forma poliposa. Esame con pasto opaco: difetto di riempimento del colon ascendente. 2) Stesso caso della fig. 1; esame con clisma opaco: il mezzo di contrasto si arresta all'angolo destro del colon, sfociando in irregolari diramazioni tra le masse vegetanti del tumore. 3) Stesso caso delle figg. 1 e 2. Esame con clisma opaco, sifonato: si conferma la presenza delle irregolari lacune e la scomparsa del disegno mucoso. 4) Cancro del colon ascendente. Esame con clisma opaco parzialmente evacuato: grosso e irregolare difetto di riempimento. 5) Cancro a manico del colon discendente. Esame con clisma opaco: notevole restringimento di un tratto circoscritto del colon. 6) Cancro del colon discendente. Esame con clisma opaco in proiezione obliqua. 7) Cancro stenosante della giunzione rettosigmoidea. Esame con clisma opaco: notevole restringimento con aspetto « a torsolo di mela ». 8) Cancro polipoido dell'ampolla rettale e del tratto sovrampollare. Esame con clisma opaco: irregolare riempimento del tratto interessato e presenza di grossi e irregolari difetti di riempimento. 9) Cancro del cieco (infiltrante e proliferante). Riempimento con clisma opaco: si noti la ristrettezza del segmento infiltrato (inestensibilità delle pareti) e le immagini lacunari (bottoni proliferanti). (Ist. Radiol. Medica, Univ. di Roma).

pazione del fianco sinistro anche se questa è bimanuale, ripetuta, in varie posizioni e durante gli atti del respiro.

L'esame obiettivo dei soggetti colpiti da carcinoma del colon deve essere completo allo scopo di stabilire l'estensione della lesione e la presenza di eventuali riproduzioni in altre sedi.

Le condizioni generali possono essere assolutamente floride o caratterizzate da uno stato cachettico più o meno accentuato (disidratazione, perdita di peso, anemia). Fra questi due estremi tutti i gradi intermedi sono osservabili. Le stazioni linfonodali laterocervicali e sopraclavicolari debbono essere costantemente esplorate, in quanto linfadenopatie neoplastiche possono comparire nella fossa sopraclavicolare di sinistra (linfonodo di Virchow) nei casi di diffusione metastatica generalizzata.

Un altro segno di diffusione metastatica generalizzata è l'apprezzamento lungo il margine esterno del muscolo grande pettorale di sinistra di una linfadenopatia con caratteri sospetti: *segno di Irish*.

La diffusione metastatica delle neoplasie del colon può essere altresì rivelata da tumefazione e indurimento dell'ombelico (*segno di Sister Joseph*), da epatomegalia di consistenza dura e di superficie nodulare, dalla presenza di liquido ascitico.

L'esame rettale, e nella donna quello ginecologico, non debbono essere trascurati in un sospetto cancro del colon: il primo può escludere la presenza di un tumore del retto distale, come può fare apprezzare l'esistenza di lesioni concomitanti (polipi) o raggiungere un tumore sigmoideo invaginato nel retto sottostante ovvero, attraverso le pareti del retto, può permettere la palpazione di un cancro sigmoideo o di depositi secondari nelle ovaie e/o nel cul di sacco (*segno di Blumer*); il secondo è indispensabile per accertare i vari gradi di compromissione dei genitali da invasione neoplastica.

Diagnosi

La diagnosi di carcinoma del colon può essere spesso prospettata di fronte a rilievi anamnestici e obiettivi. Deve essere affermata in base ad indagini complementari di accertamento. Gli elementi di presunzione sono rappresentati da: modificazioni del transito intestinale, sia di tipo diarroico che di tipo stitico; comparsa di distensione addominale e di peristaltismo; presenza di sangue nelle feci; manifestazioni di subocclusione o di occlusione intestinale; percezione palpatoria di una tumefazione addominale; insorgenza di un'anemia progressiva e/o di perdita di peso, senza causa apparente.

Tuttavia si deve segnalare che di gran lunga il più importante sintomo di sospetto è l'alterazione delle abitudini dell'alvo che persista per più di 3-4 settimane in un soggetto che abbia superato la cinquantina.

L'esame radiologico con il clisma opaco è il mezzo diagnostico più importante nel cancro colico situato al di sopra della portata del sigmoidoscopia. Deve essere sempre eseguito anche se un cancro sigmoideo è stato già localizzato dall'endoscopia per escludere lesioni plurifocali come il cancro con poliposi o il tumore multiplo sincrono (fig. 131).

Il segno radiografico fondamentale del cancro colico è il difetto di riempimento più spesso lungo 2-6 cm con lume eccentrico, margini irregolari e rigidi, « a torsolo di mela » oppure con aspetti « a legatura » con stenosi rigida molto corta (meno di 2,5 cm) come in alcuni scirri del sigma: altre volte la lacuna è a contorni policiclici (tumore polipoide). Nelle forme stenotomanti complete si riscontra il *segno dello stop* o arresto della colonna opaca (fig. 132); (v. anche: *semeiotica radiologica*).



Fig. 132. *Segno dello stop* (arresto completo della colonna opaca) in un caso di carcinoma della flessura splenica del colon. (Osservazione Colosimo).

Stadi più precoci della malattia producono segni meno caratteristici (piccole irregolarità dei bordi, rigidità, scomparsa del rilievo mucoso) che debbono essere controllati con un clisma a doppio contrasto, e/o previa preparazione con antispastico e/o con la coloscopia.

L'esame radiologico *per os* deve essere evitato se c'è il sospetto di un cancro del colon specialmente delle sezioni sinistre, perché esso può affrettare l'insorgenza di un'occlusione acuta.

Esami speciali sono la rettosigmoidoscopia, la coloscopia, l'urografia, la cistoscopia, le biopsie, la citologia esfoliativa.

La *rettosigmoidoscopia* (v.) è obbligatoria in ogni paziente col sospetto di cancro del grosso i. Se la lesione è fuori della portata del sigmoidoscopia, sarà sempre possibile osservare liquame sanguinolento e/o mucoso provenire dall'alto o diagnosticare lesioni concomitanti o multiple.

L'*urografia endovenosa* dev'essere anch'essa applicata sistematicamente per accertare l'esistenza e la normalità dei 2 reni in vista dell'operazione e/o eventuali spostamenti e stenosi estrinseche di uno degli ureteri.

La *cistoscopia* sarà eseguita di regola nel sospetto di cancro del colon distale specie se esistono segni di compromissione funzionale (v. *complicazioni*): essa potrà rivelare l'esistenza di edema bolloso o di rigidità circoscritte, meglio apprezzate in fase di svuotamento, che tradiscono l'aderenza del tumore colico alla vescica, o l'imminenza di una fistolizzazione o la fistola colovesicale già costituita.

La *coloscopia* (v.) è riservata soprattutto ai casi nei quali la sintomatologia subiettiva e obiettiva positiva contrasti con la negatività degli esami radiografici.

Le *biopsie* saranno praticate largamente su linfonodi sospetti (ad es. *segno di Irish*) e sono obbligatorie in corso di accertamenti endoscopici.

La citologia esfoliativa su liquido di lavaggio del colon è stata applicata anche allo studio del cancro coloretale con risultati non molto incoraggianti (Bader e Papanicolaou, 1952; Rubin, 1953; Galambos e Klayman, 1955). Se la tecnica è impeccabile e l'esperienza del citologo specifica, il metodo si è dimostrato utile nelle lesioni distali alla flessura splenica, con molti falsi negativi, ma in compenso con pochi falsi positivi, se si eccettuano casi di sospetto di cancro in colite ulcerosa in fase attiva.

Gli esami di laboratorio di routine nel cancro coloretale sono: VES, esame di urine completo, esame emocromocitometrico (leucocitosi!), proteinemia, calcemia, bilirubinemia, fosfatasi, creatinina, tempo di protrombina, etc.

Ruolo dell'antigene carcinoembrionetico (CEA). - Nel 1965 Gold e Freedman identificarono, negli estratti salini di adenocarcinoma coloretale umano e quindi in tutti i tumori di origine entodermica, un antigene considerato specifico. Un antigene immunologicamente identico è stato isolato dalla mucosa gastrointestinale del feto; da qui il nome di antigene carcinoembrionetico (CEA). Il CEA è una glicoproteina dal p. m. \approx 200.000 (Krupey *et al.*). Inizialmente si credeva che un siero CEA-positivo (CEA \geq 2,5 ng/ml) fosse ritrovato solo in pazienti affetti da cancro coloretale. Oggi si sa che ciò è vero anche di fronte ad altri cancri gastro-intestinali, tumori benigni del colon, cirrosi epatica avanzata, pancreatite cronica. Inoltre solo il 70% di pazienti affetti da cancro coloretale è CEA-positivo e di questi solo il 40% di cancro iniziale (Dukes A). (Thomson, Moore).

Se però alla determinazione qualitativa (CEA+) e CEA- si sostituisce una determinazione quantitativa, si vede che i livelli di CEA in pazienti affetti da neoplasie cliniche benigne sono molto inferiori a quelli riscontrati nel cancro e che i suddetti livelli sono proporzionali alla massa del tumore e al grado di diffusione metastatica. Così, se anche come mezzo diagnostico di massa la ricerca del CEA è stata deludente, usata coi metodi quantitativi la ricerca è utile nei seguenti aspetti (Hall *et al.*, 1976):

- a) pazienti con alti tassi di CEA hanno maggior possibilità di metastasi a distanza;
- b) pazienti con elevati livelli preoperatori e assenza di evidente diffusione alla laparotomia hanno peggiore prognosi dei casi CEA-negativi (metastasi a distanza occulte);
- c) dopo l'exeresi radicale del cancro coloretale il CEA ritorna alla norma; alti livelli persistenti o elevazioni postoperatorie a varia distanza dall'operazione sono indice di recidiva.

Diagnosi differenziale

Si è calcolato che all'inizio della sintomatologia una diagnosi errata è posta nel 25% dei pazienti affetti da cancro del colon.

I sintomi possono essere attribuiti alla colelitiasi, all'ulcera gastroduodenale, ad una forma di anemia cronica, all'appendicite. È frequentemente commesso l'errore di attribuire la sintomatologia ad una condizione benigna (colon irritabile, emorroidi, appendicite cronica) e il paziente può essere inutilmente operato per una di queste condizioni.

Anche se il cancro del colon deve essere differenziato da altre più rare colopatie (colite ulcerosa, colite granulomatosa, colite ischemica, colite cistica profonda, endometriosi, amebiasi), la più importante condizione morbosa che può portare a diagnosi errata è la *malattia diverticolare*. Sia quest'ultima che il cancro colico si verificano nell'età matura o avanzata, e più frequentemente a livello del sigma, danno luogo a sintomatologia simile e possono coesistere. La diagnosi differenziale radiografica è talora molto ardua e in qualche caso la coloscopia è stata d'aiuto, ma molto spesso anche all'intervento è difficile distinguere le 2 malattie e solo

all'esame del pezzo di resezione la natura della lesione diventa chiara.

Complicazioni

La sovrapposizione dell'infezione secondaria è praticamente costante nel decorso delle neoplasie coliche ulcerate. Essa è responsabile di manifestazioni infettive come la febbre, la leucocitosi, la dolorabilità. Gli ascessi paraneoplastici sono conseguenza delle penetrazioni nelle strutture adiacenti sia intra- che extraperitoneali (ascessi lombari, ascessi del Douglas, ascessi subfrenici).

Si ammette anche che il cancro colico possa provocare direttamente una flogosi acuta dell'appendice bloccando la base di essa e creando le condizioni patogenetiche della cavità chiusa (Ewing, Patterson).

La perforazione del grosso i. in peritoneo libero è invece infrequente, e può avvenire a livello o poco sopra il tumore o come complicanza dell'occlusione acuta a distanza di esso (perforazione diastatica) di solito in corrispondenza del *caput coli*.

La perforazione acuta è la più letale delle complicazioni del cancro colico: la sua mortalità può raggiungere l'80% (Bears e Wychulis). La diagnosi è quella clinica d'urgenza, il pneumoperitoneo è un segno incostante (30%) anche nel caso di perforazione di un grosso cieco disteso (Albers *et al.*).

La perforazione del tumore in un organo vicino dà luogo alla fistolizzazione: nell'i. tenue (in tutte le localizzazioni), nel duodeno (cancro della flessura epatica), nello stomaco (cancro del trasverso), nell'utero, nella vagina, nella vescica (nei cancri colici distali): le perdite vaginali feculente, la fecaluria, la pneumaturia sono rispettivamente segni indicativi di fistola cologenitale, colovesicale e delle eccezionali fistole colopieliche e coloureterali.

L'occlusione acuta è la complicazione più frequente del cancro del colon. Vari gradi di occlusione cronica, intermittente o progressiva, sono, più che una complicazione, un aspetto della storia naturale della malattia. Come si è detto, l'occlusione è più frequente nelle sedi sinistre del tumore (flessura splenica, discendente, sigma): 40,4% secondo Goligher e Smiddy rispetto alle sezioni destre (28,1%) e al trasverso (26%). Dei cancri destrosituati si accompagnano frequentemente ad occlusione acuta quelli propriamente localizzati alla valvola ileocecale.

L'occlusione intestinale può essere del crasso e la causa più comune è allora il completamento della stenosi per impatto ostruttivo di scibile e/o spasmo e/o edema, invaginazione o volvolo, oppure anche del piccolo i., e allora la causa è di solito un'aderenza e/o un'angolazione a livello di un blocco flogistico pericolico fistolizzato o no nel tenue.

Trattamento chirurgico

La scelta dell'operazione chirurgica per cancro del colon è determinata dalla sede del tumore e dal suo stadio di diffusione.

La resecabilità di tumori voluminosi, fissi e localmente avanzati, è aumentata in questi ultimi anni fino al 96% (Rosi) con mortalità leggermente aumentata; tuttavia il rischio immediato di un'exeresi maggiore è compensato dal fatto che spesso la fissità del tumore è dovuta non alla diffusione neoplastica, ma a semplici fatti flogistici, e alla considerazione che anche in presenza di metastasi a distanza, discrete, l'exeresi palliativa è la migliore alternativa a tecniche più conservative.

Nel caso delle operazioni per cancro del colon il chi-

urgo deve avere l'accortezza di non contribuire alla diffusione della neoplasia. L'insieme di misure volte a tale scopo costituisce la cosiddetta *profilassi antineoplastica*. In sintesi esse sono:

1) prevenzione della diffusione per via venosa: con la legatura previa dei grossi vasi venosi emulgenti (ad es. vena mesenterica inferiore), evitando la spremitura del tumore con la tecnica cosiddetta *atraumatica* (*no touch technique* di Turnbull);

2) prevenzione della diffusione per via endoluminale: con la legatura sopra- e sottotumorale dell'i. (Cole), con l'istillazione nel lume di agenti citotossici (Cohn);

3) prevenzione della diffusione transperitoneale: con la copertura della superficie sierosa del tumore;

4) prevenzione della disseminazione chirurgica diretta: con lavaggio o cambio degli strumenti e/o dei guanti chirurgici, con irrigazione della cavità peritoneale e della ferita con agenti antineoplastici.

Mentre le semplici misure meccaniche hanno giustificazione teorica e sono innocue, l'uso locale di agenti citotossici è controverso.

La terapia chirurgica del cancro del colon consiste nell'ampia exeresi del tumore primitivo e del territorio di drenaggio linfatico. L'operazione varia notevolmente a seconda della sede della lesione, come si vede nelle figg. 155, 156, 157 (v. *chirurgia del colon*).

Nei tumori del colon destro consiste in una tipica emicolectomia destra con ampia escissione del territorio linfatico mesocolico e interruzione dei grossi vasi a raso dell'arteria mesenterica superiore. Ciò assicura un'adeguata linfadenectomia. La continuità è ristabilita con anastomosi capo-a-capo o, se i monconi sono di calibro troppo diverso, con anastomosi terminolaterale, laterolaterale. A seconda dell'altezza del tumore è sacrificata o meno l'arteria colica media per assicurare la corrispondente escissione dei linfatici del mesocolon: se il tumore è del *caput coli* è permessa la conservazione del tronco di questa arteria; negli altri casi essa deve essere sezionata all'origine.

Nei tumori del colon sinistro è sempre preferibile l'emicolectomia sinistra, allargata con sacrificio dell'arteria mesenterica inferiore, e, secondo alcuni AA., accompagnata da ampia linfadenectomia. Quest'ultima comprende l'escissione del linfocentro mesenterico inferiore nel ventaglio mesocolico e all'origine dell'arteria e l'asportazione dei connettivi e dei linfonodi situati avanti alla cava inferiore e all'aorta, tra questi due vasi e avanti ai vasi iliaci comuni in alto fino alla vena renale sinistra, in basso sino alla biforcazione dell'iliaca comune (linfadenectomia pre-aorto-intercavo-iliaca). La continuità è ristabilita con anastomosi coloretale capo-a-capo o latero-terminale. Quest'ultima (tecnica di Baker) è oggi da molti preferita. La sezione colica distale deve essere molto bassa nel piccolo bacino per ottenere un moncone breve e ben irrorato dalle arterie rettal (emorroidarie) medie e inferiori poiché le superiori sono state interrotte (v. RETTO E ANO). Una tecnica alternativa che permette di mantenere un moncone inferiore più lungo, il che facilita la confezione dell'anastomosi, è la scheletrizzazione dell'arteria mesenterica inferiore (Valdoni *et al.*, 1966-1972) che permette di conservare il flusso arterioso principale al moncone stesso. L'obiezione di non radicalità di questo metodo, peraltro non diffusamente adottato, è controbattuta dallo « snocciolamento » (*peeling*) del vaso secondo un piano subavventiziale, per cui la linfadenectomia sarebbe lo stesso rigorosa.

Nei tumori del trasverso e della flessura splenica, ben noti per la loro malignità e prognosi particolarmente severa, l'estensione della resezione è discussa.

I tumori del trasverso situati vicino alla flessura epatica saranno trattati con l'emicolectomia destra molto spinta verso sinistra con interruzione dei vasi colici medi. I tumori situati sul terzo sinistro del trasverso possono essere trattati con l'emicolectomia sinistra o con la cosiddetta colectomia dell'ansa splenica, che equivale ad una emicolectomia sinistra con risparmio delle sigmoidee, più splenectomia e resezione della coda del pancreas in blocco con linfadenectomia retropancreatica. I tumori nel terzo medio del trasverso, meglio che con una trasversectomia limitata, sono curabili con una colectomia trasversaria più ampia (Wetti, Rosi, Toupet). L'aggressione da parte del tumore di strutture e organi vicini obbliga ad exeresi in blocco molto estese. In queste si associa alla resezione colica l'escissione di parte della parete addominale, dello stomaco, del duodeno, del pancreas, della vescica, dell'uretere, l'exeresi di anse del tenue, la nefrectomia, l'isteroannessectomia, etc.

Poiché non sempre l'aderenza ai visceri vicini è dovuta solamente alla proliferazione neoplastica, ma piuttosto alla flogosi, una chirurgia aggressiva in casi di tumori fissi alle strutture vicine è stata talvolta seguita da insperati successi e prolungata sopravvivenza (Gilchrist e David, van Prohaska, 1953; Brunschwig, 1961). L'ovariectomia bilaterale di principio nelle donne postmenopausiche è eseguita da molti come profilassi delle metastasi ovariche.

Infine nei cancri multipli simultanei e nel carcinoma associato a poliposi diffusa è indicata la colectomia totale.

Il trattamento chirurgico del cancro colico perforato varia secondo il diverso tipo di perforazione: cronica, con o senza flogosi paratumorale, ovvero acuta e in peritoneo libero. Nel primo caso è ancora il più delle volte possibile un trattamento radicale in un tempo secondo le direttive date sopra; nel secondo caso, se è possibile, si eseguirà sempre la resezione della lesione rinunciando però all'anastomosi definitiva; dei due capi, il prossimale sarà esteriorizzato alla parete come colostomia terminale e il distale sarà chiuso o anch'esso esteriorizzato, aperto alla parete, rimandando la ricostituzione della continuità ad un prossimo intervento. La tipica operazione di resezione-esteriorizzazione secondo Paul-Mikulicz è carcinologicamente insufficiente e ha oggi un assai ristretto campo di applicazione.

Se la perforazione in peritoneo libero è dovuta alla diastasi dell'i. a monte dell'occlusione da cancro del colon sinistro, il paziente è gravissimo e con estrema urgenza si deve fare il minimo; portare all'esterno la perforazione con ciecostomia o colostomia e drenare l'addome.

Non è ugualmente sicura, se questo non riesce, la sutura della perforazione sotto la protezione di un ano preternaturale a monte, e quindi è un'alternativa non consigliabile.

Il trattamento chirurgico del cancro colico in occlusione acuta è diverso secondo la sede del tumore. Nei cancri del colon sinistro, la maggioranza degli AA. consiglia l'exeresi radicale in un tempo. In questi pazienti, spesso in gravi condizioni generali, l'impossibilità di preparazione preoperatoria meccanica e/o farmacologica di un colon dilatato, a contenuto altamente settico, con pareti edematose e fragili, rende pericolosa l'exeresi. L'unica cosa da fare è la rapida decompressione del colon occluso sia per mezzo di una ciecostomia, sia per mezzo di una colostomia ad ansa sulla metà destra del trasverso (Devine) o in prossimità del tumore (Waugh, Brooke). Non c'è accordo sui rispettivi meriti e svantaggi delle tre soluzioni.

La ciecostomia è più facile e rapida e può anche andare incontro a chiusura spontanea quando non serve più. Però non assicura una totale derivazione del contenuto, espone a flogosi parietali pericolose ed è in complesso meno sicura. La colostomia lontana dal tumore non ha questi difetti, ma può essere di impedimento all'abbassamento del colon prossimale, necessario ad eseguire una corretta anastomosi dopo l'emicolectomia sinistra. La sua chiusura al termine dell'operazione di exeresi prolunga l'intervento; lasciata *in situ* offre una buona protezione all'anastomosi, ma obbliga ad un 3° intervento per sopprimerla.

La colostomia vicina al tumore e soppressa al momento dell'operazione radicale è di un certo impaccio nell'exeresi e soprattutto, portando alla superficie l'i. contiguo al tumore, può essere causa d'impianto di cellule neoplastiche nella ferita operatoria (Goligher).

Nei tumori occlusivi destro-situati, invece, l'emicolectomia destra in un tempo è l'operazione di scelta e sono rari i casi nei quali si è costretti a ripiegare su operazioni di decompressione preferibilmente interna: ileotrasverso-stomia.

Risultati. - Il cancro del colon (e del retto) può essere resecato nel 60-70% dei casi. Tale cifra si è notevolmente elevata a partire dagli anni cinquanta da una media del 40%. Tuttavia la resecurabilità può essere a intento curativo (55-60%) o palliativo in presenza di metastasi inestirpabili (10-15%).

La mortalità operatoria è notevolmente diminuita: dal 20% del periodo 1938-43 a quella attuale del 2-5%.

Il cancro coloretale ha la più alta quota di sopravvivenza a distanza di 5 anni (curabilità) dopo l'exeresi chirurgica: dal 50 al 70% dopo resezione curativa, il 40% dopo resezione curativa e palliativa.

Tuttavia le cifre di curabilità non sono aumentate negli ultimi 20 anni (1950-1970) (Donaldson e Welch, 1974).

La curabilità è influenzata dai seguenti fattori:

1) sede del tumore: la curabilità è leggermente migliore dopo resezione per cancro sinistro-situato (58,3%) che destro-situato (56,1%), ma i tumori situati alle due flessure, specialmente a quella splenica, hanno una prognosi severa;

2) stadio: Dukes A : 99%; Dukes B₁ : 66%; Dukes B₂ : 54%; Dukes C₁ : 43%; Dukes C₂ : 22%; Dukes D : 14% (cf. fig. 129, alle coll. 2349-2350);

3) istotipo: tumori anaplastici o colloidali (della varietà intracellulare), evidenza istologica di invasione venosa e/o perineurale si associano a curabilità bassa;

4) età: la curabilità è del 40% nei pazienti sotto i 20-45 anni, secondo Gilbertsen; è del 30% nei pazienti sotto i 35 anni, secondo Mayo e Pagtalunan;

5) occlusione, perforazione e fistolizzazione: si associano a curabilità bassa;

6) diagnosi precoce: nei pazienti asintomatici la curabilità era del 72%, nei sintomatici del 33% (Minnesota Cancer Detection Center).

Terapia medica

La terapia medica del cancro del crasso deve essere presa in considerazione sotto due punti di vista: 1) terapia adiuvante; 2) terapia delle forme avanzate.

Nel primo caso si tenta di rendere definitivo un intervento chirurgico radicale attraverso l'aggiunta di farmaci antiblastici allo scopo di ottenere un'effetto cancericida sulle cosiddette « micrometastasi » (comprese teoricamente da un numero minimo di una a un massimo di 10⁴) cioè sulle cellule neoplastiche residue presenti a livello ematico al momento dell'intervento e/o dissemin-

nate dalle stesse manovre chirurgiche anche se eseguite con gli accorgimenti di cui sopra si è detto.

La terapia adiuvante del cancro coloretale si avvale essenzialmente del 5-fluorouracile che, somministrato nell'immediato periodo postoperatorio scegliendo una delle diverse vie di somministrazione (orale, intravenosa o intrarteriosa epatica), non è stato per ora seguito da risultati soddisfacenti relativamente all'aumento della sopravvivenza (curabilità). Tuttavia, allo stato attuale, nuovi studi condotti negli U.S.A., attraverso la combinazione del 5-fluorouracile con il BCG (bacillo Calmette - Guérin; Mavligit) e, in Inghilterra, attraverso l'infusione di 5-fluorouracile nella vena porta (Taylor) stanno dando adito a nuove speranze e suscitando quesiti che troveranno risposta forse nei prossimi anni.

Per quanto riguarda la terapia del cancro del crasso in fase avanzata, sono state notate da vari AA. risposte parziali alla terapia con 5-fluorouracile nel 15-20% dei casi contro remissioni parziali nel 43% dei casi con terapia di combinazione come quella con methotrexate, lomustina (CCNU), 5-fluorouracile e vincristina (VCR) (Moertel)* e con carmustina (BCNU), dacarbazina (DTIC), vincristina (VCR) e 5-fluorouracile (Falkson). Queste risposte parziali non influenzano la sopravvivenza, calcolata intorno a 5-7 mesi per la diffusione epatica e intorno ai 12 mesi per la diffusione locale della malattia.

Anche se in questo campo sembrano arrivare risultati incoraggianti dal Nord America, ottenuti nel 1977 con l'associazione di 5-fluorodeossiridina o floxuridina (FUDR), methotrexate, lomustina (CCNU) e immunoterapia, questi dati debbono essere sottoposti a revisione e non si può certo affermare che esistano al momento attuale terapie definitive o miracolose.

È necessario tuttavia che nuovi farmaci e nuove associazioni vengano provati in ambiente specializzato, con adatti esperimenti clinici controllati, e garantendo inoltre al paziente un'adeguata terapia di supporto.

Altri tumori maligni del colon

Degli altri tumori non adenocarcinomatosi del colon, che come si è detto rappresentano meno del 5% di tutti i tumori maligni coloretali, sono da citare: i carcinoidi (per i quali si rimanda a CARCINOIDE), i linfomi maligni (v. anche: LINFOMI), i leiomiomi, i tumori eccezionali (rhabdomyosarcomi, emangiopericitoma, plasmocitoma (Stout, 1959)). Il melanoma (v. anche: MELANOMI), sarà trattato alla voce RETTO E ANO, poiché quest'ultima è la sua sede relativamente più comune nell'infrequente localizzazione intestinale.

Linfoma maligno

Anche se, dopo il carcinoma, rappresenta il tumore più comune al di fuori del cancro, il linfoma è tuttavia molto raro (0,2% secondo Goligher). La sua sede più frequente è il retto (v. RETTO E ANO), ma nel colon vero e proprio si localizza più spesso nella regione cecale (Wychulis e Beahrs, 1967). Il suo aspetto macroscopico è più spesso polipoidale, diffuso infiltrante (fig. 133) o multiplo nella poliposi linfomatosa (Cornes).

Dal punto di vista istologico sono stati riscontrati tutti i tipi: linfoma gigantomfollicolare, linfoma linfocitico, linfoblastico, istiocitico, e linfoma di Hodgkin.

Si tratta sempre di tumori di alta malignità e diffusione. I sintomi clinici e i segni clinici e radiologici non possono distinguersi da quelli del cancro e solo la biopsia attraverso il sigmoidoscopia o il coloscopia può porre il sospetto diagnostico, poiché anche la distinzione istologica tra un linfoma maligno e un cancro anaplastico



Fig. 133. Linfoma maligno del tratto iniziale del colon trasverso: il segmento infiltrato è appena un po' ristretto ma con pliche mucose integre. (Osservazione Colosimo).

è ardua. Quando è possibile l'exeresi curativa si raccomanda l'escissione del tumore e del territorio linfatico regionale secondo le direttive date per il cancro, ma la linfadenectomia di grosse masse linfoghiandolari non è sempre effettuabile e in tal caso alla radioterapia o alla chemioterapia sarà affidato il compito della cura del paziente. Per quanto i linfomi siano radiosensibili, la radioterapia nelle localizzazioni coliche non è stata efficace oltre a una discreta riduzione della massa tumorale e a una palliazione temporanea (Dawson). La prognosi di questi tumori rimane oscura, un po' meno nel linfoma gigantofollicolare, e non è in rapporto allo stato di compromissione linfonodale (Marshall e Meissner).

Leiomiomasarcoma

È un tumore raro, più raro del leiomioma benigno e comunque a questo correlato; colpisce ugualmente i due sessi, in età matura o avanzata. Origina dallo strato muscolare e può evolvere verso il lume intestinale e/o verso l'esterno. È usualmente solido, della consistenza della gomma piena, lobulato, rossastro, ricoperto da mucosa normale, più tardi ulcerata in maniera ombelicata in una metà dei casi; raggiunge un volume maggiore del leiomioma benigno (arancio, pompelmo).

Istologicamente è un tumore talora composto da strati di cellule fusiformi non diverso dal leiomioma o da cellule polimorfe, più tozze, fusate o ovali, con nuclei ipercromatici: il diverso grado di immaturità rende difficile la distinzione con la forma benigna; il criterio differenziale più valido è la presenza di ipermitosi e/o di mitosi anormali. Il leiomiomasarcoma si diffonde principalmente per continuità-contiguità e per via sanguigna. La causa di morte è quasi sempre la metastasi a distanza (fegato, polmoni, encefalo, etc.).

La migliore terapia, quando è fattibile, è l'exeresi chirurgica ampia, ma senza alcuna preoccupazione di escidere il territorio di drenaggio linfatico perché le metastasi linfonodali sono eccezionali e riportate solo una volta (Thorlakson e Ross) in un leiomiomasarcoma del retto. I risultati della terapia sono molto modesti, anche se qua e là nella letteratura sono riportate sopravvivenze discrete e insperate.

Bibliografia

- AA. vari, *Cancers des colons*, in *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, **29**, 1051-1158.
 American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting, *Manual for Staging of Cancer*, 1977, AJC, Chicago.
 Bockus H. L., *Gastroenterology*, 11, 1976, Saunders, Philadelphia.
 Brooke B. N., *Surg. Clin. North Am.*, 1972, **52**, 971.
 de Sanctis C. et al., *Friuli Med.*, 1975, **30**, 1.
 Diggs C. H., *Am. J. Med. Sci.*, 1979, **277**, 4.
 Goligher J. C., Smiddy F. G., *Br. J. Surg.*, 1967, **45**, 270.
 Karkson G. et al., *Cancer*, 1974, **33**, 1207.
 Leon L., *Cancer*, 1974, **34**, 972.
 Lescher T. C. et al., *Dis. Colon Rectum*, 1967, **10**, 118.
 Lo Gerfo P. et al., *Surg. Clin. North Am.*, 1972, **52**, 829.
 Lovett E., *Proc. R. Soc. Med.*, 1974, **67**, 751.
 Maulig G. M. et al., *Lancet*, 1976, **1**, 871.
 McConnell R. B., *Clin. Gastroenterol.*, 1976, **5**, 483.
 Moertel C. G., *Cancer*, 1977, **36**, 675.
 Moertel C. G., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, **1**.
 Morson B. C., *Clin. Gastroenterol.*, 1976, **5**, 505.
 Schabel F., *Cancer*, 1977, **39**, 2875.
 Taylor I. et al., *Br. Med. J.*, 1977, **2**, 1320.
 Valdoni P. et al., *Surg. Italy*, 1972, **2**, 85.
 Virno F. et al., *Policlinico (Chir.)*, 1966, **73**, 127.
 Wilson J. M. et al., *Ann. Surg.*, 1974, **180**, 175.

CESARE DE SANCTIS E GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

CHIRURGIA DEL TENUE

SOMMARIO

Cenni di anatomia chirurgica dell'intestino tenue (territorio dell'arteria mesenterica superiore) (col. 2364). - Enterotomia (col. 2365). - Suture intestinali (col. 2366). - Anastomosi in generale (col. 2367). - Sindrome dell'ansa cieca (col. 2370). - Sindrome della tasca cieca (col. 2370). - Sindrome dell'intestino corto dopo resezioni intestinali estese (col. 2371): *Patogenesi*. - *Trattamento*. - Tecniche particolari per il trattamento dell'obesità (col. 2374). - Derotazione intestinale (col. 2376). - Uso del tenue come organo di raccordo (col. 2377): *Ansa interposta*. - *Ansa defunzionizzata*. - Enteroplicatio (operazioni di Noble, di Childs e di Phillips) (col. 2379). - Digijunostomia (col. 2380). - Ileostomia (col. 2381).

Cenni di anatomia chirurgica dell'intestino tenue (territorio dell'arteria mesenterica superiore)

L'i. tenue è, secondo gli anatomici, la parte del tubo digerente compresa tra il piloro e la valvola ileocecale (di Bauhin). Ma spesso in chirurgia si parla di tenue per intendere solo la sua porzione mobile, mesenteriale o libera, cioè il digiuno-ileo. Il duodeno, per le caratteristiche anatomiche (fissità retroperitoneale), patologiche e operatorie, è da considerare a sé.

Il tenue, così inteso, va dall'angolo di Treitz alla valvola ileocecale; si distingue in due porzioni: il digiuno e l'ileo (rispettivamente terzo superiore e due terzi inferiori); solo in corrispondenza della giunzione con il duodeno (angolo duodenodigunale o di Treitz) partecipa alla fissità di quest'organo; per il resto è mobile e spostabile in tutta la sua estensione (che va dai 3 agli 11 m) grazie al mesentere, plicatura peritoneale che ancora l'i. alla parete posteriore dell'addome. L'attacco posteriore del mesentere (radice mesenterica) è relativamente corto: 15-20 cm, e decorre obliquamente in basso dal lato sinistro

della I e II vertebra lombare sino alla fossa iliaca destra. Viceversa sul versante intestinale il mesentere è assai lungo ed esuberante, così che il digiuno-ileo si dispone formando una serie di anse. Attraverso il mesentere passano i vasi, i nervi e i linfatici. L'irrorazione arteriosa è affidata ai rami sinistri, o della convessità, (*rami intestinales*) dell'arteria mesenterica superiore. Tali rami sono in media 12-18 e precisamente 4-6 arterie digiunali e 8-12 arterie ileali. Esse, nel mesentere, si riuniscono a formare delle arcate, dalla cui convessità si dipartono i *vasa recta* che raggiungono l'i. In generale i *vasa recta* del digiuno si staccano da arcate semplici, quelli della prima porzione dell'ileo da arcate doppie, e quelli dell'ileo distale da arcate triple o quadruple. L'arteria mesenterica superiore termina nella fossa iliaca destra anastomizzandosi a pieno canale con la sua collaterale inferiore destra, l'arteria ileociecocolica, cosicché i *vasa recta* che irrorano l'ultima ansa derivano da una singola arcata molto lunga. L'area, grossolanamente triangolare, delimitata da questa arcata, in genere non è percorsa da altri vasi (area avascolare di Treves). Se si eccettuano l'ultima ansa ileale e il primo tratto del digiuno, la vascularizzazione del tenue è molto rigogliosa.

Il digiuno-ileo è interamente ricoperto dalla sierosa peritoneale, salvo che in una stretta striscia corrispondente all'inserzione mesenterica (ilo dell'i.); sotto la sierosa è la tunica muscolare distinta in due strati continui: longitudinale e circolare; poi vi è la sottomucosa ricca di follicoli linfatici semplici e agminati (placche di Peyer), specialmente nell'ileo distale; e infine la mucosa, soffice e sottile, increspata nelle *valvulae conniventes*.

I pericoli della chirurgia del digiuno-ileo non sono molto elevati; le manualità operatorie non sono molto difficili, perché, per la sua mobilità, il tenue può essere estratto fuori dalla ferita laparotomica; le suture, se correttamente eseguite, hanno buona possibilità di «tenere», perché si può sfruttare il grande potere plastico del rivestimento sieroso peritoneale; infine il contenuto del digiuno-ileo è relativamente poco settico, per cui non esistono le preoccupazioni della chirurgia del grosso i. dovute all'alta setticità del contenuto colico.

Enterotomia

È un intervento che consiste nell'apertura del lume intestinale. La forma più semplice di enterotomia è la puntura dell'i. mediante aghi o tre-quarti cui a volte si ricorreva in passato, nei casi di occlusione intestinale, per vuotare il contenuto ristagnante e detendere le anse.

In questo modo si facilitava anche la riposizione di queste nell'addome e la «chiusura» della parete, compito sempre assai ingrato con le anestesie di allora.

Oggi comunemente l'enterotomia si esegue sezionando la parete intestinale, in genere con bisturi elettrico, in direzione longitudinale e sul bordo antimesenterico.

La sezione avrà lunghezza variabile a seconda delle necessità. Attualmente le principali indicazioni all'enterotomia sono:

- 1) asportazione di tumori endoluminali, generalmente benigni;
- 2) asportazione di corpi estranei, ad es. un calcolo biliare, un convuluto di ascaridi, un fitofozorio;
- 3) introduzione di cannule aspiranti speciali per la decompressione intestinale intraoperatoria, nei casi di occlusione;
- 4) introduzione di strumenti endoscopici per l'esplorazione del digiuno-ileo nei casi di poliposi disseminata del tubo digerente.

Per l'estrazione di corpi estranei è buona norma ese-

guire l'enterotomia a monte dell'ostacolo, per evitare poi una sutura su un tratto di parete intestinale sottoposto all'azione diretta del decubito e quindi alterato nella sua vitalità.

Suture Intestinali

Nell'ambito del segmento digiuno-ileo una sutura intestinale può essere richiesta:

- a) per chiudere una perforazione o una lacerazione (ad es. di origine traumatica);
- b) per chiudere un'enterotomia;
- c) per confezionare un'anastomosi.

In ogni caso una buona sutura intestinale deve rispondere a questi tre requisiti fondamentali:

- 1) deve garantire una solida tenuta, cioè resistere alla distensione dell'i.;
- 2) deve essere immediatamente e perfettamente impermeabile;
- 3) non deve alterare il calibro intestinale (stenosi) né immediatamente né nella successiva fase di cicatrizzazione.

Esistono numerosissime tecniche, e relative varianti, di sutura intestinale, ma fondamentalmente si può dire che oggi due metodiche generali si contrappongono: le suture introflettenti con addossamento peritoneale sierosieroso, e le suture bordo a bordo con affrontamento diretto delle varie tonache della parete. Il primo metodo, ideato da Jobert (1824) e poi diffuso da Lembert (1826), si può dire che ha dominato sino ad oggi la chirurgia dell'i. Si esegue generalmente in due piani (fig. 134, A): uno interno totale (cioè con punti che attraversano a tutto spessore la parete intestinale), e uno esterno sieromuscolare (cioè con punti che si ancorano alle sole tonache sierosa e muscolare). Questo metodo introflettente ha trovato ampi consensi tra i chirurghi perché praticamente elimina il pericolo dell'eversione della mucosa (causa di deiscenza della ferita) e al tempo stesso assicura una rapida cicatrizzazione sfruttando l'elevato potere plastico dei lembi peritoneali affrontati tra loro. Inoltre tale metodo ha il vantaggio di essere tecnicamente semplice, e di accontentarsi anche di una tecnica non rigorosamente perfetta. Per contro induce sempre una riduzione, piccola o grande, del calibro intestinale, per cui, ad es., se si vuole chiudere con il metodo introflettente un'enterotomia longitudinale, è necessario ricorrere a una sutura in senso trasversale per non restringere il lume.

Il secondo metodo, della sutura bordo-a-bordo, ha raccolto molti favori in questi anni più recenti. Esso si basa su due considerazioni: la prima è che tutte le tonache intestinali possiedono, allo stesso modo della sierosa peritoneale, un alto potere di cicatrizzazione,

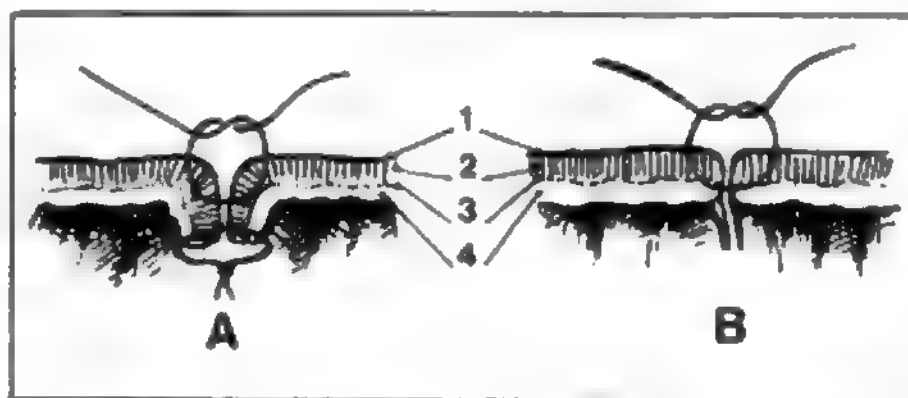


Fig. 134. A) Sutura in due piani: un piano totale e un piano «d'affondamento». B) Sutura monostrato: un piano extramucoso che prende la sottomucosa e il corion della mucosa. 1) Sierosa; 2) tonaca muscolare; 3) sottomucosa; 4) mucosa.

purché affrontate in modo rigorosamente esatto; la seconda è che la sottomucosa e specialmente il corion della mucosa (la mucosa presenta due strati sovrapposti, uno interno epiteliale, e uno esterno, corion, costituito da tessuto connettivo reticolare e dalla *muscularis mucosae*) rappresentano gli strati più resistenti, la vera armatura della parete intestinale, che offre una resistenza percettibile alla punta dell'ago, e che assicura il migliore appoggio ai fili (fig. 134, B).

Il rivestimento epiteliale della mucosa costituisce invece una parte assai delicata e fragile della parete intestinale, che facilmente si taglia quando i punti vengono stretti. Pertanto l'elemento tecnico fondamentale della sutura bordo-a-bordo è che i punti abbiano un solido appoggio sul corion della mucosa, senza prendere però lo strato epiteliale di questa, onde evitarne l'estroflazione e la sezione. Ecco perché tale metodo è generalmente indicato come «sutura extramucosa», anche se, rigorosamente parlando, la dizione è inesatta proprio perché è fondamentale comprendere nel punto il corion della mucosa. La sutura bordo-a-bordo, extramucosa, è eseguita comunemente in un solo piano; essa, a differenza del metodo introflettente, esige una tecnica impeccabile. Va eseguita con punti staccati molto ravvicinati (2 mm), con aghi e fili sottili, possibilmente atraumatici: il punto deve caricare a tutto spessore sierosa, muscolare, sottomucosa, prendere appoggio sul corion, per poi fare il cammino inverso sull'altro bordo da suturare.

Certamente la sutura extramucosa in un solo piano è la più esatta dal punto di vista anatomico, e la migliore dal punto di vista funzionale: l'ileo paralitico postoperatorio è minimo, e soprattutto non esiste il pericolo di restringere il lume intestinale, tanto che è possibile chiudere un'enterotomia longitudinale secondo l'asse maggiore della ferita con tutta sicurezza. Essa viene pure impiegata nell'esecuzione delle stomie terminoterminali; mentre, quando non sussiste il pericolo di provocare una stenosi, come nella chiusura di un moncone terminale o nell'affondamento di una perforazione, la tecnica introflettente si fa ancora favorire se non altro per la sua maggiore semplicità e il conseguente risparmio di tempo.

Il materiale usato nelle suture agisce come corpo estraneo, e quindi causa un'irritazione di natura meccanica, chimica, talvolta batterica, capace di interferire con il normale processo di cicatrizzazione della sutura. I materiali di sutura più comunemente usati in chirurgia intestinale possono essere elencati in ordine decrescente in rapporto al grado di reazione che sono in grado di sollecitare: catgut, catgut cromico, lino o seta, nylon o altri materiali sintetici. È ovvio che proprio per non interferire con i tempi della cicatrizzazione, la scelta dovrà orientarsi verso i materiali più inerti. Va inoltre tenuto presente che, a parità di condizioni, quanto maggiore è la quantità di materiale lasciato nella sutura, tanto è più probabile che si verifichi una qualche reazione indesiderabile. Perciò in linea di principio, i materiali più sottili sono da preferire a quelli più spessi, e i punti staccati alle suture continue.

Anastomosi in generale

La ricostruzione della continuità intestinale, dopo sezione o resezione di un tratto del digiuno-ileo, si può fare con un'anastomosi terminoterminale, laterolaterale, o terminolaterale.

L'anastomosi terminoterminale (abboccamento capo-a-capo dei due segmenti intestinali) è da preferire in tutti i casi perché ricostituisce la continuità del tubo digerente secondo la normale morfologia.

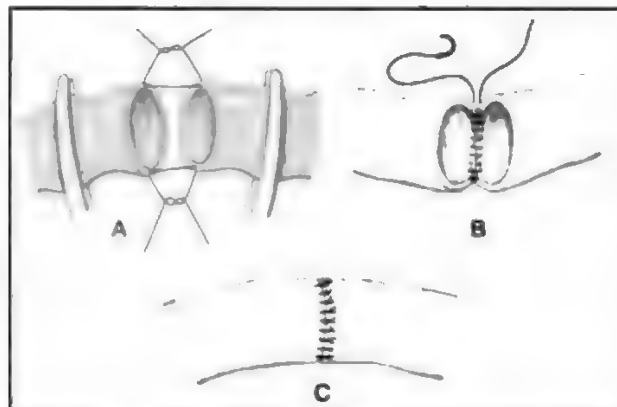


Fig. 135. Anastomosi terminoterminale. A) Applicazione dei punti di ancoraggio. B) Sutura bordo-a-bordo, extramucosa in un piano, a punti staccati. C) Sutura intestinale ultimata.

Il pericolo di una stenosi del lume non esiste se l'anastomosi viene eseguita con una sutura extramucosa in unico piano (fig. 135) ed è comunque trascurabile anche con una sutura introflettente, purché correttamente eseguita. L'eventuale incongruenza di calibro dei due capi da anastomizzare non costituisce un impedimento, perché l'anastomosi terminoterminale si può ugualmente fare ricorrendo ad uno dei seguenti artifici:

- a) l'anastomosi si esegue con la comune tecnica, ma sull'ansa di calibro maggiore i punti sono più distanziati fra loro, in modo da comprendere un po' più di stoffa;
- b) si riduce con una sutura indipendente l'ampiezza dell'ansa di calibro maggiore, sino a renderla delle stesse dimensioni dell'ansa di calibro minore;
- c) si prolunga l'incisione sul margine libero dell'ansa, in modo di «allargare» la bocca anastomotica più piccola sino a renderla delle dimensioni dell'altra.

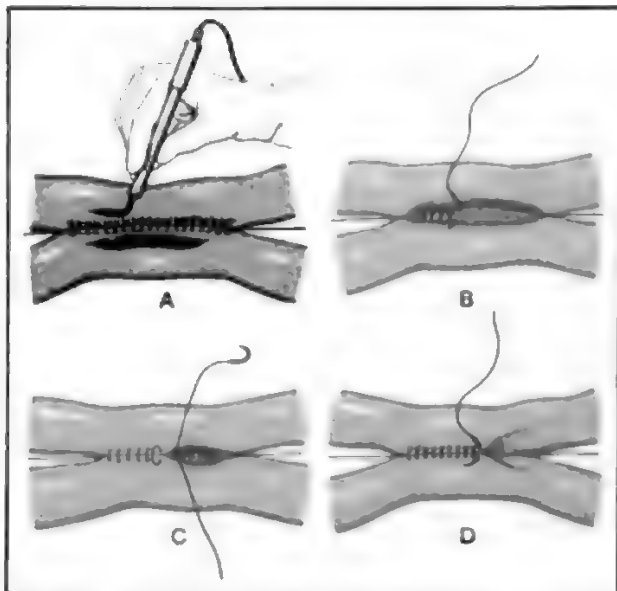


Fig. 136. Anastomosi laterolaterale. A) Apertura col bisturi elettrico delle anse accollate con sutura sieromuscolare posteriore. B) Sutura a punti staccati. C) Sutura introflettente a punti staccati a tutto spessore della parete anteriore. D) Sutura sieromuscolare anteriore.

L'anastomosi laterolaterale (abboccamento di due aperture eseguite sul bordo libero dei due monconi intestinali da anastomizzare, previamente chiusi a fondo cieco [fig. 136]) è oggi praticamente abbandonata, salvo quando si voglia eseguire un'operazione cosiddetta « di corto circuito » per escludere un tratto d'i. malato. Essa infatti comporta i seguenti inconvenienti:

a) è più lunga da eseguire, perché oltre all'anastomosi propriamente detta, richiede anche la chiusura delle estremità libere dei capi da anastomizzare;

b) può determinare la comparsa, da una parte e dall'altra dell'anastomosi, di fondi ciechi, che, per il ristagno del contenuto intestinale, possono distendersi progressivamente (specie quello dell'ansa afferente) con conseguenti disturbi organici e funzionali (v. *sindrome della tasca cieca*);

c) sacrifica 10-15 cm in più di i., e quindi può contribuire alla creazione di un i. troppo corto;

d) può ritardare sensibilmente il ripristino della canalizzazione, favorendo la distensione postoperatoria dell'addome.

L'anastomosi terminolaterale (fig. 137) (abboccamento dell'estremità di un capo intestinale a un'apertura praticata sul bordo antimesenterico dell'altro capo previamente chiuso a fondo cieco, o anastomizzato con altro viscere) trova un impiego limitato al confezionamento di un'ansa secondo Roux, e a volte nella ricostruzione della continuità tra tenue e colon (ileotrasversostomia, ileosigmoidostomia).

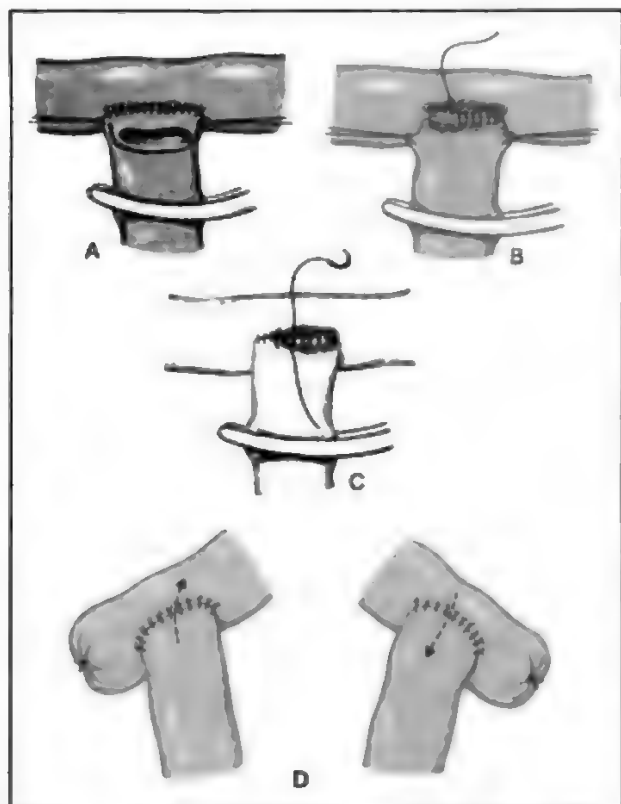


Fig. 137. Anastomosi terminolaterale. A) Sutura siero-muscolare posteriore; successivamente si aprirà l'ansa al di sopra della linea di sutura. B) Sutura a punti staccati a tutto spessore dei margini. C) Sutura introflettente a punti staccati della parete anteriore. D) Anastomosi terminolaterale e lateroterminal, a intervento ultimato.

Sindrome dell'ansa cieca

Le operazioni di corto circuito, cioè le anastomosi laterolaterali senza resezione, eseguite con la finalità di escludere un tratto di i., oggi di esecuzione sempre più rara, possono dar luogo a una sindrome detta dell'ansa cieca (*Blind Loop Syndrome*), dovuta a fenomeni di stasi del contenuto intestinale nell'ansa esclusa. Brockis considera tale termine restrittivo e ritiene che sarebbe meglio sostituirlo con quello di « sindrome da stasi nel tenue »: in effetti, la sindrome può manifestarsi anche in altre condizioni morbose: stenosi da raggi X, diverticolosi, tbc intestinale, morbo di Crohn.

Essa si manifesta con diarrea, steatorrea, anemia, dolori addominali, deficienze vitaminiche multiple (Vit. B₁₂, Vit. K, Vit. C, Vit. D) e disordini neurologici. Tuttavia non tutti i pazienti con tali condizioni di stasi nel tenue la presentano, e il motivo di ciò non è conosciuto (Brockis). La patogenesi della sindrome è essenzialmente legata alla stasi del contenuto intestinale, da cui dipendono sia l'insorgenza di flogosi acute e croniche recidivanti (con ulcerazioni, emorragie, perforazioni), sia lo sviluppo locale di una particolare flora batterica, nel senso di una distribuzione nel tenue di batteri normalmente presenti nel colon. I batteri dell'ansa cieca sembra producano l'idrolisi dei sali biliari coniugati che sono importanti stimolatori dei processi enzimatici per l'assorbimento dei grassi: di qui la steatorrea, d'importanza clinica in un terzo dei casi.

L'anemia macrocitica è dovuta a un deficit dell'assorbimento di Vit. B₁₂. Tale deficit della Vit. B₁₂, come quello delle altre vitamine, non è ben chiaro, ma sembra possa riferirsi a un meccanismo competitivo tra l'ospite e i batteri stessi capaci di assorbire la Vit. B₁₂ anche in presenza di fattore intrinseco. Al deficit della Vit. B₁₂ si oppone in alcuni pazienti un tasso elevato di folati forse sintetizzati dai batteri nell'ansa cieca e assorbiti nel sangue (Hoffbrand *et al.*). L'anemia è invece ipocromica se si hanno ulcerazioni della parete con secondarie emorragie. Fondamentale per la diagnosi differenziale con l'anemia perniciosa è il test di Schilling: in un anemico pernicioso l'escrezione urinaria della Vit. B₁₂ marcata è molto bassa, ma torna a valori normali se si ripete il test dopo somministrazione di fattore intrinseco, il che non succede nella sindrome dell'ansa cieca; in quest'ultima l'escrezione diviene normale se si ripete il test dopo somministrazione per 3-5 giorni di tetraciclina, il che non avviene nell'anemia perniciosa.

Anche la steatorrea migliora con la somministrazione degli antibiotici, e egualmente sembra rispondere la deficienza proteica.

La terapia medica va tuttavia considerata solo come preparatrice all'intervento, che in linea generale consiste in un provvedimento mirante a risolvere la stasi del contenuto intestinale. Nel caso di esclusione intestinale da anastomosi laterolaterale, la terapia consisterà nella resezione dell'ansa esclusa e nel ristabilimento della continuità intestinale con anastomosi terminoterminal.

Sindrome della tasca cieca

Tra gli inconvenienti ricordati nelle ricostruzioni della continuità intestinale, dopo resezione, mediante anastomosi laterolaterali (v. sopra: *anastomosi*), vi è la possibilità che i due fondi ciechi dei capi anastomizzati possano distendersi progressivamente, specie quello dell'ansa afferente, sino a formare voluminose tasche entro cui ristagna il contenuto intestinale. In queste condizioni, può manifestarsi una sindrome detta della tasca cieca

(*Blind Pouch Syndrome*), le cui espressioni cliniche sono in definitiva sovrapponibili a quelle della sindrome dell'ansa cieca. Alcuni AA. hanno del resto proposto di riunire le due sindromi in una sindrome unica, detta dell'ansa stagnante, visto che in entrambi i casi i sintomi sono dovuti alla stasi protratta del contenuto intestinale, all'istituirsi di una particolare flora batterica, nonché di flogosi croniche con ulcerazioni a loro volta responsabili di emorragie e di perforazioni. La migliore profilassi di questa sindrome consiste nel bandire le anastomosi laterolaterali. La terapia richiede la resezione in blocco dell'anastomosi, con ristabilimento terminoterminale della continuità intestinale.

Sindrome dell'intestino corto dopo resezioni intestinali estese

Tra le affezioni che obbligano ad eseguire delle resezioni intestinali estese dobbiamo porre al primo posto l'infarto intestinale massivo. Poi vengono il volvolo più o meno completo, lo strangolamento di numerose anse, la malattia di Crohn, le gravi lesioni traumatiche multiple del tenue, e infine le occlusioni ripetute che richiedono ogni volta il sacrificio di un nuovo segmento del digiuno-ileo.

Le perturbazioni conseguenti a un'estesa resezione digiuno-ileale sono oggi ben conosciute e costituiscono la sindrome disnutritiva. La prima manifestazione è la diarrea (scariche liquide, spesso grasse, di odore fetido, che si ripetono a breve distanza dai pasti), per effetto di un'accelerazione del transito e ciò sia per la minor lunghezza del tratto da percorrere, sia per una maggiore irritabilità dell'i. residuo. Le conseguenze dell'accelerato transito non sono tanto un'insufficiente digestione (perché in effetti le secrezioni gastrica e biliopancreatica sono normali) quanto un'insufficiente assorbimento dovuto al minor tempo durante il quale il contenuto intestinale rimane a contatto con le mucose, e alla ridotta superficie della mucosa stessa. Le conseguenze di tutto ciò si traducono in un grave deficit metabolico, essenzialmente dei grassi, mentre meno seria è la compromissione del metabolismo glicidico e protidico. In effetti la steatorrea, con la diarrea, è l'elemento più caratteristico della sindrome; nelle feci l'80% dei grassi è dato da acidi grassi e lipidi idrolizzati, il che appunto dimostra che l'alterazione metabolica non è dovuta a un difetto di digestione ma a un difetto di assorbimento. Strettamente collegata con la perdita dei grassi è l'alterazione della calcemia: l'abbondanza di acidi grassi nel lume intestinale favorisce la formazione di saponi a spese dei sali di calcio; l'ipocalcemia è quindi sempre notevole sino a determinare a volte crisi tetaniche e osteomalacia. Più rare sono le alterazioni del potassio, del magnesio, del sodio, mentre più comuni sono gravi carenze delle vitamine liposolubili (vitamine A e K).

Patogenesi

L'insorgenza di tale sindrome disnutritiva è legata essenzialmente all'ampiezza della resezione, ma anche alla sede della resezione stessa. Per quanto riguarda l'ampiezza è noto infatti che i disturbi da malassorbimento sono tanto più gravi quanto maggiore è l'estensione della resezione. Non si può però stabilire un limite preciso, valido per tutti, al di là del quale una resezione intestinale dia luogo certamente a una sindrome disnutritiva. Più che la lunghezza assoluta dell'i. tenue che può essere asportato, sembra abbiano importanza la lunghezza dell'i. che rimane, e più ancora il rapporto tra i due segmenti d'i. Schematicamente si può dire che una resezione fino al 50% d'i. è in genere ben sopportata; una

resezione dal 50 all'80% in alcuni casi è ben tollerata, mentre altre volte provoca una seria sindrome disnutritiva, in qualche caso mortale; una resezione oltre l'80% è quasi sempre mortale. Per quanto riguarda la sede della resezione, la sua importanza scaturisce dal fatto che oggi si conosce che i diversi segmenti del tenue hanno parti ben definite e distinte nell'assorbimento degli elementi costitutivi del chimo: si sa infatti che i glicidi e i protidi sono digeriti e assorbiti nel digiuno, mentre i lipidi, l'acqua e le vitamine liposolubili sono assorbiti essenzialmente nell'ileo. Si capisce così perché la sindrome disnutritiva sia caratterizzata essenzialmente dall'alterazione del metabolismo dei grassi, visto che la gran parte delle resezioni estese eseguite nell'uomo interessano soprattutto l'ileo.

Inoltre anche un'alimentazione inadatta può favorire la comparsa di una sindrome disnutritiva: così, ad es., una dieta ricca di grassi può rendere clinicamente evidenti i fenomeni di malassorbimento magari ancora latenti.

Trattamento

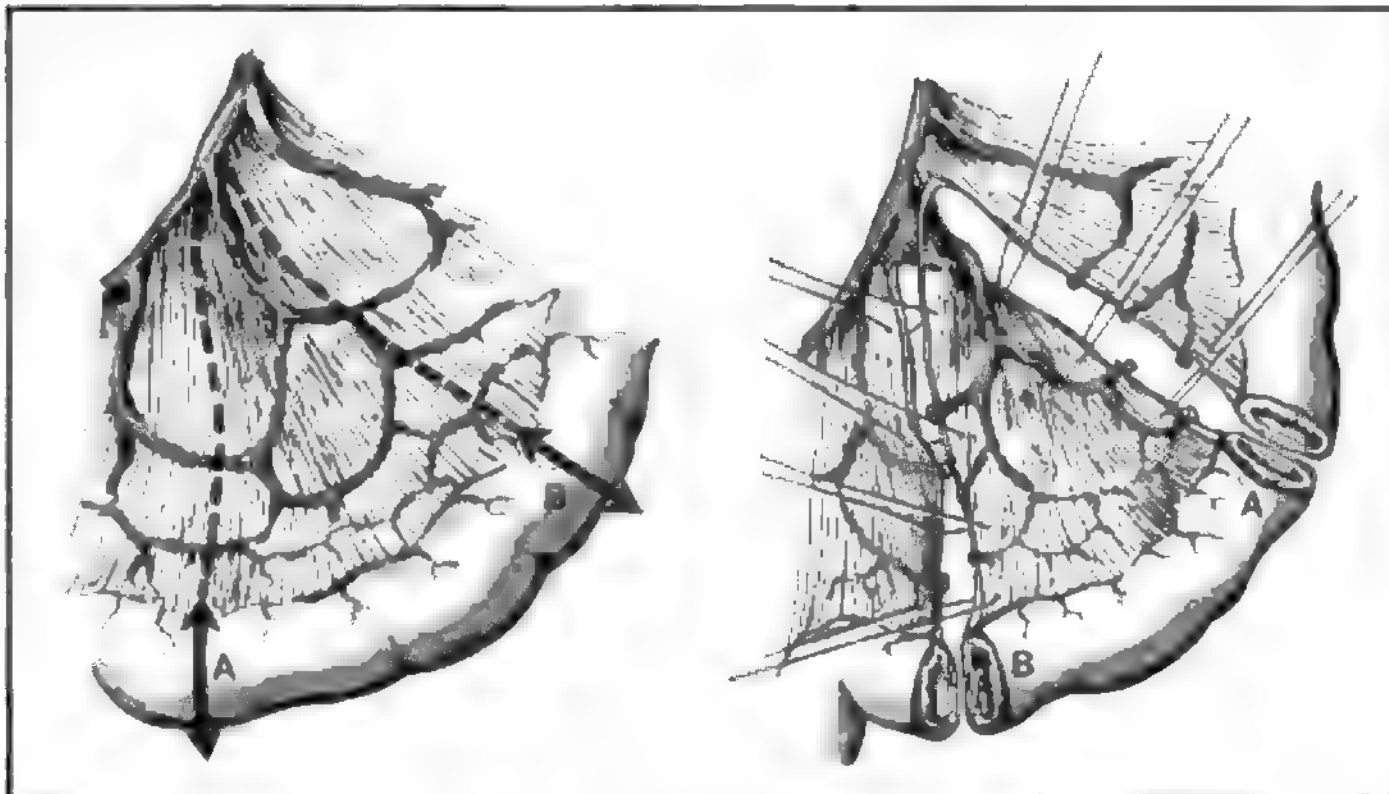
Per quanto riguarda le possibilità terapeutiche, il trattamento di una sindrome disnutritiva si traduce praticamente nella possibilità di controllare lo stato diarroico, sempreché, beninteso, esista un minimo di superficie intestinale assorbente. Importanti sono i farmaci che rallentano il transito intestinale e la dieta adatta, senza scorie, povera di lipidi, e ricca di protidi, glicidi, vitamine e calcio. Ma poiché queste norme non sempre sono sufficienti, appaiono giustificati i tentativi chirurgici miranti a frenare il transito intestinale con interventi di vario tipo. Tra questi ricordiamo:

la *creazione di anse di ricircolazione intestinale* anastomizzando l'ultima ansa ileale alla prima ansa digiunale, e anastomizzando poi l'ansa circolare così creata con il colon ascendente (fig. 138); così da determinare una specie di circolo vizioso entro il quale gli alimenti possano rimanere più a lungo a contatto con la superficie intestinale; la *denervazione parziale* di uno o più tratti di i., allo scopo di produrre, attraverso il prevalere delle fibre nervose intramurali, un accentuato tono dell'ansa interessata e quindi un freno al rapido progredire del contenuto intestinale; l'*interposizione di segmenti intestinali invertiti* (fig. 139) (metodo più usato) inserendo cioè, in senso antiperistaltico, verso l'estremità del tenue residuo, un breve segmento intestinale della lunghezza di ca. 15 cm, allo scopo di



Fig. 138. Ansa di ricircolazione intestinale.

Fig. 139. Inversione di un'ansa intestinale. *A sinistra*: isolamento dell'ansa e sezioni mesenteriche. *A destra*: rotazione dell'ansa e ricostruzione della continuità mesenterica. A e B indicano le estremità dell'ansa che viene invertita. (Operazione di Deloyers).



ritardare il transito. Importante è la scelta dell'ansa da invertire: essa non dovrebbe trovarsi a meno di un metro dall'angolo di Treitz, né sull'ultima ansa dell'ileo che ha già normalmente un'elevata attività antiperistaltica e la cui inversione avrebbe quindi effetti opposti a quelli desiderati. È chiaro peraltro che quando l'indicazione è data da una resezione estesa, non vi è molta possibilità di scelta e l'inversione viene eseguita ove possibile. La

tecnica non presenta particolare difficoltà: unica accortezza è quella di lasciare all'ansa isolata un peduncolo vascolare abbastanza lungo da sopportare, senza tensione, la rotazione di 180°. Le anastomosi devono naturalmente essere terminoterminali. Nel caso che il tenue residuo sia troppo corto, è stato consigliato di utilizzare, come ansa frenante, un tratto del colon trasverso interposto nel tenue. Il colon trasverso, peduncolizzato sulla colica media, può essere inserito nel tenue senza alcuna rotazione, dato che esso si viene a trovare già disposto in senso antiperistaltico.

Recentemente l'interposizione di segmenti intestinali invertiti è stata proposta anche per alleviare i gravi problemi di continenza nei portatori di ileostomie definitive con evacuazioni liquide troppo abbondanti (fig. 140); per correggere problemi di accelerato transito in pazienti con ileorettostomie, dopo colectomia totale; e infine nelle sindromi da malassorbimento idiopatiche e negli stati diarroici ribelli, non riferibili a resezioni intestinali.

Tecniche particolari per il trattamento dell'obesità

Le tecniche chirurgiche miranti a combattere le obesità gravi (e/o le sindromi ipercolesterinemiche) si propongono tutte di determinare una sindrome di malassorbimento, attraverso l'esclusione dal circuito, con modalità diverse, di un segmento più o meno vasto del tenue.

Le indicazioni essenziali a questi interventi sono costituite dall'obesità grave (2-3 volte il peso teorico, e comunque non meno di 50 kg in più del peso teorico), da assenza di endocrinopatie, dal fallimento delle cure dietetiche e fisiche o dall'incapacità assoluta a seguirle, e infine dall'età non anziana (20-50 anni).

Le tecniche più comuni sono:

by-pass ileale parziale (per le sindromi ipercolesterinemiche): sezione dell'ileo a 2 m dalla valvola ileocecale, affondamento del capo distale, anastomosi terminolaterale del capo prossimale al colon ascendente. Con tale tecnica (Buchwald, Varco) si esclude dal circuito quasi un terzo del tenue, per cui si parla di *by-pass* 33%;

by-pass digiuno-ileale (per le obesità gravi): la tecnica è analoga ma si sposta molto più prossimalmente la sezione dell'i. onde escludere gran parte del digiuno-ileo (*by-pass* 90%);

by-pass digiuno-colico (per le obesità gravi): esclusione quasi totale del piccolo i., anastomizzando il digiuno



Fig. 140. Ansa antiperistaltica (schema sperimentale di Mackby). Interposizione di segmento intestinale invertito nei portatori di ileostomie definitive per alleviare i gravi problemi di incontinenza.

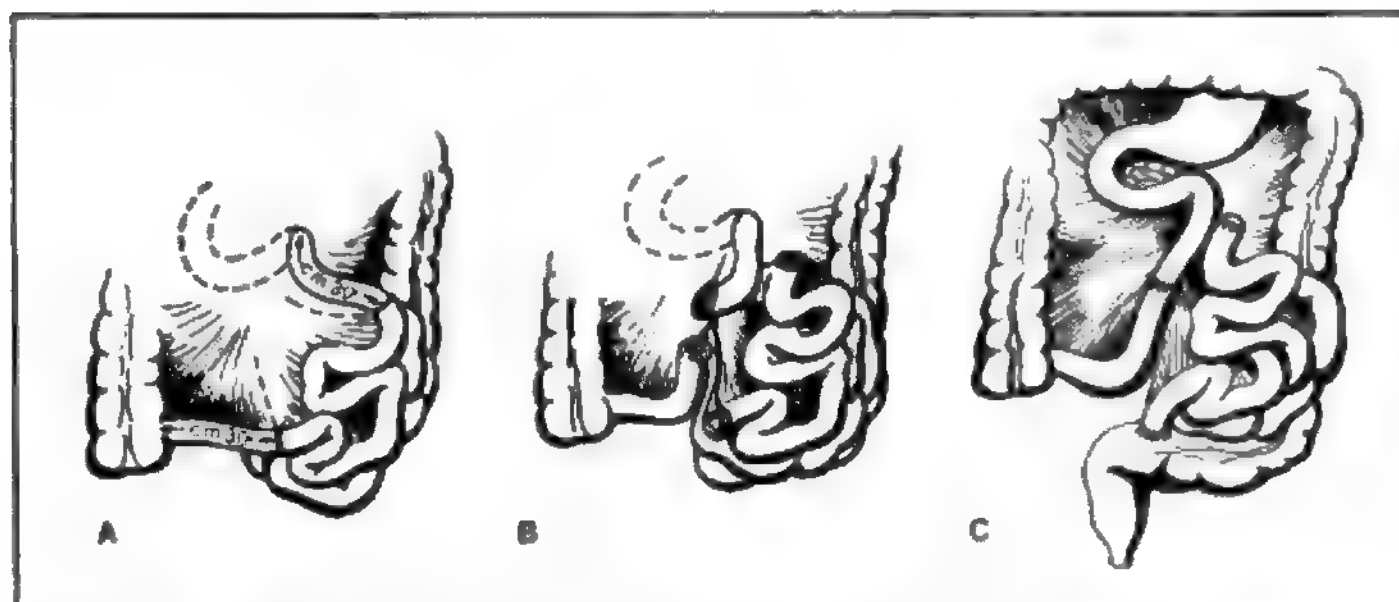


Fig. 141. Tempi operatori del *by-pass* digiuno-ileale più correntemente eseguito (tecnica di Scott). A e B) Sezione del digiuno a 30 cm dal Treitz e sezione dell'ileo a 30 cm dalla valvola ileocecale. C) Anastomosi digiuno-ileale capo-a-capo; chiusura a fondo cieco prossimale dell'i. escluso, che è derivato con anastomosi termino-laterale nell'ansa sigmoide.

sezionato a 40 cm dal Treitz al colon trasverso (Payne). I risultati altamente spettacolari di questa metodica sono però inficiati da una diarrea invalidante e persistente e da gravi squilibri elettrolitici, per cui si è ravvisata la necessità di conservare il tratto terminale dell'ileo con la valvola ileocecale per il buon esito di un *by-pass*.

Oggi la metodica più comunemente seguita è il *by-pass* digiuno-ileale secondo Scott, sezionando il digiuno e l'ileo rispettivamente a 40 cm dal Treitz e dalla valvola di Bauhin, e anastomizzando il capo prossimale del digiuno con il capo distale dell'ileo in terminoterminale. Dell'i. escluso viene affondato il moncone prossimale (capo distale del digiuno), mentre il moncone distale (capo prossimale dell'ileo) viene anastomizzato al sigma (fig. 141).

Particolare attenzione va riservata alla ricostruzione dei mesi onde evitare incarcerazioni immediate e a distanza. I risultati sembrano lusinghieri e quindi autorizzano a proseguire queste esperienze.

Bibliografia

- Brockis J. G., *The Scientific Fundamentals of Surgery*, 1972, Butterworths, London.
 Buchwald H., Varco R. L., *J.A.M.A.*, 1966, 196, 627.
 Payne J. M., *Am. J. Surg.*, 1963, 106, 273.
 Scott H. W., *Hosp. Pract.*, 1972, 7, 104.

GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

Derotazione intestinale

La derotazione intestinale è un intervento diretto a ristabilire la situazione esistente nell'embrione e che precede la rotazione della matassa intestinale su un asse costituito dall'arteria mesenterica superiore e che fa perno sul dotto vitellino. Tale situazione può eccezionalmente riscontrarsi nell'adulto, e viene indicata come *mesenterium commune*.

I tempi essenziali di tale intervento sono: liberazione del grande omento dal colon trasverso; mobilitazione del cieco, colon ascendente, dell'angolo colico destro e della metà destra del trasverso; liberazione dell'angolo duodenodigunale sezionando il peritoneo all'interno della vena mesenterica inferiore; distacco della radice del mesentere dalla parete addominale posteriore iniziando dal basso (fossa iliaca destra) verso l'alto (fig. 142, A) e mobilitazione definitiva della quarta porzione duodenale mediante sezione del legamento di Treitz. A questo punto è possibile effettuare la derotazione intestinale facendo ruotare il digiuno-ileo nella direzione indicata dalle frecce (fig. 142, B) cioè sotto e all'indietro dei vasi mesenterici superiori, per cui a derotazione avvenuta tutto il tenue si trova a destra, e tutto il colon si ammassa nella metà sinistra dell'addome. I rami di sinistra della mesenterica superiore, destinati al digiuno-ileo, diventano

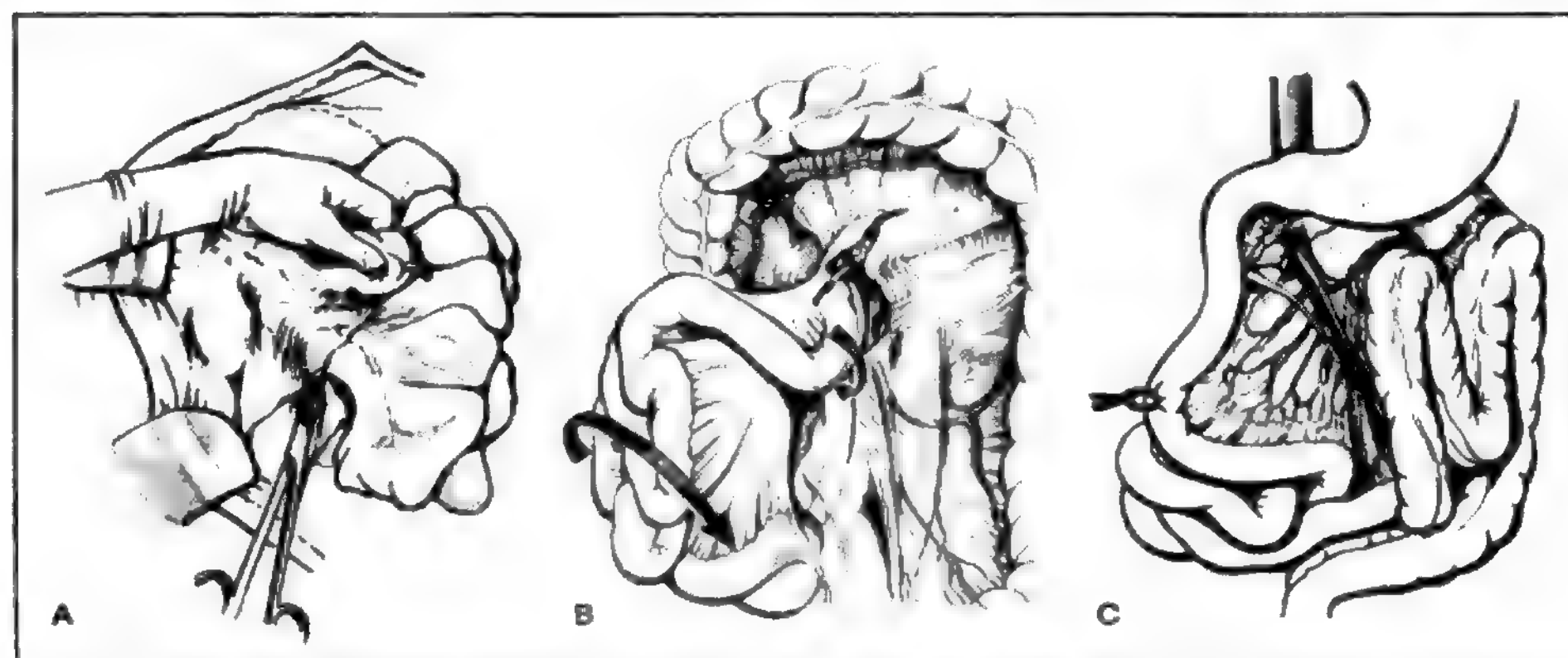


Fig. 142. I tempi della derotazione intestinale. A) Distacco della radice mesenterica della parete posteriore; B) derotazione; C) disposizione del tenue e del colon a derotazione avvenuta.

tutti destri, e quelli di destra destinati al colon ascendente si spostano a sinistra. In particolare alla fine della manovra la 3^a e 4^a porzione del duodeno, svincolate dai vasi mesenterici, diventano rettilinee e si continuano direttamente col digiuno, a destra dei vasi mesenterici stessi, presentando un loro meso (fig. 142, C). In tal modo è possibile una resezione di queste porzioni come se si trattasse di un'ansa digiunale. La derotazione intestinale è quindi particolarmente indicata per la resezione dell'angolo duodeno-digiunale, che può essere richiesta in una duodeno-cefalo-pancreatocomia allargata a tutta la C duodenale e per l'exeresi di un tumore maligno dell'angolo di Treitz ■ del digiuno immediatamente prossimale. Inoltre è indicata nelle occlusioni duodenali da compasso aortomesenterico, e nelle occlusioni intestinali recidivanti da aderenze totali visceroparietali.

Uso del tenue come organo di raccordo

Il digiuno-ileo per le sue caratteristiche di plasticità, di mobilità, per la relativa lunghezza del suo peduncolo vascolare, viene frequentemente utilizzato come organo di raccordo in vari settori della chirurgia. Il segmento intestinale di raccordo può essere impiegato ■ come «ansa interposta» ■ come «ansa defunzionalizzata».

Ansa interposta

Un segmento intestinale, opportunamente prescelto, viene sezionato dal restante i. i cui due capi, prossimale e distale, sono poi anastomizzati terminoterminalmente per ricostituire la continuità. L'ansa così isolata, spostabile in funzione della lunghezza del suo mesentere, viene usata come *pontage* tra l'esofago e il duodeno (fig. 143) dopo gastrectomia totale o, più raramente, tra l'uretere prossimale e la vescica, dopo ureterectomia (ureteroileo-plastica), ■ nelle plastiche di allargamento o di sostituzione della vescica (ileocistoplastiche) (v. URETERE; VESCICA URINARIA).

La scelta dell'ansa è ovviamente in funzione del suo impiego: nella ricostruzione della continuità dopo gastrectomia totale, l'ansa prescelta è quella alimentata dalla 4^a arteria digiunale che generalmente mostra un calibro e una lunghezza superiori a quelli delle arterie soprastanti. Viceversa per le uretero-ileo-plastiche di destra è in genere una delle ultime anse dell'ileo; per quelle di sinistra è un'ansa un po' più prossimale. Per

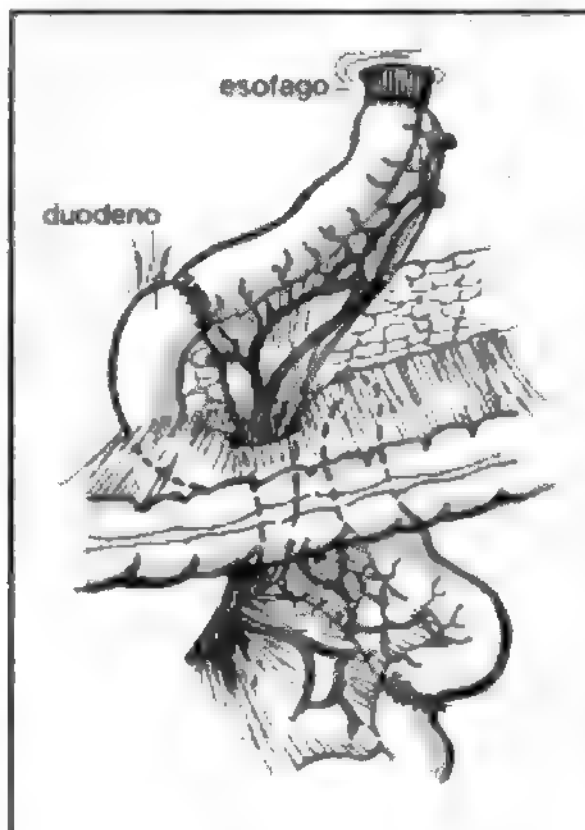
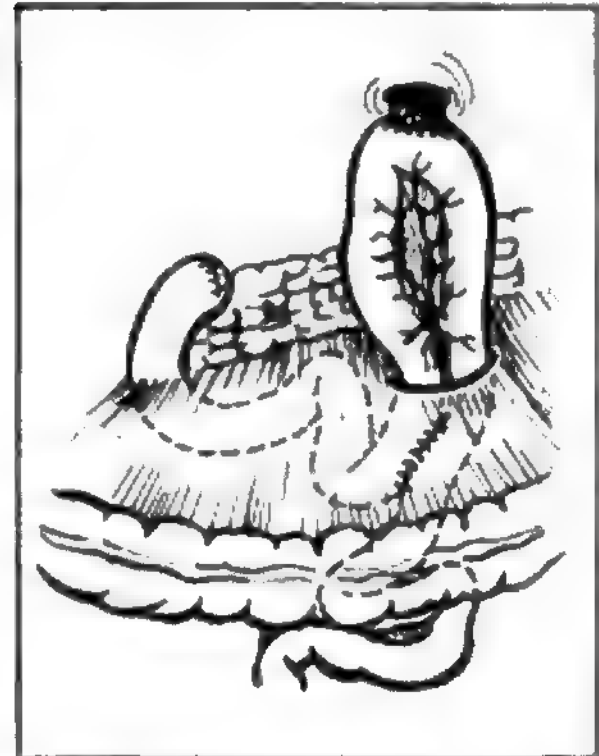


Fig. 143. Interposizione inter-esofago-duodenale di ansa digiunale isolata.

Fig. 144. Ansa a U applicata alla gastrectomia totale.



le ileocistoplastiche viene isolata una delle anse che normalmente occupano il piccolo bacino. In tutti i casi si dovrà comunque verificare, prima di sezionare l'i., l'esistenza di una buona arcata marginale che assicuri la vitalità dei due estremi dell'ansa isolata.

L'impiego dell'ansa interposta ha trovato applicazione, come abbiamo detto, soprattutto dopo gastrectomia totale onde ristabilire il transito fisiologico attraverso il duodeno, non sempre possibile mediante un'anastomosi esofagoduodenale diretta. L'ansa digiunale da interporre, della lunghezza media di 15 cm, viene fatta risalire attraverso il mesocolon trasverso, e chiusa a fondo cieco al suo capo prossimale. L'esofago è anastomizzato terminolateralmente, mentre con il duodeno l'anastomosi è terminoterminalmente.

Ansa defunzionalizzata

Questa metodica viene impiegata in genere nelle derivazioni biliodigestive a seguito di gravi stenosi cicatriziali della via biliare principale, e/o nelle esofagodigiunoplastiche per stenosi da caustici ■ per neoplasie dell'esofago toracico, ■ anche dopo gastrectomia totale.

L'ansa viene defunzionalizzata, cioè esclusa dal transito intestinale diretto, o mediante un'anastomosi late-



Fig. 145. Ansa a Y applicata alla gastrectomia totale. (Roux, 1897).

INTESTINO TENUE E CRASSO

rolaterale confezionata ai piedi dell'ansa che deve fungere da *pontage* (ansa a Ω o «a pantalone» [fig. 144]); o più propriamente sezionando l'i., portando in alto il capo distale e anastomizzando terminolateralmente il capo prossimale ai piedi del segmento che abbiamo voluto escludere (ansa a Y o «alla Roux» [fig. 145]). Nelle esofagodigiunoplastiche si confeziona in genere un'ansa digiunale alla Roux, il cui peduncolo vascolare corrisponde alla 4ª arteria digiunale. È ovvio che, come per l'ansa interposta, è indispensabile l'esistenza di una valida arcata vascolare marginale senza interruzioni e/o punti ristretti. Per facilitare il più possibile la risalita del segmento defunzionizzato, onde evitare tensioni della sutura, senza interferire sulla sua vascolarizzazione, sono stati suggeriti diversi accorgimenti: lo sbrigliamento delle aree avascolari; il distacco della radice mesenterica dalla parete posteriore dell'addome; la sezione della 2ª e della 3ª arteria digiunale all'origine sulla mesenterica superiore, onde consentire il dispiegarsi delle arcate vascolari e pertanto l'allungamento della corda vasale.

Enteroplicatio (operazioni di Noble, di Childs e di Phillips)

Nei casi di occlusione intestinale iterativa da aderenze, e soprattutto se le aderenze sono estese e ben organizzate, per cui l'intervento di viscerolisi viene a creare ampie superfici speritoneizzate e quindi fatalmente nuove coalescenze capaci di ostacolare ancora il transito intestinale, l'indirizzo terapeutico attuale è quello di porre in opera un'ordinata fissazione della matassa intestinale secondo un modello di plicatura che escluda la possibilità di nuove occlusioni.

L'operazione di Noble (1937) consiste in un'enteroplicatio che può essere applicata a una sola ansa speritoneizzata, o a più anse (fig. 146), o a tutto il digiuno-ileo.

La tecnica consiste nel suturare insieme le anse con punti (in catgut o in seta) sieromuscolari, disposti a metà tra il margine mesenterico e antimesenterico, accollando ad U le anse, via via fra loro, evitando brusche angolature terminali. In genere s'inizia la fissazione dall'ultima ansa ileale con una «plicatura ascendente», così da impedire che l'ileo terminale possa ancorarsi al fondo della pelvi causando una nuova occlusione. L'operazione di Noble non è peraltro esente da complicazioni quali fistole, ernie interne, stenosi intestinali, sindromi dolorose persistenti.

Allo scopo di eliminare queste complicazioni è nata

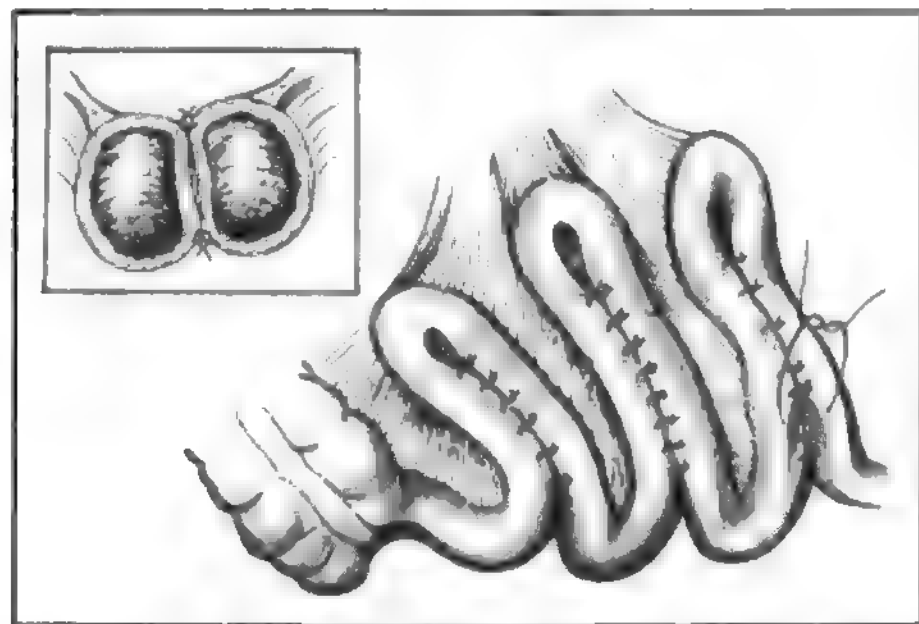


Fig. 146. Operazione di Noble: l'ordinamento delle anse è ottenuto con la sutura a punti staccati posti su due file e sieromuscolari (nel riquadro).

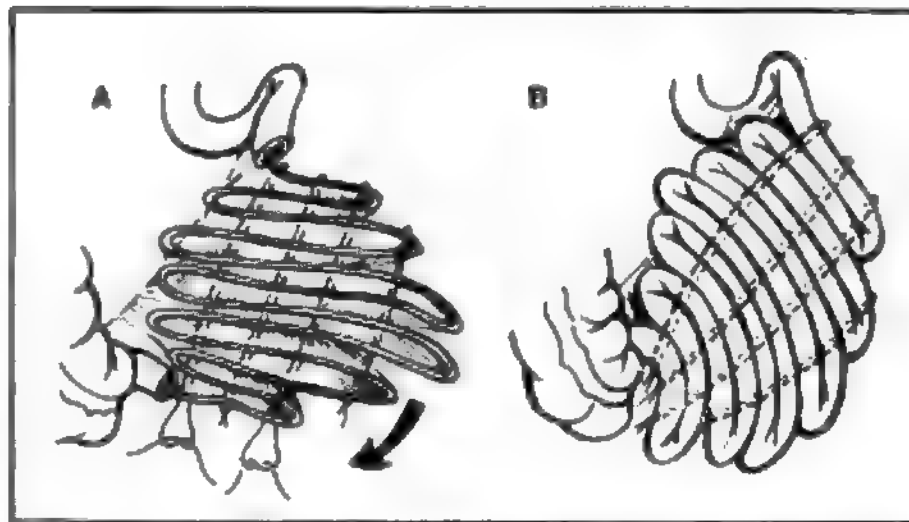


Fig. 147. Operazione di Childs e Phillips. A) Disposizione dei punti attraverso il mesentere. B) Sistemazione sinusoidale delle anse intestinali.

l'operazione di Childs e Phillips (1960) che consiste nel fissare il pacchetto intestinale non suturando direttamente le anse, ma fissandole lassamente fra loro, mediante 3 o 4 lunghi punti a U passanti attraverso le zone avascolari del mesentere. Le anse sono disposte a tratti orizzontali, di lunghezza crescente, ordinate in modo da non creare angolazioni agli estremi. I tre punti a U attraversano la serie dei mesi disposti a strati sovrapposti, a 3-4 cm dal margine intestinale nel percorso discendente, a pochi mm da esso nel percorso ascendente; vengono saldamente annodati, ma non serrati, in alto, in modo che ogni punto costituisca un'ansa di sospensione che consenta una relativa mobilità all'i. (fig. 147).

Digiunostomia

Con il termine digiunostomia s'intende l'abboccamento, diretto o indiretto, di un'ansa digiunale all'esterno.

Se ne conoscono due tipi:

1) digiunostomia *temporanea* con l'indicazione di assicurare la ripresa dell'alimentazione in un malato portatore di fistola intestinale più alta, o in sostituzione o a complemento della nutrizione parenterale;

2) digiunostomia *definitiva* con l'indicazione di assicurare l'alimentazione in un malato portatore di neoplasie inoperabili dell'area gastroduodenale.

La prima si esegue con la tecnica di Witzel: introduzione di una sonda di Nélaton nel lume della più alta

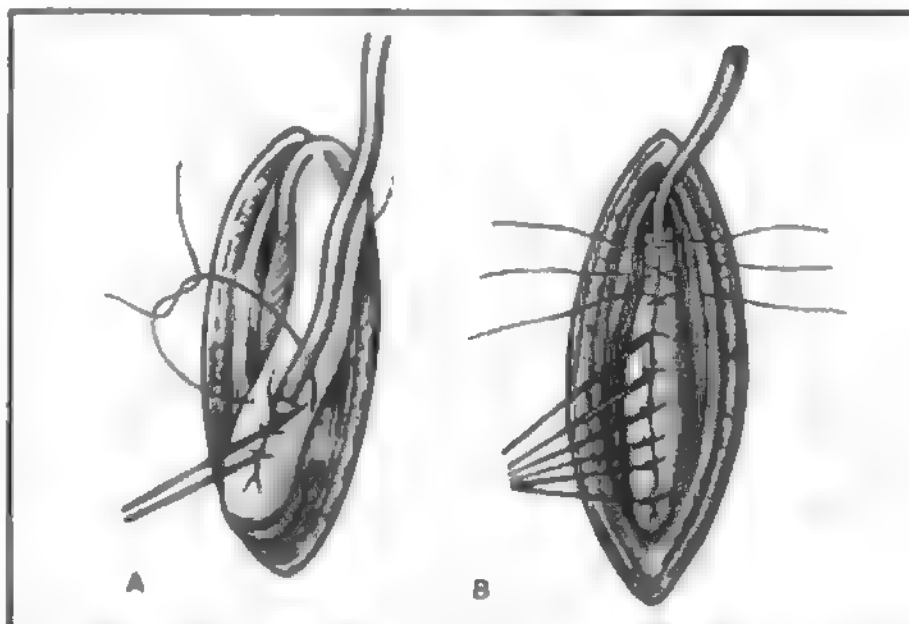
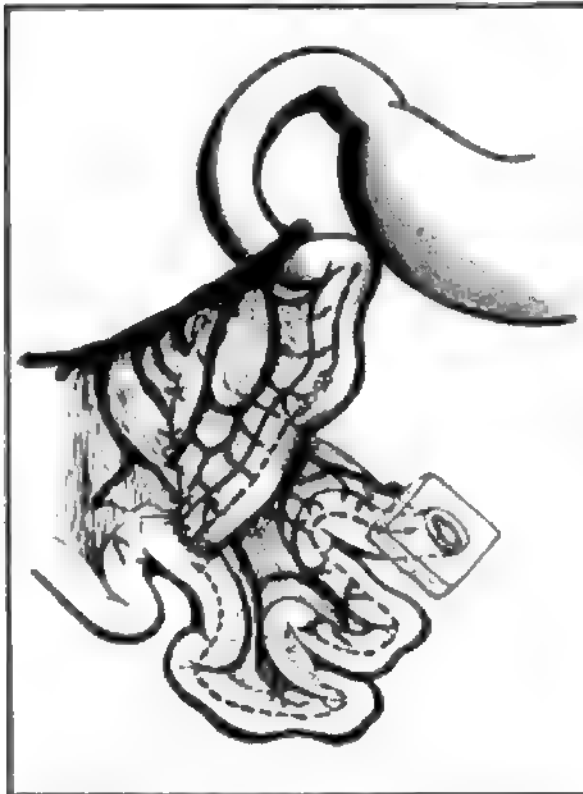


Fig. 148. Digiunostomia temporanea con tecnica di Witzel. A) Affondamento della sonda secondo Witzel. B) Sospensione dell'ansa al peritoneo parietale anteriore.

Fig. 149. Digiunostomia definitiva a Y.



possibile delle anse digiunali, e fissazione di questa con una sutura a borsa di tabacco. Successiva copertura della sonda, per un tratto di 7-8 cm, con punti staccati alla Lambert, che vengono lasciati lunghi per ancorare infine l'ansa al peritoneo parietale anteriore (fig. 148). La seconda si esegue con la tecnica di Roux (fig. 149).

Ileostomia

Con il termine ileostomia s'intende la derivazione all'esterno di un'ansa ileale, per lo più dell'ultima ansa. In passato essa veniva eseguita anche a carattere temporaneo, con la tecnica di Witzel, in casi di grave ileo dinamico postoperatorio, nei disturbi di canalizzazione da peritonite tubercolare adesiva, nelle perforazioni tifiche allorché non era possibile una adeguata sutura, e a volte in occasioni di *poussées* acute di colite ulcerosa. Oggi trova indicazione solo come derivazione definitiva dopo proctocolectomia totale in genere per colite ulcerosa, o per poliposi retto-colica diffusa (v. POLIPO E POLIPOSTI).

I principi generali informativi di un'ileostomia definitiva sono:

- a) buona vascolarizzazione dell'ansa exteriorizzata;

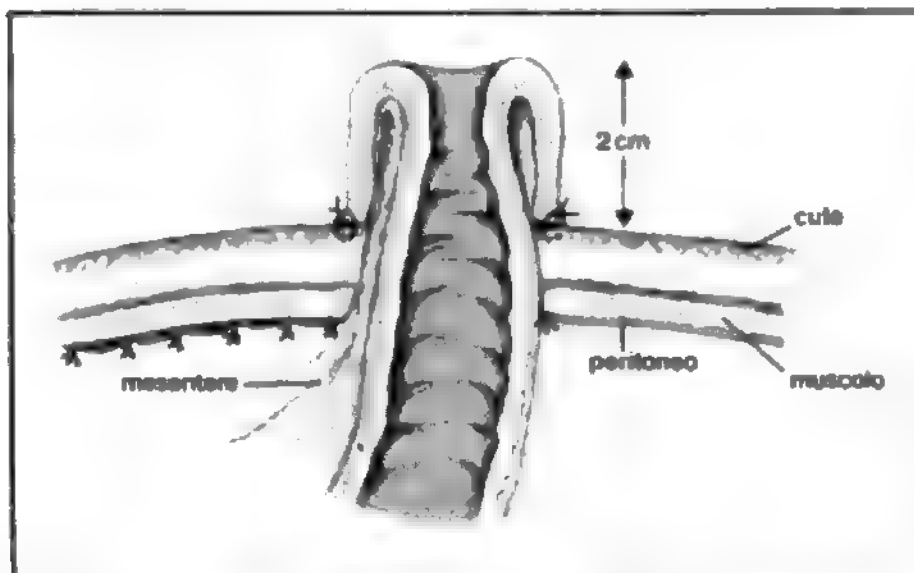


Fig. 150. Ileostomia secondo Brooke. Lo schema sintetizza chiaramente i fattori essenziali per la corretta esecuzione di un'ileostomia definitiva. Si noti come gli unici mezzi di fissazione devono essere solo ed esclusivamente rappresentati dai punti mucocutanei all'esterno e da quelli sieroperitoneali all'interno. (Da Monaco, *ridisegnata*).

b) exteriorizzazione dell'ansa attraverso un'incisione addominale indipendente, allo scopo di evitare la contaminazione della ferita operatoria e di porre l'ileostomia nel punto più adatto per la protesi. (Esso corrisponde teoricamente al punto di mezzo della linea che unisce l'ombelico alla spina iliaca anterosuperiore di destra, ma la posizione ottimale, quella cioè che consente l'applicazione più facile dell'apparecchio di raccolta, varia da soggetto a soggetto; è necessario perciò esaminare preventivamente il paziente non solo in posizione orizzontale ma anche in piedi e seduto);

c) fissazione accurata dell'ansa ■ del suo meso al peritoneo parietale, onde evitare il prollasso e l'ernia interna (qualora all'interno dell'addome, fra ansa exteriorizzata e parete, residui uno spazio attraverso cui possono impegnarsi dei visceri);

d) protezione immediata della sierosa del tratto exteriorizzato e del sottocutaneo della ferita mediante everzione della parte distale dell'ansa su sé stessa, secondo Brooke (fig. 150). In questo modo la stomia viene ad essere costituita da un'ansa rivestita interamente di mucosa, e ben procidente sul piano cutaneo, procidenza particolarmente utile per l'applicazione e il buon funzionamento dell'apparecchio ileostomico.

La sezione dell'ileo deve essere praticata quanto più distalmente possibile, cioè in prossimità della valvola ileocecale, compatibilmente con una buona irrorazione dell'ansa stessa. È nota infatti la capacità antiperistaltica dell'ultima parte dell'ileo e quindi la sua azione frenante sul transito intestinale, nonché la sua importanza nell'assorbimento dell'acqua. Il capo prossimale dell'ileo deve essere estrinsecato per ca. 8 cm, evitando angolature o torsioni, possibili cause di occlusione intestinale. Una volta eseguita l'eversione, per evitare lo scorrimento del cilindro esterno su quello interno si sutura il margine everso dell'ileo con sottili punti di seta alla ferita cutanea, evitando di attraversare la parete del cilindro interno, per scongiurare il pericolo di fistolizzazioni.

Le complicanze che possono verificarsi a livello di un'ileostomia sono: il prollasso; la stenosi; la retrazione; la fistola peristomale; l'ernia peristomale; l'ernia interna.

La corretta esecuzione dell'ileostomia, secondo la tecnica che abbiamo accennato, oltre a garantirne il miglior funzionamento, rappresenta la più valida profilassi delle complicanze ricordate.

Sul piano fisiopatologico, l'ileostomia determina un'accelerazione del transito, e disturbi dell'assorbimento dell'acqua con conseguenti scariche liquide o semiliquide, a volte dotate di potere digestivo per i tessuti cutanei; non sono rari i disordini elettrolitici anche gravi: tutto questo spiega il serio dimagrimento che a volte presentano questi malati. Nondimeno col tempo si stabilisce un progressivo adattamento: il numero delle scariche tende a regolarizzarsi, specialmente grazie all'istituzione di una dieta adatta, priva di latte, frutta cruda, e alimenti ricchi di cellulosa e viceversa ricca di protidi e lipidi.

Per quanto concerne i problemi degli ileostomizzati, v. sotto: *chirurgia del colon*.

Bibliografia

- Bricot R., *Chirurgie de l'intestin grêle*, in Patel J., Leger L., *Nouveau traité de technique chirurgicale*, 1969, Masson, Paris.
- Garlock J. H., *Garlock's Surgery of the Alimentary Tract*, 1967, Butterworths, London.
- Grassi G., *Chir. Gastroenterol.* (ed. ital.), 1975, 9, 398.
- Monaco G., *Fatti e misfatti chirurgici in tema di ileostomie digestive*, in *Attualità in chirurgia*, 1977, Pozzi, Roma, n. 6.
- Mouchet A., Neveux J. Y., *Techniques chirurgicales. Apparat digestif*, II-1-40585, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1977, Ed. Techniques, Paris.

Roux M., *Chirurgie de l'intestin grêle et du mésentère*, 1967, Masson, Paris.
 Valdoni P., *Chirurgia addominale: tecnica operatoria*, 1974, Vallardi, Milano.

GIAMPAOLO TAGLIAFERRI

CHIRURGIA DEL COLON

SOMMARIO

Generalità (col. 2383). - Cenni di anatomia chirurgica (col. 2383). - Rischi inerenti alla chirurgia del colon (col. 2384). - Preparazione del colon all'intervento chirurgico (col. 2384). - Colotomia (col. 2386). - Colostomia (col. 2387). - Anastomosi (col. 2389). - Colectomia (col. 2392): *Emicolectomia destra*. - *Emicolectomia sinistra*. - *Colectomia totale*. - *Colectomia del trasverso*. - *Complicazioni* (col. 2395): *Infezione*. - *Occlusione*. - *Fistole fecali*. - *Complicazioni della colostomia*. - *Uso del colon come organo di raccordo* (col. 2396). - *Problemi degli enterostomizzati* (col. 2399).

Generalità

È artificiale distinguere il colon e il retto, e per quanto riguarda i problemi generali di questa chirurgia, è impossibile: essi saranno quindi brevemente trattati in questo articolo. Insieme, saranno sommariamente descritte le principali operazioni impiegate in chirurgia colica, rimandando alla voce RETTO E ANO per tutto ciò che riguarda la chirurgia propria di questo segmento.

Il notevole progresso fatto a partire dagli anni cinquanta dalla chirurgia dell'i. crasso deve essere attribuito, oltre che ai miglioramenti generali della chirurgia addominale (anestesia chirurgica [v.], trattamento pre- e postoperatorio [v. PRE- E POSTOPERATORIO TRATTAMENTO], antibiotico-terapia, tecnica e materiali di sutura) ad una migliore conoscenza degli aspetti « biologico-dinamici » della patologia coloretale e soprattutto del cancro (che è la motivazione più frequente di questa chirurgia), e dell'anatomia vascolare dell'intestino, e al largo impiego della preparazione intestinale all'intervento chirurgico sia meccanica che farmacologica.

Cenni di anatomia chirurgica

L'i. crasso è il segmento del tubo digerente che si estende dalla valvola ileocecale all'ano; il colon (cieco, colon ascendente, flessura epatica, colon trasverso, flessura splenica, colon discendente, colon sigmoideo) va dalla valvola ileocecale alla giunzione rettosigmoidica. Quest'ultima, più che un termine anatomico, è un termine chirurgico (rettosigma). Il rettosigma è situato in quell'area dove il mesocolon cessa di esistere e il peritoneo, invece di circondare l'intestino, lascia le facce laterali di questo e si continua col peritoneo pelvico e dove i vasi mesenterici inferiori lasciano il mesosigma e come vasi rettali (o emorroidari) superiori si situano posteriormente all'i. terminale.

La lunghezza media del colon è di 1,50 m, ma con grandi variazioni individuali (*dolicocolon*). Il colon non è, come il tenue, ovunque libero e con un rivestimento peritoneale completo; ma, per la rotazione che subisce in periodo embrionale, ha tratti aderenti alla parete addominale posteriore e privi di rivestimento peritoneale completo (colon ascendente, colon discendente).

Esistono considerevoli variazioni nella lunghezza rispettiva dei vari segmenti colici e nella posizione delle due flessure. Il cieco può essere rivestito interamente dal peritoneo e mantenuto fisso nella fossa iliaca destra da una benderella peritoneale che attrae in basso l'ileo terminale

(membrana di Lane). Posteriormente alla flessura epatica e alla parte più craniale dell'ascendente giace la seconda porzione del duodeno che riposa sull'ilo del rene destro. Nello scollamento del colon destro due organi sono in pericolo: il duodeno e l'uretere destro. La flessura splenica può essere situata molto in alto e la liberazione di questa, per sezione del legamento frenocolico, può esporre al rischio della lesione traumatica della milza. Il colon discendente è coperto dal peritoneo solo sulle facce antero-mediale e laterale; posteriormente ad esso sono situati i vasi spermatici od ovarici sinistri e l'arteria iliaca esterna. Il colon sigmoideo è il segmento più variabile in lunghezza, provvisto di mesocolon lungo il quale decorre l'uretere sinistro: l'accurata identificazione di quest'ultimo costituisce uno degli accorgimenti più importanti nelle resezioni coliche sinistre.

Il colon destro è irrorato dai tre vasi colici destri dell'arteria mesenterica superiore (arteria colica media; arteria ileocecale; arteria colica destra, incostante). Il colon sinistro è irrorato dalla mesenterica inferiore (arteria colica sinistra superiore, arteria colica sinistra inferiore, o 2-3 sigmoidee talora riunite in tronco comune).

Le differenti arterie coliche formano arcate disposte su una sola fila; inoltre le arcate sono larghe perché le arterie afferenti, che ne costituiscono quasi i pilastri, sono lontane tra loro. Il risultato è un'arteria continua situata a ca. 0,5-0,8 cm dalla parete del colon.

Questo vaso (arteria di Drummond) ha un'importanza fondamentale nella chirurgia coloretale. Le frequenti anomalie vascolari, specie a livello della zona di anastomosi tra territorio dell'arteria mesenterica superiore e territorio dell'arteria mesenterica inferiore (arco di Riolo), e le alterazioni arteriosclerotiche della pervietà di questi vasi nei soggetti anziani sono due condizioni per le quali il chirurgo deve raddoppiare l'attenzione al momento della sezione mesocolica e/o della preparazione dei monconi prima dell'anastomosi. La transilluminazione e l'occlusione temporanea di singole arterie saranno preziosi accorgimenti in questo tempo critico dell'operazione.

Rischi inerenti alla chirurgia del colon

Mentre il tenue è un organo mobile, rivestito ovunque da peritoneo, ben irrorato, a contenuto liquido poco settico, il colon è un organo, in talune parti fisso, non ovunque ricoperto da sierosa, a irrorazione povera, contenente materiale liquido e solido altamente settico e gas sotto tensione.

Di conseguenza la fissità obbliga a scollamenti e le zone scollate, dove si raccolgono sierosità e sangue, divengono terreno propizio alle infezioni; le suture su tratti non peritoneizzati e su tessuti relativamente ischemici sono poco sicure; le deiscenze anastomotiche, anche se parziali, sono sempre temibili. Diventano così fondamentali, nel periodo preoperatorio, la preparazione intestinale meccanica e farmacologica e la decompressione dei gas contenuti nel lume; diventa obbligatoria, nell'esecuzione dell'intervento, la costante considerazione dell'irrorazione arteriosa, delle regole dell'asepsi, dell'esattezza delle suture e della peritoneizzazione; diventano opportuni i drenaggi profilattici e in alcuni casi gli interventi in due tempi e le colostomie derivate.

Preparazione del colon all'intervento chirurgico

La preparazione meccanica è di fondamentale importanza. Essa è realizzata con l'uso di purganti, di cui il più attivo

è l'olio di ricino, e di clisteri di pulizia di varia composizione, talora eseguiti, oltre che per le vie naturali, attraverso colostomia.

La preparazione farmacologica ha lo scopo più ambizioso di agire sulla rigogliosa microflora del colon residente o transitoria, diminuendone la potenziale virulenza. Gli anaerobi costituiscono la maggioranza (90%) della popolazione batterica intestinale. Sono rappresentati da moltissime specie, sia non sporigene come *Bacteroides fragilis*, bifidobatteri, eubatteri, che sporigene come i clostridi. Gli aerobi sono rappresentati da molte specie: soprattutto *Escherichia coli* e *Fusobacterium fusiforme*. La maggior parte dei germi della microflora intestinale non è patogena. La profilassi farmacologica entrò nell'uso all'epoca della II guerra mondiale con i sulfamidici succinilsulfati azolo e ftalilsulfati azolo (Poth, 1943), ma in tempi più recenti sono stati preferiti gli antibiotici, in preparazione singola o in associazione: streptomina (Zintel, 1947), clortetraciclina, ossitetraciclina, tetraciclina (Dearing, 1950); neomicina, neomicina più nistatina, neomicina più bacitracina, kanamicina (Cohn, 1962); eritromicina, oleandomicina, etc.

Vi è un certo accordo che queste sostanze debbano essere non assorbibili dall'i., da cui il favore crescente per gli antibiotici aminoglicosidici (neomicina e kanamicina) o per quelli che, anche se assorbiti in parte, rientrano nell'i. col circolo enteropatico (Vibramicina®).

La profilassi antibiotica, secondo i suoi più entusiasti assertori (Cohn, Condon), ha i seguenti vantaggi:

- 1) sicura anche se transitoria diminuzione di quantità dei microrganismi aerobi e anaerobi;
- 2) diminuzione della frequenza delle infezioni postoperatorie, che sono d'origine endogena e dovute principalmente a contaminazione da parte del contenuto intestinale;
- 3) influenza benefica sulla guarigione delle anastomosi (azione protettiva).

Non tutti tuttavia sono convinti dell'utilità e innocuità di questo trattamento preoperatorio. Le obiezioni principali mosse da vari AA. (Altemeier, Everett, Golligher, Washington e altri) sono le seguenti:

- 1) non efficacia su entrambi gli aerobi e anaerobi;
- 2) diffusione della resistenza batterica;
- 3) squilibrio della composizione della flora intestinale con virulentazione di altre specie (soprattutto stafilococco) e conseguente rischio di enteriti stafilococciche;
- 4) interazione con farmaci impiegati in anestesia, per es. aminoglicosidi e curarici.

Con l'intento di risolvere la controversia sono stati

recentemente eseguiti alcuni esperimenti clinici controllati, randomizzati e «a doppio cieco» (Judd alla Mayo Clinic, 1968, 1971; Nichols *et al.* a Chicago, 1973; Washington alla Mayo Clinic, 1974; Farmer a Cleveland, 1973-1974).

L'opinione attuale è che:

- 1) la preparazione meccanica, pure non modificando né la quantità dei microrganismi né la composizione della flora intestinale, è utile e indispensabile;
- 2) la preparazione con antibiotici deve essere rivolta sia agli aerobi (kanamicina, neomicina) che agli anaerobi (tetraciclina, eritromicina);
- 3) la preparazione con antibiotici deve essere preferibilmente eseguita per breve periodo e a dosi basse;
- 4) il trattamento con antibiotici ha efficacia preventiva sull'infezione postoperatoria sia locale (infezione della ferita operatoria, peritonite circoscritta e diffusa, descesa anastomotica, fistole) che generale (sepsi);
- 5) la profilassi non esime dalla necessità di una tecnica rigorosa e di un trattamento postoperatorio corretto.

Si citano due schemi di trattamento profilattico preoperatorio: quello di Turnbull (1974) è basato su 2 giorni di trattamento e precisamente:

I giorno preoperatorio (— 2 giorni dall'intervento)	II giorno preoperatorio (— 1 giorno dall'intervento)
h 6 = 30 ml olio ricino	h 2 = ripetere dosi antibiotici
h 10 = 1 l clistere acqua semplice	h 6 = ripetere clistere
h 13 = 1 g neomicina + 1 g eritromicina	h 22 = ripetere clistere
	h 23 = ripetere dosi antibiotici
Dose totale degli antibiotici in due giorni = 3 g di neomicina + 3 g di eritromicina.	

Lo schema di Nichols (1973) prevede tre giorni di trattamento prima dell'intervento e precisamente:

3 giorni prima dell'intervento = solfato di Mg;
2 giorni prima dell'intervento = clistere, solfato di Mg;
1 giorno prima dell'intervento = lassativo di contatto.

Per quanto concerne gli antibiotici, la somministrazione viene fatta per 3 giorni secondo il seguente ordine:

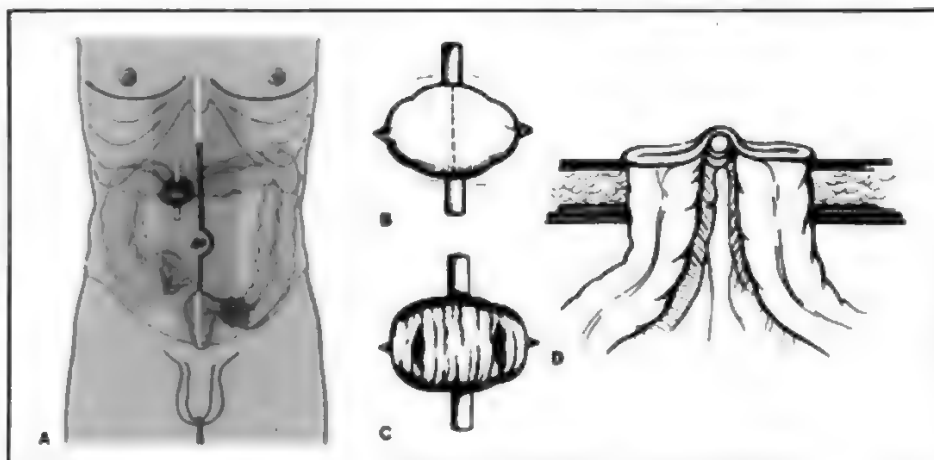
h 13 = 1 g neomicina + 1 g eritromicina
h 14 = 1 g neomicina + 1 g eritromicina
h 23 = 1 g neomicina + 1 g eritromicina;

dose totale degli antibiotici in 3 giorni = 9 g di neomicina + 9 g di eritromicina.

Colostomia

Consiste nella limitata sezione longitudinale del colon a livello di una lesione endoluminale sospetta, sezione che si esegue su una tenia e che permette la visione diretta

Fig. 151. Colostomia «nella continuità» ad ansa, su bacchetta di vetro, confezionata sulla metà destra del colon trasverso (secondo Devine). A) Laparotomia di esplorazione e, per controapertura attraverso il muscolo retto anteriore destro, attrazione all'esterno, ad ansa, di un segmento del colon trasverso, su bacchetta di vetro. B) Dopo 3 o 4 giorni, tempo necessario alla formazione di aderenza visceroparietali, si traccia l'incisione e si apre l'i. (C). D) Visione in sezione trasversale del tempo C. (Da Turell, modificata e ridisegnata).



(colotomia esplorativa), la biopsia e/o l'asportazione di tale lesione, di solito un polipo solitario.

Colostomia

Nella chirurgia colica moderna l'evoluzione verso le resezioni in un tempo ha ridotto le indicazioni della colostomia alle due seguenti:

a) colostomie temporanee: eseguite in una condizione urgente (occlusione, perforazione, ascessi pericolici, traumi del retto);

b) colostomie definitive: eseguite come trattamento palliativo a monte di una neoplasia inestirpabile.

Le colostomie terminali utilizzate nella chirurgia del rettosigma (operazione di Hartmann) e del retto (exeresi addominoperineale) saranno trattate alla voce RETTO E ANO.

A seconda della sua sede intestinale la colostomia può essere distinta in: ciecostomia, colostomia sul trasverso, colostomia sul sigma.

La *ciecostomia* (impropriamente detta ano cecale) da una posizione di grande favore è scaduta ad operazione contestata. Usata come colostomia temporanea ha i vantaggi della semplicità, rapidità e possibilità di essere realizzata in anestesia locoregionale anche in pazienti gravissimi. Secondo alcuni AA. assicura una decompressione efficace, è eseguibile anche se la sede dell'ostacolo colico è ignota, non è d'impaccio alla exeresi successiva, può talvolta chiudersi spontaneamente. I suoi svantaggi sono: la derivazione da essa prodotta è incompleta e talora insufficiente, deviando feci liquide e contaminanti, e quindi espone di più a complicazioni parietali lunghe e pericolose.

Le colostomie vere e proprie sono eseguite su segmenti liberi del colon: le più usate sono la colostomia sulla metà destra del trasverso (colostomia subepatica) e la colostomia sigmoidea. Si è detto dei loro rispettivi e discussi vantaggi (v. *tumori maligni del colon*).

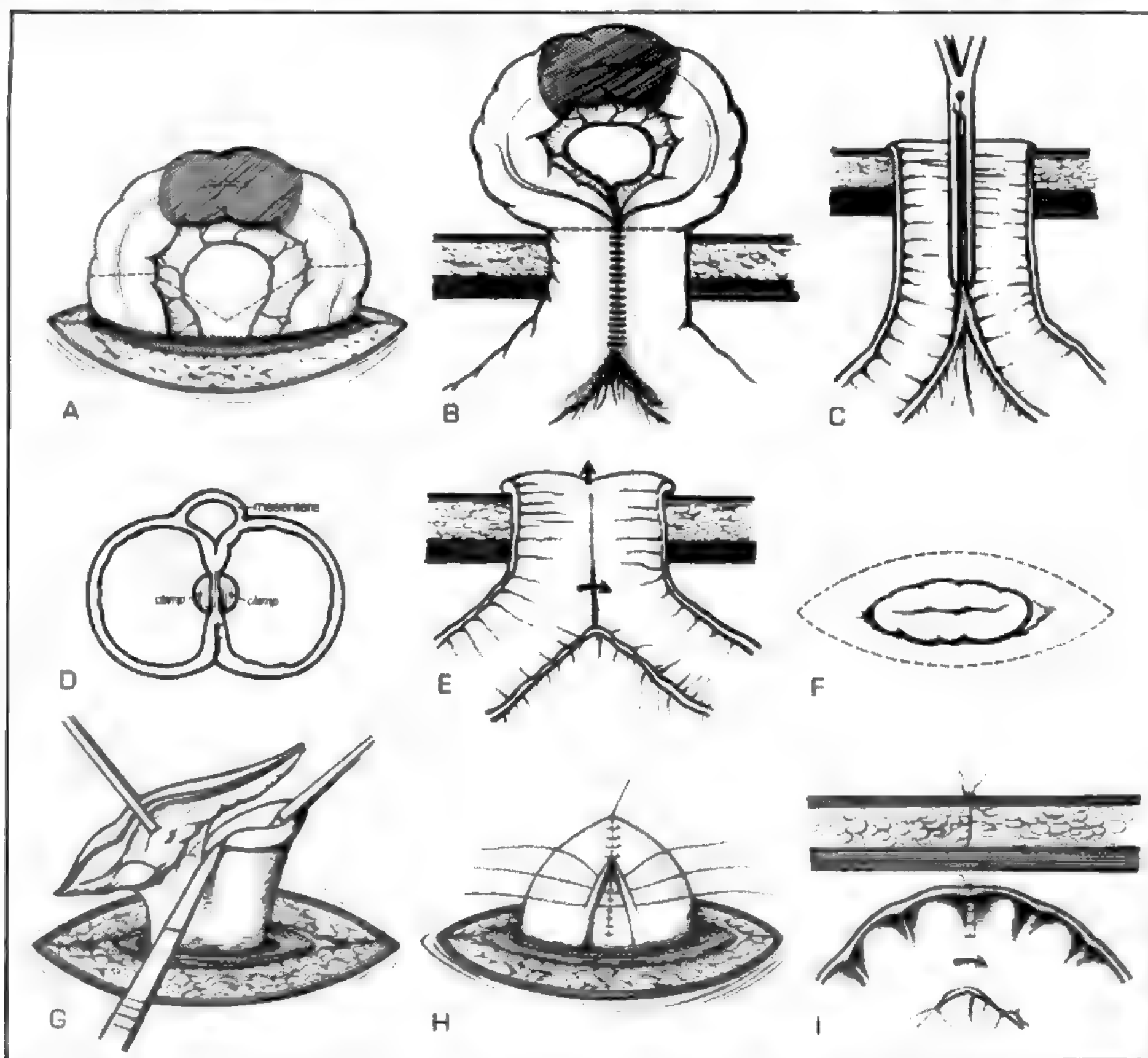
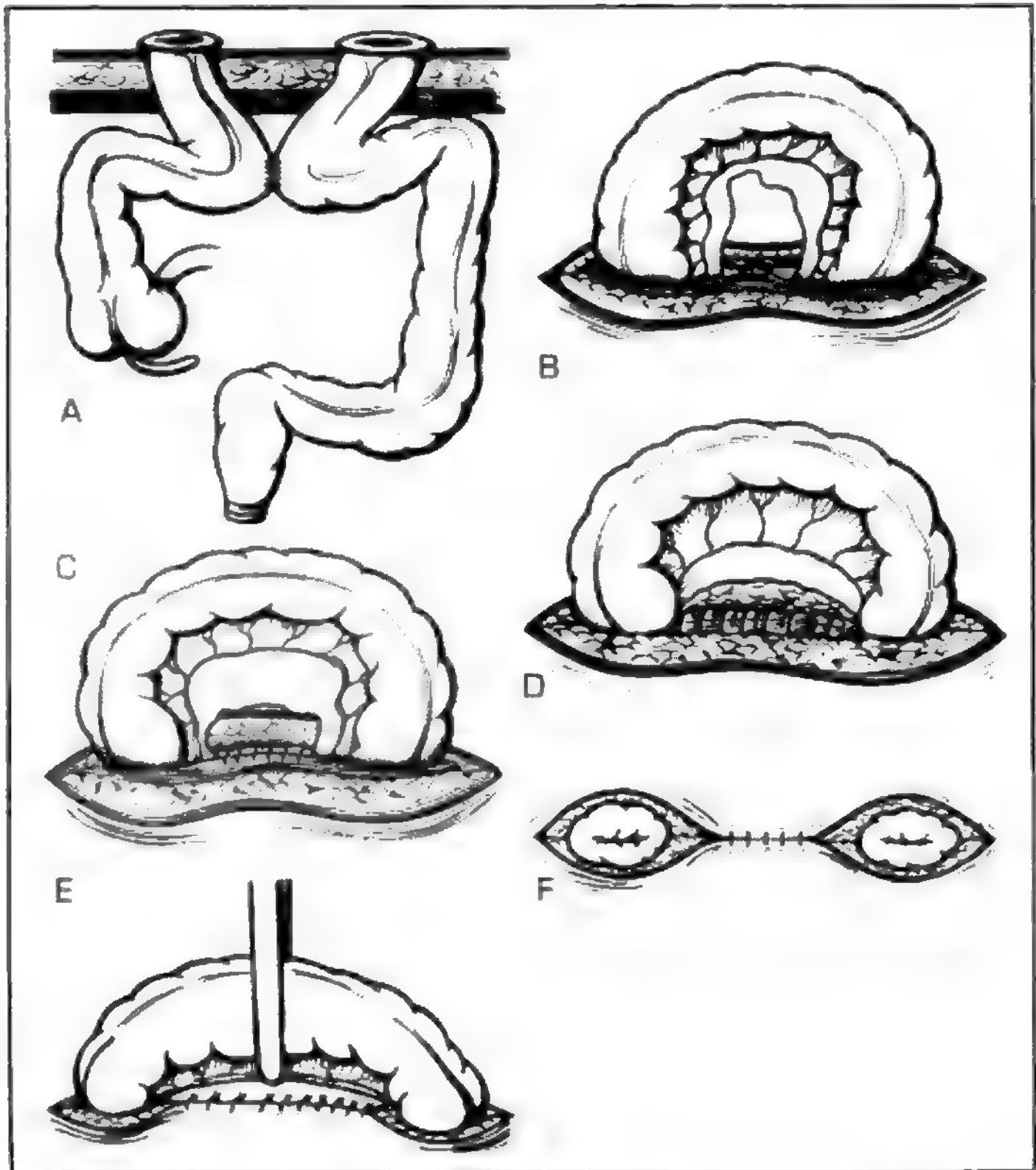


Fig. 152. Colostomia « nella continuità » a sperone. A) Resezione dell'ansa colica. B) Sutura a canne di fucile dei piedi dell'ansa. C) Schiacciamento dello sperone con *clamp*. D) Visione in sezione trasversale del tempo C. E) Colostomia con ripristino della continuità intestinale. F, G, H, I) Tempi della chiusura della colostomia. (Da Turrel, ridisegnata).

Fig. 153. Colostomia « nella discontinuità » secondo Devine, che assicura un'assoluta derivazione del contenuto colico. A) Schema della situazione finale. B) Sutura del peritoneo e del foglietto posteriore. C) Sutura del piano muscolare. D) Sutura del foglietto anteriore della guaina. E) Sutura della cute e schiacciamento con clamp. F) Con la necrosi del tratto schiacciato si ha contrazione della muscolatura longitudinale e beanza degli stomi. (Da Turell, ridisegnata).



Per quanto riguarda la loro sede sulla parete addominale: l'orificio colostomico deve essere posto in un'area relativamente pianeggiante della parete, a distanza sufficiente dall'ombelico e dai rilievi dell'arcata condrocostale e della cresta iliaca, perché sia esatta l'applicazione della borsa autoadesiva e/o della protesi colostomica; la sua apertura parietale deve essere indipendente dalla ferita laparotomica, praticata attraverso robusti piani muscolari, per ridurre al minimo i pericoli della suppurazione della ferita (che può essere contaminata dalla colostomia) e/o dell'eventramento postoperatorio.

Si distinguono tre tipi principali di colostomia:

1) colostomia ad ansa (*loop colostomy*) sia su bacchetta (fig. 151) che a sperone (fig. 152) detta anche colostomia « nella continuità »;

2) colostomia a doppio orificio separato, detta anche colostomia « nella discontinuità » (fig. 153);

3) colostomia terminale (*colostomy on end*) o ano preternaturale o artificiale, propriamente detto.

Anastomosi

Si intende qui per anastomosi la comunicazione chirurgicamente stabilita tra due segmenti intestinali o tra due monconi dopo una resezione. Il primo tipo di anastomosi è l'esempio tipico della derivazione interna: si esegue

soprattutto fra ileo e colon trasverso per cortocircuitare una lesione (flogistica, ostruttiva) nel colon destro: tale è l'ileotrasversostomia eseguita in alcuni casi di ileocolite granulomatosa ■ nei tumori inestirpabili del cieco quale operazione palliativa o quale primo tempo di un'emicolectomia destra. In questo tipo di anastomosi la riunione più semplice e preferita è naturalmente la laterolaterale. Altre derivazioni interne eccezionalmente realizzate sono l'ileosigmoidostomia ■ le colocolostomie.

Il secondo tipo di anastomosi è quello che segue un'exeresi.

Le anastomosi dopo resezione colica debbono essere eseguite su monconi intestinali ben vascularizzati, non alterati e non sottoposti a trazione. Mai abbastanza si controllerà una buona vascularizzazione con l'ispezione del colorito dell'intestino, che deve essere roseo, dei vasi, che debbono essere pulsanti, e con il temporaneo clampaggio di questi. Deve esser posta particolare attenzione alla preparazione dei monconi, che non deve essere troppo spinta per non mettere a repentaglio l'irrorazione di questi. L'asportazione delle appendici epiploiche, eseguita troppo alla base, può interrompere le arterie rette, con risultante ischemia circoscritta della parete colica (fig. 154).

I monconi non debbono essere edematosi né presentare alcun segno di infiammazione.

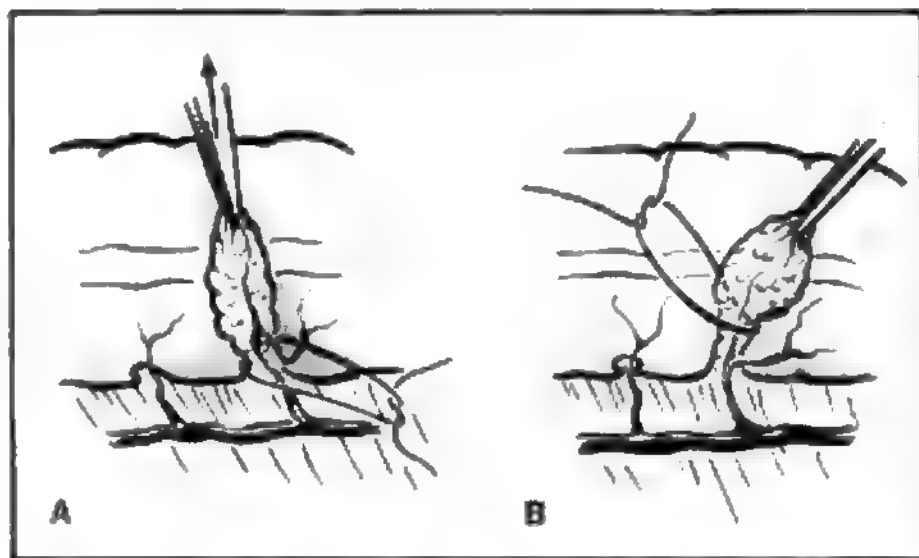


Fig. 154. Preparazione del moncone colico: non legare le appendici epiploiche troppo vicino alla base. A) La legatura comprende un'arteria retta, che è arteria terminale, e provoca una ischemia nel territorio colico corrispondente. B) La legatura, eseguita correttamente, evita l'arteria.

Le anastomosi dopo resezione possono essere: terminoterminali, terminolaterali o laterolaterali. Le prime sono preferite dalla maggioranza degli AA., specialmente se non esiste sproporzione di calibro tra i monconi; le seconde sono permesse e in alcuni casi preferite (per es. anastomosi lateroterminali coloretale di Baker o ileo-rettale); le anastomosi laterolaterali, anche se offrono apparente maggior sicurezza, sono oggi poco popolari.

Le suture possono essere eseguite in 1 o 2 piani preferibilmente a punti staccati e quelle monostrato sono, secondo alcuni chirurghi, ugualmente sicure e inoltre migliori perché restringono meno il lume, espongono meno alla flogosi e alla sclerosi retrattile secondaria. Tuttavia la maggioranza degli AA. preferisce ancora le suture in due piani: mucomuscolare in catgut cromico, sieromuscolare in materiale non riassorbibile.

I fili raccomandati sono: la seta, il lino, il nylon, il polietilene, montati su aghi atraumatici.

Colectomie

Il termine *colectomia* equivale a quello di resezione del colon. Accanto a resezioni segmentarie, alla resezione classica del trasverso (trasversectomia), alla resezione-esteriorizzazione secondo Paul-Mikulicz, alla colectomia in 2 e più tempi, interventi tutti che hanno oggi indicazioni sempre più limitate, descriviamo le cosiddette colectomie *regolate* (*reglées*) che a loro volta possono essere anche eseguite con l'ablazione simultanea in blocco dei territori linfatici regionali corrispondenti (colectomia allargata) nell'eventualità del cancro.

Descriviamo successivamente: 1) l'emicolectomia destra; 2) l'emicolectomia sinistra; 3) la colectomia totale; 4) le colectomie del colon trasverso.

Emicolectomia destra

Indicazioni: tumori del cieco, del colon ascendente, della flessura epatica; traumi; tbc ileocecale; ileocolite granulomatosa; invaginazione ileocecale; volvolo; tumori benigni.

È eseguita con una qualsiasi delle grandi incisioni laparotomiche, la migliore delle quali è la mediana ombelicopubica più o meno estesa in alto in xifopubica.

L'operazione s'inizia con la mobilizzazione del colon ascendente per scollamento coloparietale, nel caso del quale debbono essere riconosciuti e risparmiati i vasi spermatici (uteroovarici), l'uretere destro e il duodeno. Prosegue con la sezione del legamento sospensore della flessura epatica nei suoi tre foglietti frenocolico, epato-colico e parietocolico, e con l'interruzione del legamento gastrocolico all'esterno del circolo vascolare delle gastro-epiploiche lungo la grande curva dello stomaco o, se esistono linfadenopatie sospette a livello di questi vasi, a raso della parete gastrica. Scollamento del mesocolon fino all'altezza dell'arteria mesenterica superiore. Interruzione successiva dei vasi: 1) arteria ileale a ca. 20 cm, prossimalmente alla zona critica corrispondente all'anastomosi con la ileocolica; 2) arteria ileocolica; 3) arteria colica destra, che presenta spesso anomalie; 4) rami

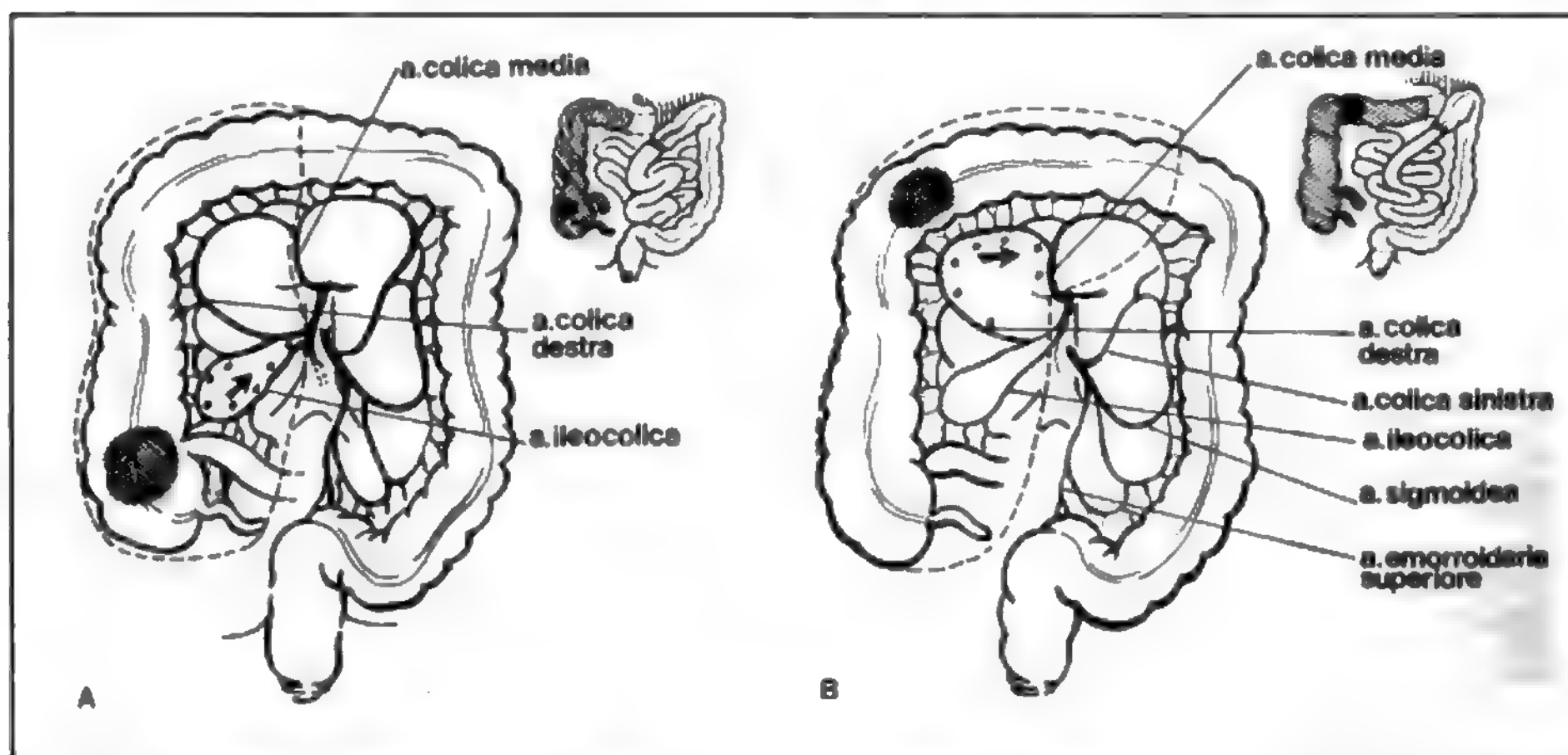


Fig. 155. A) Estensione dell'exeresi (linea tratteggiata) nel cancro del cieco. Nel riquadro posto in alto, a destra: anastomosi terminoterminali tra ileo e colon trasverso. B) Estensione dell'exeresi nel cancro della flessura epatica: interruzione dei vasi colici medi. Nel riquadro posto in alto, a destra: anastomosi terminoterminali tra ileo e flessura splenica del colon.

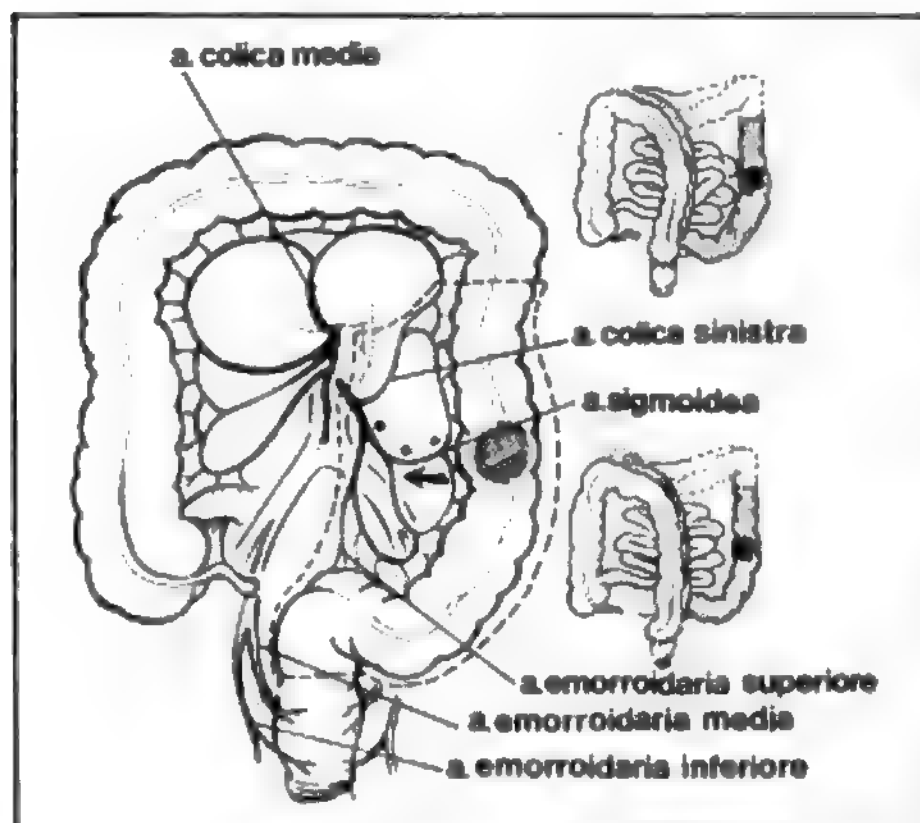


Fig. 156. Estensione dell'exeresi nel cancro del colon discendente o del sigma: interruzione dell'arteria mesenterica inferiore all'origine. In alto, a destra: schema di coloretomia capo-a-capo; in basso, a destra: schema di coloretomia lateroterminale secondo Baker.

destri dell'arteria colica media o suo tronco secondo le circostanze (v. *tumori maligni del colon*).

Contemporaneamente alle interruzioni vasali eseguite a raso dell'arteria mesenterica superiore, nell'emicolec-tomia destra allargata va eseguita un'accurata linfadenectomia del versante esterno di questo vaso, secondo un piano di clivaggio sottoavventiziale.

Segue poi la ricostituzione della continuità intestinale con anastomosi preferibilmente terminoterminale. La peritonizzazione è di rado completa; il drenaggio è lombare per controapertura (fig. 155).

Emicolec-tomia sinistra

Indicazioni: tumori del colon sinistro e della flessura splenica, malattia diverticolare, volvolo del sigma, tumori benigni.

Le vie d'accesso sono le stesse della emicolec-tomia destra. Di rara applicazione la toracofrenolaparotomia sull'VIII spazio intercostale sinistro.

L'operazione s'inizia con la mobilizzazione del colon discendente per scollamento coloparietale, riconoscimento dell'uretere sinistro; liberazione della flessura splenica con sezione del legamento gastrolico e del legamento sospenditore dell'angolo colico sinistro. Interruzione della vena mesenterica inferiore al disotto dell'angolo di Treitz e scopertura di questo. Sezione dell'arteria mesenterica inferiore sull'aorta o interruzione dei suoi rami (arteria colica sinistra, arterie sigmoidee): la prima è consigliabile nelle resezioni per cancro, la seconda nell'emicolec-tomia per lesione benigna. La prima va associata ad ampia linfadenectomia pre-aorto-intercavo-iliaca, la seconda, se realizzata nell'exeresi per cancro, deve essere eseguita con la scheletrizzazione subavventiziale del tronco dell'arteria mesenterica inferiore e anch'essa associata a estesa linfadenectomia preaortica (tecnica di Valdoni; v. *tumori maligni del colon*).

La ricostituzione della continuità intestinale è realizzata con anastomosi coloretale sottoperitoneale o con anastomosi colosigmoidea intraperitoneale o terminoterminale o lateroterminale (Baker) (fig. 156).

La peritonizzazione riesce più completa che nella emicolec-tomia destra. Drenaggio per controapertura alla fossa iliaca sinistra.

Nei tumori dell'angolo splenico è da alcuni AA. (Welti) consigliata l'emicolec-tomia sinistra estesa, con splenectomia, resezione della coda del pancreas e linfadenectomia retropancreatica (cosiddetta colectomia « dell'ansa splenica »).

Colectomia totale

Indicazioni: tumori multipli sincroni, adenomatosi colica familiare, colite ulcerosa.

La via d'accesso, ampia, è la stessa usata nelle altre exeresi coliche maggiori e i tempi dell'intervento sono quelli descritti, preferibilmente nella successione « da destra a sinistra ». Le difficoltà fortunatamente non sono la somma di quelle incontrate nell'emicolec-tomia destra e nell'emicolec-tomia sinistra. La colectomia totale non è in sé un'operazione tanto più grave delle due emicolec-tomie prese singolarmente. È piuttosto la natura delle alterazioni per le quali essa è eseguita che ne determina la difficoltà e il rischio; essa può essere, ad es., molto impegnativa in caso di colite ulcerosa.

Nelle lesioni benigne non si deve associare alla colectomia totale alcuna linfadenectomia, che sarà invece d'obbligo molto estesa nei cancri multipli e nell'adenomatosi colica ereditaria in degenerazione maligna.

La colectomia totale è in alcune evenienze completata dall'exeresi in blocco del retto (procto-colectomia totale o panprocto-colectomia) e allora si conclude con l'ileostomia definitiva (v. *chirurgia dell'intestino tenue*; v. anche: RETTO E ANO) oppure è seguita da anastomosi ileorettale terminoterminale o preferibilmente lateroterminale.

Colectomia del trasverso

Le limitate colectomie segmentarie del trasverso hanno poche indicazioni in lesioni benigne, o palliative, in cancri di questo segmento colico estesi allo stomaco o viceversa.

Nel cancro del terzo medio del colon trasverso la « trasversectomia » limitata non ha più indicazioni (v.

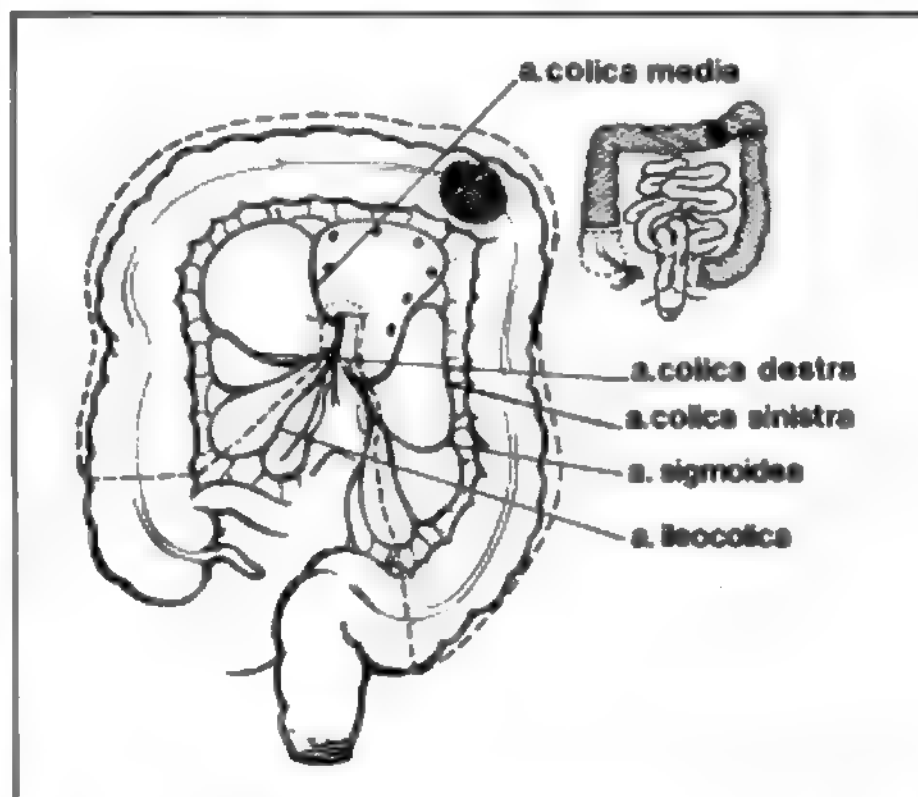


Fig. 157. Estensione dell'exeresi nel cancro della flessura splenica. Nel riquadro posto in alto, a destra: appendicectomia e anastomosi ciecorettale previa rotazione antioraria del caput coli a 180°.

tumori del colon, trattamento). È preferita un'exeresi maggiore, che comprende parte del colon ascendente e l'angolo colico destro, tutto il trasverso e il colon discendente con risparmio dell'arteria mesenterica inferiore e delle sigmoidee: lo stesso intervento descritto da Rosi, (fig. 157), e che dagli AA. francesi (Tolpet, Welte, Mouchet e Neveux) è detto colectomia intermediaria.

Complicazioni

La chirurgia del colon è seguita spesso da numerose complicazioni. Queste sono particolarmente frequenti in corso di colite ulcerosa o granulomatosi. Alcune di queste complicazioni non sono proprie di questa chirurgia (ad es., la broncopneumopatia postoperatoria, l'insufficienza cardiocircolatoria e quella renale), ma l'embolia polmonare è una causa di morte non trascurabile e più frequente dell'emorragia postoperatoria. Anche l'infezione delle vie urinarie non è rara in questi operati che sono spesso di età avanzata. La fistola urinaria è invece, talora, iatrogena da lesione chirurgica della vescica o dell'uretere.

Le complicazioni che si osservano più frequentemente negli operati del colon sono: 1) infezione sotto le varie forme; 2) occlusione intestinale; 3) fistole fecali; 4) embolie polmonari (per le quali si rinvia alla voce EMBOLIA); 5) complicazioni inerenti alla colostomia.

Infezione

Può interessare la ferita operatoria, più comunemente nello strato sottocutaneo: questa forma molto discreta di infezione si rileva nel 14% dei casi dopo operazioni che abbiano aperto l'i. (Cole e Bernard) ed è particolarmente frequente nei casi di colite ulcerosa, di malattia di Crohn e di diverticolite e/o ogni qualvolta non sia stato possibile (flogosi colica e/o occlusione) mettere in atto la preparazione del colon. Un'infezione parietale può essere rivelatrice di una suppurazione peritoneale (peritonite circoscritta o diffusa). Conseguenza dell'infezione concomitante all'ileo dinamico e alle cattive condizioni generali: la deiscenza della ferita laparotomica o e più tardivamente, il laparocoele postoperatorio.

La peritonite diffusa è una delle più gravi complicazioni della chirurgia del colon; è dovuta alla sinergia aerobi (gramnegativi) e anaerobi ed è in diretta proporzione con la popolazione batterica (10^6 /ml). Essa dipende solitamente da due cause: o dal moncone rettale flogistico residuo a resezioni coliche per lesioni infiammatorie o dalla deiscenza anastomotica. La diagnosi di questa peritonite postoperatoria è spesso molto ardua perché i sintomi soggettivi e obiettivi possono, notoriamente, essere poco netti in un decorso postoperatorio burrascoso per cause concomitanti (tachicardia, ipotensione, shock, leucocitosi, difesa, dolorabilità del ventre, ileo dinamico, etc.).

La terapia medica (dello shock, delle perdite idroelettrolitiche e plasmatiche, antibiotica) deve essere spesso, per salvare la vita al paziente, seguita da un reintervento chirurgico che miri a sopprimere la causa della peritonite: essenzialmente la totale derivazione delle materie fecali e il drenaggio effettivo (multiplo e/o per aspirazione). L'infezione generalizzata, rappresentata dalla temibile sepsi da gramnegativi o dalla enterocolite mucomembranosa da stafilococchi, può rispondere solo all'antibiotico-terapia associata e ad ampio spettro e alla terapia medica intensiva.

La peritonite circoscritta si manifesta con: l'ascesso pelvico (che sarà drenato per via perineale o vaginale nella pluripara), l'ascesso subfrenico (che sarà raggiunto

per via extraperitoneale anteriore, o via di Clairmont, o per via extraperitoneale posteriore, o via di Ochsner); l'ascesso intramesenterico, che obbliga a drenaggio intraperitoneale e/o a resezione intestinale).

Occlusione

Esistono tutti i gradi, dall'ileo dinamico prolungato, la cui cura fondamentale è la decompressione intestinale e la soppressione dell'alimentazione orale, alle varie forme di occlusione intestinale meccanica.

Nell'occlusione intestinale incompleta precoce, che è dovuta a flogosi aderenziale diffusa postoperatoria precoce, si ricorrerà soprattutto al sondino intestinale lungo tipo Cantor. Nell'occlusione intestinale meccanica completa tardiva si ricordi che le tre cause etiopatogenetiche più frequenti sono: 1) ernia paraileostomica-colostomica; 2) aderenza al piano peritoneale pelvico; 3) ernia strozzata di un'ansa ileale attraverso il piano pelvico con l'intrappolamento (*entrapment*) di questa nel sottoperitoneo. In queste condizioni solo la chirurgia tempestiva può guarire il paziente.

Fistole fecali

Le fistole fecali sono il risultato di parziale deiscenza anastomotica di varia entità e gravità; seguono più spesso un'anastomosi coloretale o ileoretale dopo colectomia del lato sinistro o colectomie totali. Di prognosi anch'esse varia, sono in genere destinate a chiudersi spontaneamente nella grande maggioranza dei casi. Poiché non comportano le conseguenze locali e generali delle fistole enteriche, si ha tempo di attendere, con semplici cure locali, la chiusura spontanea. La profilassi delle fistole coliche si identifica in quella delle deiscenze anastomotiche. Essa costituisce un grande contrastato argomento in chirurgia colica: prevenzione dell'infezione (preparazione del colon); esattezza delle suture; scelta dell'anastomosi più sicura; protezione offerta dalla decompressione intestinale (colostomia a monte); terapia dell'infiammazione, dell'ipoproteinemica, etc.

Nel caso in cui la fistola non accenni a guarire spontaneamente, la colostomia di derivazione completa della corrente fecale (a sperone o «nella discontinuità») potrà ottenere l'effetto desiderato. Sono rari i casi in cui si debba ricorrere ancor più tardivamente alla soppressione chirurgica della comunicazione colo-cutanea (fistolectomia).

Complicazioni della colostomia

Le complicazioni della colostomia sono: 1) eviscerazione; 2) distacco; 3) procidenza di ansa del tenue; 4) procidenza del colon; 5) procidenza del colon con evaginazione; 6) occlusione intestinale da ernia interna; 7) retrazione o retrocessione; 8) stenosi; 9) necrosi ischemica; 10) necrosi da compressione-tensione dell'ansa esteriorizzata; 11) occlusione; 12) perforazione da ulcerazione; 13) perforazione da cannula di clistere; 14) perforazione da diverticolo. Tali complicazioni sono riassunte graficamente nella fig. 158.

Uso del colon come organo di raccordo

Nelle operazioni di esofagectomia si può ricorrere, per la ricostruzione della continuità digestiva dopo l'exeresi, all'impiego di segmenti del colon con tecniche diverse. Questa metodica (fig. 159), derivata dall'esofagocoloplastica originale di Kelling e Vuillet (1911), è oggi meno usata dell'esofagogastroplastica e dell'esofagodigiunoplastica. È possibile comunque utilizzare il colon destro o il colon sinistro. Nel primo caso, è possibile anastomizzarlo sezio-

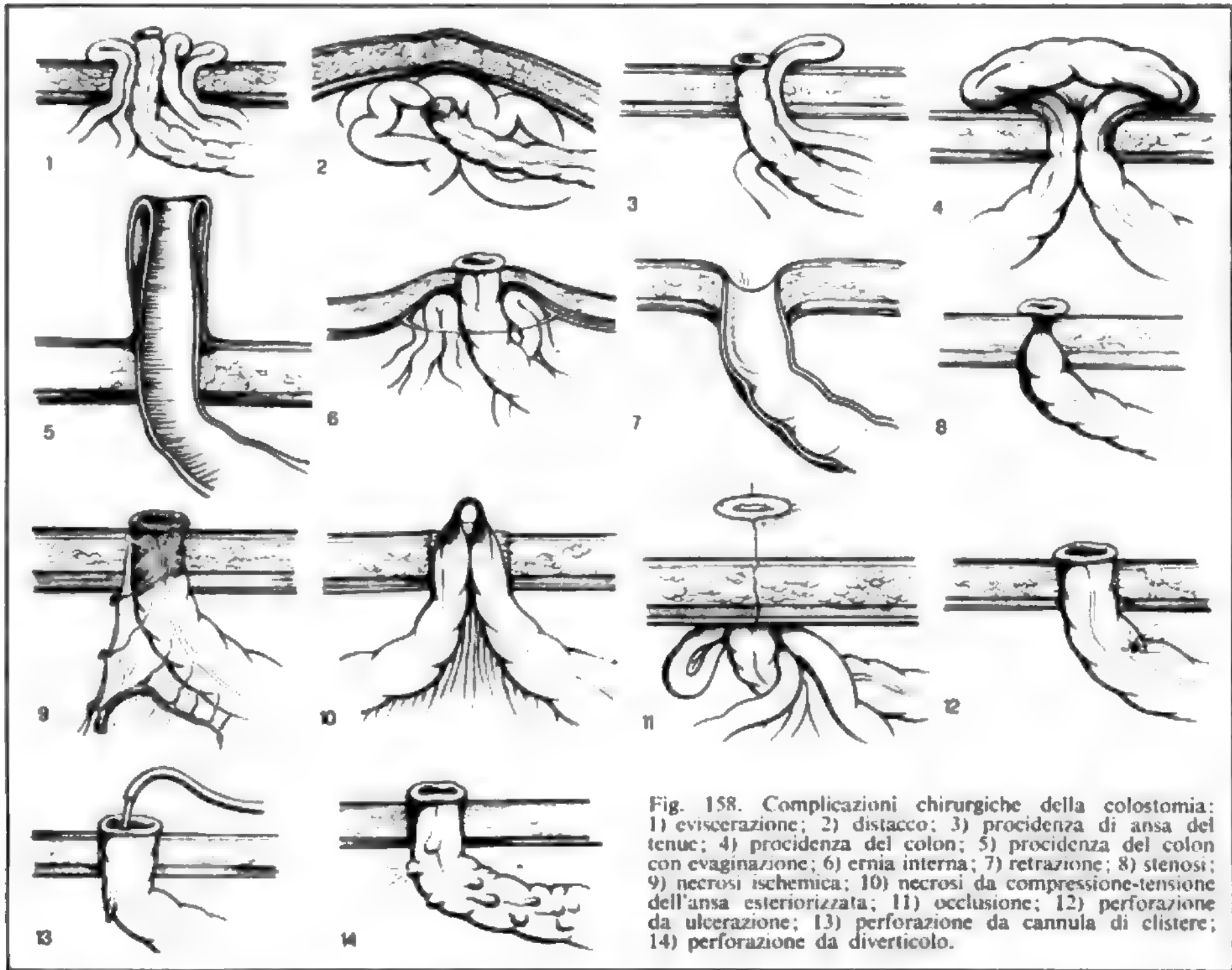


Fig. 158. Complicazioni chirurgiche della colostomia: 1) eviscerazione; 2) distacco; 3) procidenza di ansa del tenue; 4) procidenza del colon; 5) procidenza del colon con evaginazione; 6) ernia interna; 7) retrazione; 8) stenosi; 9) necrosi ischemica; 10) necrosi da compressione-tensione dell'ansa esteriorizzata; 11) occlusione; 12) perforazione da ulcerazione; 13) perforazione da cannula di clistere; 14) perforazione da diverticolo.

nando tutti i peduncoli arteriosi meno l'arteria colica media, cui compete l'irrorazione del segmento di colon interposto tra l'esofago cervicale residuo e lo stomaco, preferibilmente in posizione retrosternale.

Nel secondo caso, l'ansa colica risulta invece vascolarizzata dall'arcata di Riolo, unica arteria che non s'interrompe nella preparazione del *pontage*, ed è interposta come sopra tra esofago cervicale e stomaco.

Un brevissimo cenno merita l'autotrapianto dell'ansa sigmoidea, completamente isolata dalle sue connessioni vascolari e trasferita in sede cervicale, dove i due capi vengono anastomizzati terminoterminalmente con i due monconi residui della resezione dell'esofago cervicale (fig. 160). La vitalità del trapianto è assicurata anastomizzando l'arteria mesenterica inferiore alla carotide (tiroidea superiore) e la vena mesenterica inferiore alla

Fig. 159. Esofago-ileo-colo-gastroplastica (con colon ascendente disposto in sede retrosternale).

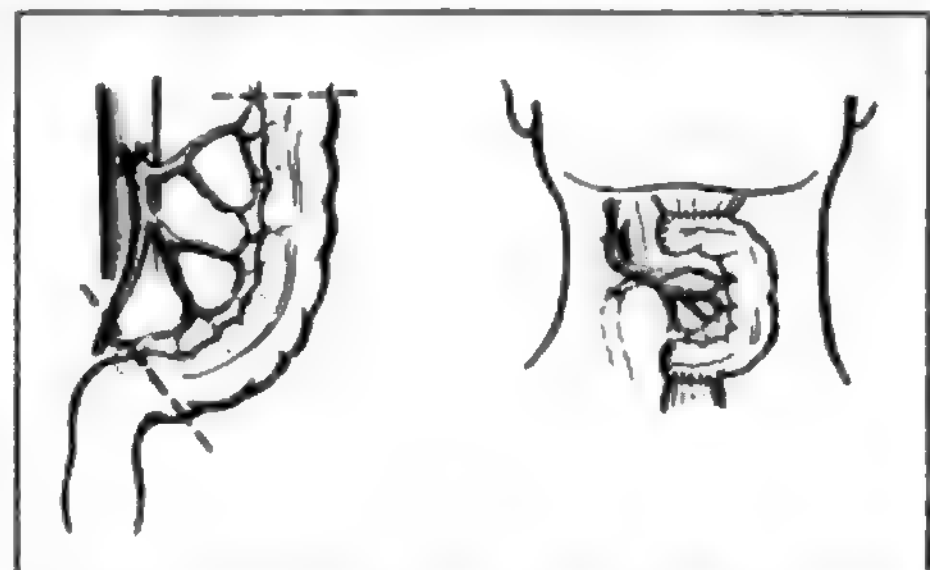
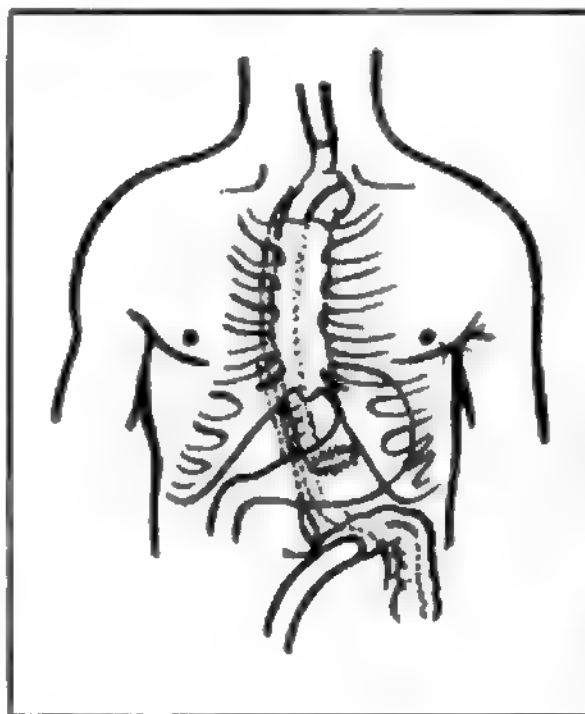


Fig. 160. Autotrapianto in sede cervicale di ansa sigmoidea, con anastomosi tra ramo della carotide e arteria mesenterica inferiore e tra vena mesenterica e giugulare. (Da Nakayama).

giugulare. Le anastomosi sono eseguite con l'apparecchio di Nakayama, che è l'ideatore di questa metodica (1964).

Bibliografia

- Artz C. P., Hardy J. D., *Complications in Surgery and Their Management*, 1967, Saunders, Philadelphia.
 Garlock J. H., *Garlock's Surgery of the Alimentary Tract*, 1967, Butterworths, London; Appleton-Century-Croft, New York.
 Goligher J. C., *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, 1979, 4 ed., Macmillan, Riverside, New Jersey.
 Maingot W., *Abdominal Operations*, 1961, Appleton-Century-Crofts, New York.
 Mouchet A., Neveux J. Y., *Techniques chirurgicales. Apparat digestif*, II-1-40585, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1977, Ed. Techniques, Paris.
 Turell R., *Diseases of the Colon - Anorectum*, 1959, Saunders, Philadelphia.
 Welti H., *Chirurgie du colon*, 1960, Masson, Paris.

CESARE DE SANCTIS

Problemi degli enterostomizzati

L'esistenza di un'ileostomia o di una colostomia crea una serie di problemi che riguardano direttamente l'enterostomizzato e indirettamente il medico curante e il chirurgo che ha eseguito l'operazione. Di questi problemi alcuni sono dipendenti dal solo fatto che esiste un'apertura artificiale dell'i., sia essa ileo- o colostomica. Tali sono le alterazioni della cute che circonda l'enterostomia e i « problemi emozionali » derivati dall'apprensione che il paziente ha di rivelare la sua condizione con evidenti riflessi sulla sua attività sociale e sessuale. Altri problemi sono più strettamente legati al tipo di enterostomia (ileostomia o colostomia) e naturalmente maggiori in caso di enterostomia permanente o definitiva.

L'ileostomia terminale definitiva è più spesso secondaria a proctocolectomia totale per colite ulcerosa o poliposi rettocolica disseminata e di conseguenza è una calamità che può colpire soggetti in età anche giovanile. A parte le complicazioni vere e proprie (v. sopra: *chirurgia del tenue*), l'ileostomia definitiva è diversamente tollerata dal paziente. La tecnica corretta e meticolosa dell'esecuzione (v. *ileostomia*, in *chirurgia del tenue*) ha grande importanza nel ridurre il numero e la gravità degli inconvenienti. Alla maggioranza degli operati, dopo una malattia lunga e grave, come per es. la colite ulcerosa, l'esistenza dell'ileostomia sembra un prezzo ragionevole pagato per recuperare la salute e di solito i pazienti si adattano bene alla loro nuova condizione senza che si osservino limitazioni della capacità lavorativa e/o modificazioni delle attività sociali (Watts *et al.*, 1970). In una minoranza dei casi però il soggetto, oltre ai problemi posti da ogni enterostomia, potrà lamentare, in maniera di solito discontinua e precipuamente nel periodo che segue più da vicino l'intervento (ileostomia recente), alcuni inconvenienti più o meno pronunciati.

Poiché l'ileostomia è un'apertura artificiale terminale a livello dell'ultima ansa del tenue (derivata dall'i. primitivo medio, *midgut*, la cui funzione è l'assorbimento, contenente materiale fecale liquido) i principali inconvenienti dell'ileostomia dipendono proprio dalla fuoriuscita continua o quasi continua di questo materiale liquido. Si possono così osservare:

a) perdita di acqua e elettroliti: diversa a seconda se la stomia è recente o stabilizzata e in relazione al volume degli escreti (tab. XX);

b) irritazione cutanea periileostomica, particolarmente temibile, che può giungere alla erosione epiteliale da autodigestione e alla quale si possono sovrapporre dermatiti allergiche da contatto dell'apparecchio ileostomico contentivo;

c) possibilità di perdite liquide con eventuale imbrattamento e/o cattivo odore.

L'apertura ileostomica è incontinente per definizione, con flusso semicontinuo che può diventare continuo e particolarmente abbondante in coincidenza di crisi diarroiche. L'osservanza dietetica e la terapia sintomatica in questi periodi diarroici sono più efficaci che non gli stessi presidi seguiti per lungo tempo nella illusoria speranza di regolare con la dieta e/o con i farmaci l'emissione del contenuto ileale.

L'uso di borse ileostomiche sempre più perfezionate contribuisce a limitare i danni locali. Di ciò si dirà più sotto a proposito della colostomia.

Un flusso ileostomico continuo e profuso, con le conseguenze generali immaginabili (disidratazione, squilibrio elettrolitico, deprivazione proteica, ipovitaminosi B₁₂, etc.) è tuttavia da considerare una complicanza, più spesso dovuta a stenosi dello stoma e/o a flogosi dell'ansa intestinale abboccata. La correzione chirurgica di queste alterazioni (rifacimento dell'ileostomia, resezione dell'ansa) associata eventualmente all'impiego dell'ansa antiperistaltica invertita (v. sopra: *chirurgia del tenue*) può ridurre il numero delle scariche entro limiti sopportabili.

In questi ultimi anni un approccio del tutto nuovo al problema è stato tentato con l'ileostomia cosiddetta continente. L'operazione, ideata da Kock (1969) ed eseguita in ca. 90 casi da questo A. (1973) e da altri, consiste nella confezione di un serbatoio intraddominale foggato con l'ultima ansa dell'ileo che funziona da ricettacolo per il contenuto ileale escreto e che viene svuotato dal paziente 1 o 2 volte al giorno. Il metodo renderebbe superfluo l'uso di borse adesive. I risultati di esso non sono stati però uniformemente buoni sia nei riguardi della continenza, sia delle complicazioni postoperatorie, precoci e tardive.

La colostomia terminale definitiva, o ano artificiale vero e proprio, è più frequentemente successiva ad exeresi del retto (ampolla e canale anali) per neoplasia maligna, e di conseguenza è una condizione più spesso osservata in soggetti anziani (v. anche: RETTO E ANO). Poiché essa risiede quasi sempre sulla metà sinistra del colon (derivata dall'i. primitivo posteriore, *hindgut*, deputato al deposito-escrezione di feci formate) le conseguenze per quanto riguarda la perdita di acqua-elettroliti e l'irritazione o macerazione della cute sono meno gravi che non nell'ileostomia.

Anche l'apertura colostomica è per definizione incontinente, ma da essa di regola sono emesse feci formate, solide o semisolidi, con un ritmo che non si osserva nell'ileostomia. Sebbene non esista nella realtà un « controllo acquisito » delle evacuazioni dalla colostomia, è possibile ottenere, in una certa percentuale di pazienti, una regolazione della peristalsi colica così che l'evacuazione avvenga 1 o 2 volte al dì. Questo scopo può essere perseguito con due mezzi: a) con la *dieta* e con i *farmaci*: le diete costipanti, dettate soprattutto dall'esperienza personale del colostomizzato, non sono sempre efficaci. Il trattamento medicamentoso è basato sull'impiego di preparati di metilcellulosa idrofila (Isogel[®], Normacol[®], Celevac[®]), di caolino, di fosfato di codeina; b) con *irrigazioni* quotidiane attraverso la colostomia: questo sistema permette la completa evacuazione mattutina del contenuto colico, è largamente usato negli U.S.A., e può essere facilmente appreso dal paziente dietro precise istruzioni del medico curante. Esistono in commercio *sets* completi per l'irrigazione colostomica (per es. Uniprip[®] della United Surgical, Inc.).

Con questi due mezzi si otterrebbe una soddisfacente regolazione dell'attività colostomica nel 30% dei casi

(Goligher). L'uso dell'apparecchio colostomico è pertanto necessario: ne esistono di vario modello, ma i più semplici, costituiti di una borsa di politene monouso con flangia autoadesiva, sono i preferiti (tipo Chiron[®], Coloplast[®], etc.). Il ripetuto attaccare e staccare la flangia, unitamente all'azione delle feci e/o della traspirazione, provoca spesso irritazione e infiammazione cutanea, cui si aggiungono fenomeni di allergia da contatto ai materiali della borsa e/o ai collanti. Il danno è ovviamente minore nella colostomia che nell'ileostomia, ma sarà sempre necessario avere grande cura della cute che circonda l'enterostomia in tutti i casi: applicazione di pomate al silicone alternate a pomate all'ossido di Zn, di polveri (talco) contenenti gomma *karaya* (resina vegetale estratta dalla *Sterculia urens*, che si è dimostrata la sostanza meno irritante e più tollerata a contatto con la cute), di unguenti con cortisonici, pennellature con una miscela di alcol-glicerina, o con mercurocromo, allo scopo di rendere la cute più resistente ai fattori irritanti. Un notevole progresso è stato fatto adottando l'apparecchiatura danese Trans-let[®], munita di flangia ad anello di *karaya*, che si attacca alla cute e sulla quale si applica la borsa monouso adesiva. Con questo sistema e con altri analoghi (Stomahesive[®] della Squibb) si ha il vantaggio che la parte adesiva può restare *in situ* anche parecchi giorni, cambiandosi spesso solo la borsa.

L'efflusso di gas fecali di cattivo odore è un problema che si pone più spesso nella colostomia che nella ileostomia. Evitare particolari cibi come le cipolle, i cavoli, il pesce e i latticini, e l'uso orale di polvere di carbone vegetale o di preparati di clorofilla, non danno grandi vantaggi e anche sull'uso dei deodoranti locali, tipo Airwick[®], Dispel[®] o Ozium Spray[®], si deve essere piuttosto scettici.

Con la colostomia permanente tuttavia il paziente può raggiungere un *modus vivendi* sopportabile, che è peraltro un surrogato ben meschino della continenza anale naturale (Goligher). Recentemente sono stati fatti tentativi per ottenere una continenza maggiore. Nel 1975, Feustel e Hennig di Erlangen hanno introdotto nella pratica una apparecchiatura colostomica detta appunto sistema Erlangen, costituita da un anello e un coperchio a fungo magnetici di cui il primo va suturato nel sottocutaneo intorno all'apertura colostomica e all'intestino abboccato e il secondo per l'attrazione magnetica agisce da tappo (fig. 161). Alcuni lavori basati sulla esperienza di pochi casi hanno confermato con entusiasmo la validità del metodo, anche se Hager, nella Germania Ovest, e Goligher in Inghilterra, su casistiche più ampie, si sono

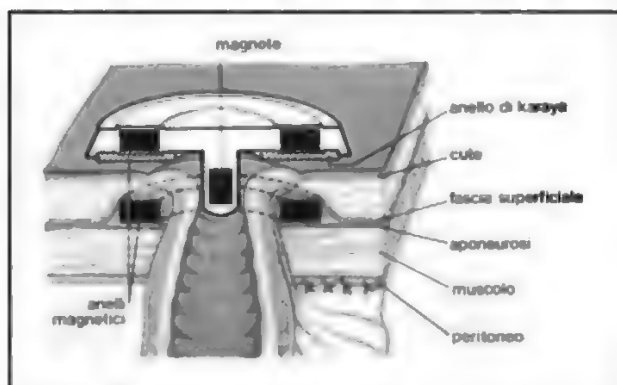


Fig. 161. Schema che illustra il sistema Erlangen (per la spiegazione, v. testo).

TAB. X. PERDITA DI ACQUA E DI ELETTROLITI

	Ileostomia recente		Ileostomia stabilizzata	
	nelle 24 h	mEq/l	nelle 24 h	mEq/l
Volume	1000-3000 ml	—	20-500 ml	—
Azoto	2-4 g	—	1-2 g	—
Sodio	150-450 mEq — 3-9 g	100-200	50-200 mEq = 1-5 g	100-200
Potassio	10-20 mEq — 0,4-0,8 g	5-10	5-10 mEq — 0,2-0,4 g	10-20
Calcio	40-100 mEq — 1-2 g	20-50	30-50 mEq — 0,5-1 g	50-100

espressi con maggiore riserbo. Infatti Hager su 105 operati ha osservato solo nel 31% dei casi un successo completo e Goligher afferma di aver ottenuto una vera continenza soltanto in 3 o 4 occasioni su 22 casi. Il procedimento ha bisogno di ulteriori verifiche.

Per quanto riguarda infine i « problemi emozionali » il metodo migliore di approccio si è rivelato il diretto rapporto di gruppo fra enterostomizzati, indirizzato naturalmente dal punto di vista medico, psicologico e tecnico da uno staff di specialisti. Si sono costituiti così in tutto il mondo, ma specialmente nei paesi anglosassoni, club di enterostomizzati, il più antico dei quali è stato fondato da Lyons al Mt. Sinai Hospital di New York nel 1952. Alcuni di questi club si servono anche di biblioteche circolanti e pubblicano periodici: ad es. « The Ileostomy Quarterly » organo dell'Ostomy Club di Boston, Mass., U.S.A. In Italia un servizio enterostomizzati opera presso l'Istituto di Patologia chirurgica dell'Università di Padova (G. Pezzuoli) e un altro centro, diretto da G. Monaco, presso la IV Clinica chirurgica dell'Università di Roma (G. Fegiz).

Bibliografia

- AA. vari, *Cancer des colons*, in *Rev. Prat.* (Paris), 1979, 29, 1049.
 Feustel H., Hennig D., *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1975, 100, 1063.
 Goligher J. C. et al., *Ulcerative Colitis*, 1968, Baillière, Tindall & Cox, London.
 Goligher J. C. et al., *Br. J. Surg.*, 1977, 64, 501.
 Hager T. et al., *Int. Soc. Univ. Col. Rect. Surgeons 6th Congr.*, Salzburg, sept. 1976.
 Kock N. G., *Arch. Surg.*, 1969, 99, 223.
 Lyons A. S., *J.A.M.A.*, 1952, 150, 812.
 Monaco G., *Le ileo-colostomie*, in *Attualità in chirurgia*, 1977, 2, 297.
 Roy P. H. et al., *Am. J. Surg.*, 1970, 119, 77.
 Watts J. M. et al., *Br. J. Surg.*, 1966, 53, 1014.

CESARE DE SANCTIS

INTOSSICAZIONE

F. intoxication. - I. poisoning; intoxication. - T. Vergiftung; Intoxikation. - S. intoxicación.

Stato morboso caratterizzato da alterazioni reversibili o irreversibili dei tessuti e degli organi, provocato da sostanze endogene ed esogene, più o meno gravemente lesive del biochimismo dei substrati.

La definizione di intossicazione è sempre convenzionale e sovente s'identifica con quella di avvelenamento. Meglio

si potrebbe però intendere per avvelenamento l'azione offensiva, sempre attraverso il meccanismo biochimico, di sostanze esogene mentre nell'i. si vogliono indicare piuttosto le conseguenze dell'insulto biochimico, dando posto, altresì, alla responsabilità di sostanze endogene. Nel passato si annetteva al concetto di i. l'insorgenza lenta e l'andamento cronico dell'i. stessa, lasciando a quello di avvelenamento il senso della bruschezza e della rapidità con cui si manifestavano gli effetti tossici; distinzione non priva di finezza, ma che in seguito è apparsa insostenibile.

Si distinguono comunemente i. *endogene* ed *esogene*. I. *endogene* possono verificarsi per alterato metabolismo (produzione o accumulo di acetaldeide, acetone, indacano, ac. piruvico, etc.), per denaturazione di sostanze alimentari nel canale digerente, per assorbimento di sostanze tossiche prodotte dalla flora intestinale o da elminti, per neoformazione di sostanze tossiche in seguito a traumi, ustioni, gangrene, per accumulo di metaboliti, per alterazione di organi deputati alla neutralizzazione, fissazione ed eliminazione di sostanze tossiche (sistema reticolo-istiocitario, fegato, polmoni, reni, cute, etc.).

I. *esogene* possono verificarsi per contatto con sostanze vegetali, minerali, animali, sintetiche, per punture oppure morsi di animali velenosi (pesci, molluschi, vermi, insetti, serpenti, etc.), per ingestione di alimenti avariati, oppure incongrui o contenenti sostanze tossiche (funghi, mandorle amare, farine inquinate da sclerozi di segale cornuta, di *Ustilago maidis*, insalate con erbe velenose, etc.), per contatto e assorbimento di sostanze chimiche, naturali o sintetiche, a dosi adeguate.

Dal punto di vista delle cause possiamo annoverare: i. *medicamentose* (errori qualitativi e quantitativi del medico, del farmacista, del soggetto o di altre persone), *criminali* (violenza contro di sé o contro altri a scopo suicida, omicida, abortivo, autolesionista, etc.), *professionali* (legate all'attività di lavoro dell'intossicato), *voluttuarie* (ricerca di ebbrezza psichica o sensoriale), *accidentali* (punture o morsi di animali velenosi, errori, imprudenze, accidenti), *belliche* (uso di veleni asfissianti, vescicatori, etc., quale arma di guerra), *mistiche* (cerimonie religiose presso popoli selvaggi, come ordalie, etc.).

A seconda del decorso le i. si sogliono suddividere in: *acutissime* (con manifestazioni immediate e andamento rapidissimo come avviene nell'i. da ac. cianidrico o da fenolo); *acute*, quando l'insorgenza dei sintomi segue di poco (al più qualche ora) il contatto col veleno o il suo assorbimento; *subacute*, quando il decorso è meno rapido e meno violento; *croniche*, infine, quando le manifestazioni si stabiliscono gradatamente e si protraggono a lungo, per mesi e anche per anni, creando un quadro ben diverso da quello dell'i. acuta o subacuta che si possono avere per la stessa sostanza (il morfismo, l'alcolismo, il saturnismo, etc., non hanno nulla in comune con l'i. acuta da morfina, da alcol etilico, o da piombo).

Abitualmente si trascura di tener conto delle i. *tardive*, nelle quali la sintomatologia o le lesioni possono apparire dopo lungo o lunghissimo tempo dall'assorbimento della sostanza. Queste i. tardive possono decorrere abbastanza silenti, ma possono anche assumere un decorso acuto o subacuto, e sono dovute, in questo caso, all'improvvisa circolazione o azione locale di sostanze depositate in epoca anche remota nei tessuti in forma insolubile e improvvisamente o gradatamente solubilizzatesi; si da raggiungere una concentrazione sufficiente a provocare lesioni locali o generali, con tutto l'andamento di un'i. acuta o subacuta. Nei saturnini allontanati ormai

da anni dal contatto col piombo si possono avere, anche dopo molti anni, sintomi di avvelenamento da piombo in seguito a circostanze occasionali (polmonite, modificazione del pH dei tessuti, etc.) o intenzionali, come nei procedimenti terapeutici di svelenamento (trattamento con ioduri, etc.). Gravi lesioni di organi, in tutto riportabili a stati ignorati di i., si sono riscontrate, insieme alla presenza ignorata di torio allo stato colloidale, in soggetti che avevano ricevuto, anche 15 anni prima, una sola iniezione di torio colloidale a scopo diagnostico.

Talvolta l'introduzione di sostanze tossiche incontra una tolleranza, o congenita o acquisita, in certi individui, talaltra una sintomatologia tossica esplode anche per dosi insignificanti o, comunque, inadeguate (idiosincrasia).

Le i. possono avere un quadro classico, come si trova indicato nei trattati, ma più spesso se ne distaccano sensibilmente aderendo, non ad uno schema formale, ma alle circostanze particolari che le condizionano. Nei fanciulli, nei giovani, negli adulti, nei vecchi, nei maschi, nelle femmine, le i. possono avere decorso diverso. Non si insisterà mai abbastanza sul carattere individuale che, entro certi limiti, può assumere una i.

Pertanto una somma cautela è indispensabile nell'applicare i concetti generali a casi particolari e soprattutto nel cercare la stretta aderenza di un quadro tossico reale alla descrizione trattatistica, la quale è, generalmente, sommaria, convenzionale e, non di rado, divenuta classica solo per essere stata travasata per inerzia di libro in libro.

La diagnosi di i., sia esogena che endogena, non è sempre agevole. Molte volte il quadro può confondersi con quello di altri quadri patologici sicché, molte volte, vere i. sono decorse incomprese fino all'*exitus*, così come frequentemente stati morbosi naturali sono stati attribuiti erroneamente a cause tossiche.

Una raffinata semeiotica può fornire preziosi ragguagli. Alcune volte la diagnosi è facile se l'osservazione e l'anamnesi sono adeguate e se la sintomatologia è tipica. La diagnosi può essere largamente agevolata dal sussidio di controlli chimici, fisici, biologici.

Il ritrovamento di sostanze tossiche nelle urine, nelle feci, in altre secrezioni ed escrezioni, nel vomito, può dare indizi preziosi e qualche volta (se la dose della sostanza tossica rinvenuta in questi materiali e la sintomatologia non contrastano) vera e propria certezza. Il semplice rinvenimento di sostanze tossiche senza l'appoggio quantitativo e senza il conforto della sintomatologia non è mai decisivo.

Se l'i. ha avuto esito letale, il reperto anatomopatologico diventa particolarmente importante, senza tuttavia raggiungere da solo valore assoluto. Solo la concordanza dei reperti clinico, chimico e anatomopatologico fornisce documentazione convincente. Ma, nei casi legali, anche su questa concordanza, la prudenza del giudizio non è mai eccessiva.

Le i. possono essere superate con guarigione completa e definitiva, ma si possono anche avere impronte chimiche, cliniche e anatomopatologiche prolungate e anche definitive (combinazione dell'arsenico, del mercurio, piombo, deposizione di solfuro d'argento nei tessuti, colorazione bruna nell'argirismo, paralisi da piombo, da mercurio, da alcol, atrofia epatica in molte i., necrosi ossee in i. da fosforo, discinesie da farmaci antipsicotici, etc.).

V. anche: AVVELENAMENTI (II, 1743); IATROPATOLOGIA; TOSSICOLOGIA.

PIETRO DI MATTEI*

INTRADERMOREAZIONI: V. CUTIREAZIONI (IV, 1972).

INTRINSECO FATTORE: V. FATTORE INTRINSECO (VI, 908); ANEMIE (I, 1905).

INTROSPEZIONE

F. *introspection*. - I. *introspection*. - T. *Introspektion*. - S. *introspección*.

SOMMARIO

Definizione (col. 2405). - **Oggetto e forme dell'introspezione** (col. 2405). - **Sviluppo storico del problema** (col. 2406). - **Validità dell'introspezione nel dinamismo della personalità** (col. 2407). - **La personalità come avvenimento psicologico indagabile con l'introspezione** (col. 2408).

Definizione

È, in senso lato, lo sguardo che l'uomo porta all'interno della propria coscienza, o l'indagine della coscienza altrui per afferrare la natura e il decorso dei fatti psichici. In senso più preciso, l'introspezione è il metodo psicologico di osservazione (*Beobachtung* degli AA. tedeschi) della vita psichica per ottenere un'interpretazione complessiva del suo dinamismo e, con ciò, della natura stessa dell'uomo.

Oggetto e forme dell'introspezione

L'oggetto dell'introspezione è il *fenomeno psichico* (Brentano) come tale: mentre la conoscenza diretta, sensitiva e intellettuale, si porta agli oggetti, rispettivamente, dei dati concreti sensibili e delle essenze o contenuti formali astratti (*Wesensschau* della scuola fenomenologica), l'i. è la conoscenza indiretta che il soggetto ottiene riflettendo sull'atto e sul processo che l'atto stesso comporta. Si potrebbe perciò dire che l'i. ha per oggetto la *sfera funzionale* della coscienza o anche la *soggettività* della coscienza in quanto questa, dal suo movimento naturale di portarsi all'oggetto (*intenzionalità* di Brentano, Husserl), ritorna su di sé per afferrare il proprio attuarsi e in esso cogliere il proprio essere. L'i. si distingue pertanto dalla consapevolezza immediata di sé, o coscienza concomitante, che, di necessità, accompagna ogni atto psichico cosciente (detto tale, precisamente, per l'avvertenza che l'io ha di essere in atto di sentire, volere, pensare, etc.), contrapponendosi ad un oggetto. Nell'i., l'io diventa a un tempo soggetto e oggetto in quanto procede all'osservazione di sé stesso (*Selbstbeobachtung*): è quindi un processo di riflessione che suppone un certo grado di maturità psichica ed è in questo senso che l'i. è stata assunta come il metodo principale della psicologia.

L'i., come metodo psicologico di analisi della soggettività, può essere riconosciuta, a suo modo, anche come metodo obiettivo; altrimenti la psicologia che voglia difendere la propria autonomia dalle scienze biologiche da una parte, e dalla filosofia dall'altra, non potrebbe essere scienza.

Il carattere scientifico dell'i. è garantito dal *metodo* che in essa si osserva al fine di poter risalire alla ricostruzione del processo psichico nel suo complesso e alla formulazione delle sue leggi. Si distinguono al riguardo un'*autointrospezione* e un'*eterointrospezione*: nel primo caso « il soggetto descrive spontaneamente, ma seguendo un compito, le proprie situazioni di coscienza »; nel secondo caso (che Külpe e Marbe chiamano *i. provocata*) « il soggetto descrive, ma sollecitato e diretto nel suo compito », o per mezzo dell'interrogazione semplice,

o mediante la compilazione di precisi questionari (S. De Sanctis). È quindi l'imposizione del *compito* (*Aufgabe*) che precisa e dirige il movimento della coscienza nel suo ritorno a sé stessa, ritorno che costituisce il terzo e più alto movimento del suo agire, dopo i concomitanti della percezione del mondo esterno, dell'apprensione dei contenuti intellettivi immediati e della funzione del proprio io.

Sviluppo storico del problema

Il metodo dell'i. fu aspramente combattuto da Hume, in quanto esso presuppone il dogma della stabilità e permanenza della « sostanza » e la conseguente concezione dell'anima come sostanza indipendente (Leibniz); in realtà, secondo Hume, tutte le nostre percezioni sono entità ed « esistenze » distinte e anche l'io si riduce alla somma delle sue percezioni, cosicché, in concreto, esso si identifica con lo scorrere delle percezioni.

Hume può essere detto il fondatore della fenomenologia moderna; se non che a causa dell'identificazione di percezione ed esistenza, o realtà, egli si trovò arenato all'impressione puntuale di realtà o « sentimento » (*feeling*) che è indicato come qualcosa di sentito più che di concepito. A questo modo è tolta ogni possibilità di ritorno su di sé, che è ciò che precisamente comporta l'i. Anche Kant si è dichiarato contrario all'uso del metodo introspettivo, che egli chiama una « degenerazione dell'ordine naturale nella facoltà del conoscere ed è, o una malattia psichica, una capricciosità (*Grillenfangerei*), o porta alla medesima e al manicomio... Chi ha molte cose da raccontare sulle *esperienze interne* (sulla grazia, sugli scrupoli...) finisce sempre, coi suoi viaggi di scoperta di sé stesso, per approdare ad Anticira. Infatti le condizioni delle esperienze interne sono assai diverse da quelle delle esperienze esterne di oggetti nello spazio nel quale gli oggetti appaiono l'uno accanto all'altro (*nebeneinander*) e mantenuti in quiete (*als bleibend*). Il senso interno vede i rapporti delle sue determinazioni unicamente nel tempo, e quindi nel continuo scorrere, dove non è possibile alcuna stabilità di osservazione: stabilità di osservazione che, tuttavia, è necessaria per l'esperienza ».

Avversario non meno deciso dell'i. fu Comte che la giudicò un'assurdità evidente in quanto « ogni osservazione suppone un oggetto (da osservare) distinto dal soggetto (che osserva) e quindi costituisce un fatto distinto dall'osservazione di cui è l'oggetto », ma queste condizioni non sono soddisfatte dall'i. Di conseguenza « cette prétendue contemplation de l'esprit par lui-même est une pure illusion » e, quanto agli stati d'animo o passioni, « le meilleur mode de les connaître sera de les observer au dehors » (A. Comte). Ma tutte e tre queste obiezioni contro l'i. non colgono il segno perché dominate da preoccupazioni teoretiche estranee: la critica di Hume, dalla polemica contro la metafisica razionalistica; quella di Kant, dall'attacco contro la teologia soggettivistica luterana; infine, il rifiuto di Comte dalla pretesa della scuola eclettica (Cousin, Garnier) di raggiungere direttamente l'essenza dell'anima e delle sue facoltà per poter quindi provare l'indipendenza dell'anima e la sua eterogeneità dal corpo, la spiritualità e l'immortalità. L'i. era pertanto criticata come metodo filosofico d'interpretazione del reale e non poteva ancora essere considerata come metodo di analisi dei *fatti psichici* (*Erlebnisse*).

La critica all'i. riprese agli inizi della psicologia sperimentale da parte della cosiddetta *psicologia oggettiva* (Bechterev) che ebbe le sue forme più decisive nel behaviorismo di Watson e nella *Gestaltpsychologie* di Wertheimer e discepoli. Secondo il primo l'i. non fa, in realtà, che analizzare i « propri stati passati » ed è quindi incapace di cogliere la « sintesi in atto » dei fenomeni psichici in forma scientifica e d'informare quindi l'uomo sulla natura del suo effettivo comportamento; l'unica psicologia, quindi, se non si vuole ritornare alla concezione sostanzialista dell'anima, della coscienza, delle facoltà, etc., è l'analisi del comportamento animale e umano dal punto di vista biofisico rigoroso. I gestaltisti, invece, hanno scelto una via di mezzo: la psicologia oggettiva ha ragione di rigettare l'i., ma erra nel ridurre i *fenomeni psichici* a processi

biofisiologici; tuttavia il mondo dell'esperienza costituisce una sfera «*in sé*» che è quella dell'oggettività, che può e deve essere considerata in sé e per sé nel suo presentarsi puro e nella sua rispettiva forma e struttura (*Struktur, Form, Gestalt*): la sedia che vedo è lì, fuori di me, fissa e rigida, di colore scuro; ... e ciò non dipende dal suo *percepti*, dal preteso «apparire soggettivo» (cfr. Köhler). Tuttavia, anche fra i gestaltisti, sembrò prevalere la «spiegazione oggettiva», in quanto le strutture percettive del mondo degli oggetti venivano ricondotte alle strutture fisiologiche soggiacenti del sistema nervoso e s'indicava espressamente l'analogia delle strutture elettrostatiche nella distribuzione uniforme delle «correnti trasversali» (*Querfunktionen*) di raccordo di un sistema energetico chiuso che costituisce il cosiddetto principio delle «forme fisiche» (Köhler) secondo l'aforisma goethiano «l'interno è anche l'esterno».

A queste posizioni «*in obiezioni*» la replica più consistente viene dallo sviluppo della psicologia fenomenologica normale e patologica, del quale hanno avuto un notevole merito gli stessi fautori della *Gestaltpsychologie*. Il metodo dell'*i.* è, per definizione, il metodo della psicologia, col quale essa s'inizia e procede attestando, anzitutto, l'esistenza degli stati e atti psichici e il loro articolarsi nella coscienza: questa convinzione è «il postulato più fondamentale della psicologia» (James). L'obiezione, tuttavia, ha un lato che va tenuto in conto, una volta che si prescinda dai presupposti filosofici che possono averla provocata, cioè il pericolo di cadere nell'arbitrio «di scambiare l'apparire soggettivo e saltuario dei fenomeni psichici con l'essere profondo che li sottende. L'obiezione non deve, però, far abbandonare la possibilità di cogliere il fenomeno psichico come tale, nell'autentica realtà del suo svolgersi, cosicché l'*i.* deve «essere ricondotta ad una retrospezione» e il fatto psichico su cui si dirige al frutto di una «costruzione» ove hanno la funzione principale i fattori mnemonici, associativi, etc. (cfr. Guillaume). Bisogna, invece, riconoscere che la coscienza riflessa, che è l'*i.*, provocata, propria dell'analisi psicologica, di sua natura si può congiungere e saldare con la coscienza attuale che accompagna l'esercizio di qualsiasi attività psichica e penetrarne il comportamento: i fattori mnemonici, percettivi, ideologici «*in affettivi*» concorrono a integrare il «tutto» (*Ganze*) secondo il quale l'oggetto (di esperienza esterna o interna) può apparire, ma non qualifica il processo stesso, così da trasferire in possibilità la realtà stessa e di ridurre al passato ciò che effettivamente il soggetto dell'*i.* descrive come attualmente in corso nella sua coscienza. In altre parole: qualora non si voglia ritornare all'atomismo psichico della teoria dell'associazione, i fattori riproduttivi hanno significato e valore materiale e non funzionale e costitutivo.

CORNELIO FABRO

Validità dell'introspezione nel dinamismo della personalità

Per *i.* si è considerato in passato quell'atto psichico a carattere soggettivo che esclude ogni fenomeno fisico esteriore conosciuto dai sensi e che si conclude in un fatto di coscienza immediatamente accessibile solo al soggetto. Stando a tale definizione l'*i.* è il ritorno ai fatti di coscienza originari, alle impressioni vissute con immediatezza, ai fenomeni (*Erlebnisse*), così come vengono interiormente avvertiti. A questa impostazione si oppose, come abbiamo già visto nel capitolo precedente, A. Comte rilevando che ogni osservazione per potersi attuare presuppone un oggetto distinto dal soggetto che osserva, condizione questa impossibile a verificarsi se si pretende di far coincidere nell'*i.* il soggetto con l'oggetto, se l'atto di osservare costituisce tutt'uno con la realizzazione stessa della conoscenza. È necessario perciò ammettere che la presa di coscienza deve avere un oggetto di osservazione ben distinto che si concretizza interiormente in contenuto psichico, altrimenti il dato di coscienza verrebbe ad essere, nell'*i.*, una sterile identificazione con il fenomeno osservato e non segnerebbe alcun progresso nella conoscenza psicologica. A conclusioni opposte

sono giunti prima O. Külpe e successivamente Marbe, Mayer e Orth, i quali hanno sostenuto l'impossibilità di uno studio dei processi psichici con i metodi psicofisici. Questi studiosi hanno ritenuto che nell'*i.* esistono numerosi eventi psichici non riducibili alle semplici funzioni operate dalle categorie di immagini e di associazioni, ma considerabili come «posizioni di coscienza» o «atteggiamenti sollecitanti» che escludono ogni derivazione sensoriale e contenutistica. Altri studiosi, come N. Ach e A. Michotte, precisarono invece che solo i contenuti della coscienza sono sperimentabili con l'*i.*, mentre le sue funzioni, siano esse emotive, associative oppure sensoriali, configurandosi come retrospezioni, sfuggono all'analisi: infatti non è possibile provare simultaneamente l'emozione della paura e analizzarne il significato. La coscienza di un qualsiasi fatto non consiste nel riviverlo una seconda volta, ma nel superarlo situandolo in un contesto che è in fondo un secondo stato di coscienza a carattere significativo e diverso dal primo. L'*i.* è la coscienza di una coscienza primitiva, è un guardar dentro ai movimenti affettivi (P. Guillaume), è uno scrutare nell'ordine dei vissuti più che dei pensati.

Il dualismo che si rivela nell'opposizione fra queste tendenze ha indotto padre Gemelli a chiedersi se per caso la ricerca non si debba comunque dimenare attraverso due distinte psicologie, quella interiore e l'altra esteriore. In realtà, secondo questa tesi, il dualismo è insopprimibile in psicologia, stante il fatto che i contenuti servono proprio a poter studiare le funzioni psichiche che si inarcano fra vita affettiva ed elaborazioni cognitive. Padre Gemelli ha asserito che la psicologia, come scienza, deve limitarsi a rilevare l'esistenza di questo dualismo ma non può spiegarne il significato poiché non ha modo di penetrare nel mistero di ciò che essa stessa studia.

A queste obiezioni altre se ne sono aggiunte a diminuire il valore dell'*i.* come mezzo speculativo per la ricerca. Così la constatazione che nell'*i.* necessariamente vi è una retrospezione, che limita il suo campo d'azione, insieme ad un'esclusione dei sensi, che rende impossibile il verificarsi di un'osservazione diretta, completa, riproducibile e corretta del fenomeno psichico. Inoltre affinché l'*i.* possa conservare il suo significato funzionale non deve trasformarsi in un fenomeno di autocoscienza o di autointrospezione, ma escludendo dalla coscienza «la presa di coscienza» (Musatti), deve nel contempo essere il proposito di un'eterointrospezione in dipendenza di una sollecitazione concentrativa. Tali aspetti funzionali dell'*i.* sono ulteriormente limitati dalla ristrettezza del campo fenomenico accessibile, dall'incapacità di molti soggetti ad osservarsi, a riprodurre, analizzare e ricercare le condizioni delle proprie impressioni vissute. Tenendo conto di come si accrescono queste difficoltà nelle condizioni mentali del bambino, del primitivo, dell'anormale, etc., o inversamente di come possono esaltarsi i poteri dell'*i.* nei più evoluti, l'*i.* non può fornire una base obiettiva sufficiente per una psicologia generale.

La personalità come avvenimento psicologico indagabile con l'introspezione

Queste difficoltà insite nella ricerca introspettiva sono state variamente superate dalla psicologia. I progressi nell'analisi dei processi sensoriali e percettivi hanno permesso di rigettare l'accusa di soggettivismo arbitrario fatta all'*i.* dal momento che gli affetti e le percezioni non mutano se il soggetto li osserva in sé stesso (Brentano, Husserl, Binswanger e Jaspers). Al di fuori del

flusso dell'esperienza sensoriale si può isolare e valutare un'esperienza essenziale diretta, immediata e, immanente, dell'«essere nel mondo», l'esistenza (*Dasein*), che è un'apprensione di un tutto percettivo che comprende, supera e si sintetizza con l'oggetto nell'atto stesso di rivolgersi ad esso. Si ha così un'interpretazione unitaria della coscienza umana, come struttura-contesto, che comprende soggetto ed oggetto nell'avvenimento psicologico della comunanza (*Mitsein*) che si attua fra queste entità. L'essenza di questa unità costituisce lo scopo principale dell'i. ■ si rappresenta genuinamente in una memoria primaria, senza uno specifico concorso dell'attenzione (Katz).

Il problema psicologico può essere pertanto conosciuto o ignorato dal soggetto e lo sperimentatore lo può sottomettere ai più vari test discriminativi (Binet). Alla classica suddivisione della ricerca psicologica in metodi subiettivi e obiettivi, che ascriveva solo ai primi gli approcci introspettivi, qualificando come obiettiva ogni indagine che si dirige in qualche modo allo studio del comportamento, oggi si contrappone la concreta sperimentazione che dimostra come i cosiddetti metodi soggettivi possano essere suscettibili di un grado molto elevato di obiettività, ■ viceversa. Infatti il metodo sperimentale si fonda essenzialmente sull'osservazione obiettiva del fenomeno, ciò che costituisce la «variabile dipendente», mentre il fenomeno può essere influenzato dall'intervento di un fattore regolabile dallo sperimentatore, la cosiddetta «variabile indipendente». Le condizioni dipendenti o indipendenti non sono statiche ma si possono altrimenti variare. Possono essere selezionati i soggetti secondo determinati intendimenti, possono essere variati gli stimoli nella loro posizione spaziale, nell'intensità, nella velocità, nel tempo, nei modi. Dai risultati oggettivi lo sperimentatore trarrà le sue conclusioni psicologiche, ma può anche chiedere al soggetto informazioni complementari su ciò che ha provato come interesse, affetti, idee, opinioni sull'esperimento.

Per i bambini sono stati elaborati metodi composti, soggettivi e oggettivi, al fine di poter ricavarne indicazioni indirette che altrimenti, data la tenera età, non si potrebbe pretendere di ottenere da un'autointrospezione. Su queste premesse sono fondati i metodi introspettivi impiegati da D. Katz e da J. Piaget e le tecniche psicoanalitiche di M. Klein. Si forniscono al bambino delle situazioni semplici e concrete e l'esperimento assume la seducente forma di un gioco. Con l'aiuto di apposite suggestioni le domande possono fornire al bambino degli orientamenti fra i quali egli deve scegliere e riflettere fino alla risoluzione del compito. In tal modo l'analisi indaga non su alcuni aspetti astratti ■ fenomenici ma, piuttosto, su aspetti immanenti e concreti della coscienza.

Nella pratica medica oggi viene impiegato prevalentemente il metodo clinico e psicodinamico così come è stato preconizzato da Freud. L'idiota, il malato, il demente, il nevrotico e lo psicotico sono studiati con approcci soggettivi e obiettivi variamente combinati a seconda del caso. Il comportamento verbale e quello espressivo possono dare indicazioni preziose purché si sappiano interpretare. Se i messaggi vengono decifrati con particolari sistemi di trasposizione, i significati latenti in essi riposti risulteranno molto diversi da quelli apparentemente espressi dal malato. La psicoanalisi usa così l'i. con modalità particolari, procedendo mediante una libera associazione di idee. Secondo Freud il sintomo che simbolicamente si affaccia alla coscienza è la conseguenza della repressione di un affetto e del blocco della sua via

esecutiva. La guarigione interviene se, mediante la libera associazione delle idee, si riesce a far evocare al paziente le condizioni storiche in cui l'affetto è stato represso. Per altri studiosi invece non sembra si possa ottenere un risultato terapeutico con la semplice immissione nella coscienza dell'informazione relativa all'evento rimosso (Desoille). Perché ciò succeda bisogna che si prospetti all'emozione un impiego secondario capace di modificare l'atteggiamento del paziente verso il mondo. Questo atteggiamento emozionale è qualcosa che si annida primariamente nelle profondità più riposte della psiche, qualcosa che vive secondo sue leggi specifiche, originali, diverse da quelle della logica cosciente (Guiraud, Hypolite, Lacan, Merleau-Ponty, Minkowskij).

Fra le testimonianze indirette dell'attività del pensiero diventano preziosissime quelle raccolte con il metodo dei test proiettivi con i quali l'i. si percettivizza con semplici stimoli funzionali senza disporre di sollecitazioni contenutistiche definite. La riduzione della vigilanza dell'io sulle emozioni favorisce la loro globalizzazione con le esperienze e il prodursi in contenuti attuali. Così accade per le tavole di Rorschach, per il T.A.T. di Murray, per i test di Bender, Goodenough, Szondi, Rosenzweig. Altrettanto utili possono considerarsi i questionari collettivi di Messer, Watt, Bühler, con i quali il ricercatore, facendo pervenire i test ai soggetti in maniera sistematica e indiretta, non li può influenzare. Il risultato perde in profondità ma, moltiplicando le informazioni, guadagna in estensione. Infatti gli stimoli forniti da queste tecniche sollecitano prevalentemente gli aspetti sociali delle attività psichiche, quali le istituzioni, le religioni, la morale, il diritto, l'arte, la scienza. Secondo Durkheim queste rappresentazioni collettive sono estranee alla coscienza individuale. D'altra parte, se si indaga sull'opera umana nel senso più lato, ci si accorge che le rappresentazioni collettive sono il riflesso di un adattamento alle situazioni, alle esigenze e ai bisogni concreti dell'uomo (E. H. Erikson), e parimenti che le impressioni, le credenze, le ideologie, le religioni, i partiti portano l'impronta del pensiero umano più soggettivo (Ribot, Wundt, Della Croix, Bühler). L'allargamento del metodo introspettivo trova quindi la sua piena giustificazione poiché riesce ad esprimere le differenze individuali di sensibilità in termini concordanti e collettivi. L'i. in termini di transazione di gruppo è stata sviluppata particolarmente da M. Klein e dalla sua scuola. Secondo L. Ancona l'ampia comunicazione empatica che si stabilisce fra i soggetti di un gruppo annulla i modi intimi e privati che ognuno ha di percepire sé medesimo e l'altro ■ fa dell'uno il riflesso dell'altro in una specie di interscambio sinciziale uniformemente partecipato. L'i. del singolo soggetto o di gruppo, se condotta in particolari condizioni di rilasciamento o di *trance* ipnotica, può potenziare gli strumenti della psicoanalisi perché permette di sorprendere la dinamica e l'evoluzione degli stati emozionali (Piscicelli). Con diversa tecnica, ma con simili intendimenti, si svolgono il *rêve éveillé dirigé* di Desoille (libere associazioni di idee raccolte nel dormiveglia con opportune domande dall'esaminatore), ■ il metodo del *Ganzfeld* acustico e visivo (Bertini), le analisi in deprivazione sensoriale (Bexton-Hebb), le analisi con risveglio parziale in fase REM (Thomas), le analisi delle dominanti nella formazione dei sogni prestimolati con speciali contenuti simbolici durante la veglia (Volpert). Si possono così stabilire delle precise corrispondenze introspettive che permettono di conoscere le condizioni apprensive con cui si regolano le emozioni del soggetto.

INTROSPEZIONE

Bibliografia

- Ancona L., *Dinamica della percezione*, 1970, Mondadori, Milano.
Bertini M., *Processi di trasformazione simbolica nel periodo del dormiveglia e nel sogno*, 1968, Ikom.
Binet A., *L'étude expérimentale de l'intelligence*, 1903, Schecher, Paris.
Binswanger L., *Melanconia e mania*, 1971, Boringhieri, Torino.
Brentano F., *Psychologie vom empirischen Standpunkte*, 1870, Funker-Humboldt, Leipzig.
Desoille R., *Théorie et pratique du rêve éveillé dirigé*, 1961, Genève.
Erikson E. H., *Introspezione e responsabilità*, 1968, Armando, Roma.
Freud S., *Introduzione alla psicoanalisi*, 1961, Astrolabio, Roma.
Gemelli A., *La psicologia della percezione*, 1936, Vita e Pensiero, Milano.
Guillaume P., *Introduzione alla psicologia*, 1969, Giunti-Barbèra, Firenze.
Jaspers K., *Ragione ed esistenza*, 1971, Marietti, Torino.
Katz D., *Trattato di psicologia*, 1961, Boringhieri, Torino.
Klein M., *La psicoanalisi dei bambini*, 1969, Martinelli, Firenze.
Merleau-Ponty, *Fenomenologia della percezione*, 1965, Saggiatore, Milano.
Michotte A., *La perception de la causalité*, 1946, Louvain, Paris.
Musatti C. L., *Condizioni dell'esperienza e fondazione della psicologia*, 1965, Universitaria, Firenze.
Piaget J., *La représentation du monde chez l'enfant*, 1926, Alcan, Paris.
Piscicelli U., *Ontoanalisi e psicoterapia con il training autogeno*, 1971, Rassegna di ipnosi e medicina psicosomatica, Minerva Medica, Torino.
Thomas J., *Bull. Soc. Rech. Psychothér. Lang. Fr.*, 1966, 2.
Volpert I. E., *I sogni durante il sonno normale e l'ipnosi*, 1966, Leningrad.

UMBERTO PISCICELLI

INTUBAZIONE

E. intubation. - I. intubation; tubage. - T. Intubation; Tubage. - S. intubación.

SOMMARIO

Definizione e generalità (col. 2411). - **Cenni storici** (col. 2411). - **Indicazioni** (col. 2412). - **Strumentario** (col. 2414). - **Tecnica** (col. 2416). - **Complicazioni e incidenti** (col. 2424). - **L'intubazione tracheale nelle stenosi laringee acute** (col. 2427).

Definizione e generalità

Quando si parla di intubazione senza altre specificazioni s'intende designare l'i. tracheale, cioè l'introduzione in trachea di un tubo di forma, dimensioni e consistenza appropriate, allo scopo precipuo di garantire una efficace ventilazione polmonare, sia che il paziente respiri spontaneamente, sia che debba essere assistito con mezzi adatti. Il tubo può essere introdotto in trachea attraverso la bocca (i. per via orale o i. orotracheale) o il naso (i. per via nasale o nasotracheale) sotto il controllo diretto della vista (i. in visione diretta) o no (i. alla cieca); gli altri metodi d'i. (i. tattile, i. in visione indiretta, etc.) sono d'impiego eccezionale.

I. è chiamata anche l'introduzione di un tubo in altri organi cavi, in questo caso però specificando di che i. si tratta (i. bronchiale, chirurgica; i. intestinale; i. tracheotomica).

L'i. trova impiego essenzialmente in anestesia e rianimazione per i grandi vantaggi che offre quando bisogna somministrare miscele dosate di gas e vapori o assistere una respirazione insufficiente.

Cenni storici

Il primo impiego documentato dell'i. risale ai secc. XVI e XVII (Vesalio, 1543; Hooke, 1667), nella chirurgia sperimentale del torace aperto; al sec. XVIII risale la prima descrizione dell'i.

per le vie orale e nasale (Kite, 1788). Nel sec. XIX l'i. è oggetto di un interesse crescente; lo Snow (1858) ricorre all'i. tracheotomica per praticare nell'animale da esperimento l'anestesia inalatoria, imitato un decennio dopo dal Trendelenburg (1871) nell'uomo, per proteggere l'albero bronchiale dall'inalazione di materiale estraneo durante gli interventi sul naso e sulla bocca; negli anni seguenti vengono studiate soprattutto le tecniche di i. per le vie naturali, e le loro indicazioni (Macewen, O'Dwyer, Maydl, van Slokum); in particolare, il Kurstein ci ha lasciato la prima descrizione di un laringoscopio, e l'Eisenmenger (1895) ha proposto l'impiego del manicotto gonfiabile peritubulare.

Agli inizi del sec. XX l'i. raggiunge ad opera del Kuhn (1907) la sua prima valida sistematizzazione, che però non ha la diffusione che merita, forse per l'inadeguatezza del materiale disponibile; nel 1912 il Jackson propone il laringoscopio, da cui derivano quelli attuali.

Benché già nel 1916 il Giertz praticasse in chirurgia toracica la ventilazione artificiale a pressione positiva intermittente, la messa a punto dell'i. tracheale nei termini in cui è ora conosciuta non avviene che nel decennio 1924-1934, con il confluire delle esperienze dei Magill, Gillespie, Rowbotham, Guedel, Waters e Treweek; nel periodo fra le due guerre appaiono anche i primi tentativi di i. bronchiale, con tubi semplici in anestesia (Magill, 1936) e a doppio lume (Frenckner, 1934; Zavod, 1940) per praticare la broncospirometria (v.) separata.

La grande epidemia di poliomielite di Copenhagen (1952) ha infine messo in evidenza la possibilità di un utile impiego dell'i. anche in casi non chirurgici, fornendo un punto di partenza delle attuali tecniche di rianimazione respiratoria.

Indicazioni

Il tubo posto in trachea esclude le vie aeree situate a monte (fig. 1) sostituendosi ad esse, con conseguente diminuzione dello spazio morto anatomico e costituzione di una via diretta fra trachea e ambiente esterno, geometricamente ben determinata e non ostruibile; e rende così possibile una separazione totale delle vie respiratorie da quelle digestive e un collegamento « a tenuta » con gli apparecchi d'anestesia e rianimazione.

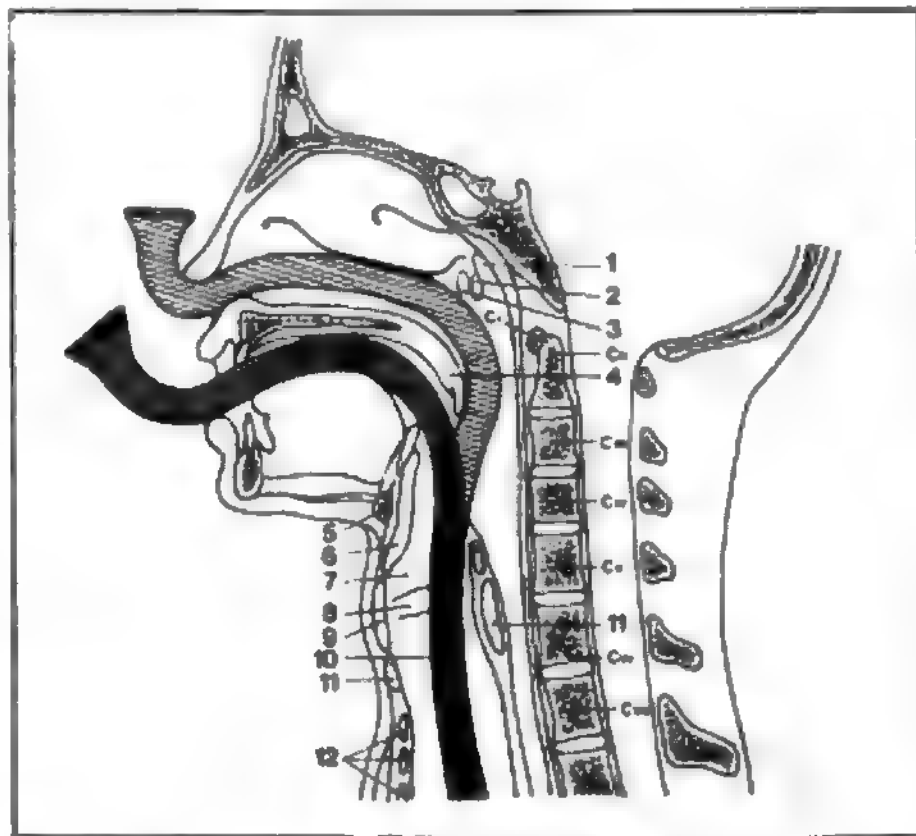


Fig. 1. Figura schematica che mostra i rapporti tra vie aeree superiori e tubo tracheale (i. per via nasale e per via orale). 1) Fossa di Rosenmüller; 2) cercine posteriore della tromba d'Eustachio; 3) orificio faringeo della tromba; 4) ugola; 5) corpo dell'osso ioide; 6) epiglottide; 7) plica ventricolare (corda vocale falsa o superiore); 8) orificio del ventricolo di Morgagni; 9) scudetto tiroideo; 10) tubo all'altezza della corda vocale vera o inferiore; 11) cricoide; 12) anelli tracheali.

TAB. I. INDICAZIONI DELL'INTUBAZIONE TRACHEALE

A) Casi in cui è necessaria:

- interventi a pleura aperta ¹⁾;
- anestesia generale con rischio d'inalazione di materiale estraneo ²⁾;
- anestesia generale in circuito chiuso rigoroso, perché con miscele anestetiche esplosive ³⁾;
- anestesia generale su faccia, collo e cranio; bocca, naso, faringe ⁴⁾;
- endoscopie (esofagoscopia, etc.) e broncografia in anestesia generale; broncospirometria, etc. ⁵⁾;
- respirazione artificiale a pressione positiva intermittente prolungata;
- stenosi laringee acute (infettive o allergiche) e tracheali ⁶⁾;
- sezione traumatica della trachea (alcuni casi) ⁴⁾;
- secrezioni abbondanti bronchiali con tosse inefficace ⁴⁾.

B) Casi in cui è vantaggiosa:

- anestesia generale, con o senza miorellassanti, che superi una certa durata;
- anestesia generale, per interventi sullo spazio sopranasale, anche brevi;
- anestesia generale in pazienti cui è difficile applicare bene la maschera (micrognatia, macroglossia, dentatura lacunosa; cicatrici del viso, barba lunga; medicazioni sul viso, etc.);
- anestesia generale in pazienti da porre in posizioni diverse da quella supina.

¹⁾ Qui l'i. permette di ovviare alla respirazione paradossa e di opporsi allo sbandieramento del mediastino. ²⁾ Evita perdite di gas dal circuito o infiltrazioni di materiale di qualsiasi natura nel circuito respiratorio. ³⁾ Consente, senza ostacolarle, le manovre chirurgiche e diagnostiche in anestesia generale. ⁴⁾ Ristabilisce la pervietà laringea o tracheobronchiale. ⁵⁾ Ne consente l'asportazione meccanica e facilita l'introduzione di medicamenti.

In via generale l'i. è perciò vantaggiosa 1) quando è utile o necessario mantenere libere e disostruite le vie aeree o somministrare medicamenti direttamente in esse; 2) quando v'è rischio di inalazione di materiale estraneo; 3) quando è utile o necessario mantenere determinati regimi pressori nell'albero bronchiale; 4) quando è necessario evitare perdite di gas nell'ambiente.

Le situazioni cliniche in cui tutto ciò si concreta in pratica sono riassunte in tab. I.

D'altra parte, l'esclusione delle prime vie aeree impedisce l'umidificazione e il riscaldamento dell'aria inspirata, con conseguente irritazione e ipersecrezione bronchiale, e elimina, insieme alla possibilità di filtrare l'aria inspirata, la capacità di fermare (chiusura della rima glottica) ed espellere (tosse efficace) sostanze estranee sospese in essa, con conseguente vulnerabilità delle vie aeree inferiori.

Quando l'i. è praticata su indicazione anestesiológica, e pertanto in pazienti cui si è provveduto a ridurre le secrezioni e che respirano in un circuito che assicura un recupero parziale del calore e dell'umidità dell'aria espirata (V. ANESTESIA CHIRURGICA), l'esclusione del sistema naturale di « condizionamento » si è dimostrata priva di inconvenienti; non così negli altri casi, che perciò richiedono l'impiego di riscaldatori e umidificatori dell'aria inspirata. In tutti i casi è necessaria la massima sorveglianza per evitare l'inalazione di aria contaminata da sostanze estranee o agenti patogeni (pulizia e sterilizzazione periodica degli apparecchi, dei tubi e dei filtri). In anestesia

generale un contaminante temibile è la polvere liberata dalla calce sodata.

Inoltre, l'introduzione del tubo è in genere mal tollerata e il tubo stesso stimola zone riflessogene importanti; anche quando non è necessaria la via tracheotomica, che è una via chirurgica (V. TRACHEOTOMIA), esige perciò il ricorso all'anestesia generale (V. ANESTESIA CHIRURGICA) o ad un'anestesia locale di buona qualità, a meno che le condizioni del malato non obblighino altrimenti.

Anche qui, questo non è un inconveniente se l'i. è praticata a fini anestesiológicos, ma può esserlo nelle indicazioni diagnostiche o terapeutiche.

Strumentario

Strumenti che permettono o facilitano l'introduzione del tubo (figg. 1, 2, 4) sono: 1) il *laringoscopio*, 2) lo *stiletto* o *mandrino* e 3) la *pinza di Magill*.

1) Il *laringoscopio* è lo strumento che permette l'accesso diretto alla glottide della vista e degli strumenti. Si compone di una spatola o lama munita di lampadina elettrica, e di un'impugnatura (in cui di solito sono alloggiate le pile elettriche), collegate, a strumento pronto per l'uso, ad angolo retto. Le lame sono di diverso disegno e di diverse dimensioni per adeguarsi alle varie situazioni anatomiche, ma il principio d'utilizzazione è lo stesso: annullare l'angolo retto che è normalmente presente fra l'asse faringolaringeo e quello del cavo orale, spostando in avanti o di lato le parti molli del pavimento della bocca, in modo da permettere un'adeguata visibilità del campo e il libero accesso degli strumenti.

2) Lo *stiletto* (o *mandrino*) è un bastoncino di metallo o altro materiale semiflessibile, provvisto ad un'estremità d'un dente d'arresto, che viene inserito nel tubo endotracheale per conferirgli una curvatura e una rigidità che ne facilitino il passaggio attraverso la glottide. Viene sfilato una volta ottenuto lo scopo (fig. 2).

Il *broncoscopio a fibre ottiche*, munito di illuminazione propria, è uno strumento che può venir inserito nel tubo al posto del mandrino, e che permette l'i. tracheale in visione diretta, senza ricorrere ad altri strumenti, e quindi anche in pazienti con apertura limitata della bocca.

3) La *pinza di Magill* è una pinza a doppia curvatura che permette di operare senza che il campo visivo venga ridotto dalla mano che l'impugna. Viene utilizzata per guidare l'estremità del tubo verso la glottide nelle i. dif-

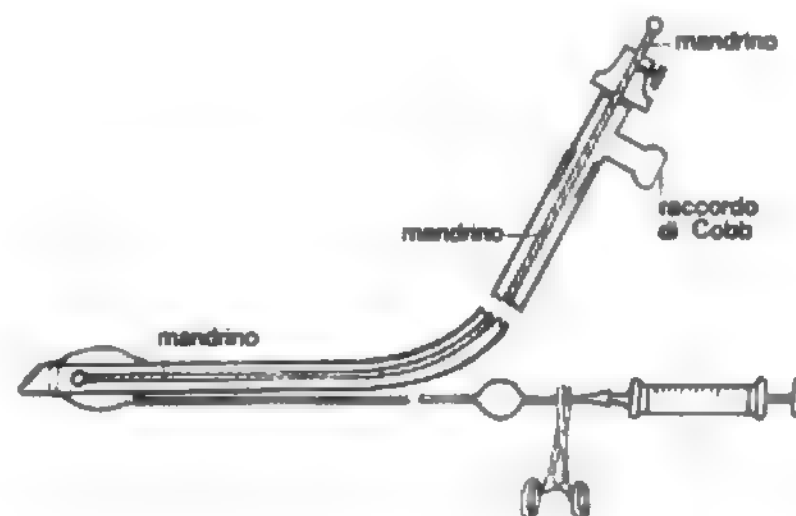


Fig. 2. Tubo di Magill armato con mandrino (schematico). L'estremità arrotondata del mandrino non raggiunge l'orificio del tubo grazie al dispositivo d'arresto, spostabile con vite di fermo. Il mandrino, semiflessibile, conferisce e mantiene al tubo la curvatura ritenuta più idonea nei singoli casi. Il racordo inserito è quello di Cobb.

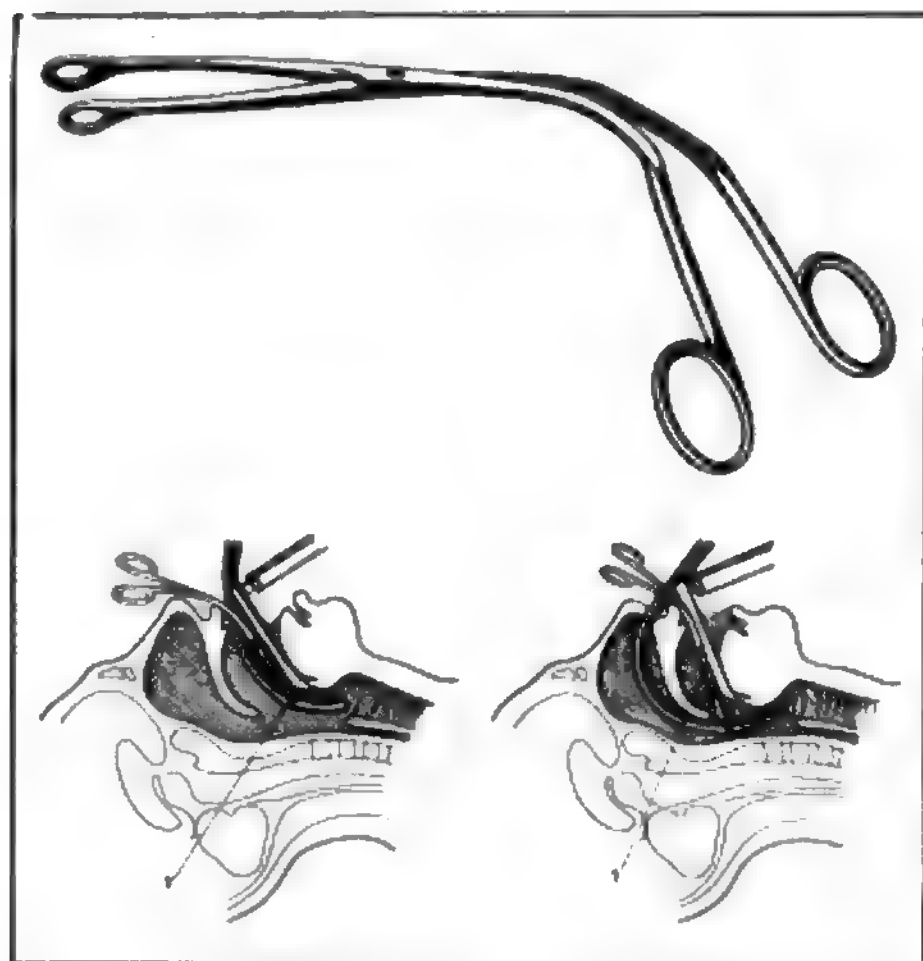


Fig. 3. In alto: pinza di Magill. In basso: disegni schematici che illustrano l'impiego della pinza di Magill (1) durante le manovre di i. perorale (a sinistra) e di i. pernasale (a destra).

ficoltose, soprattutto quando si segua la via nasale, e può essere impiegata senza inconvenienti al posto del mandrino, nei casi in cui esso è utile (fig. 3).

Attualmente i tubi oro- e nasotracheali usati sono quelli di Magill con le varianti proposte per l'uso pediatrico (fig. 4). È stato disegnato per l'i. tracheale (nasale od orale) ed è fatto di materiale morbido (gomma, PVC, silicone). Lungo da 25 a 30 cm, curvo a formare un arco di cerchio di ca. 19 cm di raggio, è di sezione rotonda e viene fornito con diametri diversi, misurati in Charrière, Magill o mm (tab. II; nel 1966 Macintosh ha proposto l'adozione di un tubo a sezione triangolare, più conforme all'anatomia della glottide).

L'estremità distale del tubo di Magill è tagliata a becco di clarino per facilitarne l'introduzione, e può essere

TAB. II. CORRISPONDENZA FRA NUMERAZIONE MAGILL, CHARRIÈRE E MILLIMETRI

Magill	Charrière	mm
OO	13	4,3
OA	16	5,3
0	17	5,6
1	18	6
2	19	6,6
3	20	7,6
4	23	8,3
5	27	9
6	29	9,6
7	30	10
8	32	10,6
9	34	11,3
10	37	12,3

munita di manicotto gonfiabile, per garantire la tenuta della connessione trachea-tubo (fig. 4).

Per evitare il pericolo di ostruzione da inginocchiamento del tubo sono stati posti in commercio, e sono tuttora saltuariamente impiegati, anche tubi tracheali in lattice di gomma contenenti una spirale in filo d'acciaio o di nylon che, conservandone la flessibilità, ne rende imm modificabile il lume (tubi «armati»); neanche essi però offrono una garanzia assoluta.

Fanno parte, infine, dello strumentario per i.: 1) i raccordi (fig. 5) destinati a collegare il tubo con il circuito anestetico ■ 2) il *protettore del tubo*, che si usa per scongiurare il pericolo che il paziente ostruisca il tubo serrando i denti, nell'i. orale in anestesia leggera. Lo strumentario per anestesia, ovviamente, deve essere presente al completo.

Tecnica

La manovra di i. tracheale è di solito facile, ■ condizione che si seguano correttamente le norme tecniche che ne sono il presupposto: un'accurata *visita preoperatoria* è necessaria per mettere in evidenza situazioni che la possano ostacolare o rendere pericolosa (anchilosi della mandibola, neoformazioni faringolaringee, spondilartrosi, etc.; v. sotto). Inoltre *tutto il materiale* che può essere

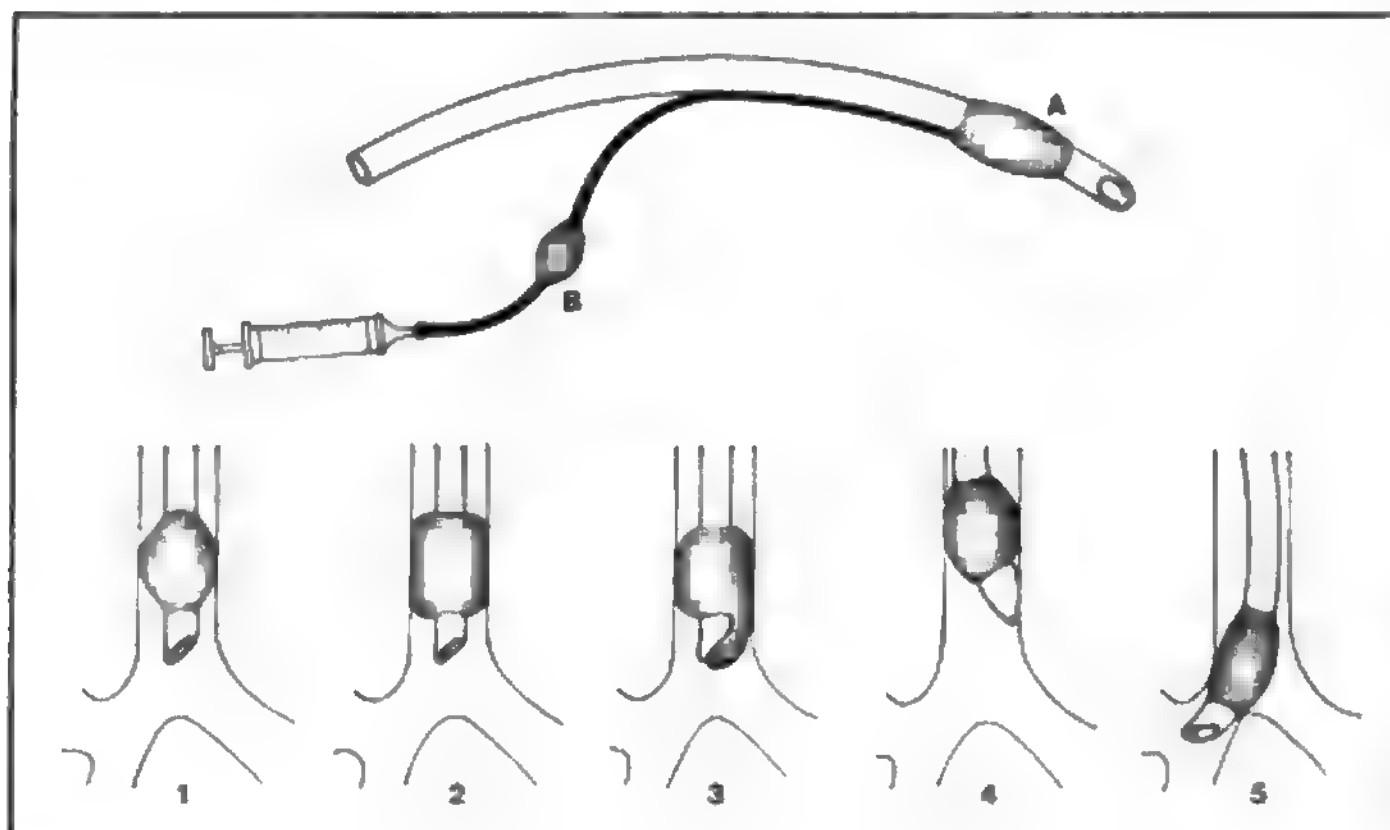


Fig. 4. In alto: tubo di Magill; A) manicotto di tenuta; B) palloncino spia. In basso: rapporti tra tubo di Magill e trachea; 1) quando il manicotto di tenuta è di forma sferica, esercita una pressione elevata su una piccola superficie e il rischio di lesioni è maggiore; 2) quando il manicotto è di forma cilindrica il rischio è minore poiché la pressione è minore ■ su una superficie maggiore; 3) quando il manicotto viene gonfiato troppo, può ostruire anche totalmente il tubo; 4) con tubi a becco di clarino lungo, è più facile l'introduzione ma esiste il pericolo che si ostruisca contro la parete tracheale; 5) quando il tubo è spinto troppo in basso, vi è il pericolo che venga intubato un bronco (di solito il destro, nell'adulto).



Fig. 5. Da sinistra, raccordo di Rowbotham, raccordo di Cobb e raccordo di Magill: ogni variazione brusca dell'asse del raccordo e del suo calibro trasforma il moto del gas da laminare a turbolento, con aumento della resistenza.

necessario deve essere disposto in ordine e a portata di mano, dopo averne controllata l'efficienza (tab. III).

1. *Scelta della via d'introduzione.* — La via orale e quella nasale offrono ciascuna vantaggi e svantaggi (tab. IV) per cui la scelta dipende in larga parte dalle abitudini del medico — di solito l'anestesista — e dalle necessità chirurgiche; comunque, in genere, si preferirà la via orale, quella nasale rappresentando la soluzione di problemi chirurgici e anestesilogici particolari (tab. V) e rianimativi (v. RIANIMAZIONE).

2. *Scelta dell'anestesia.* — Anche in questo campo, ciascun procedimento (anestesia generale e anestesia locale) ha vantaggi e svantaggi (tab. V), ma si può dire che in genere risulta preferibile l'anestesia generale,

TAB. III. MATERIALE NECESSARIO PER L'INTUBAZIONE

Strumenti	Controllare che
1) laringoscopio con lama adatta 2) pinza di Magill 3) stiletto (se si usa) 4) tubi di Magill del diametro stimato adatto, e di misura immediatamente maggiore e minore, con tutti i raccordi montati 5) <i>catheter-mount</i> 6) tubi orofaringei o protettori del tubo 7) siringa 8) pinza di Kocher o simili 9) quadrati di garza e cerotto	a) la lama si innesti bene; b) la lampadina sia bene avvitata e c) si accenda bene a) i raccordi siano di diametro non inferiore a quello dei tubi e bene infilati; b) i tubi siano lubrificati; c) i manicotti, se si usano, non abbiano perdite si innesti sia all'apparecchio previsto che ai raccordi dei tubi

Per eventuali emergenze devono essere anche disponibili: a) un apribocca di legno a chiocciola; b) quanto necessario per praticare la respirazione artificiale a pressione positiva intermittente.

TAB. IV. PARAGONE TRA INTUBAZIONE PER VIA ORALE E NASALE

	Orale	Intubazione ideale	Nasale
Introduzione in visione diretta	si	si	si
Introduzione alla cieca	no	si	si
Necessità di aprire la bocca	++	—	—
Rilasciamento richiesto	++	—	±
Tolleranza del tubo <i>in situ</i>	—	+++	++
Traumaticità potenziale dell'introduzione	—	—	+++
Trasporto di germi e di materiale estraneo, rischio	±	—	+++
Diametro del tubo utilizzabile	+++	+++	++
Possibilità di dislocazione del tubo	++	—	±
Possibilità d'ingincchiamento del tubo	++	—	±
Possibilità di ostruzioni da secrezioni	—	—	+++
Ostruzione da trisma	++	—	—
Possibilità di eseguire broncoaspirazioni	+++	+++	+++

TAB. V. PARAGONE TRA ANESTESIA GENERALE E ANESTESIA LOCALE IMPIEGATE PER L'INTUBAZIONE

	Anestesia generale	Anestesia locale
Benessere del paziente	+++	±
Facilità di esecuzione	+++	++
Tempo necessario per l'introduzione dell'anestesia	2-3 min	10 min
Tempo a disposizione per l'intubazione	30-40 sec ¹⁾	illimitato
Rischio che il paziente vomiti o rigurgiti	+++	±
Rischio di ipossia e ipercapnia	+++ ^{1) 2)}	±
Attrezzatura necessaria per l'anestesia	complessa	semplice
Preparazione del paziente	completa ³⁾	sommara ⁴⁾
Rischi propri dell'anestesia	quelli dell'anestesia generale ⁴⁾	quelli dell'anestesia locale ⁴⁾

¹⁾ Quando è usato un miorelaxante. ²⁾ Di solito da spasmo in adduzione delle corde vocali a paziente in anestesia insufficiente e non curarizzato. ³⁾ V. ANESTESIA CHIRURGICA, preparazione del paziente all'intervento. ⁴⁾ Può bastare una sedazione leggera previa valutazione clinica dello stato circolatorio e respiratorio del paziente, e di eventuali intolleranze farmacologiche. ⁵⁾ V. ANESTESIA CHIRURGICA.

Si osserverà che non è prudente ricorrere all'anestesia generale e in particolare ai miorelaxanti, quando manca la sicurezza di poter ventilare validamente il paziente con maschera facciale (anomalie congenite e acquisite del massiccio facciale, stenosi tracheali, lesioni del pavimento della bocca).

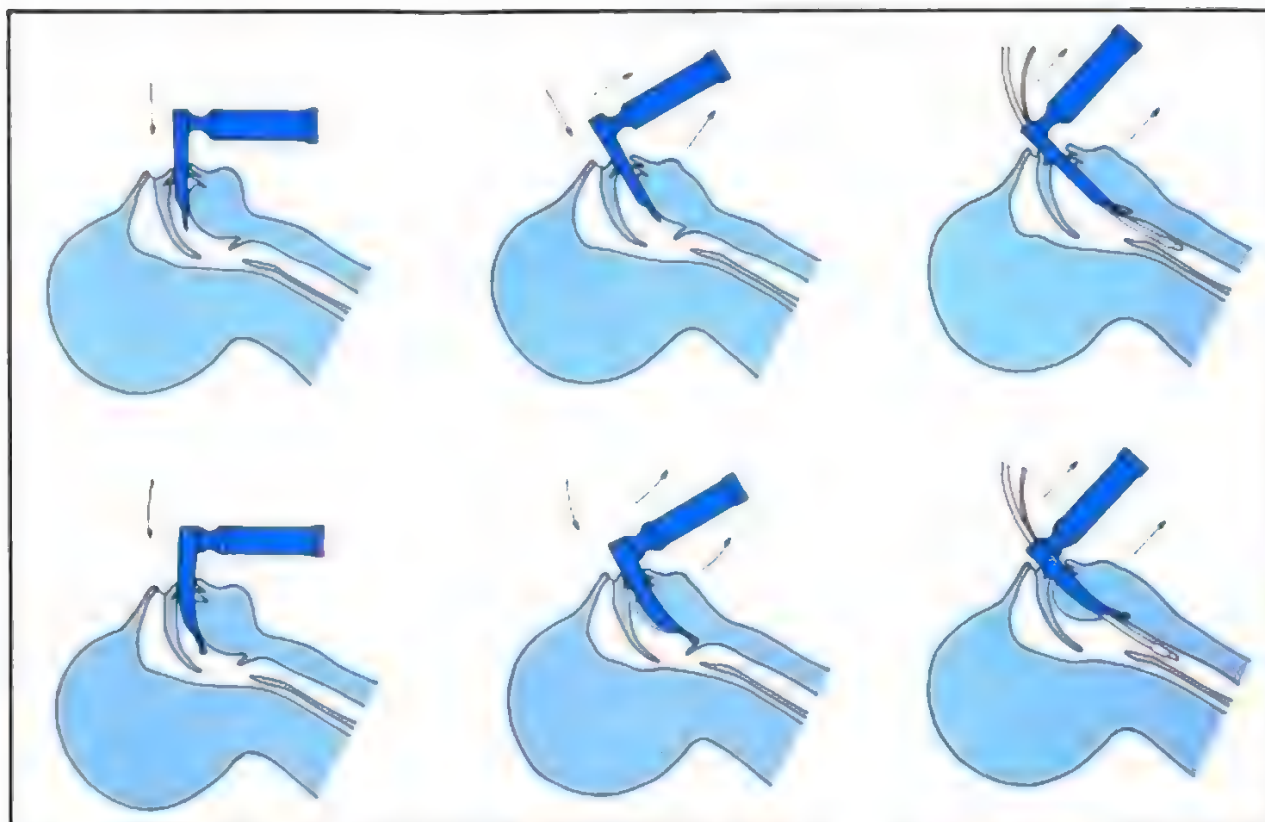


Fig. 6. Manovre per l'i. perorale. *In alto, da sinistra a destra:* introduzione del laringoscopia a lama retta: si procede sulla linea mediana spostando in avanti la lingua. *In basso, da sinistra a destra:* introduzione a lama curva: in questo caso la lingua viene spostata verso sinistra.

tenendo presente che in situazioni singole è preferibile o necessaria l'anestesia locale. Sia l'una che l'altra vengono praticate con le precauzioni e le modalità abituali (v. ANESTESIA CHIRURGICA), tenendo presente che se non si ritiene opportuno impiegare miorellassanti, l'anestesia generale deve essere sufficientemente profonda (almeno 2° piano del 3° stadio di Guedel), altrimenti si possono creare situazioni di pericolo anche grave.

3. Manovre d'intubazione.

a) *I. orotracheale in visione diretta* (fig. 6). 1) Fare assumere al paziente in decubito supino la posizione che gli AA. anglosassoni dicono «di chi annusi l'aria», cioè, a *collo flessso*, iperestendere il capo con fulcro sull'articolazione occipito-atlantoidea. Ciò si raggiunge nel modo migliore agendo con la mano destra, aperta, sul vertice del paziente; da questo momento la mano non lascia la presa che per prendere il tubo prescelto, una volta visualizzata la glottide. Se il paziente è in anestesia generale, questa manovra avrà anche l'effetto di fargli aprire la bocca; se è in anestesia locale, verrà invitato a spalancarla e ad effettuare alcune profonde inspirazioni. 2) Introdurre fra le arcate dentarie la lama del laringoscopia, impugnato con la sinistra per il manico, evitando la frapposizione delle labbra fra i denti e lo strumento; far procedere la lama verso l'ipofaringe, spostando verso sinistra la lingua (laringoscopia a lama curva) o rimanendo sempre sulla linea mediana, spostando verso l'alto e l'avanti tutti i tessuti molli del pavimento della bocca, fino a vedere la faccia superiore dell'epiglottide, che tende a coprire la laringe. Questa manovra deve essere fatta lentamente e osservando le strutture raggiunte per evitare

di far procedere eccessivamente lo strumento (errore frequente!); la destra collabora modificando, se del caso, la posizione del capo. 3) Sollevare l'epiglottide «caricandola» direttamente (lama retta) o spingendo l'estremità della lama nella vallecula (lama curva). Questa manovra permette di vedere direttamente tutte le formazioni dell'*aditus ad laryngem*: le salienze delle aritenoidi e delle cartilagini di Wrisberg, le pliche ariepiglottiche, le corde vocali vere e false, i recessi piriformi; spesso è possibile vedere, oltre le corde vocali, i primi anelli tracheali. Se per ragioni anatomiche non è possibile ottenere una visualizzazione sufficiente, è utile far spostare posteriormente da un assistente tutta la laringe, con una pressione sul pomo d'Adamo del paziente. 4) Senza spostare la vista dalla glottide, togliere la destra dal capo del paziente, prendere il tubo che si ritiene adatto, e introdurlo con dolcezza e decisione fra le corde vocali, spingendolo poi fino a superare con l'estremità distale l'anello cricoideo, per una lunghezza pari a due o tre anelli tracheali. A questo punto l'i. è riuscita, e spesso un colpo di tosse o un breve periodo di apnea (nel bambino), ne sono la conferma; tolto il laringoscopia, si provvede: 1) a controllare l'esatta situazione del tubo, ascoltando i quadranti superiori dei polmoni destro e sinistro, 2) a collegare il tubo all'apparecchio previsto (se il paziente non respira spontaneamente questi tempi si invertono), 3) a fermare il tubo con strisce di cerotto e, se del caso, a gonfiare il manicotto e ad inserire un protettore del tubo, di solito una cannula orofaringea.

Tutti i tempi descritti devono essere eseguiti con attenzione, dolcezza e continuità di movimenti; il 1° e 2° tempo sono quelli che garantiscono il successo della manovra;

TAB. VI. DISTANZA DEI PUNTI DI REPERE SUL TUBO TRACHEALE

Diametro in n° Magill	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Distanza dalla punta in cm	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7

l'errore più comune del 1° tempo è quello di tenere la testa troppo bassa (il capo in linea o flessa su di un collo esteso, invece dell'inverso); quello più comune del 2° tempo e 3° tempo (oltre allo spingere troppo in basso il laringoscopia), di usarne la lama come una leva, facendo fulcro sugli incisivi superiori, invece di spostare tutto lo strumento in avanti e in alto; l'uno e l'altro errore, ostacolando la visualizzazione della laringe, possono rendere difficile una intubazione facile e impossibile una meno facile (oltre ad aumentare il rischio di traumi al paziente).

L'errore più comune del 4° tempo è quello di spingere il tubo tanto in basso da intubare un bronco (di solito il destro) con conseguente difficoltà di bene ossigenare il paziente e, in corso di anestesia, di mantenerlo alla profondità desiderata; ad evitarlo sarebbe utile seguire la proposta di Burnap, di porre nella parte distale del tubo dei punti di repere, che debbono rimanere subito sopra le corde vocali (tab. VI).

b) *I. nasotracheale in visione diretta* (fig. 7, in alto).
1) Introdurre il tubo ben lubrificato dalla narice per cui

il passaggio è più agevole, spingendo fino a farlo giungere all'orofaringe. La curva del tubo deve trovarsi con la concavità in avanti. 2) Fare assumere al paziente la posizione già descritta per la via orale. 3) Introdurre il laringoscopia come già descritto per la via orale, fino a vedere la laringe. 4) Senza più spostarsi da questa posizione, spingere il tubo verso la glottide, se necessario guidandone l'estremità con la pinza di Magill; quindi procedere come già descritto. Per quanto apparentemente complessa, questa manovra spesso risulta più agevole di quella orotracheale; è utile disporre di un assistente che spinga il tubo, quando si ricorre alla pinza di Magill.

c) *I. nasotracheale alla cieca* (fig. 7, in basso). 1) Fare assumere al paziente la posizione già descritta. La mano che l'operatore impiega a questo scopo (destra o sinistra che sia) non viene più mossa fino ad intubazione compiuta. 2) Introdurre il tubo come già descritto per la tecnica nasale in visione diretta, e farlo procedere fino a farlo passare attraverso le corde vocali. Se possibile, è bene usare la fossa nasale sinistra; il capo deve essere sempre tenuto esteso sul collo, e senza rotazioni né a destra né a sinistra. Se il paziente respira spontaneamente, l'udito costituisce una guida importante per valutare il corretto progredire del tubo. I segni di riuscita sono quelli già citati (tosse o breve apnea) e, se il paziente respira da solo, è decisivo il fatto che si sente respirare attraverso il tubo; altrimenti si ricorre all'ascoltazione del torace mentre si praticano insufflazioni ritmiche attraverso il tubo.

Le cause di fallimento sono riassunte in tab. VII e in fig. 8.

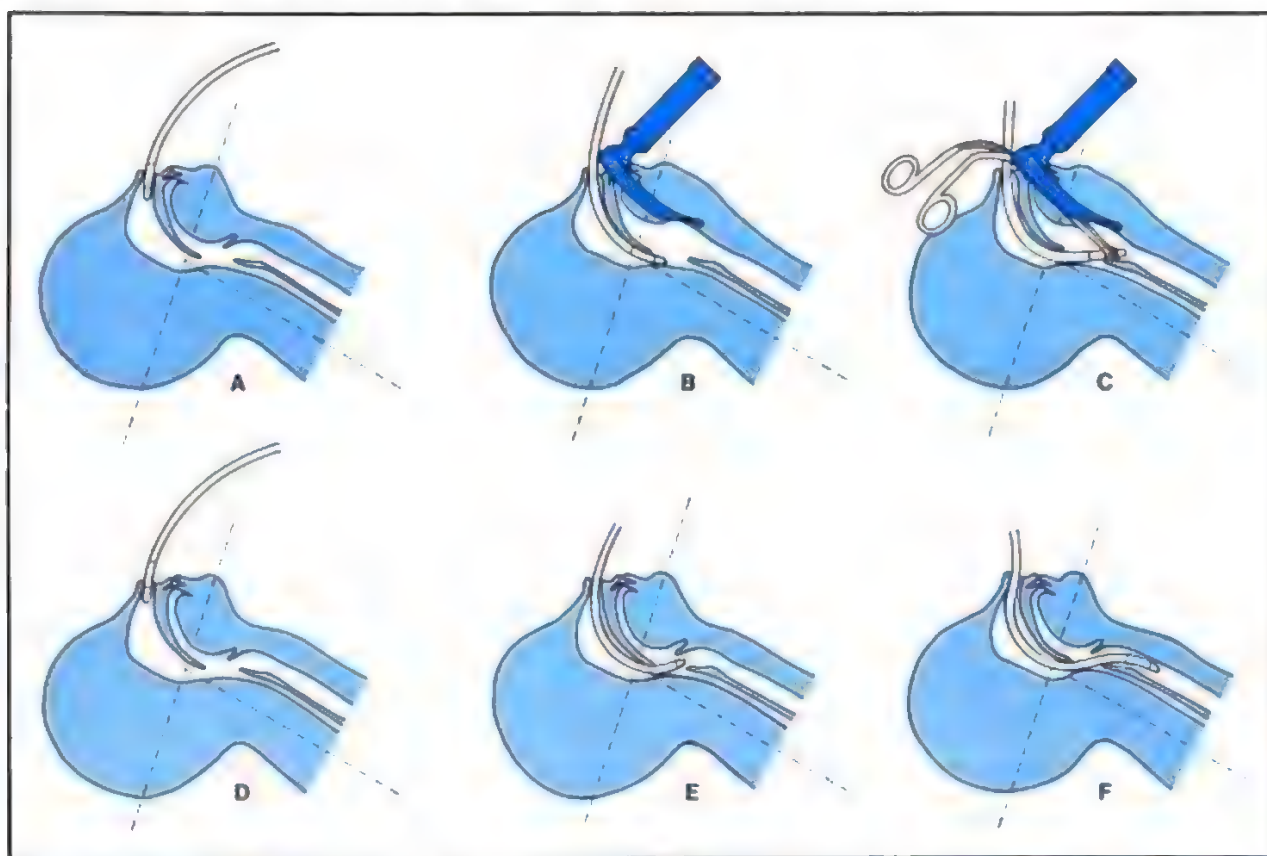


Fig. 7. Manovre per l'i. nasotracheale. In alto, da sinistra a destra: i. nasotracheale in visione diretta: A) viene inserito il tubo con curvatura in avanti, in direzione anteroposteriore; B) quando l'estremità del tubo è nell'orofaringe, viene inserito il laringoscopia; C) l'estremità del tubo è guidata nella glottide, con la pinza di Magill. In basso, da sinistra a destra: i. nasotracheale alla cieca: il tubo, inserito come sopra, viene spinto fino ad oltrepassare la glottide (D, E, F).

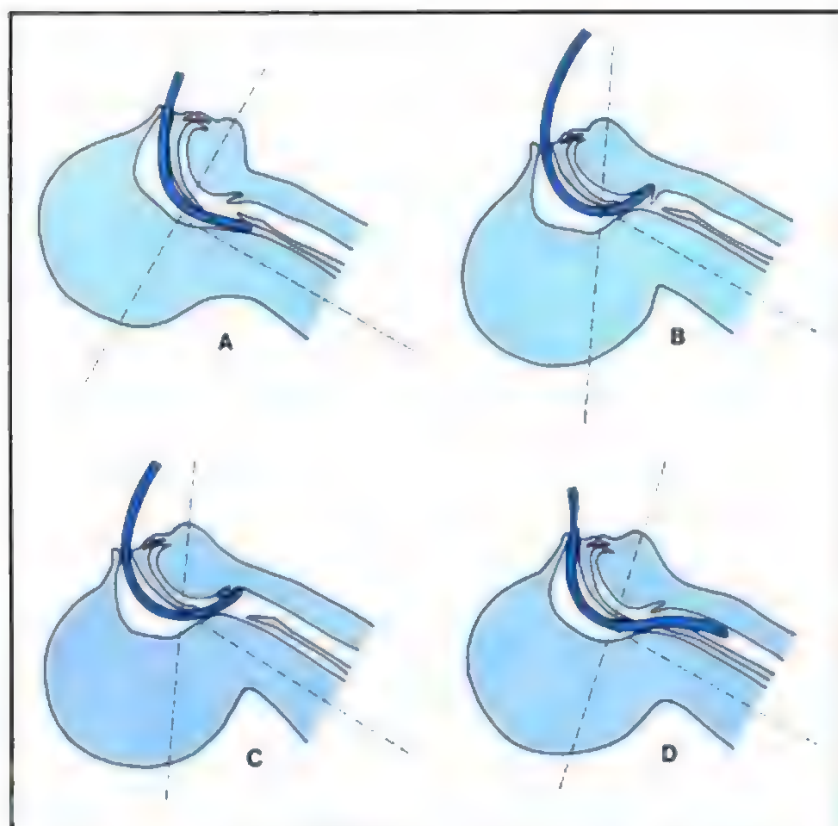


Fig. 8. Le cause più frequenti di fallimento dell'i. nasale sono: A) testa troppo flessa o tubo troppo diritto: viene intubato l'esofago; B) testa troppo estesa, tubo troppo curvo: il tubo si impunta nella vallecchia o nella commessura anteriore della laringe (C). Quando la testa viene posta nell'estensione adatta, il tubo va in trachea (D).

La manovra di estubazione non presenta difficoltà; basta sgonfiare il manicotto (quando c'è) e sfilare il tubo. È necessario però che il paziente abbia riflessi bene attivi e una ventilazione del tutto efficace prima di eseguirla, quali che siano stati i motivi che hanno fatto praticare l'i.; inoltre, deve essere preceduta da un'accurata pulizia per aspirazione del cavo orale, faringeo e, se necessario, dell'albero bronchiale: bisogna infatti ricordare che quest'ultima manovra non è esente da rischi (sono state osservate: grave desaturazione in O_2 e anche comparsa di alterazioni del ritmo,

fino all'arresto circolatorio e cardiaco). Il paziente estubato va sorvegliato per il tempo necessario ad acquistare la sicurezza ch'egli non corra rischi di ostruzione delle vie aeree o di depressione respiratoria.

Complicazioni e incidenti

Per quanto praticata ovunque su vasta scala, l'i. tracheale è una manovra delicata, che può oltre tutto essere resa difficoltosa da situazioni anatomiche che per l'i. orale è

TAB. VII. CAUSE PIÙ FREQUENTI DI FALLIMENTO DELLA INTUBAZIONE NASOTRACHEALE ALLA CIECA

	Cause	Osservazioni
Il tubo non passa in faringe	atresia coanale stenosi coanale serrata	provare dall'altra narice; provare con un tubo più piccolo; rinunciare
Il tubo s'impunta sulla parete posteriore del nasofaringe	tessuto linfatico ipertrofico; tubo troppo diritto o troppo rigido	tentare con un tubo più morbido o più curvo; superato l'ostacolo, liberare il tubo da eventuali corpi estranei
Il tubo s'impunta nella vallecchia o nella commessura anteriore della glottide	tubo troppo curvo o testa troppo estesa	estrarre di poco il tubo e reinfilarlo flettendo il capo
Il tubo va in esofago	tubo troppo diritto o testa troppo flessa	estrarre il tubo, estendere di più il capo e ritentare; cambiare tubo
Il tubo s'impunta in uno dei recessi piriformi	deviazione del setto nasale; capo ruotato verso un lato	estrarre di poco il tubo, ruotare il capo dal lato opposto, ritentare; cambiare narice

NOTA: L'i. nasotracheale alla cieca ha più probabilità di riuscita quando viene usato un tubo già più volte impiegato per via nasale.

TAB. VIII. COMPLICAZIONI E INCIDENTI D'INTUBAZIONE PIÙ IMPORTANTI

Complicazioni e incidenti	Osservazioni
Escoriazioni e lacerazioni (alle labbra, gengive, pilastri, epiglottide, vallecule, recessi piriformi, mucosa nasale, tessuto linfatico faringeo)	emorragie modeste e transitorie, occasionalmente assai abbondanti
Lussazioni e fratture di denti ¹⁾	rischio di inalazione
Faringiti	(fino al 60% delle intubazioni) mal di gola e malessere per 24-48 h
Laringiti	(ca. il 2% delle intubazioni) abbassamento della voce o afonia per 12-36 h
Erosioni e ulcerazioni delle corde vocali	(rare) se non riconosciute e trattate, possono evolvere con formazione di granulomi e polipi
Paralisi del ricorrente, uni- o bilaterale	(rara) nei casi pubblicati la regressione, sempre avvenuta, si è avuta nel giro di mesi (2 - 3)
Edema sottoglottico ²⁾	rischio di asfissia da stenosi od ostruzione delle vie aeree
Tracheiti	bruciore retrosternale che recede in 12-24 h
Formazione di escare localizzate, tracheobronchite membranosa	di solito risolve nelle 48 h; può provocare crisi asfittiche immediatamente postoperatorie
Necrosi ischemica localizzata della parete tracheale ³⁾	da compressione del manicotto gonfiato, può approfondirsi fino ad interessare a tutto spessore la parete tracheale; guarisce con stenosi anche molto gravi
Perforazione della <i>pars membranacea</i> della trachea, o di trachea malacica	eccezionale; rischio imminente di morte per asfissia
Falsa via del tubo, che viene inserito nel tessuto antistante alla fascia prevertebrale ⁴⁾	(rara) espone al rischio di mediastiniti gravi
Intubazione dell'esofago anziché della trachea	distensione gastrica; impossibilità di ventilare il paziente
Escare delle narici ⁵⁾	possibilità di lesioni locali gravi e di riflessi circolatori pericolosi
Scoppio del manicotto	rischio imminente di morte per asfissia
Ostruzione del tubo (per inginocchiamento, formazione di croste, manicotto troppo gonfio, malposizione, trisma)	rischio di atelettasia e infezioni polmonari, fino all'ascesso
Trasporto in trachea di frammenti di tessuto linfatico o altro materiale infetto	rischio di morte per asfissia, specie nel bambino piccolo in anestesia inalatoria, se l'estremità del tubo non esce dalla bocca
Distacco del raccordo dal tubo	(relativamente frequente) impossibilità di ventilare il paziente o di somministrare anestetici in modo soddisfacente
Dislocazione del tubo in senso craniale, nel faringe, o distale, in un bronco	(rare) emorragie anche gravi; rischio di infezioni
Lacerazioni delle mucose delle vie aeree da rottura della spirale di tubo endotracheale armato	(eccezionale) i casi pubblicati riguardano solo bambini
Impossibilità di estubazione perché il manicotto non si sgonfia	

¹⁾ Divenute più rare da quando s'impiegano i miorilassanti. ²⁾ Soprattutto nel bambino; forse da tubo troppo grosso o da ipersensibilità all'analgico locale di solito contenuto nel lubrificante. ³⁾ Tipica del paziente in respirazione artificiale meccanica prolungata. V. RIANIMAZIONE. ⁴⁾ Intubazione nasale cieca. ⁵⁾ Pazienti in rianimazione con intubazione nasale prolungata.

classico riunire come segue (Cass, 1956):

- 1) collo corto e muscoloso, dentatura completa;
- 2) mandibola piccola con angoli ottusi;
- 3) incisivi superiori sporgenti in mascellare ipersviluppato;

- 4) ridotta mobilità della mandibola;
 - 5) palato fortemente arcuato in bocca lunga e stretta;
 - 6) esagerata distanza alveolomentoniera, con necessità di spalancare la bocca per la laringoscopia.
- Per l'i. nasale possiamo aggiungere:

- 1) ipertrofia dei turbinati;
- 2) ipertrofia del tessuto linfoide faringeo;
- 3) deviazioni gravi del setto nasale. Anomalie congenite e acquisite di vario tipo, non ultima una dentatura irregolare e lacunosa, possono, anch'esse, rendere realmente ardua un'i.

Le complicazioni dovute alla laringoscopia e al passaggio del tubo sono frequenti, ma di solito transitorie e non tali da destare preoccupazioni, quando l'i. non è di lunga durata; quelle di natura traumatica sono spesso dovute all'inesperienza, e minimizzate da buone condizioni anestetiche.

Gli incidenti da i. offrono pure una notevole varietà di tipo, di frequenza, e di gravità, poiché per quanto tutti potenzialmente pericolosi, quando si verificano alcuni di essi solo un intervento immediato ed efficace può salvare la vita al paziente. Agli incidenti propri dell'i. sono da aggiungere quelli propri della tecnica di anestesia prescelta, alle cui voci rinviamo per maggiore informazione. In tab. VIII sono raccolti in modo schematico i principali incidenti e complicazioni dell'i.

L'intubazione tracheale nelle stenosi laringee acute

Nelle affezioni laringee acute, soprattutto nella epiglottite acuta e nella difterite laringea (quest'ultima però praticamente scomparsa), quando compaiono i segni di grave stenosi (cianosi, stridore, evidente fatica respiratoria), l'i. endotracheale trova immediata e rigorosa indicazione (v. LARINGITI). La pervietà delle vie aeree viene ripristinata, in questi casi, con una tecnica diversa da quella precedentemente descritta. I tubi o cannule tracheali attualmente impiegati a tale scopo sono in silicone o in PVC (in luogo di quelli di metallo o di ebanite), di largo diametro, ma assai corti, e sono muniti, all'estremità prossimale, di un padiglione che, quando la cannula è inserita, poggia sulla glottide e impedisce il suo scivolamento in trachea. Sul padiglione esiste un piccolo foro nel quale viene fatto passare un filo di seta che consente di ritirare all'esterno, con facilità, la cannula stessa. Tali cannule vengono introdotte nella rima glottidea con l'aiuto di un introduttore, una pinza a gomito cioè, sull'estremità della quale la cannula viene montata.

L'i. viene effettuata per via orale *alla cieca*, senza visualizzazione diretta o indiretta della laringe, sulla guida di un dito introdotto nell'ipofaringe (i. endotracheale perorale *tattile* [fig. 9]); e, di solito, senza anestesia di

sorta: il paziente (generalmente si tratta di bambini, che notoriamente tollerano meglio l'i.) viene tenuto immobile, in posizione eretta, da un assistente, mentre un altro assistente immobilizza la testa e mantiene divaricate le arcate dentarie con l'aiuto di un apribocca.

L'operatore, stando di fronte all'ammalato, introduce l'indice della mano sinistra nella cavità orale sino a raggiungere con l'estremità del dito l'epiglottide, che viene compressa contro la radice della lingua, e, successivamente, la rima glottidea (è facile riconoscere il rilievo delle aritenoidi). Con la mano destra, allora, s'introduce l'intubatore (sul quale è stata preventivamente montata la cannula) e, facendolo scorrere lungo l'indice della mano sinistra, si fa passare dolcemente la sua estremità, con il tubo, attraverso le corde: il rumore fischiante dell'aria che passa liberamente attraverso la cannula, e l'immediata ripresa di una facile e libera respirazione, sono le più sicure prove dell'avvenuta i. Il tubo tracheale viene mantenuto *in situ* non più a lungo di 36-48 h, per evitare le frequenti ulcerazioni laringee da decubito e la formazione di tessuto di granulazione con conseguente stenosi della laringe: nel caso che sia necessaria o prevista una più lunga permanenza del tubo è necessario ricorrere alla tracheotomia (v.).

L'estrazione della cannula può essere facilmente eseguita traendo sul filo di seta fissato al padiglione, o ricorrendo all'apposito estrattore (di foggia analoga a quella dell'intubatore), o, infine, premendo dall'esterno sulla trachea, dal basso in alto, con la testa del paziente in iperestensione (manovra di Bayeux). L'estubazione rappresenta però un momento delicato perché vi può essere la necessità di una nuova immediata i., non sempre facile, o di ricorrere alla tracheotomia d'urgenza.

Attualmente si ricorre però con sempre maggiore frequenza all'i. secondo la tecnica impiegata in anestesiologia (v. sopra), con l'accorgimento di evitare i tubi di gomma che di regola sono mal tollerati.

Bibliografia

- Baumann J., Vourc'h G., *Cours d'anesthésiologie*, 1974, Arnette, Paris.
 Cohen D. D., Dillon J. B., *Anaesth. Analg.*, 1972, **51**, 856.
 Dobrin P. B., Goldeberg E. M., Confield T. R., *Anesth. Analg. (Cleve.)*, 1974, **53**, 456.
 Gray T. C., Nunn J. F., *General Anaesthesia*, 1971, Butterworth, London.
 Harrison G. A., Tonkin J. P., *Brit. J. Anesth.*, 1968, **40**, 241.

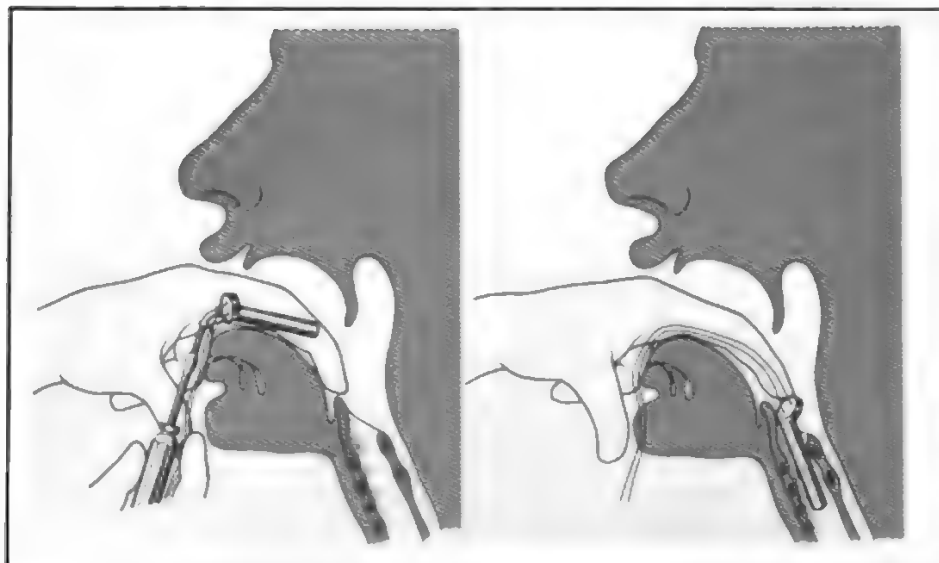


Fig. 9. Tempi principali dell'i. indiretta endotracheale. A sinistra: il tubo montato sull'introduttore è guidato dal dito indice che fissa l'epiglottide. A destra: l'indice dell'operatore spinge il tubo in laringe, adattandolo alla glottide. Accertatisi dell'efficienza dell'i., il tubo è liberato dall'introduttore e a tempo debito sarà estratto con l'aiuto del filo di ancoramento, generalmente fissato con un cerotto alla guancia del paziente.

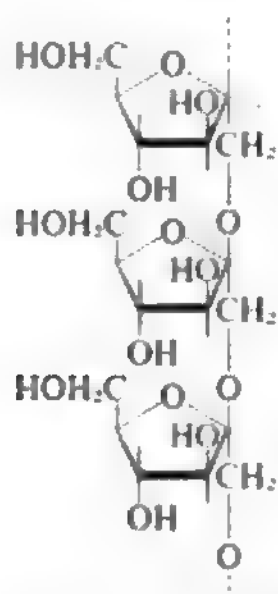
- Holley H. S., Gildea J. E., *J.A.M.A.*, 1971, **215**, 281.
 Keys T. E., *History of Surgical Anesthesia*, 1972, Dover, New York.
 Lungarotti R., *Storia della rianimazione*, 1973, Verduci, Roma.
 Shin C., Fine N. et al., *Ann. Intern. Med.*, 1969, **71**, 1149.
 Taylor P. A., Towey H. M., *Br. J. Anaesth.*, 1972, **44**, 611.
 Wylie W. D., Churchill-Davidson H. C., *A Practice of Anaesthesia*, 1972, Lloyd-Luke, London.

GIUSEPPE BERTOLINI

INULINA

F. *inuline*, - i. *inulin*, - T. *Inulin*, - S. *inulina*.

L'*inulina* è un *fruttosano*, cioè un polioso (v. GLICIDI) che risulta dalla condensazione polimerica di più molecole di *fruttofurano* (v. FRUTTOSO). Una molecola di i. è costituita da ca. 30 unità di fruttofurano, unite fra loro per mezzo di legami β -D-(2-1)-glicosidici:



sezione di una molecola di inulina

Le determinazioni del p. m. danno valori oscillanti intorno a 5000.

L'i. si ricava dai tuberi di carciofo (v.), da quelli di *Enula campana* e della dalia, dalle radici della cicoria, del macerone e della lappola. Si presenta come polvere bianca, inodore e insapora, poco solubile in acqua fredda, molto solubile in

acqua calda. In soluzione acquosa è levogira ($[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$). A differenza dell'amido e del glicogeno non dà nessuna colorazione con lo iodio. L'i. pura non riduce il liquido di Fehling (v. GLICIDI), né gli altri reattivi dello stesso tipo (di Benedict, etc.). Le preparazioni commerciali di i., invece, hanno, generalmente, un potere riducente rispetto ai reattivi suddetti, per la presenza di molecole di monosi liberi.

I metodi di analisi si basano sull'idrolisi acida dell'i., che viene trasformata in fruttosio, e sulla determinazione di questo monoso preferenzialmente, mediante il resorcinolo.

Data la scarsa solubilità in acqua e la relativa frequenza con cui le preparazioni commerciali di i. si manifestano pirogeniche, si tende a sostituire l'i. con il *polifruuttosano S*, un polifruuttoside più solubile dell'i. e la cui clearance è identica a quella dell'i.

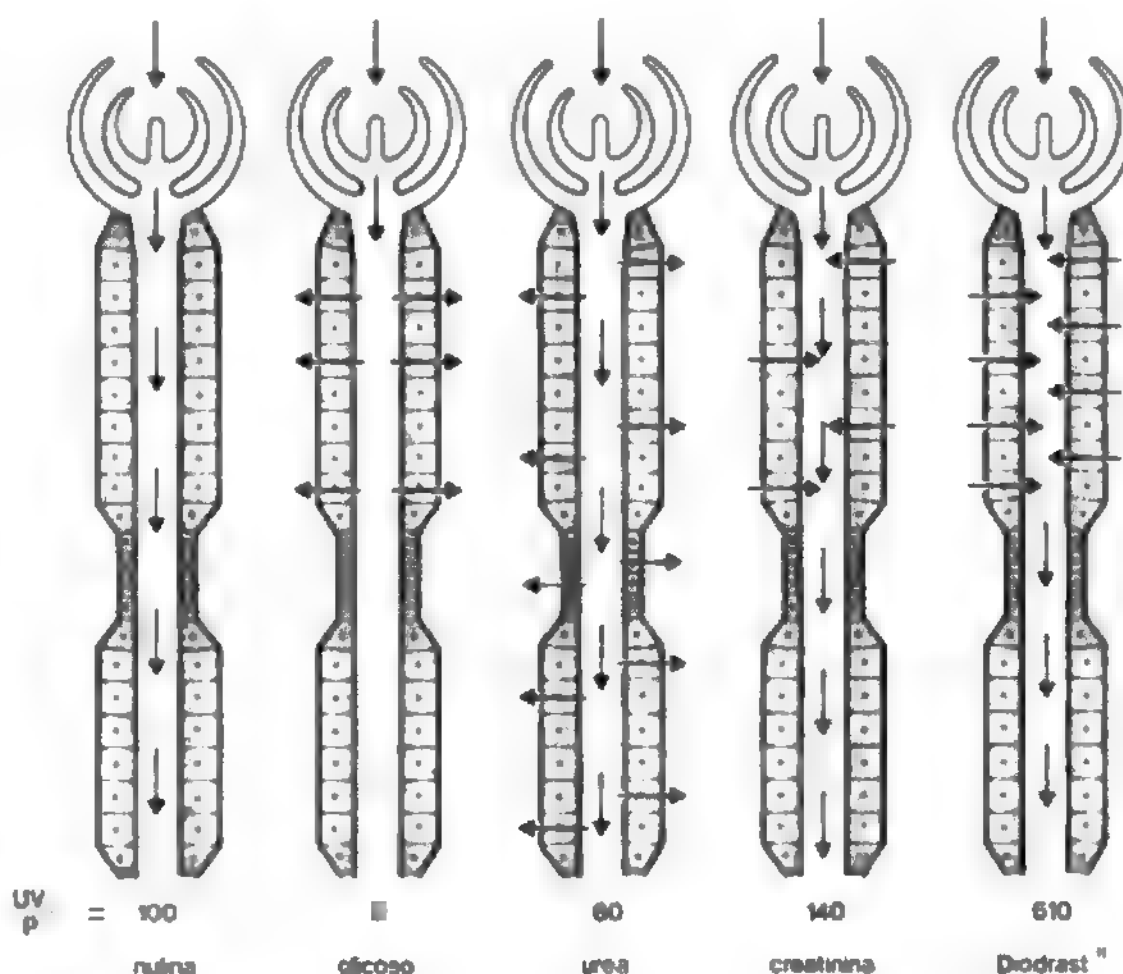
L'i., per idrolisi acida o enzimatica, specificamente ad opera dell'*inulinasi*, enzima vegetale, libera fruttosio. Non viene, invece, idrolizzata dagli ordinari enzimi amilolitici che si trovano nell'organismo animale: per questo l'i., somministrata per via endovenosa, viene rapidamente eliminata imm modificata attraverso i reni.

Per la sua capacità di attraversare liberamente il filtro glomerulare e per la sua proprietà di non essere riassorbita dall'epitelio del tubulo renale, l'i. trova largo impiego nelle indagini di fisiologia del rene e, in clinica, come *test* della funzionalità renale (prova della *clearance inulinica*).

L'i. è la sola sostanza la cui clearance è concordemente ritenuta espressione fedele della filtrazione glomerulare umana. Infatti l'i. non si lega in alcun modo alle proteine plasmatiche. Sia nell'uomo sano che nel nefropatico la velocità di escrezione dell'i. è direttamente proporzionale alla sua concentrazione nel plasma; ciò equivale a dire che la clearance dell'i. è indipendente dalla sua concentrazione plasmatica.

Tutte le altre sostanze (ferrocianuro, allantoina, creatinina, oppure polimeri sintetici come il destrano e i polivinili) fino ad oggi proposte come alternative all'i. per la misura della velocità di filtrazione renale si sono manifestate per una ragione o per l'altra insoddisfacenti.

Fig. 1. Meccanismo di escrezione renale dell'i. in rapporto a quello di altre sostanze tipiche, e valori delle rispettive clearance. L'i. viene escreta solo per filtrazione glomerulare e non viene assorbita dal tubulo. Il *glucosio* viene escreto per filtrazione glomerulare, ma viene completamente riassorbito attraverso il tubulo. L'*urea* viene escreta per filtrazione glomerulare, ma viene parzialmente riassorbita attraverso il tubulo. La *creatinina* viene escreta per filtrazione glomerulare e, in ugual misura, attraverso un'escrezione tubulare. Il *Diodrast*® viene escreto, sia per filtrazione glomerulare, sia, e in massima parte, per escrezione tubulare. UV P) Clearance, rispettivamente, dell'i., del glucosio, dell'urea, della creatinina, del *Diodrast*®. U) Concentrazione della sostanza nell'urina (mg per 100 ml). V) Volume dell'urina (in ml) formata per min. P) Concentrazione della sostanza nel sangue (mg per 100 ml).



Clearance inulinica = UV/P .

U = concentrazione della i. nell'urina (mg/100 ml);

V = volume dell'urina (in ml) formatasi per min;

P = concentrazione dell'i. nel sangue (mg/100 ml).

Poiché la quantità di i. escreta con l'urina, durante un determinato periodo di tempo, è uguale a quella che passa, nello stesso intervallo di tempo, attraverso il filtro glomerulare, ne segue che la *clearance inulinica* (v. CLEARANCE) rappresenta, in sostanza, il volume del filtrato glomerulare min. Con questo procedimento si è visto che la velocità media della filtrazione glomerulare è di 125 ml/min.

La determinazione della *velocità della filtrazione renale* (*clearance inulinica*) ha notevole interesse dal punto di vista fisiologico.

1) Il valore della *clearance inulinica*, cioè del volume del filtrato glomerulare, diminuito del valore corrispondente al volume dell'urina eliminata nello stesso intervallo di tempo, indica la quantità di filtrato glomerulare riassorbito nei tubuli renali.

2) La differenza tra i valori della *clearance inulinica* e quelli della *clearance* di altre sostanze (*urea*, *Diodrast*[®], *rosso fenolo*, *sorbitolo*, etc.), divisa per la *clearance* dell'i., è uguale alla quantità relativa (rispetto all'i.) di queste sostanze che viene riassorbita attraverso i tubuli. Ad es., nel caso dell'*urea*:

$$\frac{\text{clearance inulinica} - \text{clearance ureica}}{\text{clearance inulinica}} = 0,4$$

$$\frac{\text{clearance inulinica} - 100}{\text{clearance ureica} - 60}$$

Ciò indica che il 40% dell'*urea* del filtrato glomerulare viene riassorbito durante il suo passaggio attraverso i tubuli renali.

3) Quando una sostanza ha una *clearance* più elevata di quella della i. significa che essa viene parzialmente o interamente escreta attraverso i tubuli.

La *clearance inulinica* ha, ovviamente, un grande valore nell'investigazione delle condizioni patologiche del rene.

Una diminuzione dei valori della *clearance inulinica* può essere indice di: 1) parziale obliterazione o diminuzione del numero di glomeruli renali funzionanti (glomerulonefrite, glomerulosclerosi, lesioni distruttive del parenchima renale); 2) diminuzione della pressione utile di filtrazione nel glomerulo (in rapporto ad una diminuzione della pressione sanguigna nel glomerulo, o ad un aumento della pressione colloidosmotica del plasma sanguigno o, infine, ad un aumento della pressione capsulare [v. RENE E BACINETTO]).

Bibliografia

- Neal A. L., *Chemistry and Biochemistry: a Comprehensive Introduction*, 1971, McGraw-Hill, New York, p. 367.
Pitts R. F., *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 1968, Year Book, Chicago, p. 62.
Wesson L. G., *Physiology of the Human Kidney*, 1969, Grune & Stratton, New York, p. 640.

NORIS SILIPRANDI

INVAGINAZIONE

Sin.: intussuscezione. - F. *invagination; intussusception.* - I. *intussusception.* - T. *Invagination; Intussusception; Einstülpung.* - S. *invaginación; intussuscepción.*

SOMMARIO

Definizione (col. 2431). - **Etiopatogenesi e anatomia patologica** (col. 2432). - **Sintomatologia** (col. 2437). - **Diagnosi** (col. 2440). - **Prognosi** (col. 2441). - **Terapia** (col. 2441).

Definizione

L'invaginazione intestinale è stata variamente definita: Cruveilhier la considerava come l'introduzione, o intussu-

scezione, di un segmento dell'intestino nel segmento seguente, in modo che la prima porzione venga inguainata nella seconda, come si osserva quando un dito di guanto viene parzialmente rivoltato. In altre parole avviene che segmenti vicini dell'intestino vengano a trovarsi reciprocamente sovrapposti come i cilindri di un telescopio («télescopage» del tubo intestinale su sé stesso). Secondo John Gay l'i. è un'ernia dell'intestino nell'intestino.

Etiopatogenesi e anatomia patologica

L'età è un fattore di primaria importanza, e l'i. è caratteristica del lattante dal 5° al 12° mese (74,6% Mason Brown), con un massimo nel 5° e 7° mese (Ladd e Gross).

Le statistiche straniere, molto numerose, danno: 105 lattanti su 126 casi pediatrici (Fèvre); 72% nel 1° anno su 610 casi (Gross e Ware); 74% sotto i 2 anni su 382 casi (Hays); 150 casi sotto i 2 anni (Kahle e Thompson). Le statistiche italiane, per la verità molto esigue, danno una percentuale quasi uguale. Sono più esposti i maschi (70%); 3 volte più delle femmine (Montgomery). Generalmente sono colpiti bambini ben nutriti, di aspetto florido, di costituzione piuttosto pastosa. È difficile accertare la frequenza generale dell'affezione: Perrin e Lindsay hanno raccolto, tra il 1903 e il 1920, 400 casi negli ospedali di Londra; Fitzwilliams 1000 casi in tutta l'Inghilterra; Ladd e Gross nel Children's Hospital di Boston, tra il 1908 e il 1939, 484 casi, di cui 202 tra il '28 e il '39, cioè una media di 20 all'anno. Gross, nel 1953, riferisce una statistica di 669 casi del medesimo ospedale di Boston nel decennio precedente. Nell'ospedale del Bambino Gesù di Roma si sono osservati 110 casi tra il '56 e il '63. Nel reparto chirurgico della Clinica pediatrica dell'Università di Roma sono stati operati 70 casi dal 1946 al 1968.

Si considerano varie forme di i.: di gran lunga la più frequente è l'i. *primitiva* o *idiopatica acuta*, quella caratteristica dei lattanti; una forma *secondaria* alla presenza di una lesione organica della parete intestinale, che può avere un quadro acuto o subacuto, e che si verifica nella seconda infanzia o nell'adolescenza, ma può osservarsi anche negli adulti, nei quali si può manifestare con andamento cronico o a crisi episodiche.

La *forma primitiva* si è anche chiamata *idiopatica* perché la sua etiopatogenesi è rimasta molto controversa, e in effetti è ancora oscura. La sua frequenza nell'età del lattante è stata messa in rapporto con la constatata vagotonia fisiologica del lattante, in particolare maschio (Guassardo, Laborit), e forse in coincidenza dei mesi in cui si passa in genere dall'alimentazione liquida a quella semisolida. Si è dato anche un valore determinante ad un riscontro anatomico riconosciuto da molti AA. (Ponka, Nissan e Levy, P. Romualdi, etc.): l'ipertrofia delle placche di Peyer, di cui è particolarmente ricco l'ultimo tratto del tenue, accompagnata da turgore dei linfonodi mesenterici adiacenti. Ma queste lesioni, trovate all'intervento e alle autopsie, sono primitive o secondarie al processo invaginato? Infatti altri AA. manifestano dubbi al riguardo (Ravitch, Fèvre). L'adenite mesenterica, così frequente in forma più o meno florida nel bambino, è stata molto valorizzata nell'etiologia dell'i. da Dennison, Zachary e altri, come conseguenza dell'invasione delle vie respiratorie alte: (faringe, laringe, trachea), da parte di un adenovirus (enterovirus?) (Gardner, Graham). L'unica interpretazione che rimane valida nella forma idiopatica, è che si tratti di un fenomeno di natura *dinamica*, che cioè sia in rapporto con un'alterazione del tono e della nor-

male attività contrattile della parete intestinale. L'inizio del processo sarebbe dovuto ad uno spasmo localizzato in un punto dell'intestino, che, restringendo il suo calibro nella contrazione, favorirebbe la sua penetrazione nel segmento sottostante di calibro normale o dilatato. Si avrebbe così un'applicazione, patologicamente esagerata, della legge fisiologica di Bayliss e Starling sulla peristalsi intestinale, secondo la quale la stimolazione locale del tubo enterico produce eccitamento (contrazione anulare) al di sopra, e inibizione (onda di rilasciamento) al di sotto. Questo, del resto, è stato sperimentalmente confermato da più ricercatori (Nothnagel, Propping, Wortmann, etc.). Ma la causa dell'origine del fenomeno, del *primum movens* del processo invaginannte, resta ancora oscura (Mason Brown, Fraser).

Le forme secondarie, che si riducono al 5% ca. (Gross), hanno una causa determinante ben chiara, e in genere si verificano nei bambini della seconda infanzia e negli adulti. A parte i rari casi dovuti ad un diverticolo di Meckel o all'appendice, è una neoplasia della parete intestinale che fa da guida al processo invaginannte (polipi, cisti, tumori in genere benigni o maligni). Chi scrive ricorda un caso personale di una bambina di 6 mesi con un'invaginazione da cisti enterogena della parete ileale; un altro di una bambina di 10 anni nella quale l'i. era provocata da un grosso polipo del tenue, e un terzo caso infine, in un maschio di 9 anni, da linfosarcoma iniziale dell'ileo.

In linea di massima tutte queste i. evolvono in direzione discendente. La causa di questa trasmissione direzionale non è stata mai accertata (Guyton); per alcuni AA. essa avverrebbe per un riflesso mioenterico, e persistendo lo stimolo spastico la progressione avverrebbe per attività peristaltica del tratto invaginannte, provocata dalla presenza dell'invaginato.

È descritta un'altra forma di i. consecutiva ad intervento operatorio addominale, molto rara nell'adulto, prevalente in chirurgia gastrica, e anche dopo appendicectomia (Donati e coll.). Può comparire dopo resezione di vario tipo e più spesso dopo gastroenteranastomosi. Probabilmente è in rapporto con fattori molteplici e diversi, predisponenti e favorenti, organici e funzionali, che sono stati considerati con incerta causalità; si è verificata in qualsiasi tecnica anastomotica, ma sembra più favorente la tecnica « ad ansa lunga » e in particolare la Braun. Queste i. postoperatorie possono quindi considerarsi sia come secondarie al dato operatorio pregresso, sia come idiopatiche per l'oscura causalità che le ha determinate. Sono stati riferiti casi comparsi immediatamente dopo l'intervento, o tardivamente (anche dopo 30 anni, Coates); il caso riportato da C. Romualdi e Tondo si è verificato, dopo 15 anni. L'evoluzione e il decorso possono essere sia acuti che cronicizzati e, secondo Schackmann, sia a tipo discendente dell'ansa afferente che ascendente o retrograda dell'ansa efferente, ovvero a tipo combinato o misto con le due anse invaginate, fino a prolapsarsi nello stomaco. La patogenesi è rimasta ignota per qualsiasi forma (Mason, Löfgren). Meno raramente avvengono nel bambino, sia come recidiva di una i. nel luogo di elezione ileocecale, sia in altri segmenti (Schaw e François, Franke e Koch, McGovern e Gross). La causa anche di questi casi è rimasta tuttora non chiarita.

Rimane ugualmente oscura la causa delle i. che si riscontrano all'autopsia, nel periodo premortale: sono le i. *agoniche*, che hanno la caratteristica di essere ascendenti, quasi sempre nel tenue, multiple, e di facile svaginamento con trazione longitudinale.

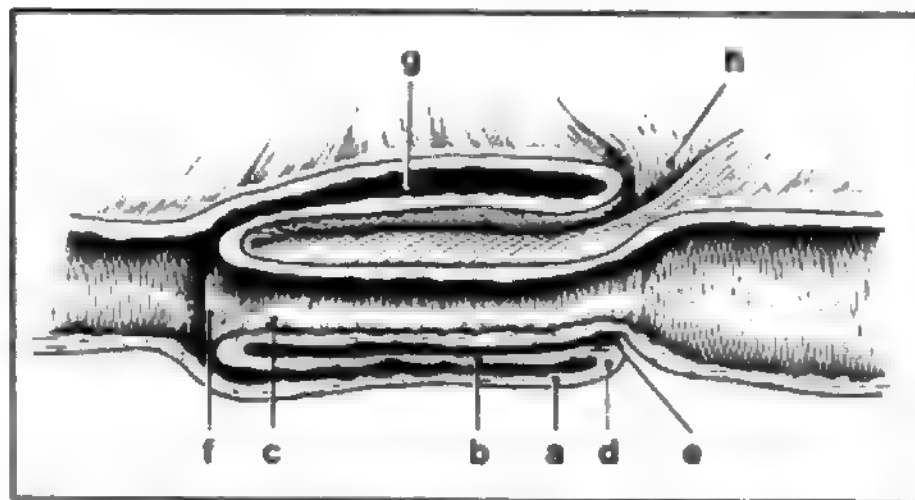


Fig. 1. Schema d'i. intestinale semplice sezionata longitudinalmente. a) Cilindro esterno o guaina o invaginannte; b) cilindro medio; c) cilindro interno o invaginato; d) colletto; e) cul di sacco sieroso; f) testa dell'invaginato o apex; g) cul di sacco mucoso; h) cono mesenterico. (Da Botturi, ridisegnata).

Il processo anatomopatologico dell'i., in particolare di quella primitiva, è costituito (fig. 1) da una formazione anatomica in cui, nel caso più semplice, si riconoscono 3 cilindri: uno esterno, rappresentato dalla parete intestinale periferica che ha preso il nome di *guaina o invaginannte* (*invaginans, intussusciens*), e che riveste, con funzione meccanica di « pezzo femmina », la porzione di intestino in cui si è determinato il fenomeno dell'*intussusceptum*, che rappresenta, con terminologia meccanica, il « pezzo maschio »; tra i due trovasi il cilindro *medio*, costituito dalla parete dell'intestino invaginannte che si è introflessa a dito di guanto. Possiamo così riconoscere che il cilindro esterno presenta perifericamente la sierosa e internamente la mucosa, che è a contatto con la mucosa del cilindro medio (costituendo così il cul di sacco mucoso), mentre il cilindro medio e quello interno sono a contatto con la sierosa (cul di sacco sieroso) in cui va ad insinuarsi il mesentere, formando il *cono mesenterico*. Il punto di riflessione del cilindro esterno nel medio si chiama *colletto*, e quello di passaggio tra il medio e l'interno, cioè l'apice del « pezzo maschio », si chiama *apex* o *testa* dell'invaginato, che presenta un orificio centrale: il lume dell'intestino invaginato. Il tratto dal colletto alla testa, cioè la porzione circondata dalla guaina, si chiama *budino*: la sua parete è costituita dal cilindro medio e interno. La formazione ora descritta a 3 cilindri è di gran lunga la più frequente, ma possono aversi anche eventualità più complesse, con formazioni a cilindri multipli: la forma doppia (fig. 2), meno rara, quando, in una i. già costituitasi, si produce un ulteriore processo di *télescope*, formandosi così 5 cilindri con 2 coni mesenterici. Se, oltre a questa seconda, si forma un'ulteriore i., si ha la forma tripla, a 7 cilindri.

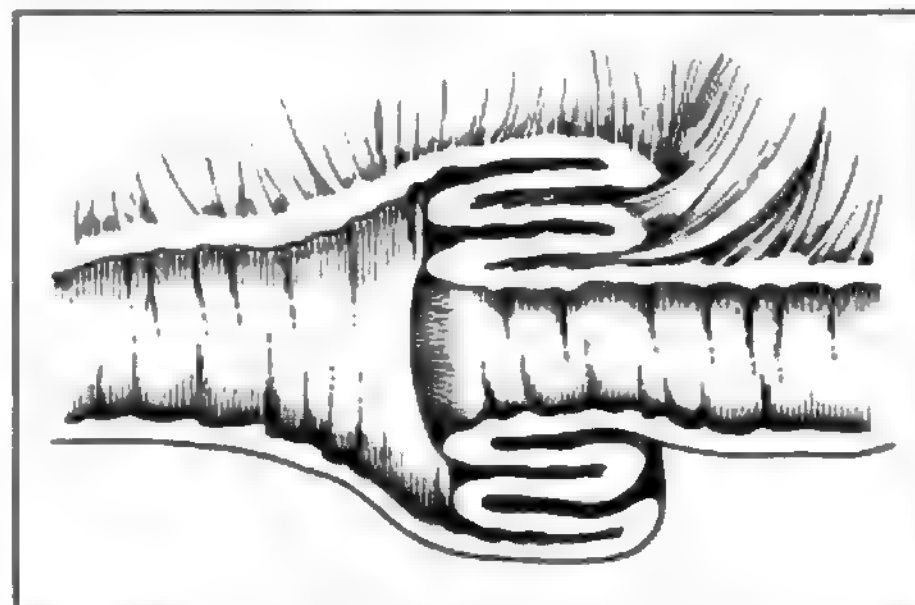


Fig. 2. Schema di una i. intestinale doppia. Si osservano chiaramente i 5 cilindri e i 2 coni mesenterici che si vengono a formare in questo tipo di i. (Da Patel, modificata e ridisegnata).

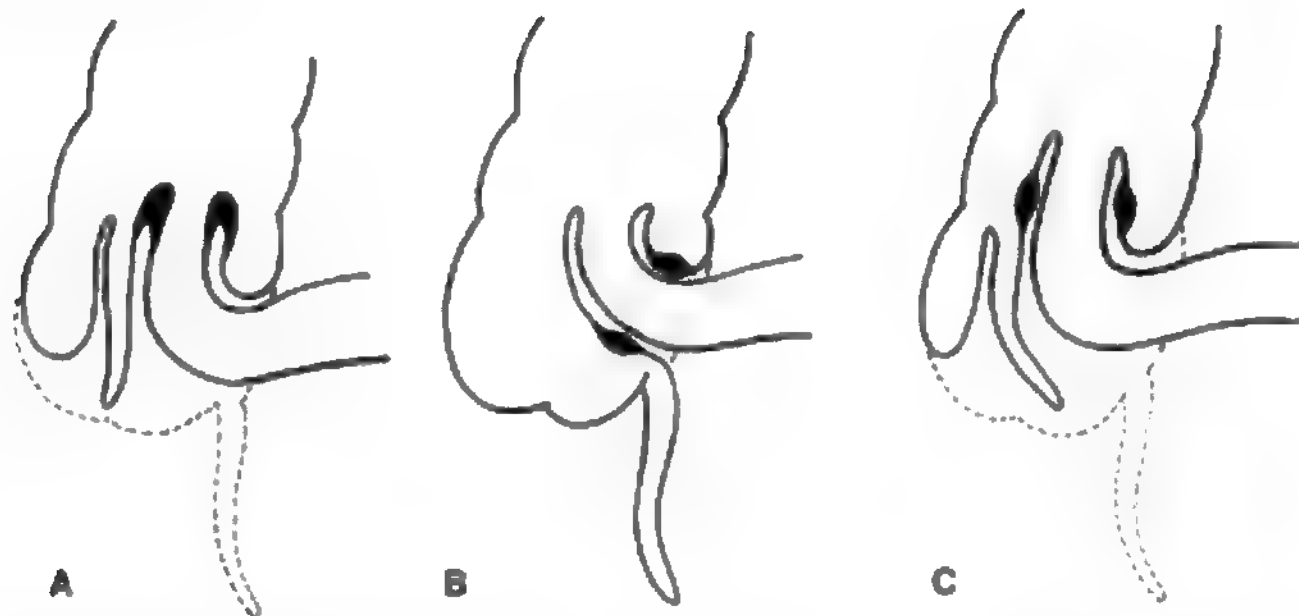


Fig. 3. I. ileocecale (A) e ileocolica (B e C). (Da Dennison, modificata e ridisegnata).

Circa la sede, l'i. può prodursi in qualsiasi tratto dell'intestino, sia nel tenue che nel crasso. Wartmann considera tre gruppi: 1) iliaco, 2) cecale, 3) colico; nel primo e terzo gruppo sia l'invaginato che l'invaginate sono del medesimo tipo; queste sono forme molto rare: quella ileoileale, che si mantiene pura se s'inizia prossimalmente lontano dal cieco, si osserva appena nel 5% dei casi; ancora più eccezionale è quella colocolica (2%). La sede di elezione della forma primitiva del lattante è il tratto di passaggio ileocecale (90%, Dennison). Questa preferenza di sede è stata messa in rapporto con ragioni anatomiche e funzionali: a) particolare sviluppo dello strato muscolare in questo tratto dell'ileo; b) di elementi linfatici; c) maggiore ipertono e attività motoria; d) maggiore contrattura della valvola ileocecale; e) mobilità del cieco e del colon ascendente, per ritardo della coalescenza del meso al peritoneo parietale; f) dilatabilità ospitale del calibro cieco-colico.

È molto raro che l'inizio dell'introflessione s'origini nella parete del cieco (appendice); nella grande maggioranza dei casi (90% secondo Ravitch) l'inizio avviene nell'ansa ileale in immediata vicinanza della valvola.

Se la valvola ileocecale non si lascia attraversare dall'ansa ileale è la valvola stessa che costituisce l'*apex* dell'invaginato progredendo nel cieco e poi nel colon ascendente, a spese del colletto: si ha allora l'i. *ileocecale* (fig. 3, A).

Se la valvola ileocecale si lascia penetrare dall'invaginato essa ne costituisce il colletto che rimane fisso ed è l'ansa ileale che si srotola, procedendo nel lume del cieco e del colon: si ha allora l'i. *ileocolica* (fig. 3, B e C).

Secondo Ombredanne la forma più frequente è quella ileocecale, secondo Ravitch quella ileocolica; per Dennison le due forme hanno frequenza uguale.

In ogni modo, data la già notata mobilità del cieco e del colon ascendente, l'*apex*, sia esso costituito dalla valvola o dall'ileo, tende a progredire, anche considerando che ad un certo punto partecipano al *déroulement* sia la testa che il colletto. Se le aderenze che si formano a livello del colletto, per l'esistenza dell'appendice, per il cono mesenterico che si tumefà, per la reazione linfonodale e vascolare da stasi ed infiltrazione, e per la partecipazione peritoneale, non frenano la progressione del budino, come spesso accade, questo avanza nel colon sinistro e può giungere nel retto e anche protrudere dall'ano.

Non di rado (nel 12% secondo Ladd e Gross, e anche per l'esperienza di chi scrive) se l'inizio del processo avviene in un tratto dell'ileo non tanto distante dal cieco, si determina un'i. doppia ileoileale-ciecolica. Non è sempre facile distinguere anatomicamente queste varie forme anche dopo l'evaginazione operatoria, e anche necroscopica, specialmente se il processo è in una fase molto avanzata.

Nell'evoluzione dell'i. si distinguono due periodi: un *primo di riducibilità*, che può durare variamente da qualche ora fino anche a 3 giorni, secondo la rapidità con cui si manifestano le alterazioni del meso; e un *secondo di irriducibilità*, sia per le aderenze che si stabiliscono tra i cilindri, sia per il turgore

della testa e del cono mesenterico nel colletto. Quindi l'inizio del processo non è legato immediatamente al costituirsi dell'occlusione vera e propria poiché, per un certo periodo di tempo, più o meno breve secondo le forme, il lume intestinale nel budino resta ancora pervio, e solo quando si oblitera per il turgore delle sue pareti e del colletto si determina la vera occlusione. L'occlusione da i. può essere considerata da un punto di vista anatomico, sia come *meccanica* (da ostruzione, da causa risiedente nella parete stessa, ed in un tratto [*monoleptica*: Stoppato]), sia con il carattere, molto più grave, dello strangolamento per una più accentuata compromissione della vitalità del cono mesenterico. Inoltre, considerando che l'inizio del processo nelle forme primitive è legato ad un'azione spastica localizzata, può anche considerarsi come *dinamica*.

Le alterazioni anatomiche secondarie al processo non hanno nulla di caratteristico e si osservano a carico dei vari componenti: le pareti intestinali e il mesentere. Sono le seconde, però, che dominano le prime, sia cronologicamente che funzionalmente: sono, cioè, legate ai disturbi di circolazione. Il cono mesenterico stenosiato nel colletto va incontro ad un vero processo di strozzamento, tipo ernia strozzata (John Gay). Quindi nel budino si hanno manifestazioni congestizie in rapporto specialmente all'ostacolo che si determina per la circolazione di ritorno nel segmento invaginato. Il budino si tumefà in massa, si arrossa fino ad assumere una tinta violaceo-scuro dopo 24 e 36 h. Inoltre si hanno infiltrazioni emorragiche sottosierose e sottomucose e, dopo 6-8 h dall'inizio dell'incarceramento, si producono emorragie nel lume intestinale, che danno il principale sintomo: fuoruscita di sangue dal retto. Accentuandosi il fenomeno dello strozzamento, il budino va incontro alla gangrena e alla necrosi, specialmente in vicinanza del colletto (fig. 4). A livello di questo, data la maggiore setticizia che vi si sviluppa, il peritoneo reagisce più precocemente e attivamente e stabilisce aderenze tra il cilindro esterno e la parete dell'intestino soprastante e circostante, che tentano di bloccare la diffusione peritoneale dell'inquinamento e di ostacolare la progressione dell'i. In genere non raggiungono lo scopo e abitualmente il processo gangrenoso porta allo sfacelo del budino e al suo irregolare distacco dalla parete del colletto, con inondazione peritoneale. Talvolta si è assistito ad un'evoluzione fortunata: le aderenze sono più tenaci e portano al ristabilimento della continuità della parete intestinale, e il budino, dopo il suo distacco completo a livello del colletto, può eliminarsi, attraverso il lume stesso dell'intestino, dalle vie naturali. Questa felice evenienza di guarigione spontanea è del tutto eccezionale: anche nei casi di autoamputazione del budino intervengono, secondariamente, gravi complicanze: settiche (sacche peritoneali circostanti residue), cicatriziali (stenosi), trofiche (ulcerazioni con perforazioni tardive).

In alcuni casi si possono produrre ulcerazioni anche sulla parete della guaina, con perforazione totale e rapida peritonite diffusa. Anche nel segmento soprastante prossimale del-



Fig. 4. I. ileocecale con gangrena dell'ansa. Pezzo operatorio. È ben evidente, nella fotografia, il colletto (freccia), da cui fuoriesce l'ansa ileale libera. (Osservazione Valletti).

l'intestino si riscontrano lesioni: emorragie sottomucose, ulcerazioni superficiali, follicolari, che possono arrivare anche alla perforazione. Nel mesentere, oltre alle lesioni circolatorie, si trovano sempre adenopatie cospicue in rapporto alla setticità che rapidamente si sviluppa nel contenuto del budino; la presenza di queste tumefazioni linfoghiandolari incarcerate tra i cilindri ostacola in parte la progressione dell'i., ma aggrava, nel contempo, anche la difficoltà circolatoria del cono mesenterico e quindi accentua lo strozzamento, e infine aumenta la difficoltà della riduzione dell'i.

Il peritoneo reagisce fin dalle prime ore con abbondante essudazione di liquido reattivo più o meno limpido; poi, dopo ca. 36 h, si sviluppa una peritonite aderenziale, specialmente, come si è detto, intorno al colletto. Le forme perforative sono rapidamente mortali. Le varietà a cilindri multipli (doppi o tripli) sono naturalmente più gravi: risultano più precocemente irriducibili e producono lesioni aggravanti più rapidamente.

Sintomatologia

Il comportamento clinico dell'i. è in rapporto con l'evoluzione anatomica del processo. Dagli AA. inglesi è stato diviso in 2 periodi, come si è già detto: 1) di riducibilità, 2) di vero strozzamento. Se il passaggio tra il primo e il secondo è rapidissimo e diretto, si ha la forma del lattante, forma così detta per la frequenza con cui si verifica nella 1^a infanzia; se invece il primo periodo si protrae con qualche remissione, si ha il quadro, in 2 o più tempi, della 2^a infanzia, talvolta riscontrabile anche nel lattante. Nella forma cronica l'evoluzione è ancora più lenta: periodi di subocclusione si alternano a passaggio

normale di gas e feci, e il costituirsi dell'occlusione è solo graduale e intermittente.

Il quadro della forma acuta del lattante è tipico e, una volta conosciuto, facilmente diagnosticabile: in pieno benessere il bambino è colto da dolori violenti a carattere accessionale, con vomito, spesso fino dall'inizio. Il bambino ha un'aria terrorizzata, grida, piange, si agita, tira calci, si contorce, fa sforzi come per defecare, suda freddo, è pallido e spesso cade in stato di collasso; in ogni modo presenta un aspetto di gravità particolare avvertita anche dalla madre. Passata la crisi, dopo qualche min il bambino si calma, ma resta con una « espressione tipica dell'i. » (Hirschsprung): ha un'aria preoccupata, ansiosa, lo sguardo fisso, distante, non ride più (Brenemann dice che un bambino che ride non può avere una i.), è sonnolento, rifiuta di bere, non vuole essere disturbato, può anche addormentarsi emettendo qualche gemito. Questa calma apparente non deve ingannare, sia per la sua speciale caratteristica, sia perché, dopo qualche tempo, 1/4-1/2 h, compare una nuova crisi. Il vomito può esserci fin dall'inizio e ricomparire ad ogni crisi, ma può anche mancare e non ha niente di caratteristico: può essere alimentare e biliare. Così la costipazione: fin dall'inizio si può avere arresto di feci e di gas (60% Vickery), ma possiamo anche assistere al passaggio di aria e di falsa diarrea (e questo non deve impedire di fare la diagnosi: Ombrédanne), finché, più o meno rapidamente, si ha l'emissione di sangue dall'ano (e questo è il sintomo di importanza capitale: Mondor). È un'emorragia speciale: può essere profusa, ma in genere è di poca entità; di sangue solo o misto a muco e materiale fecale; feci sanguinolente, mucose, color mattone (Cruveilhier), senza odore o con odore di pesce.

L'esame dell'addome può mettere in evidenza una tumefazione a salsicciotto, specialmente nei momenti di rilasciamento tra le crisi: anche questo è un segno patognomico. Può aversi anche il sintomo di Dances: cioè la palpazione del quadrante inferiore destro dà un senso particolare di vuoto, e ciò avviene, naturalmente, quando il cieco è fuori sede. Finché non si è costituito lo stato occlusivo vero e proprio l'addome è in genere trattabile, non teso; solo ad evoluzione avanzata compare il meteorismo e l'addome diviene globoso e teso. Di regola l'esame deve essere completato con un'esplorazione rettale: si può riscontrare la presenza della testa del budino nell'ampolla rettale e del muco sanguinolento, anche se non se ne sia già constatata l'emissione all'esterno.

Il polso, per un certo periodo, si mantiene buono, ritmico e valido, poi si fa piccolo e frequente; la lingua diviene rapidamente arida, specie se predomina il vomito. Compare febbre, generalmente sui 38 °C, poi subentra uno stato ipotermico.

Di grande importanza diagnostica è l'indagine radiologica e in particolare il clisma opaco: è consigliabile praticarlo in lieve posizione di Trendelenburg, eventualmente con bottiglia di Montenovesi e doppia palla per graduare la pressione secondo la necessità e con cautela, e mandando la soluzione baritata sempre sotto il controllo radioscopico. Si possono sorprendere varie immagini dirette, tipiche, di cui le più caratteristiche e frequenti sono: a) *arresto completo trasversale* (Meda): la massa opaca si arresta bruscamente con linea retta netta (caratteristica nella i. colocolica, se persiste ipertonia della parete); b) *arresto concavo o a cupola*: per la presenza della testa dell'invaginato nel lume del colon; c) *a tenaglia*: scivolando parzialmente il liquido intorno all'apex in presenza di una certa atonia della guaina; d) *a mantello opaco o a vetro smerigliato* (Regnier): se lo strato



Fig. 5. I. ileociecocolica. Clisma opaco. Il radiogramma mostra l'immagine a foglie di cipolla dovuta alla penetrazione di sostanza opaca nelle guaine dell'invaginate. (Ist. Radiol., Univ. di Roma).



Fig. 6. I. ileociecocolica. Clisma opaco. Il radiogramma mostra intenso meteorismo con anse dilatate e, in basso a sinistra, tipica immagine a tenaglia. (Osservazione Valletti).

liquido si insinua maggiormente tra le pareti del budino; e) a *fisarmonica*: accentuazione della precedente, se allo stato atonico si alternano contrazioni (Busi); f) a *becco di uccello*, o a striscia opaca, in parte continua, in parte frammentata, da penetrazione del liquido opaco nel lume centrale del budino (patognomnico: Regnier); g) a *coccarda* o a *cipolla*: se si sorprende il capo dell'invaginato frontalmente allo schermo, si presenta un difetto di riempimento centrale delimitato da strie opache (fig. 5). Dopo evacuazione del clisma si possono avere immagini confermant la diagnosi: strati baritanti discontinui, contornanti e limitanti l'invaginato, o una fine guaina cilindrica. Infine i segni indiretti di occlusione: livelli liquidi con meteorismo sovrastante (fig. 6), assenza del cieco nella sede abituale. È necessario usare cautela nelle manovre, specialmente dopo le 24 h. Nel praticare il clisma precocemente si può ottenere una spontanea riduzione all'immissione del liquido, e per ottenere ciò è anche concesso forzare un po' l'immissione, sempre che l'inizio dati da poche ore. I segni dell'ottenuta evaginazione possono essere la replezione completa del colon e il reflusso nell'ileo, e la regolarità dei contorni del cieco; ma Ombrédanne mette in guardia sulla sicurezza di queste immagini, perché possono anche essere fallaci. Inoltre la liberazione può essere parziale nelle forme doppie, in quanto il budino ileo-ileale non può esser messo in evidenza, come del resto avviene nelle forme ileali semplici.

Diagnosi

I segni principali sono: l'inizio brusco, l'aspetto particolare del paziente, il dolore accessuale, il vomito e, principalissima, l'emissione di sangue dall'ano. Ombrédanne dà questa equazione: segni di occlusione + emissione di sangue dall'ano = i. Nell'esame obiettivo sono segni importanti: l'aspetto e la *facies* del bambino; la presenza del budino, il segno di Dances alla palpazione dell'addome; all'esplorazione rettale il reperto già detto. Sull'importanza dell'indagine radiologica si è ampiamente parlato.

Diagnosi differenziale. — All'inizio, la diagnosi differenziale si pone con le crisi di pianto di qualsiasi altro genere, nelle quali si ha congestione del volto e non il tipico pallore dell'affetto da i. Alla comparsa degli altri segni intestinali, con l'enterocolite: qui i bambini non hanno l'aspetto eutrofico del bambino colpito da i., hanno allattamento misto o artificiale, sono disidratati rapidamente, le scariche sono più frequenti, più acquose, il sangue è più commisto al materiale fecale e la febbre appare all'inizio con gli altri disturbi. È da tener presente, però, che anche in questi malati può comparire una crisi di i. Una enterorragia abbondante, che non è frequente, può far porre diagnosi differenziale con la porpora di Schoenlein-Henoch (Taylor). Questa, però, è generalmente malattia dei bambini più grandi (3-4 anni), il sangue ha i caratteri della melena ed è presente anche nel vomito, e si notano macchie di porpora sul tronco e sugli arti inferiori.

Per la diagnosi di sede si può accennare che nella i. ileo-ileale il vomito è più imponente, e il sangue nelle feci è raro, poiché si ha una maggiore inibizione della peristalsi (Braun); l'emissione di sangue è, invece, quasi costante nelle forme ileociecocoliche. La sede del budino è variabile nelle ileo-ileali, mentre nelle ileocecali è nella fossa iliaca destra, se vi è arresto di progressione, altrimenti è riscontrabile in sede paraombelicale, o a sinistra, come nelle colocoliche.

Nelle forme subacute, recidivanti e croniche, della

seconda infanzia o dell'adulto, la sintomatologia ha in parte i medesimi caratteri di quella del lattante, ma è meno accentuata nelle crisi e più prolungata. La diagnosi è spesso più difficoltosa e l'i. si può confondere con l'appendicite nelle manifestazioni acute, ma in genere l'evoluzione dei sintomi permette di perfezionare la diagnosi con la radiologia che offre immagini al clisma opaco riproducenti generalmente quelle descritte nel lattante. In queste forme predominano i segni occlusivi che compaiono gradualmente o in crisi di esacerbazione.

In ogni modo è sempre importante arrivare alla diagnosi il più precocemente possibile e poter intervenire a tempo, cioè nel periodo di reversibilità e prima che avvenga la contaminazione peritoneale.

Prognosi

Dipende dai seguenti fattori: precocità della diagnosi, tempestività dell'intervento, esperienza dell'operatore. Aggravano la prognosi: la febbre preoperatoria, la progressività dell'invaginato e la complessità della forma dell'i.

Terapia

In linea di massima, e in tutte le forme, la terapia deve considerarsi chirurgica, e anche nei lattanti ■ nella prima infanzia, dopo che il clisma opaco, praticato a scopo diagnostico, con una cauta e adeguata metodica, non è valso ad ottenere una sicura evaginazione. Recentemente alcuni AA. hanno rinnovato una certa propaganda favorevole all'uso, con impegno risolutivo, del mezzo idrostatico, riportando casistiche favorevoli e incoraggianti, sempre naturalmente in casi precoci, prima cioè della comparsa dei segni di occlusione vera ■ propria. Porre dei limiti di tempo per stabilire la possibilità dell'uso terapeutico risolutivo del clisma non ha un'indicazione valida, sia per la frequente incertezza che esiste quando si voglia rilevare in modo sicuro l'inizio del danno anatomico, sia per la varietà della sua evoluzione in rapporto alla sede e alla compartecipazione degli elementi anatomici interessati. A volte l'intervento può ridurre invaginati che persistono anche da un paio di giorni, mentre altre volte, specialmente in presenza di lesioni organiche determinanti, si è costretti alla resezione in casi rivelatisi da poche ore. L'osservazione delle statistiche recenti, per la loro estrema varietà, lascia molto perplessi nel giudicare l'indirizzo del trattamento incruento (dal 70% di successi di Ravitch e il 65% di Marks e coll., si passa al 6,3% di Bergami e coll. e all'1,8% di Peck e coll.). Inoltre è da tener presente che anche ad evaginazione ottenuta vi è notevole possibilità di recidiva, non si è mai sicuri di una completa riduzione nelle forme doppie ■ in quelle del tratto ileo-ileale. Solo una soddisfacente eliminazione di aria, oltre che di materiale fecale, può confermare un completo ristabilimento della canalizzazione. Quindi si può concludere tuttora che, sottolineando l'importanza capitale della precocità della diagnosi o almeno dell'approfondimento di un sospetto diagnostico, resta valida l'indicazione all'intervento chirurgico.

L'attuale tecnica anestesiológica ci permette di intervenire tranquillamente in qualsiasi età e in qualsiasi stato, nelle ideali condizioni di rilasciamento, di ossigenazione e di tenuta pressoria. È preferibile usare un taglio mediano sopra- ■ sottombelicale. Soltanto se l'indagine radiologica ha confermato che la sede dell'i. è ancora limitata al quadrante inferiore destro, è possibile limitarsi ad una breve incisione pararettale, per diminuire l'esposizione dei visceri. Aperto l'addome, per prima cosa si deve ricercare il budino lungo il decorso

del colon dalla fossa iliaca destra, ovvero la sede del colletto. Riconosciuta la testa, bisogna cercare di esteriorizzare il tratto di intestino interessato, iniziando la manovra di evaginazione cautamente anche dentro l'addome. La manovra deve essere esclusivamente pressoria e non di trazione: si deve cioè premere a piena mano o con i polpastrelli delle dita, sulla testa attraverso la guaina invaginata in direzione orale, facendo regredire progressivamente l'apice del budino ■ ottenendo il *déroulement* del colletto. Questa manovra risulta più difficoltosa nell'ultimo tratto, a causa dell'edema e delle infiltrazioni delle pareti intestinali e del cono mesenterico, quest'ultimo massimamente ispessito dalla ipertrofia linfonodale, e per la resistenza delle aderenze costituite. Ottenuta l'evaginazione può essere opportuno praticare l'appendicectomia nella i. ileocolica, se le condizioni del bambino lo consentono, o se lo stato anatomico del viscere lo impone. Per la profilassi della recidiva si può, con qualche punto di ancoraggio, fissare al peritoneo parietale la parete laterale del cieco. È bene assicurarsi delle perfette condizioni vitali dell'ansa invaginata, poiché sono state descritte gangrene tardive. Se non si è potuto ottenere la completa evaginazione o si è trovata necrosi dell'ansa, non rimane che praticare la resezione. Ciò è indispensabile, naturalmente, nelle forme secondarie ■ forme tumorali, dove, d'altronde, risulta in genere anche impossibile ottenere la riduzione dell'ansa invaginata. Si deve aver molta cura di far giungere il limite della resezione in tessuto normalmente vitale ed eseguire l'anastomosi con tecnica perfetta.

Nei lattanti e in tutti i soggetti in condizioni particolarmente gravi sono di grande importanza l'assistenza e il trattamento postoperatorio secondo gli odierni mezzi terapeutici (idratazione congrua, plasma ed emotrasfusioni, antibiotici, etc.). Le complicanze postoperatorie da tenere presenti sono: il ritardo della canalizzazione, la peritonite, la broncopolmonite e, nei lattanti, l'ipertermia e i disturbi dispeptici.

V. anche: ADDOME (I, 554); INTESTINO TENUE E CRASSO; OCCLUSIONI INTESTINALI.

Bibliografia

- Arcara G., Borghesan Bosco A., *Riv. Chir. Pediatr.*, 1963, 5, 238.
 Bégouin *et al.*, *Précis de pathologie chirurgicale*, IV, 1938, Masson, Paris.
 Benson C. D. *et al.*, *Pediatric Surgery*, 1962, Year Book, Chicago, p. 751.
 Benson C. D. *et al.*, *Arch. Surg.*, 1963, 86, 145.
 Bergami F., Caviglia L., Romualdi C., *Riv. Chir. Pediatr.*, 1964, 2, 183.
 Bignami G., in Balli R., *Semiotica e diagnostica roentgenologica*, II, 1948, Wassermann, Milano.
 Botturi G., *Invaginazione acuta del lattante*, 1950, Ist. Diffusione Opere Scientifiche, Milano.
Brenneman's Practice of Pediatrics, III, 1947, Prior, Hagerstown.
 Busi A., *Diagnostica radiologica*, 1934, UTET, Torino.
 Canestri G., *Minerva Pediatr.*, 1960, 12, 574.
 Dennison W. M., *Surgery in Infancy and Childhood*, 1967, 2 ed., Livingstone, Edinburgh.
 Einhorn A. H., Steichen F. M., *Z. Kinderh.*, 1972, 11, 213.
 Fèvre M., *Chirurgie infantile et orthopédie*, I, 1967, Flammarion, Paris, p. 518.
 Franke D., Koch H., *Chir. Prax.*, 1966, 10, 37.
 Gardner P. S., *Br. Med. J.*, 1961, 2, 495.
 Gatch W. D., in *Lewis's Practice of Surgery*, VII, 1955, Prior, Hagerstown.
 Giacomoni M. A. *et al.*, *Riv. Chir. Pediatr.*, 1969, 2, 105.
 Groh M., *Lehrbuch der Kinderchirurgie*, 1957, Thieme, Stuttgart, p. 369.
 Gross R. W., *The Surgery of Infancy and Childhood*, 1953, Saunders, Philadelphia.
 Hays D. M. *et al.*, *Arch. Surg.*, 1960, 80, 788.

INVALIDITÀ

- Kellog H. B. jr., *Am. J. Surg.*, 1961, 101, 626.
Kirsner J. B., Miller J., *Radiology*, 1938, 31, 658.
Knox E. G. et al., *Br. Med. J.*, 1962, 2, 692.
Ladd E. W., Gross R. E., *Abdominal Surgery of Infancy and Childhood*, 1947, Saunders, Philadelphia.
Löfgren L. et al., *Acta Chir. Scand.*, 1963, 126, 627.
Mason L. B. et al., *Arch. Surg.*, 1960, 81, 485.
Mason Brown J., *Surgery of Childhood*, 1962, Arnold, London.
Marks R. M. et al., *J. Pediatr. Surg.*, 1966, 6, 566.
McGovern J. B., Gross R. E., *Surgery*, 1968, 63, 507.
Mondor H., *Diagnostics urgents (Abdomen)*, 1937, Masson, Paris.
Ombredanne L., *Précis clinique et opératoire de chirurgie infantile*, 1946, Masson, Paris.
Peck D. A. et al., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1963, 116, 398.
Perrin W. S., Lindsay E. C., *Br. J. Surg.*, 1921, 9, 46.
Ponka J. L., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1967, 124, 99.
Ravitch M., *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1954, 54, 431.
Romualdi C., Tondo M., *Riv. Chir. Pediatr.*, 1970, 1, 132.
Shaw A., François E., *Surgery*, 1966, 59, 455.
Soave F., *Minerva Pediatr.*, 1956, 8.
Solerio L., Giugiaro A., *Minerva Pediatr.*, 1960, 12, 494.
Stuart Irons A., Lipin R., *Ann. Surg.*, 1955, 141, 541.
Sulas V., *Minerva Pediatr.*, 1958, 10, 461.
Swenson O., *Pediatric Surgery*, I, 1969, 3 ed., Butterworths, London, Meredith, New York.
Valletti L., *Arch. Pediatr. Pueric.*, 1968, 2, 118.

LEONARDO VALLETTI

INVALIDITÀ

F. *invalidité*. - I. *disability*. - T. *Invalidität* - S. *invalidéz*.

Espressione con la quale si designa uno stato di alterazione funzionale graduabile, temporaneo o permanente, di uno o più organi o sistemi.

Una definizione più particolareggiata e spesso diversa nelle varie sedi — di norma assicurative — è contenuta nelle ipotesi sottoindicate.

L'assicurazione per l'invalidità è considerata, con altre provvidenze assicurative obbligatorie (R.D.L. 4 ottobre 1935, n. 1827, R.D.L. 14 aprile 1939, n. 636, e successive modificazioni), sotto la denominazione di previdenza sociale ed è gestita dall'I.N.P.S.

L'art. 10 del R.D.L. 14 aprile 1939, nel quale era definito lo stato di invalido, è stato modificato dalla legge 3 giugno 1975, n. 160.

Attualmente il primo comma di tale articolo così recita: «Si considera invalido l'assicurato la cui capacità di guadagno, in occupazioni confacenti alle sue attitudini, sia ridotta in modo permanente, a causa di infermità o difetto fisico o mentale, a meno di un terzo».

La modifica dell'articolo in questione accentua con la nuova locuzione «a causa» l'esigenza di uno stretto rapporto tra infermità o difetto fisico o mentale e la riduzione della capacità di guadagno; viene così rafforzato il principio che l'elemento fondamentale per il riconoscimento della i. pensionabile è il danno biologico, pur tenendo presente che nella specie si tratta di capacità di guadagno (e non di capacità di lavoro) e che quindi non vanno trascurati, anche se acquistano un ruolo secondario, i fattori ambientali, economici e sociali.

Nella tabella delle valutazioni allegata al T.U. delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali (D.P.R. 30 giugno 1965, n. 1124) si parla di i. permanente per quanto riguarda gli infortuni industriali e di *inabilità* permanente per quanto si riferisce agli infortuni agricoli.

Nonostante che le espressioni i., incapacità e inabilità abbiano significato diverso, frequentemente — come in questo caso — vengono usate quali sinonimi.

Va rilevato che il T.U. in questione definisce l'inabilità (che qui corrisponde al concetto di i.) come quella conseguenza di un infortunio (o di una malattia professionale) che tolga completamente o parzialmente e per tutta la vita l'attitudine al lavoro.

All'art. 178 di detto T.U. è prevista una particolare assistenza ai grandi invalidi del lavoro, cioè a coloro che abbiano

subito una i. permanente che riduca l'attitudine al lavoro di almeno 4/5.

Nella legge 26 febbraio 1977, n. 39, sulla disciplina dell'assicurazione obbligatoria della responsabilità civile derivante dalla circolazione dei veicoli a motore e dei natanti, il danno alla persona è rappresentato da un'inabilità temporanea e da un'i. permanente.

L'art. 4 della legge stessa non definisce il concetto di i., per cui esso non è diverso da quella che è la definizione generale.

In questo articolo si esclude per la prima volta che per risolvere il problema della valutazione economica dell'i. si debba fare riferimento soltanto al reddito da lavoro. Infatti, quando tale reddito non esiste («in tutti gli altri casi» è detto nella legge) «il reddito che occorre considerare ai fini del risarcimento non può comunque essere inferiore a tre volte l'ammontare annuo della pensione sociale». Con questa disposizione sembra che anche in sede legislativa si tenda ad accogliere il principio da noi enunciato oltre cinque lustri or sono, e cioè che la validità è un bene economico che va adeguatamente tutelato, indipendentemente dal reddito da lavoro (v. DANNO, VALUTAZIONE MEDICOLEGALE DEL).

La legge 18 marzo 1968, n. 313, sul riordinamento della legislazione pensionistica di guerra, specifica all'art. 3 che «l'invalidità dà diritto a pensione, assegno o indennità di guerra, quando le ferite, le lesioni o le infermità che l'hanno determinata siano state riportate o aggravate per causa del servizio di guerra». Qui all'i. non viene data una definizione diversa da quella generale; si indicano soltanto le cause che l'hanno prodotta.

All'art. 15 della stessa legge si precisa che per alcune mutilazioni o infermità, elencate nella tab. E annessa a tale legge, l'invalido ha diritto anche a un assegno di *superinvalidità*.

Le norme in favore dei mutilati e invalidi civili sono contenute nella legge 30 marzo 1971, n. 118. L'art. 2 stabilisce che tali sono «i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo, compresi gli irregolari psichici per oligofrenie di carattere organico o dismetabolico, insufficienze mentali derivanti da difetti sensoriali e funzionali che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo o, se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età».

Viene precisato che sono esclusi gli invalidi per causa di guerra, di lavoro, di servizio, nonché i ciechi e i sordomuti, per i quali provvedono altre leggi.

Ed ora, per completezza, un breve cenno sulle assicurazioni facoltative.

Premesso che non tutte le clausole contenute nelle polizze emesse dalle varie compagnie di assicurazione sono identiche, ci riferiremo qui a quelle definizioni e a quelle condizioni generali stabilite dalle società più note.

Nelle polizze di *assicurazione libera contro gli infortuni* di talune compagnie l'i. permanente è definita come «la perdita o la diminuzione definitiva e irrimediabile, conseguente ad infortunio, della capacità ad un lavoro proficuo», mentre in quelle di altre compagnie non v'è alcuna particolare definizione dell'i.

Di norma, nelle polizze sono riportate le principali menomazioni che producono un'i. permanente parziale; l'indennità viene liquidata in base a cifre percentuali, entro i limiti della somma assicurata per i. permanente assoluta.

Nei casi di i. permanente non specificati nella tabella contenuta nella polizza, l'indennità è stabilita tenendo conto, con riguardo alle percentuali dei casi elencati, della misura nella quale è per sempre diminuita la capacità generica dell'assicurato ad un qualsiasi lavoro proficuo indipendente dalla sua professione.

Un'assicurazione per l'invalidità è prevista come complemento dell'assicurazione sulla vita, nel senso che l'assicurato, in regola con il pagamento del soprapremio pattuito per questa assicurazione complementare, viene esonerato dal pagamento dei premi ulteriori per l'assicurazione vita qualora venga colpito da i. permanente totale.

In alcune polizze è riconosciuto colpito da detta i. colui che, per sopravvenuta malattia organica o lesione fisica qualsiasi, purché l'una come l'altra indipendenti dalla sua volontà e

oggettivamente accertabili, abbia perduto in modo presumibilmente permanente e totale la capacità all'esercizio delle occupazioni professionali dichiarate, e abbia perduto altresì la capacità ad ogni lavoro confacente alle sue attitudini e abitudini.

Come risulta da quanto fin qui esposto, la valutazione medicolegale dell'i. richiede preliminarmente, in tutte le sedi, un'indagine clinica la più accurata e la più approfondita possibile, così da consentire un giudizio diagnostico e prognostico assolutamente corretto. Successivamente si dovrà tenere conto delle norme che regolano la materia, si tratti di disposizioni contrattuali o meno. Dal confronto dello stato o del processo morboso in esame con i disposti che nella specie ricorrono e dall'applicazione dei principi metodologici che il caso particolare richiede, emergerà il giudizio medico-legale, particolarmente delicato quando si tratti di menomazioni multiple, tra loro concorrenti o meno.

V. anche: ASSICURAZIONI, MEDICINA DELLE (II, 1421); INFORTUNISTICA MEDICINA.

Bibliografia

- Atti della Società romana di medicina legale e delle assicurazioni (Tornata su «L'assicurazione obbligatoria contro l'invalidità»), *Zacchia*, 1972.
Atti del XXII Congresso nazionale della Società italiana di medicina legale e delle assicurazioni (Tavola rotonda su «L'invalidità pensionabile per i professionisti»), 1973, Giuffrè, Milano.
Barni M., *Zacchia*, 1975, 50, 401.
Barni M., Barni B., Norelli G. A., *Riv. Ital. Previdenza Sociale*, 1975, 28, 481, *bibl.*
Chiappelli U., *Riv. Ital. Previdenza Sociale*, 1971, 24, 363.
Chiappelli U., *Zacchia*, 1977, 52, 344.
Chiodi V. et al., *Manuale di medicina legale*, 1976, Vallardi, Milano.
Gerin C., *Medicina legale e delle assicurazioni*, 1977, 7 ed., Schirru, Roma.
Perone A., *Zacchia*, 1977, 52, 402.
Rossi F. P., *Saggio sull'invalidità pensionabile*, 1977, Cedam, Padova.

CESARE GERIN

INVERSIONE UTERINA: v. UTERO.

INVOLUZIONE

F. involution. - *1. Involution; regression.* - *T. Involution; Rückbildung.* - *s. involución.*

La materia vivente è tale che la sua esistenza stessa è condizionata da un movimento o sviluppo il quale coinvolge sia il complesso delle forme viventi (*evoluzione*), sia ogni singolo individuo (*sviluppo ontogenetico*) e quindi ogni singola parte di questo. Si tratta di *cicli di sviluppo* via via più ampi, dalla cellula all'insieme di tutti i viventi, e ogni ciclo si compone di *cicli di sviluppo* più limitati in estensione e nel tempo. Così, ad es., noi possiamo tracciare il ciclo di sviluppo di un singolo globulo rosso di un organismo animale e inserirlo nel più ampio sviluppo del tessuto emopoietico e questo considerarlo nello sviluppo di tutto l'organismo; il quale, a sua volta, fa parte di una determinata specie che è pur essa in movimento secondo il suo naturale sviluppo filogenetico, tutto condizionato dall'ecologia.

Ma già parlando di cicli di sviluppo s'introduce il concetto di processi regressivi accanto a quelli progressivi, di un'involuzione come necessario contrapposto dell'evoluzione. E mentre possiamo con facilità seguire i processi involutivi, cioè regressivi e sempre maggiori con l'andar del tempo, fino alla scomparsa della struttura considerata, ad es., a carico del singolo globulo rosso, del tessuto emopoietico e dell'intero organismo, non

altrettanto facile si presenta la documentazione dei processi involutivi intervenienti a carico delle specie e dei generi e delle famiglie, proprio per la estremamente maggiore ampiezza del ciclo in questione. Tuttavia è noto come la paleontologia abbia fornito e fornisca brillanti dati in proposito (specie estinte).

Dal punto di vista più strettamente medico sono importanti i processi di i. anatomica e funzionale che si verificano nell'organismo umano e che accompagnano in questo, continuamente, i fenomeni di evoluzione ontogenetica e finiscono poi col soverchiarli (nella senilità). Già nella vita embrionale alcuni abbozzi di organi possono non proseguire, in una determinata specie, quello sviluppo che invece hanno in altre specie, e allora vanno incontro ad un'*ipoplasia* (v. IPOTROFIA E IPOPLASIA) progressiva fino all'*aplasia* (v.). È nota l'i. di parti del sistema circolatorio nel passaggio dalla vita fetale alla vita post-natale (condotto di Botallo, vasi ombelicali). Anche gli abbozzi muscolari vanno incontro, in certi stadi, a processi involutivi che poi vengono superati. È altresì nota la i. del timo verso e dopo la pubertà (contrapposta all'evoluzione e sviluppo, in quel periodo, ad es., del sistema genitale). Il sistema nervoso è molto più abbondante di cellule alla nascita di quanto non lo sia dopo e anche precocemente; esso subisce, almeno in certi distretti, un processo di i., quanto a numero dei neuroni, che è abbastanza cospicuo: è come una correzione della precedente ridondanza. Esempi di i. di interi organi sono anche quelli dei genitali alla fine dell'attività sessuale (specie nella donna), ma si può dire che nella senilità varie parti dell'organismo (e in vario grado a seconda dei suoi distretti) subiscano un processo di i. (sistema tegumentario con i suoi apparati ghiandolari e piliferi, apparato osseo e articolare, sistema nervoso).

Nell'alternanza ipertrofia-iperplasia che si verifica in alcuni organi a funzione ciclica — come, ad es., quelli dell'apparato sessuale femminile, in specie utero e mammella nel corso del ciclo mestruale e nella gravidanza-*puerperio* — le fasi involutive acquistano aspetto drammatico con vera necrobiosi di molte cellule, operata dall'attivazione del sistema lisosomale (Helminen e Ericsson, 1968).

I caratteri morfologici dell'i. sono essenzialmente rappresentati dall'atrofia semplice (v. ATROFIA) alla quale si possono aggiungere caratteri specifici diversi a seconda dei vari tessuti: osteoporosi senile, sostituzione di parenchima con tessuto adiposo (in varie ghiandole e nel midollo osseo), deposito di minerali abnormi (calcificazioni) e di altre sostanze (lipidi, esteri colesterinici), modificazioni delle cellule nervose e di neuroglia nell'i. senile, etc.

Talora, nel corso della i. di tessuti, organi e apparati, si possono determinare modificazioni in apparenza evolutive, come quando si verificano processi osteogenetici a carico di membrane, legamenti e muscoli. In realtà anche questi processi vanno, in tal caso, visti nel quadro generale dell'i. dell'organismo, molti di essi rappresentando, del resto, un fenomeno dannoso al funzionamento delle parti.

Naturalmente, accanto ad un'i. strutturale possiamo descrivere anche un'i. funzionale degli organismi e delle loro parti. Anzi, spesso sarà facile avvertire quelle menomazioni o regressioni funzionali che denunciano una incipiente senilità, anche quando non si possono mettere in evidenza modificazioni strutturali. Il sistema nervoso, specie nella sua attività di relazione, offre abbondanti esempi di questo fatto.

V. anche: SENESCENZA.

Bibliografia

- Helminen H. J., Ericsson J. L. E., *J. Ultrastruct. Res.*, 1968, 25, 193; 214; 228; 240.
 Levi G., *Accrescimento e senescenza*, 1945, La Nuova Italia, Firenze.
 Schwalbe E., *Allgemeine Pathologie*, 1911, Thieme, Stuttgart.

MASSIMO ALOISI

IO

F. *mol.* - I. *Ego.* - T. *Ich.* - S. *yo.*

Il termine «io» è usato in psicologia per indicare la consapevolezza che il soggetto ha della propria identità, dell'essere cioè distinto dal mondo esterno ■ di essere sempre sé stesso nel tempo pur nella molteplicità delle esperienze vissute nei vari momenti. Questa consapevolezza rappresenta il risultato di un processo graduale del bambino nei primi anni di vita, processo che si esprime anche, al livello linguistico, nelle varie tappe attraverso le quali viene acquisito l'uso corretto del pronome «io» all'età di tre anni circa.

In psicoanalisi il termine indica invece una delle tre istanze (es, io, super-io) che Sigmund Freud distinse nella personalità dal 1920 in poi (v. PSICOANALISI).

RED.

IODAMOEBA GENERE: V. AMEBE (I, 1414).

IODEMIA

F. *iodémie.* - I. *iodemia.* - T. *Jodhämie.* - S. *yodemia.*

Lo iodio è contenuto nel sangue umano in modestissime quantità. Si ritiene che esso vi circoli in parte in combinazione inorganica, più precisamente sotto forma di ioduro, in parte in combinazione organica, cioè come composti tipo tiroxina. Si è soliti distinguere, quindi, una quota iodica ematica cosiddetta *inorganica* e una quota cosiddetta *organica*.

Malgrado sia oramai pressoché da tutti riconosciuta l'esistenza delle frazioni iodemiche suddette, qualche A. sostiene che il metalloide si trovi nel sangue unicamente in combinazione organica e che si possa rintracciare allo stato inorganico solo mediante manipolazioni chimiche.

Il valore della iodemia totale si aggira tra i 4 e gli 8 γ per 100 ml di plasma: di questi ca. il 95% è costituito dalla quota organica e il rimanente dalla quota inorganica.

Lo iodio che nel sangue si reperta sotto forma di composto *inorganico* proviene in massima parte direttamente dall'apporto esogeno; la sua concentrazione ematica è quasi esclusivamente dipendente dalla quantità di metalloide assunta ■ di conseguenza è variabile di giorno in giorno in rapporto appunto al differente contenuto di iodio negli alimenti quotidianamente ingeriti. Una piccola parte dello iodio inorganico del sangue proviene invece dai processi metabolici di degradazione dell'ormone tiroideo.

Ad ogni assunzione di iodio con gli alimenti corrisponde un aumento più o meno sensibile del tasso iodemico inorganico, che si mantiene, prima di tornare ai valori di partenza, fino a quando la tiroide da una parte, gli organi di deposito (fegato, cute, polmoni) e gli emuntori (reni, intestino) dall'altra, non abbiano provveduto ad allontanare dal sangue il metalloide.

Più precisamente, quando la quantità di iodio introdotto dall'esterno rientra nei limiti delle richieste fisiologiche, la i. inorganica rimane elevata quel tanto che è necessario perché la tiroide svolga la sua azione iodo-

pessica (10-12 h nei soggetti normali, dalle 12 alle 24 h negli ipotiroidei, meno di 6 h negli ipertiroidei). Se viceversa la quantità di metalloide ingerito supera il fabbisogno dell'organismo, la i. inorganica non solo raggiunge concentrazioni di gran lunga più alte che nel caso sopra considerato, ma rimane elevata per un tempo maggiore.

Il protrarsi nel tempo dell'alto tasso iodemico, in questo caso, trae origine da due fattori di ordine metabolico: il primo è rappresentato dal fatto che al di sopra di un certo valore di concentrazione iodemica la funzione iodopessica della tiroide viene a mancare perché inibita proprio dall'elevato livello iodemico; l'altro fattore metabolico è rappresentato dal particolare comportamento degli organi di deposito che in un primo tempo assorbono la quota di ioduri in eccesso, per mantenere una certa omeostasi iodemica, e in un secondo momento la immettono nuovamente e lentamente in circolo per avviarla all'eliminazione.

Un esempio pratico di questo fenomeno si ha nel caso di somministrazione per scopi terapeutici o roentgenodiagnostici di forti dosi di iodio, in cui si vede la i. inorganica rimanere elevata, a volte, anche per 3-4 mesi.

In condizioni normali la ricerca degli ioduri liberi registra cifre variabili da 0,1 a 0,5 γ /100 ml di plasma.

La quota di iodio ematico che va sotto il nome di *iodio organico* è costituita quasi interamente dallo iodio incorporato nella molecola della tiroxina o di composti simili: essa è nota anche come *i. proteica* (nella letteratura anglosassone indicata come *Protein-Bound Iodine*: PBI), poiché detti composti si trovano nel sangue combinati con proteine (v. TIROXINA).

La determinazione della concentrazione dello iodio ematico, sia di quello cosiddetto inorganico o libero, sia di quello legato alle proteine, si esegue impiegando la nota reazione di Sandell ■ Koltoff al solfato di cerio. Mentre però lo iodio inorganico può essere dosato come tale dopo essere stato allontanato dagli altri costituenti plasmatici, lo iodio proteico deve essere prima staccato dal supporto proteico.

La separazione delle 2 frazioni iodiche viene comunemente ottenuta precipitando le proteine del sangue o del plasma con ac. tricloroacetico o ac. perclorico. Lo iodio organico si raccoglie con la fase proteica precipitata.

La rottura del legame proteico si ottiene impiegando soluzioni concentrate di acidi forti oppure l'incenerimento alcalino ad alte temperature.

I metodi di determinazione più sperimentati a tutt'oggi sono quelli di Chaney e di Barker, entrambi di delicatissima esecuzione.

Si ricorda infine che trattando il siero con butanolo si ottiene la separazione elettiva della frazione biologicamente attiva dello iodio organico, che viene estratta dalla fase alcolica (nella letteratura anglosassone indicata come *Butanol-Extractable Iodine*: BEI), mentre iodoproteine biologicamente inattive, iodio inorganico, iodotirosina, biologicamente inattiva, rimangono nella fase acquosa.

Significato clinico. - Le poche nozioni sul metabolismo dello iodio, che sono state sopra ricordate, sono di per sé sufficienti a dimostrare che la determinazione degli ioduri liberi del sangue è pressoché inutile dal punto di vista clinico, in quanto i valori ottenibili rifletterebero esclusivamente il mutevole e incostante comportamento della concentrazione di questi composti. La stessa considerazione vale naturalmente circa il valore clinico della determinazione della i. totale, che attual-

mente è sostituita dalla determinazione della tiroxina e della triiodotironina.

V. anche: IODIO; TIROIDE; TIROXINA.

Bibliografia

Henry R. J., *Clinical Chemistry*, 1974, 2 ed., Harper & Row, New York.
McGavack T., *The Thyroid*, 1951, Mosby, St. Louis.
Pecora P., *Rif. Med.*, 1955, 35.

PAOLO PECORA

IODIO

F. *iode*, - I. *iodine*, - T. *Jod*, - S. *yodo*; *iodo*.

SOMMARIO

Generalità (col. 2449). - Proprietà fisiche (col. 2449). - Proprietà chimiche (col. 2450). - Biochimica (col. 2451): Localizzazione e stato dello iodio negli esseri viventi. - Iodio e ormoni tiroidei. - Concentrazione dello iodio nella ghiandola tiroide e formazione degli ormoni tiroidei. - Secrezione dell'ormone tiroideo e regolazioni fisiologiche. - Farmacologia (col. 2455): Farmacodinamica dello iodio. - Azione antisettico-disinfettante. - Azione revulsiva. - Farmacocinesia. - Farmacoterapia. - Radiodiagnostica. - Farmacotossicologia.

Generalità

Lo *iodio*, scoperto da Courtois (1811) nelle ceneri di alghe marine, è un elemento (metalloide) appartenente al VII gruppo (sottogruppo B) della classificazione periodica (v. ELEMENTI CHIMICI). Simbolo: I; p. a. 126,90; n. a. 53; p. f. + 113,5° C; *d* (allo stato solido) 4,93³⁰. Stati di ossidazione: 1, 3, 5 e 7.

Lo I, insieme al *fluoro* (v.), al *cloro* (v.) e al *bromo* (v.) costituisce la famiglia degli *alogeni* (v.). In natura si ritrova nell'acqua di mare in tracce (20 ÷ 30 γ/l), dalla quale si concentra nelle alghe, donde lo si estrae (trattamento industriale delle ceneri di *Fucus vesiculosus*). La principale sorgente naturale di questo elemento è lo *ioduro di potassio* che si accompagna al nitrato dello stesso metallo nei giacimenti di nitrato del Cile.

Esistono numerosi isotopi artificiali dello I naturale (¹²⁷I), che si ottengono nella fissione di elementi di massa atomica più elevata. Fra questi lo ¹²⁹I (vita media 25 min) e lo ¹³⁰I (vita media 12,5 h) sono stati in un primo tempo impiegati per ricerche biologiche, benché preparati ad uno stato assai impuro; in seguito sono stati sostituiti per il medesimo scopo da due altri isotopi con vita media più lunga, il cui impiego di conseguenza è molto più comodo e la cui purificazione è più facile. Lo ¹³¹I (vita media 8 giorni) è stato impiegato per la prima volta nel 1939 da Hamilton e Soley a scopo medico. Emette radiazioni β e γ, queste ultime, molto penetranti, alterano le cellule della tiroide che concentrano lo I marcato, ciò che ha permesso di utilizzare lo ¹³¹I per realizzare una *radio-tiroidectomia* sperimentale o terapeutica. In seguito, un altro isotopo a vita media più lunga, lo ¹²⁵I (vita media 60 giorni; radiazioni γ) è stato spesso preferito allo ¹³¹I, per il suo periodo più lungo, mentre lo ¹²³I (vita media 20 min; radiazioni γ) è stato impiegato per esplorazioni funzionali della tiroide nei bambini proprio a causa del suo breve periodo. La molecola dello I allo stato solido e allo stato di vapore (tranne che a temperature molto alte) e nelle soluzioni non ioniche è formata da 2 atomi che si uniscono in modo tale che il loro strato esterno di 7 elettroni si completa in un ottetto secondo lo schema:



Proprietà fisiche

Lo I è un solido dotato di una lucentezza che ricorda quella dei metalli. A temperatura ordinaria emette va-

pori dotati di un odore caratteristico, che per riscaldamento divengono abbondanti e assumono colorazione violetto-scura.

Lo I è assai poco solubile in acqua (0,1 ÷ 0,2 g/l), ma alcuni solventi organici, quali l'alcol e il solfuro di carbonio, lo sciolgono abbondantemente, come pure le soluzioni acquose di ioduri alcalini (*soluzioni iodo-iodurate*). Le soluzioni alcoliche di I sono brune (*tintura di I*) e quelle di solfuro di carbonio violette; quest'ultima colorazione, che è nettamente visibile anche ad assai deboli concentrazioni dell'alogeno, viene sfruttata in chimica analitica per riconoscere lo I e gli ioduri (liberazione di I a partire dagli ioduri trattati con acqua di cloro). Un altro carattere analitico dello I è la colorazione blu che esso presenta a contatto con la *saldia d'amido* (v. AMIDO), la quale scompare a caldo per ricomparire a freddo.

Proprietà chimiche

Lo I è dotato di proprietà elettronegative più deboli degli altri tre alogeni, e di conseguenza viene da questi spostato dai suoi sali con formazione di I₂. Tuttavia è un leggero ossidante e viene utilizzato come tale per alcuni dosaggi (arseniti, iposolfiti). Presenta, al contrario, una marcata tendenza a funzionare come elemento elettropositivo, e lo si può ossidare facilmente con l'ac. nitrico; in tal caso dà origine all'ac. *iodico*, HIO₃. Non è capace, da solo, di decomporre l'acqua a qualsiasi temperatura, ma la decompone a freddo quando intervenga un'altra sostanza capace di fissare sia l'idrogeno che l'ossigeno dell'acqua. Questa, così, viene decomposta dallo I in presenza di una sostanza ossidabile come l'ac. solforoso; lo I, allora, fissa l'idrogeno e dà origine all'ac. *iodidrico*, e l'ac. solforoso si ossigena per trasformarsi in ac. solforico. Lo I può essere ridotto direttamente dall'idrogeno dei gruppi —SH della cisteina e del glutatone in processi biologici: I₂ + 2 —SH → 2HI + —S—S—.

Quando lo I si trova in presenza di un corpo avido di idrogeno, come il *cloro*, capta l'ossigeno dell'acqua trasformandosi in ac. *iodico*. Lo I forma combinazioni con gli altri alogeni, ma i suoi derivati più importanti sono il suo idracido, l'ac. *iodidrico*, HI, e i suoi derivati ossigenati: *anidride iodica* I₂O₅, e gli *acidi iodico e periodico*, HIO₃ e HIO₄.

L'ac. *iodidrico* è un gas che, come l'ac. cloridrico, viene generalmente usato in soluzione concentrata. Agisce come riducente rispetto a numerose sostanze organiche o minerali e forma, con i metalli sali, detti *ioduri*. Il cloro e il bromo decompongono questo acido come pure gli ioduri, con liberazione di I.

Lo I, sciogliendosi in una soluzione diluita di idrato di potassio, forma uno *ioduro* e un *ipiodito di potassio*, assai instabile, che lentamente si trasforma in iodato. Le proprietà ossidanti degli ipioditi vengono utilizzate per il dosaggio degli zuccheri riducenti.

Gli ioduri in soluzione si ionizzano originando ioni I⁻ che diversi agenti ossidanti trasformano in I₂. Questa ossidazione si attua in più tappe, corrispondenti ciascuna alla perdita di un elettrone:



Gli *acidi iodico e periodico* sono sostanze solide; il secondo viene utilizzato in chimica biologica in numerosi metodi di dosaggio che sfruttano le sue proprietà ossidanti nei confronti di molecole organiche (zuccheri, aminoacidi, polialcoli); infatti esso reagisce con alcune funzioni ossigenate in modo ben definito portando alla rottura delle catene carboniose con formazione di acidi organici.

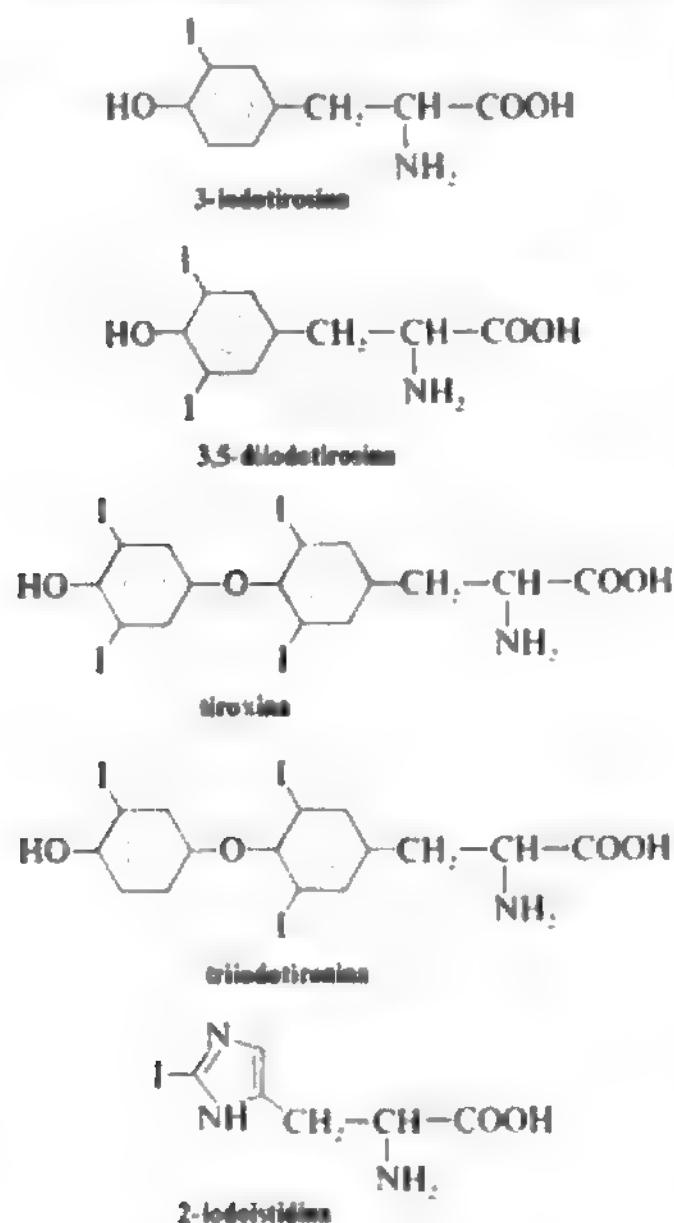
Biochimica

Localizzazione e stato dello iodio negli esseri viventi

Le alghe sono i soli vegetali ricchi di I, e per lungo tempo hanno costituito l'unica sorgente importante di questo metalloide; alcune Laminarie (*Laminaria digitata*) ne contengono fino all'1% del loro peso secco. Negli animali questo alogeno si ritrova accumulato in tessuti assai diversi fra loro secondo le classi zoologiche. Alcuni Corallarii (*Gorgonaria*) e alcuni Spongiarii (*Ceratospongiae*) hanno un tessuto di sostegno (scheletro corneo) talvolta molto ricco di I, da cui sono state estratte alcune scleroproteine (v. PROTEINE) contenenti fino al 10% di I nei primi (*gorgonine*), e al 3 ÷ 4% di I nei secondi (*spongine*). L'ufficio dell'alogeno, in questi Invertebrati sprovvisti di ghiandola tiroide, è sconosciuto. Nei Vertebrati solo la tiroide (v.) è ricca di I, contenendone, nell'uomo, dallo 0,2 allo 1,0%; pertanto la biochimica dello I è strettamente legata alla fisiologia tiroidea (v. TIROIDE).

Mentre il plasma sanguigno contiene la totalità del suo I (4 ÷ 8 γ per 100 ml) sotto forma di ioduri minerali e di combinazioni organiche trasportate da proteine specifiche, diversamente stanno le cose per quel che riguarda la ghiandola tiroide. Il 95% ca. dello I che questo organo contiene si trova in una glicoproteina, la *tiroglobulina*, che può essere estratta da fette, o da poltiglie, dell'organo mediante macerazione in soluzioni saline isotoniche. Questa proteina racchiude nelle sue catene peptidiche un insieme di aminoacidi iodati, fra i quali l'ormone tiroideo, la *tiroxina*.

Fino ad ora in questa proteina sono stati caratterizzati 5 aminoacidi iodati (Harington, Fink, Chaikoff, Roche e Michel, Pitt-Rivers e Gross), cioè la *mono-* e la *diiodotirosina*, la *tiroxina*, la *triiodotironina* e la *monoiodoistidina*. Queste sostanze, appartenenti tutte alla serie L, hanno le seguenti formule di struttura:



La *tiroxina*, o *tetraiodotironina*, ac. L-(3,5-diiodo-4-[3',5'-diiodo-4'-idrossifenossi] fenil)-α-aminopropionico, C₁₅H₁₁O₅NI₄, contiene ca. la terza parte dello I tiroideo; la *diiodotirosina* dal 40 al 50%; la *triiodotironina*, ac. L-(5-monoiodo-4-[3',5'-diiodo-4'-idrossifenossi] fenil)-α-aminopropionico, dal 10 al 5%; la *monoiiodotirosina* dal 10 al 15%, e la *monoiodoistidina* dal 2 al 5%.

Mentre le scleroproteine iodate degli Invertebrati contengono quasi esclusivamente iodotirosine (da cui il nome di ac. *iodogorgonico* dato in un primo tempo alla diiodotirosina), nelle alghe una parte dello I trovasi in combinazioni proteiche degli ioduri associati a iodotirosine.

Iodio e ormoni tiroidei

Dopo l'esordio dell'opoterapia, la somministrazione di preparazioni tiroidee (polvere di ghiandola secca o estratto di ghiandola fresca) è stata impiegata nel trattamento del mixedema e di certe forme di gozzo. L'importanza dello I nella fisiopatologia tiroidea è stata messa in evidenza nel XIX secolo, anche se antiche terapie empiriche erano basate su questo elemento. Così i medici cinesi conoscevano l'efficacia della somministrazione di cenere di spugna, di cui solo molto tempo dopo si conobbe l'alto contenuto in ioduro, nel trattamento e nella prevenzione del gozzo semplice. Il medico ginevrino Coindet e il farmacista francese Chatin stabilirono, verso il 1860, un nesso fra questa malattia e la deficienza di apporto alimentare di I, in diverse regioni delle Alpi, e proposero di combattere il gozzo endemico con la somministrazione di ioduri. Da cinquanta anni ormai l'aggiunta di ioduri al sale, distribuito a diverse popolazioni nel mondo, ha portato ad una notevole regressione del gozzo endemico. Il fabbisogno alimentare minimo di I è molto piccolo, (l'apporto giornaliero per l'uomo è dell'ordine di 30-70 μg) ma deve essere considerato essenziale, poiché lo I è indispensabile alla formazione degli ormoni tiroidei. Questi sono costituiti da un miscuglio di due iodotironine: la L-tiroxina e la L-triiodotironina, di cui la prima è in media dieci volte più abbondante della seconda. Pervengono dalla tiroide alle cellule riceptrici per via sanguigna, grazie alla formazione, con certe proteine plasmatiche, di combinazioni labili, molto facilmente dissociabili al livello dei tessuti periferici entro i quali penetrano (v. TIROIDE).

Le azioni delle iodotironine sono multiple; alcune si esercitano sul metabolismo cellulare e sono a carattere generale; altre si esercitano sul funzionamento di un organo particolare, il cuore, il cui sistema neuromuscolare che governa le contrazioni (fascio di His) fissa selettivamente gli ormoni. Aumentano le combustioni cellulari e stimolano i metabolismi; così la loro azione si manifesta con aumento di produzione di ac. carbonico e aumento di consumo di ossigeno nel metabolismo basale. Accelerano il ritmo cardiaco e provocano nei batraci una rapida metamorfosi delle larve (girini).

Gli isotopi radioattivi dello I hanno permesso in clinica umana una misurazione dell'attività funzionale della ghiandola tiroide con le curve di fissazione degli ioduri. Si giunge anche ad ottenere la loro localizzazione nella ghiandola per mezzo di scintigrammi. Questi risultano da un insieme di misure di radioattività effettuate *in situ*, sulla regione del collo in corrispondenza del corpo tiroideo che ha fissato lo ¹³¹Io lo ¹²⁵I, in seguito a somministrazione di ioduri marcati. Le immagini ottenute consentono non solamente di delimitare l'organo, ma anche di stabilire in esso, con precisione, la presenza di focolai a concentrazione di isotopo radioattivo anormalmente elevata nel corso di un ipertiroidismo. Così si possono mettere in evidenza e localizzare dei *noduli caldi* (che si possono togliere chirurgicamente) la cui iperattività può provocare segni di alterata funzionalità tiroidea.

La ritenzione selettiva dello I radioattivo, da parte della tiroide, è stata sfruttata anche somministrando forti dosi di tale prodotto per distruggere cellule (cancro della tiroide) o ridurre la loro attività (ipertiroidie refrattarie al trattamento con gli antitiroidei).

Concentrazione dello iodio nella ghiandola tiroide e formazione degli ormoni tiroidei

La ghiandola tiroide contiene ca. il 90% dello I totale (pari a ca. 8000 µg di I) e il 20% dello ioduro dell'organismo umano, benché il suo peso non corrisponda che allo 0,03% di questo. Ciò significa che tale organo concentra assai attivamente l'alogeno per fabbricare i suoi ormoni. L'introduzione, nell'indagine biochimica, dell'impiego degli isotopi radioattivi dello I, in particolare dello ^{131}I e ^{125}I , ha permesso, dopo i lavori iniziali di Hamilton, Herz e Soley, di studiare i processi che portano alla biosintesi dell'ormone. Questi comportano, successivamente, la concentrazione degli ioduri ematici, e la *tiroxinogenesi* in seno alla molecola tireoglobulinica, la cui sintesi è indipendente dal processo di iodazione. Nessuna spiegazione soddisfacente è stata data finora nei riguardi del meccanismo della concentrazione degli ioduri sanguigni nella ghiandola. Si sa solamente che essa è indipendente dagli ulteriori fenomeni di utilizzazione, perché alcune sostanze ad azione antitiroidea (solfocianuri) la bloccano, mentre altre (derivati del tiouracile) la rispettano più o meno completamente. La sua evoluzione ha potuto essere seguita grazie alla radioattività di dosi traccianti di ioduri ad essa partecipanti, senza introdurre, così, turbamento nello svolgimento fisiologico del processo.

La localizzazione istochimica dello I radioattivo iniettato, grazie all'autoradiografia (v. AUTORADIOGRAFIA E AUTOSTORADIOGRAFIA) di Lacassagne e Lattes, ha dimostrato che il metabolismo di questo alogeno si svolge nelle cellule epiteliali degli acini tiroidei, prima che la tireoglobulina si accumuli nella sostanza colloide delle vescicole. Quando è riversato in queste, lo I si ritrova, come sopra s'è detto, in un miscuglio di aminoacidi di cui la tiroxina è uno dei costituenti, ma questa non è che la tappa finale di un ciclo di reazioni che i lavori di Harington, di Chaikoff e Morton e dei loro coll. hanno permesso di studiare. In effetti, è stato stabilito che lo I, iniettato sotto forma

di ione I^- , si ritrova successivamente nella *monoiodotirosina*, nella *diiodotirosina*, poi in un miscuglio di *diiodotirosina* e di *tiroxina* che, di quest'ultima (accompagnata da minore quantità di *triiodotironina*) via via si arricchisce (fig. 1). D'altra parte, la formazione *in vitro* di tiroxina a partire dalla diiodotirosina, all'infuori da qualsiasi processo biologico, è stata realizzata in due condizioni principali. Soluzioni del derivato diiodato a pH 7,5 conservate a 37 °C contengono, dopo parecchie settimane, tracce di tiroxina (von Mutzenbecher) e il rendimento di questo processo può giungere al 30% ca. quando si parta da alcuni peptidi di diiodotirosina in luogo dell'aminoacido libero. Del pari, l'azione dello I sulle proteine porta alla formazione di tiroxina e di triiodotironina (Ludwig e von Mutzenbecher; Roche e Michel).

Sono state preparate alcune *iodocaseine* più ricche in tiroxina (fino al 2%) delle tireoglobuline naturali, e utilizzate come agenti galattogeni nella donna e nella vacca (v. LATTAGIONE).

L'origine biologica della tiroxina e del suo omologo triiodato non è stata ancora completamente chiarita, ma rimane certo il fatto che le iodotirosine sono loro precursori.

È probabile che, in qualche modo, la reazione di condensazione dei precursori iodati sia legata a un processo enzimatico di ossidazione, ma non si sa in quale misura questo sia specifico.

Solamente nella formazione dei precursori degli ormoni, le iodotirosine, è stato messo in evidenza un processo enzimatico di ossidazione ben definito. In effetti il sangue circolante fornisce alla ghiandola gli ioni I^- , che non partecipano direttamente alla reazione di sostituzione nell'anello della tirosina che porta alla formazione delle iodotirosine. È necessario, perché questo avvenga, che gli ioduri siano ossidati. Una perossidasi presente nelle cellule tiroidee catalizza una reazione di ossidazione diretta sugli ioni I^- e sull'anello benzenico della tirosina. La perdita di un elettrone nello ione I^- porta alla formazione di I radicale I^\cdot , e quella di un elettrone nella tirosina (Tyr), a un radicale libero Tyr che reagisce con I^\cdot per dare una iodotirosina (Nunez e Pommier); un altro atomo di I si combina all'idrogeno sottratto all'anello per dare HI.

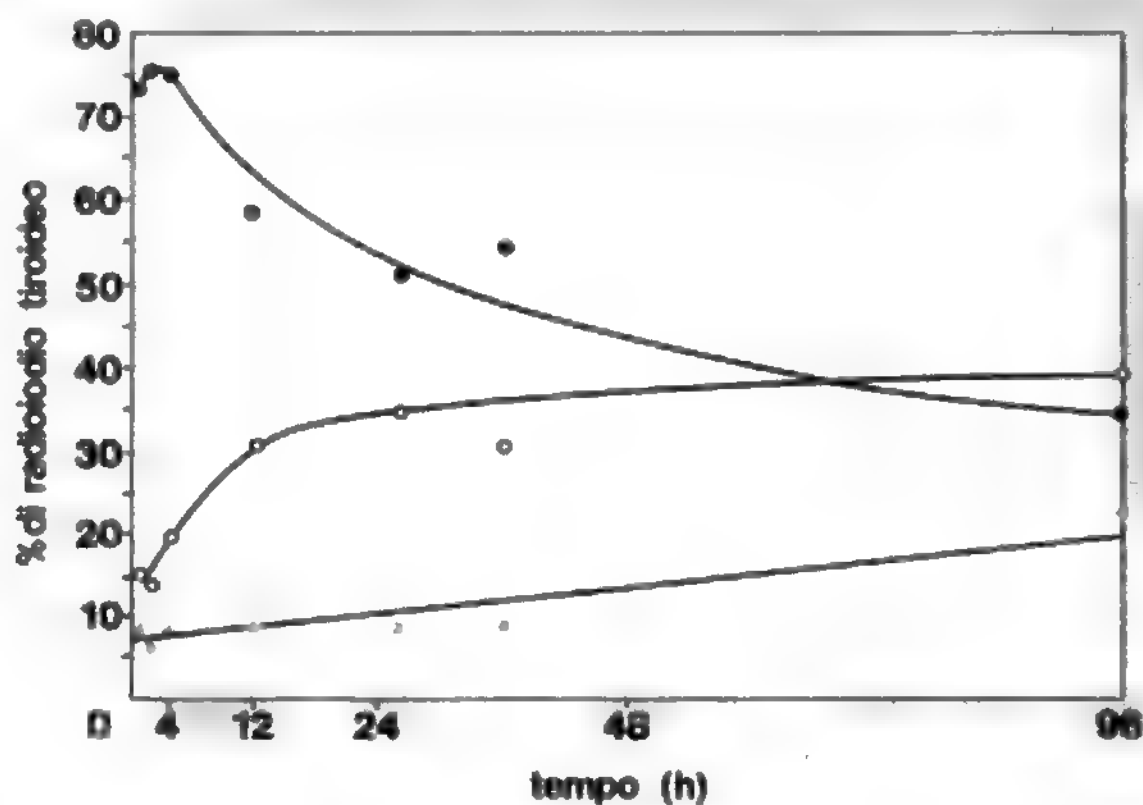


Fig. 1. Evoluzione della formazione degli aminoacidi iodati nella tiroide di ratto trattato con radioiodio iniettato per via sottocutanea, sotto forma di ioduro minerale; detta formazione viene esplorata attraverso la ripartizione del radioiodio totale nelle diverse frazioni dosabili: ioduri (in blu), tiroxina (in bianco), iodotirosine (in celeste). (Da Morton, Perlman, Anderson e Chaikoff, ridisegnata).

Secrezione dell'ormone tiroideo e regolazioni fisiologiche

La secrezione della tiroxina, costituente della tireoglobulina, esige la preliminare idrolisi di quest'ultima, operata da un sistema proteolitico tiroideo di cui l'agente più attivo è una cateptasi avente pH *optimum* 4,5 (De Robertis). L'attività di questo enzima è regolata dalla *tireostimulina* antepofisaria (TSH): aumenta fortemente in alcuni casi di ipertiroidismo e diminuisce nel gozzo colloidale. Questo enzima libera l'insieme degli aminoacidi iodati, ma nel sangue non si ritrovano, di questi, che la tiroxina e la triiodotironina mentre le iodotirosine sono presenti in tracce. Ciò è dovuto al fatto che nella tiroide esiste un *ciclo interno dello I* che permette il recupero di quella aliquota dell'elemento che è sfuggita alla tiroxinogenesi. Infatti la ghiandola tiroide contiene un enzima deiodante, inattivo sulla tiroxina e la triiodotironina, che libera l'alogeno dalle iodotirosine, in modo che solamente le due prime vengono secrete nel sangue. Gli ioduri liberati vengono riutilizzati *in situ* per entrare nuovamente nel ciclo della tiroxinogenesi (Roche e Michel). Si è potuto accertare che alla regolazione di questa presiedono due distinti fattori fisiologici: il *tasso iodemico* e la *tireostimulina*. Un'iperiodemia blocca la fissazione degli ioduri sanguigni da parte della ghiandola e, di conseguenza, la formazione di tiroxina. La terapia iodica degli stati ipertiroidici si fonda su questo fenomeno. Il meccanismo di azione della tireostimulina è meno ben definito. L'attività delle cellule epiteliali che rivestono le vescicole della colloide è sotto la dipendenza di questo ormone, come pure lo è la proteolisi della tireoglobulina, grazie alla quale è assicurata la secrezione della tiroxina libera. Tuttavia è probabile che l'uno e l'altro processo siano articolati in modo tale che un aumento della secrezione dell'ormone promuova, automaticamente, l'attività delle cellule donde, peraltro, trae origine. V. TIROIDE.

Questo, in succinto, lo stato attuale delle nostre conoscenze sulla biochimica e la chimica fisiologica dello I.

Per i criteri di determinazione dello I in chimica clinica, v. IODEMIA.

Bibliografia

- Andreoli M., *Recent Advances in Thyroid Chemistry and Physiology*, in *Drugs of Animal Origin*, 1966, Ferro, Milano.
Cassano C., Andreoli M., *Thyroid Research*, 1965, Academic Press, New York.
Means J. H., Albert A., et al., *Arch. N. Y. Acad. Sci.*, 1949, 50, 249.
Raben M. D., Astwood E. B., *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1347.
Rawson R. W., *J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1330.
Roche J., Michel R., *Adv. Protein Chem.*, 1951, 6, 253.
Roche J., Michel R., *Expos. Annu. Biochim. Méd.*, 1951, 13, 145.
Saltier W. T., *The Endocrine Function of Iodine*, 1940, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass.

JEAN ROCHE

Farmacologia

Lo I, un metalloide indispensabile per l'organismo umano (l'apporto giornaliero, soprattutto necessario per la funzionalità tiroidea, è di 0,03-0,07 mg), può interessare come medicamento, come mezzo radiodiagnostico e come tossico. Come «medicamento» ne saranno valutate, successivamente, la farmacodinamia, la farmacocinesia e la farmacoterapia. Cenni saranno, indi, riservati allo I come mezzo radiodiagnostico e per gli aspetti farmacotossicologici.

Farmacodinamia dello iodio

Le azioni farmacologiche dello I comprendono *azioni generali* e *azioni locali*. Le azioni locali sono l'azione antisettico-disinfettante e l'azione revulsiva.

Azioni generali (per somministrazioni generali): la deficienza di I riduce la produzione di ormone tiroideo; ne deriva una stimolazione dell'ipofisi all'increzione di TSH e, conseguentemente, iperplasia, aumento di vascolarizzazione della tiroide ed eventuale gozzo. Lo I, aggiunto al sale da cucina (1 parte su 100.000), ha prevenuto il gozzo in zone ove esso è endemico.

Il comportamento dello I nei riguardi della tiroide è piuttosto singolare: fa aumentare la sintesi di ormone nella tiroide ipofunzionante e, invece, inibisce la produzione di ormone nella tiroide iperfunzionante. Se il primo effetto è intuitivo, il secondo (detto fenomeno di Wolff-Chaikoff) può sembrare paradossale. La risposta inibitoria è a volte «drammatica», anche se di breve durata. Il meccanismo di questo effetto non è ancora ben conosciuto.

È stata supposta un'inibizione della liberazione dalla tiroide di T_4 e T_3 , un'inibizione della sintesi dello I organico ed è stato finanche supposto che, a forti dosi, lo I possa (poco verosimilmente) inibire la produzione di TSH.

Composti di I (ioduri e altri), per somministrazioni sistemiche, hanno dimostrato (in osservazioni cliniche, più che in osservazioni farmacologiche sperimentali): 1) di modificare il metabolismo basale in casi di ipotiroidismo da carenza di I; 2) d'influenzare il ricambio purinico, facilitando l'escrezione urinaria di ac. urico; 3) di ridurre la viscosità del sangue, disimibendo le proteine plasmatiche; 4) di fluidificare e aumentare la secrezione bronchiale, agendo, con meccanismo analogo al precedente, in sede di eliminazione attraverso le mucose dell'albero respiratorio; 5) di prevenire o ritardare l'insorgenza di alterazioni ateromatose delle pareti vasali (il fenomeno è stato anche valutato in conigli sottoposti a trattamento protratto con colesterolo o adrenalina); 6) di favorire il riassorbimento di tessuti infiammatori cronici (granulomi tubercolari, luetici, actinomicotici); il meccanismo di tale effetto non è ancora chiaro: non è improbabile che lo I possa originare iodoproteine di particolare labilità, che facilmente vengono distrutte o assorbite.

Azione antisettico-disinfettante

Lo I è uno dei primi antisettici utilizzati in epoca moderna; fu usato la prima volta nel 1839 e mantiene ancora un posto dignitoso, grazie alla sua efficacia, al prezzo modico e alla scarsa azione lesiva sui tessuti. La sua azione battericida è rapida; in assenza di materiale organico la maggior parte dei microrganismi muore dopo 1 min di esposizione ad una soluzione di I di 1/20.000; dopo 15 min vengono distrutte anche le spore.

Lo I può svolgere effetti battericidi, virulicidi e amebicidi. Appartiene al gruppo degli antiparassitari agenti non con meccanismo relativamente specifico (come i chemioterapici e gli antibiotici), ma con meccanismo aspecifico (come altri alogeni, gli ossidanti, i riducenti, i sali di metalli pesanti, i fenoli, etc.). L'esatto meccanismo d'azione non è ben conosciuto: la sua attività antisettico-disinfettante è legata alla forma elementare, per cui composti che contengono I in forma ionica (ioduri) non sono provvisti di detta attività. Come in tutti gli alogeni, l'azione microbica può essere legata al fatto che, sottraendo idrogeno all'acqua, liberano ossigeno, o al fatto che, combinandosi con l'idrogeno (l'affinità con l'idrogeno è negli alogeni molto elevata), formano idracidi, attivi in senso antiparassitario per l'acidità.

Azione revulsiva

Applicato sulla pelle e sulle mucose, in soluzione alcolica, lo I induce effetti revulsivi. Lo I è classificato fra i

«revulsivi ad azione blanda»: dopo qualche tempo, per un'azione strettamente locale, provoca uno stato irritativo-infiammatorio che si limita, quasi sempre, ad un effetto rubefacente; può raggiungere, però, anche la fase vescicatoria e dare persino necrosi tessutale.

Farmacocinesia

Lo I è facilmente solubile in alcol e in solventi organici; pochissimo solubile in acqua, diventa ben solubile in presenza di ioduri alcalini. Applicato sulla cute e sulle mucose esterne, viene assorbito solo in piccolissima misura; nell'intestino il metalloide, trasformato in ioduro alcalino, si assorbe facilmente. Gli ioduri vengono assorbiti rapidamente, particolarmente dall'intestino tenue; nella bocca e nello stomaco vengono assorbiti solo in misura trascurabile. La ripartizione avviene uniformemente nei liquidi extracellulari e l'eliminazione è rapida, attraverso tutti i secreti e gli escreti, ma prevalentemente per via renale. Il rene, in presenza di ioduri e cloruri, elimina prima gli ioduri; l'eliminazione è quasi completa nelle 24 h.

Farmacoterapia

Lo I in terapia viene utilizzato nelle seguenti forme farmaceutiche:

- 1) *tintura di iodio* (I g 7, ioduro di potassio g 3, alcol etilico al 95% g 85, acqua g 5);
- 2) *alcol iodato* (tintura di I, variamente diluita con alcol etilico all'80-90%);
- 3) *liquido di Lugol* (soluzione iodoiodurata, composta di I 5% e ioduro di potassio 10%, in acqua);
- 4) *soluzione di Durante* (di 1°, 2° e 3° grado, rispettivamente all'1, 2, 3% di I con il 2, 4, 6% di ioduro potassico in acqua);
- 5) *glicerina iodata* al 10%;
- 6) *pomata iodoiodurata* (I g 2, ioduro di potassio g 10, acqua g 10, grasso benzoinato g 78).

Le soluzioni alcoliche di I si alterano con il tempo, formando ac. iodidrico, ad intensa azione irritante.

Tra i prodotti che liberano I elementare a contatto con le sostanze organiche vanno ricordati:

- lo *iodoformio* o triiodometano (di odore sgradevole);
- lo *iodantraco* (I assorbito da carbone animale);
- lo *iotione* (diiodo-idrossipropano), usato al 20-50% in soluzione oleosa e al 10-30% in pomata: ha notevole azione irritante (revulsiva). Questi prodotti sono oggi assai scarsamente usati.

Derivati organici dello I, in cui esso è, però, fortemente mascherato e che agiscono come molecola intera (con azione disinfettante e disinfestante, intestinale e vaginale, per ameba, lamblie, *Trichomonas*, etc.) sono lo Yatren[®] (sale sodico della Ioretina); il clioquinol (Vioformio[®]); l'Enterovioformio[®] contiene clioquinol unito ad un sapone cationico, per favorire la dispersione. Si ricorda che sono stati segnalati disturbi neurotossici dopo trattamento per lunghi periodi con clioquinol (v.).

Le indicazioni in cui questo alogeno mostra efficacia sono:

- 1) *usi sistemici*:
 - a) la profilassi del gozzo semplice, utilizzando il *sale da cucina iodato* (v. Gozzi), e il trattamento del morbo di Flajani-Basedow, utilizzando I radioattivo (¹³¹I) che si concentra elettivamente nella tiroide, fino a 400 volte in rapporto ad altri tessuti; questo prodotto permette, quindi, di realizzare una radioterapia *in situ* (con distruzione di parte del tessuto tiroideo iperattivo), senza che altri tessuti vengano praticamente influenzati;
 - b) la terapia della lue tardiva, di processi tubercolari

osteoarticolari e ghiandolari, di processi actinomicotici e di varie micosi (è controindicato nella tbc polmonare in fase evolutiva); in ogni processo granulomatoso gli ioduri vanno utilizzati ad alte dosi crescenti (2-5-10 g/die).

2) Usi locali:

a) *come antisettico-disinfettante*, per applicazioni, in varie forme farmaceutiche, su ferite o abrasioni cutanee e mucose, nella disinfezione della pelle del campo operatorio, etc.;

b) *come revulsivo* (nel trattamento di periostiti subacute e croniche, di peritendiniti, di periodontiti, etc.).

Radiodiagnostica

Negli impieghi diagnostici, composti vari di I, utilizzati localmente o somministrati *per os* o iniettati endovena, sono utilizzati nella diagnostica radiologica delle vie biliari, dell'apparato uropoietico, dell'apparato genitale, dell'apparato cardiovascolare, di processi patologici vari (tragitti fistolosi, etc.).

Per una dettagliata trattazione dell'argomento si rimanda alla voce: CONTRASTO, MEZZI DI.

Il radioiodio (¹³¹I o ¹²⁵I), utilizzato a piccole dosi, permette anche l'esplorazione funzionale della tiroide con la tecnica della scintigrafia (v.; v. anche: TIROIDE).

Farmacotossicologia

Lo I sublima nell'aria sotto forma di vapori violetti: la concentrazione letale sperimentale nell'aria è di ca. 1000 ppm; la concentrazione massima ammissibile (MAC) è di ca. 1 ppm. La dose letale per l'uomo è di qualche g di sostanza. L'inalazione di vapori provoca turbe respiratorie analoghe a quelle del cloro. L'ingestione di cristalli di I provoca gravi turbe gastroenteriche e anche generali (collasso cardiovasale). Più frequente è l'intossicazione, a scopo suicida, con tintura di I: la sintomatologia è caratterizzata da violenta gastroenterite con vomito, dolori addominali, diarrea e turbe secondarie. Gli antidoti esterni dello I sono l'iposolfito di sodio (che trasforma in ioduro lo I elementare) e amido in soluzione o sospensione che porta a formazione di ioduro d'amido. La tossicità dello ione ioduro è scarsa: la dose tossica è di vari grammi. L'intossicazione si limita a segni cutanei o mucosi di intolleranza (*segni di iodismo*); i fenomeni di *iodismo* si manifestano più facilmente in soggetti idiosincrasici o dopo cure prolungate: le manifestazioni sono uno sgradito sapore metallico in bocca, dolenzia a denti e gengive, scialorrea e segni simili a quelli del comune «raffreddore» (arrossamenti congiuntivali, lacrimazioni, fotofobia, starnutazioni, arrossamento orofaringeo, tosse) e, in alcuni casi, anche eritema, altre manifestazioni cutanee e turbe gastriche e intestinali.

I prodotti iodati, utilizzabili in radiodiagnostica, possono indurre reazioni locali, rischi di embolia (i composti liposolubili), accidenti vascolari (ischemie, trombosi) e fenomeni di sensibilizzazione con manifestazioni allergiche o anafilattiche anche gravi (shock, convulsioni, morte rapida).

La somministrazione di dosi eccessive o ripetute di *radioiodio* può indurre effetti emotossici (leucopenia, pancitopenia), flogosi vescicale e danni alla spermatogenesi.

Bibliografia

- Aiazzi Mancini M., Donatelli L., *Trattato di farmacologia*, 1970, Vallardi, Milano.
 Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, McGraw-Hill, New York.
 Lechat P., *Pharmacologie médicale*, 1973, Masson, Paris.

BIAGIO LOSCALZO

IODODESSOSSIURIDINA

IODODESSOSSIURIDINA

F. *iododesoxyuridine*. - I. *iododesoxyuridin*; *idoxuridine*.
- T. *iododesoxyuridine*. - S. *iododesoxiuridina*.

La 5-iodo-2-desossiuridina o idossuridina [IDU] è un derivato alogenato della pirimidina. È un'antagonista della timidina, e a questa facilmente si sostituisce nella sintesi del DNA, costituendo così una molecola non funzionante e quindi inadatta alla replicazione virale.

Per queste sue proprietà l'IDU impedisce la crescita, nei terreni di coltura, di alcuni virus del gruppo DNA. La sua attività antivirale non è solo legata al sopracitato effetto di sostituzione concorrenziale con la timidina, ma anche alla sua capacità di inibire l'utilizzazione della timidina per mezzo di una sintesi dell'ac. timidilico. La sostanza è stata introdotta per la prima volta in terapia per il trattamento della leucemia, ma in questo ruolo si è dimostrata poco efficace.

Oltre che *in vitro* l'IDU si è dimostrato efficace nel trattamento *in vivo* di infezioni sostenute da alcuni DNA-virus come il virus dell'*herpes simplex*, della varicella-zoster, il virus vaccino e il virus citomegalico, sia sperimentalmente indotte che naturalmente acquisite (Kaufman e Maloney, 1961-62). È comune però lo sviluppo di resistenza dei suddetti virus al farmaco, sia *in vitro* che *in vivo*.

L'IDU è rapidamente inattivato dalla nucleosidasi e pertanto le uniche vie di somministrazione possono essere quella topica e quella endovenosa. Data però l'alta tossicità, la mielodepressione indotta e la dubbia efficacia nell'encefalite erpetica, la somministrazione sistemica è sconsigliata dalla maggior parte degli AA. Pertanto l'impiego clinico dell'IDU è rappresentato quasi esclusivamente dalle lesioni superficiali erpetiche e vacciniche oftalmologiche e dermatologiche, nelle quali è possibile un trattamento topico sotto forma di soluzioni o pomate.

Per quanto riguarda le cheratiti erpetiche, l'IDU è efficace nel controllare l'infezione epiteliale erpetica purché sia somministrato durante la fase attiva della malattia, cioè durante il periodo nel quale il virus sia ancora in fase replicativa in una cheratite puntata superficiale o all'apice di un'ulcera dendritica. Numerosi insuccessi sono legati infatti ad un trattamento che è stato iniziato quando la lesione si era già trasformata in un'ulcera metaerpetica nella quale il virus non era più presente (V. CHERATITI; HERPES ZOSTER).

La soluzione della sostanza deve essere fresca, poiché perde rapidamente la sua efficacia, e il trattamento deve essere concentrato, a causa della rapida metabolizzazione della sostanza. Questa rapida degradazione metabolica rende molto difficile la dimostrazione di un effetto antivirale dopo la somministrazione sistemica, ma non influisce sulla potenza antivirale del farmaco somministrato per via topica. È però essenziale, per ottenere una buona risposta, che l'applicazione sia effettuata al minimo ogni 2 h, e il trattamento protratto almeno per un periodo di 5 giorni. Vengono comunemente usate soluzioni (colliri) e pomate allo 0,1-0,2%.

Dopo 2 giorni di trattamento la riparazione epiteliale s'inizia in modo irregolare sul fondo dell'ulcerazione e può essere completa in pochi giorni. Nell'insieme la risoluzione della malattia avviene, nelle statistiche dei vari AA., nel 55-70% dei casi trattati.

Un maggior successo è risultato dall'applicazione di inserti oculari medicati con IDU (impianti nel fornice congiuntivale, lenti a contatto morbide adsorbite con il medicamento).

I vantaggi di tale via di somministrazione sono rappresentati da una necessità di minore collaborazione da parte del paziente, dalla possibilità di adoperare soluzioni a minore concentrazione con minori effetti collaterali locali e sistemici, dal mantenere una concentrazione costante nel tempo a livello della congiuntiva.

Trattamenti troppo lunghi possono provocare alterazioni corneali, data la proprietà del farmaco di inibire la crescita epiteliale. Erosioni corneali superficiali puntate sono state osservate infatti nel 10-20% dei pazienti trattati per oltre un mese.

L'IDU non è efficace, per la sua scarsa capacità di penetrare negli strati profondi della cornea, nelle cheratiti erpetiche profonde (cheratoendoteliti), nelle iriti erpetiche e nella cheratite disciforme erpetica, nella quale la presenza del virus non è dimostrabile. Non ha inoltre nessun effetto sull'incidenza delle recidive.

In dermatologia vengono usate pomate allo 0,2% in olio di fegato di merluzzo per le lesioni erpetiche o vacciniche superficiali, mentre per le lesioni profonde, poiché il farmaco a tale concentrazione non riesce a penetrare attraverso la cute, si usano soluzioni con dimetilsolfossido, che permettono concentrazioni fino al 20-40% di idossuridina. Queste ultime vengono applicate mediante pennellature 3 volte al giorno per tre giorni consecutivi; l'applicazione prolungata danneggia la cute.

Bibliografia

AMA Drug Evaluations, 1977, 3 ed., Publishing Sciences Group, Inc., Littleton, Mass.
Goodman L. S., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, 5 ed., McMillan, London.
Havener W. H., *Ocular Pharmacology*, 1974, 3 ed., Mosby, St. Louis.

MARIO STIRPE

IODOFORMIO

Sin.: triiodometano. - F. *iodoforme*. - I. *iodoform*. - T. *Jodoform*. - S. *yodoformio*.

È un composto organico della serie alifatica derivato dal metano (v.) per sostituzione di 3 atomi di H con 3 atomi di I. Contiene il 96,7% di iodio.

Formula bruta: CHI_3 ; p. m. 393,78.

È una polvere giallo-citrina, untuosa, di odore caratteristico, penetrante, d_4 , p. f. - 119 °C; riscaldato ulteriormente volatilizza, decomponendosi, con sviluppo di vapori violetti di iodio. Volatile in corrente di vapor d'acqua. Insolubile in acqua, solubile nei solventi organici.

Usi terapeutici

Ha azione *antisettica* indiretta, dovuta non alla molecola integra, ma allo iodio che mette in libertà decomponendosi. Tale decomposizione è accelerata dall'ossigeno e dalla luce, ma, più ancora, dal contatto con i liquidi dell'organismo e con i tessuti, specialmente dove esistono fatti infiammatori e putrefattivi. Da ciò il suo uso nella medicazione chirurgica, che oggi, tuttavia, è stato completamente abbandonato.

Molto frequentemente in passato erano segnalate intossicazioni da i. in seguito all'ingestione o, più di frequente, all'applicazione e conseguente passaggio in circolo del farmaco, nei casi in cui veniva applicato su ferite e piaghe molto estese. Nei casi meno gravi i sintomi dell'intossicazione consistevano in cefalea, insonnia, eccitabilità nervosa, perdita della memoria. Nei casi molto gravi potevano comparire segni di intensa eccitazione psicomotoria, fenomeni allucinatori e veri e propri accessi maniacali.

RED.

IOIDE OSSO E APPARECCHIO IOIDEO

F. *os hyoide et appareil hyoldien*. - I. *hyoid bone and hyoid apparatus*. - T. *Zungenbein; Hyoides und Hyoidapparat*. - S. *hueso hioides y aparato hioideo*.

L'apparecchio ioideo è costituito dall'osso ioide, dalle due apofisi stiloidi delle ossa temporali e dai legamenti stiloioidei che uniscono tra loro queste differenti formazioni.

L'o. i. è un osso impari, relativamente piccolo, a forma di ferro di cavallo, posto nella parte anteriore del collo, ca. 3 dita trasverse al disotto della mandibola e poco al disopra della laringe. Esso risulta composto da un corpo, che assume la forma di un ferro di cavallo, e da 4 piccoli prolungamenti, disposti 2 per ciascun lato, chiamati piccole e grandi corna dell'o. i.

Il corpo dello ioide presenta sulla faccia anteriore: una cresta trasversale che, in alto, dà inserzione ai muscoli genioioideo e ioglosso, in basso al muscolo miloioideo, e una cresta longitudinale sulla linea mediana. La faccia posteriore infossata corrisponde alla membrana tiroioidea. Il margine superiore dà attacco, in alto, alla membrana ioglossa, in basso alla membrana tiroioidea; il margine inferiore, più frequentemente, dà inserzione ai muscoli sternocleidoioideo, omoioideo e tiroioideo.

Sulle grandi corna, ensiformi, prendono inserzione il muscolo costrittore medio della faringe e il condroglosso; all'apice si attacca il legamento tiroioideo posteriore. Le piccole corna, delle dimensioni di un grano di frumento, si continuano nel legamento stiloioideo.

Sviluppo dell'apparecchio ioideo. - In ciascun 2° arco branchiale (arco ioideo 1°) si forma una cartilagine, *cartilagine di Reichert*, che si differenzia in 2 segmenti: il proximale diviene lo *stilo-ioide*, il distale, o *epi-ioide*, diviene, ossificandosi dopo il periodo puberale, il *piccolo corno dello ioide (ipo-ioide)*; il connettivo interposto tra i due segmenti diviene il *legamento stiloideo*, che dal processo stiloideo raggiunge, appunto, il piccolo corno, e che talvolta si ossifica, in parte o in tutto, unendo insieme processo stiloideo e piccolo corno.

In ciascun 3° arco branchiale (arco ioideo 2°) si ossifica, da una cartilagine, il *cerato-ioide*, che diverrà il *grande corno* dell'o. i. Nella zona mediana si genera, da un centro per lato, una cartilagine, *capula* o *basi-ioide*, che si ossifica come corpo o base dello ioide a ferro di cavallo. Grandi corna e corpo si fondono nell'adulto (nel vecchio anche le piccole corna).

V. anche: COLLO (IV, 520); LARINGE.

RED.

IONE: V. ELETTROLISI ED ELETTROLITI (V, 1043).

IONOGRAMMA

F. *ionogramme*. - I. *ionogram*. - T. *Ionogram*. - S. *ionograma*.

Diagramma introdotto da Gamble per rappresentare la composizione e la concentrazione in ioni (V. ELETTROLISI ED ELETTROLITI) dei liquidi dell'organismo (plasma di sangue, liquido interstiziale, liquido cellulare, etc.); consente un rapido esame delle condizioni di equilibrio tra i diversi ioni, in particolare di quello acido-base (V. ACIDO-BASE EQUILIBRIO).

I valori delle concentrazioni dei singoli ioni nello ionogramma sono espressi, anziché nelle unità di misura ponderali o volumetriche abituali, in una unità di misura unica, il milliequivalente per litro (mEq l). Il mEq corrisponde al p.m. di una sostanza espresso in mg e diviso per la sua valenza. Il numero di mEq l si calcola dalla relazione:

$$\text{mEq l} = \frac{\text{mg l}}{\text{p.m. (o atomico)} \cdot \text{valenza}}$$

Per le proteine si moltiplica il valore in g% per il fattore di Van Slyke, 2,43; il valore della riserva alcalina, espresso in $\text{CO}_2\%$, diviso per 2,22, fornisce i valori della concentrazione in mEq l dell' HCO_3 , corrispondente sia all' H_2CO_3 , sia al NaHCO_3 .

La misura in mEq l consente un immediato confronto dei valori delle concentrazioni dei singoli ioni. L'utilità della misura in mEq è dedotta facilmente dal seguente esempio: se si dosa il contenuto di Na e Cl nelle urine e si trovano, espressi in g valori di 6,9 g l di Na e 10,5 g l di Cl, tali valori non permettono di rilevare immediatamente che tutto il Na è legato al Cl; esprimendo invece i valori delle concentrazioni di Na e Cl in mEq, si trovano 300 mEq l di Na e 300 mEq l di Cl e pertanto appare subito evidente che l'eliminazione urinaria rispetto ai due elementi è isoionica.

Lo i. (cfr. diagrammi della fig. 1) è costituito da due colonne, separate tra loro da una linea verticale; nella colonna di sinistra sono indicati i valori, in mEq/l, delle concentrazioni dei cationi (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}); in quella di destra i valori delle concentrazioni degli anioni (HCO_3 , Cl^- , proteine, HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , acidi organici). Le proteine si comportano come anioni nel mezzo leggermente alcalino del plasma e dei liquidi interstiziale e cellulare. I valori del residuo acido (HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , acidi organici) vengono, generalmente, ricavati per differenza sottraendo i valori degli altri anioni da quello delle basi totali. Le due colonne dello i. risultano di uguale altezza, in quanto nei liquidi suddetti sussiste una condizione di elettroneutralità: la somma dei valori delle concentrazioni in mEq/l dei cationi deve, perciò, corrispondere a quella dei valori delle concentrazioni degli anioni. Per costruire lo i. è sufficiente determinare i valori del Na^+ (cui va aggiunto il numero fisso di 13 mEq indicante il valore della concentrazione del residuo basico [K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}]), della riserva alcalina, del Cl^- , delle proteine.

Le altre molecole non ionizzate contenute nel plasma, glicosio, aminoacidi, urea, ac. urico, etc., influenzano scarsamente l'equilibrio osmotico: pertanto solamente gli elettroliti regolano il potere osmotico e l'equilibrio acido-base dei liquidi organici.

Gli i. riportati nei diagrammi della fig. 1 sono stati costruiti utilizzando i valori medi delle concentrazioni di ciascun componente: i numeri in parentesi esprimono i valori estremi; la zona tratteggiata indica i limiti entro cui possono essere compresi i valori normali della milliequivalenza totale.

La fig. 1, I rappresenta lo i. del plasma di sangue dell'uomo adulto normale, costruito in base alla media dei valori ottenuti in diversi individui (Gamble); il valore della milliequivalenza basica totale (Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) corrisponde a 155 mEq/l: questo valore non è rigidamente costante e può presentare variazioni, anche se molto piccole, in condizioni normali. Dall'esame dello i. del plasma si rileva che il Na^+ costituisce il 91% dei cationi, mentre il Cl^- è l'anione presente in concentrazione più elevata, seguito dall' HCO_3 .

Lo i. del liquido interstiziale dell'uomo adulto normale è rappresentato nella fig. 1, II: si differenzia dallo i. del plasma soprattutto per un minore contenuto in proteine e corrispondente diminuzione del valore della concentrazione dei cationi.

Lo i. del liquido cellulare si differenzia profondamente da quello del plasma: le basi sono rappresentate prevalentemente dal K^+ e dal Mg^{2+} , gli acidi prevalentemente dalle proteine e dai gruppi HPO_4^{2-} e, in minore quantità, dai gruppi HCO_3 e SO_4^{2-} ; la selettività specifica delle membrane cellulari per gli ioni e i meccanismi di trasporto ionico attraverso queste membrane giustificano questa differente composizione dei liquidi.

I succhi gastrico, intestinale, pancreatico hanno una composizione elettrolitica non molto lontana da quella del plasma: il succo gastrico (fig. 1,12) se ne differenzia soprattutto per l'assenza di HCO_3^- e per la presenza di cospicue quantità di H^+ ; i succhi pancreatico (fig. 1,13) e intestinale (fig. 1,15) sono alcalini e la loro perdita causa un'acidosi metabolica per riduzione di HCO_3^- .

Può essere, d'altra parte, ricordato che, per quanto riguarda lo studio del potere osmotico di un liquido, non interessa la valenza dei singoli ioni contenuti: la pressione osmotica (v. OSMOSI E PRESSIONE OSMOTICA), infatti, dipende dal numero di particelle osmoticamente attive presenti nel liquido, qualunque sia la loro valenza.

Si ricorre, perciò, alla misura delle concentrazioni in millosmole (mosmol), anziché in mEq: 1 mosmol è uguale al peso di uno ione (o al p. m. di una sostanza non ionizzabile) espresso in mg. Nel caso di ioni monovalenti i valori del mosmol e del mEq coincidono; per gli ioni bivalenti il mosmol è il doppio del mEq; per gli ioni trivalenti il triplo. Ad es.: per il Na^+ monovalente, 1 mosmol = 1 mEq = 23 mg; per il Ca^{2+} bivalente, 1 mosmol = 2 mEq = 40 mg.

Per esprimere in mosmol il valore della concentrazione in mg/l di una sostanza disciolta, si divide il numero dei mg/l per il valore di 1 mosmol di quella sostanza.

La concentrazione ionica totale, nell'adulto normale, è di 290,5 mosmol/l per il plasma (311,1 se riferita all'acqua plasmatica), 309 mosmol/l per il liquido interstiziale; la differenza di 2 mosmol in meno, rispetto all'acqua plasmatica, è dovuta al minor contenuto di proteine nel liquido interstiziale; infine la concentrazione ionica totale del liquido extracellulare è di 310 mosmol (Gamble).

Lo i. dei liquidi organici varia in rapporto con determinate condizioni fisiologiche e patologiche.

Tra le prime va presa in considerazione, soprattutto, l'età. Nello i. del plasma di sangue del lattante normale (fig. 1,7), ad es., il valore della millicquivalenza basica totale è inferiore, in media, di ca. 8 mEq/l, a quello dello i. del plasma dell'individuo adulto: inferiori sono anche i valori della concentrazione in proteine e in HCO_3^- (Passaro e coll.).

Lo i. del plasma di sangue del bambino normale, dai 2 ai 12 anni (fig. 1,8), presenta caratteristiche intermedie tra lo i. del plasma del lattante e quello dell'adulto (Passaro).

Numerose condizioni morbose, specie in età pediatrica, possono causare perdite cospicue di elettroliti determinando alterazioni metaboliche talora tanto gravi da mettere in pericolo la vita e provocare anche il decesso, allorché la natriemia scende al di sotto di 100 mEq/l, come nella disidratazione da diarrea infettiva, nel colera, particolarmente nei neonati e nei lattanti.

Pertanto lo studio delle alterazioni dello i. in alcune condizioni patologiche assume notevole importanza in quanto il danno subito dal patrimonio elettrolitico impone l'adozione, spesso urgente, di provvedimenti terapeutici adeguati.

Nei diagrammi 17-29 sono rappresentati gli i. del plasma di sangue in alcune malattie. Si rinvia in particolare alla voce DISIDRATAZIONE per l'elencazione delle numerose condizioni che possono causare modificazioni della natriemia.

Caratteristiche sono le alterazioni dello i. nel vomito abituale del lattante: le ripetute perdite di succo gastrico provocano ipocloremia e un modico aumento della riserva alcalina con conseguente alcalosi metabolica; malgrado la perdita di Cl^- si accompagni a perdita, sia pure lieve, di Na^+ , non si determinano modificazioni nella colonna sinistra dello i., e la natriemia si mantiene invariata in quanto il rene esercita un potere regolatore

adeguando le quantità di acqua plasmatica alle perdite di sodio (fig. 1,17).

Nella *stenosi del piloro* si verificano modificazioni elettrolitiche simili a quelle sopra descritte, ma più spiccate a causa delle abbondanti perdite di succo gastrico: il Cl^- si riduce a ca. 1/3 della norma, l'alcalosi è più cospicua per aumento dell' HCO_3^- e anche il residuo acido è aumentato. L'altezza delle due colonne dello i. (fig. 1,18) è diminuita essendo, in questa affezione, ridotto anche il Na^+ , al contrario di quanto si verifica nel vomito abituale del lattante: con il prolungarsi della disidratazione anche il controllo renale dell'equilibrio elettrolitico diviene insufficiente.

Al contrario, una condizione di iperelettrolitemia è stata osservata da Rapoport in un caso di *stenosi duodenale*: lo i. (fig. 1,19) dimostra una cospicua alcalosi, con valori di HCO_3^- quasi raddoppiati e marcata ipocloremia conseguente alle perdite protratte di succo gastrico con i vomiti; l'aumento dell'osmolarità è imputabile alla mancata introduzione di liquidi.

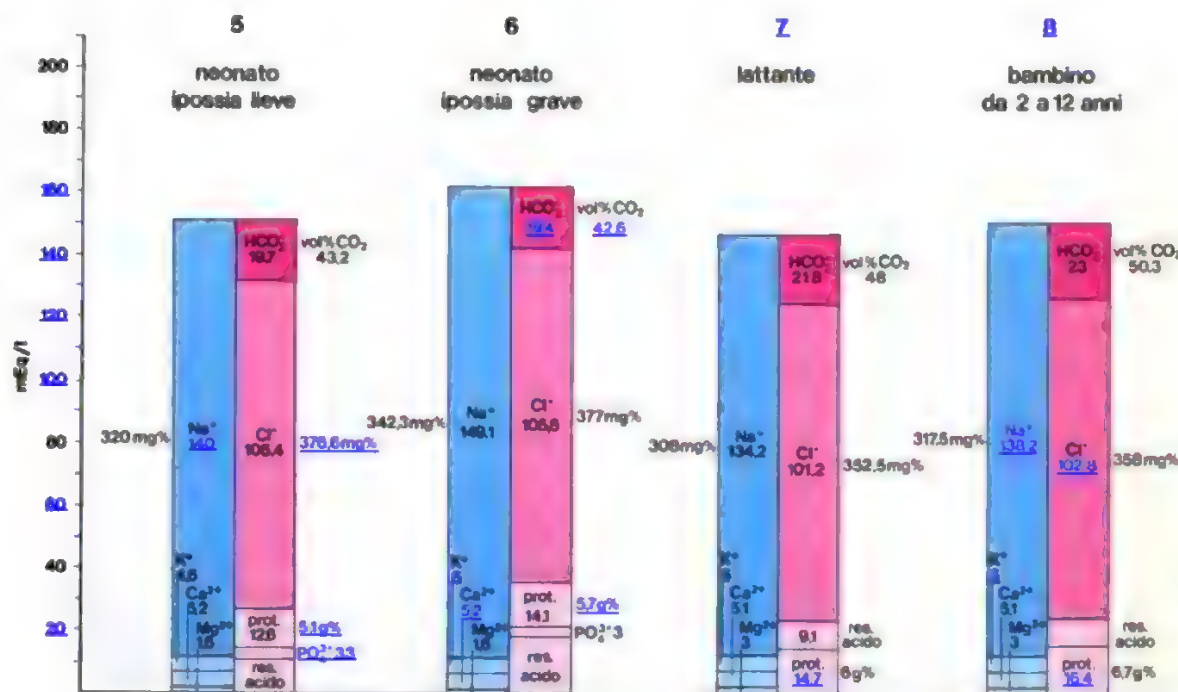
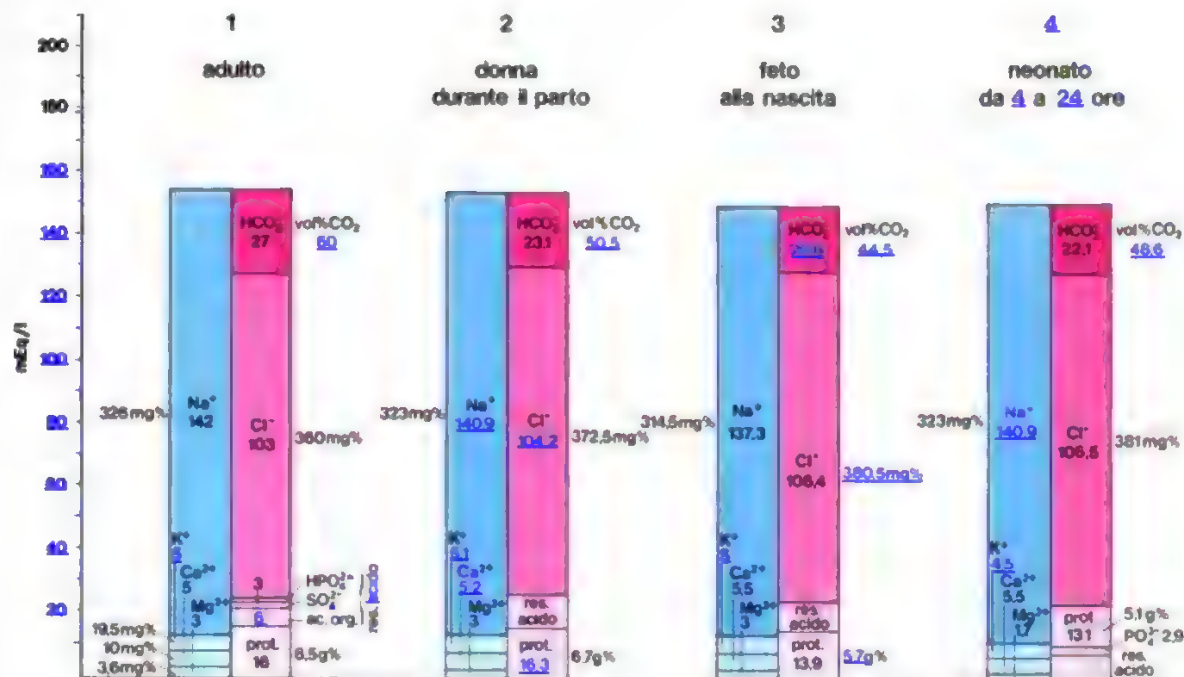
Lo i. della fig. 1,20 si riferisce ad un lattante, affetto da *gastroenterite* in stato comatoso: lo i. dimostra una spiccata riduzione del Na^+ e del Cl^- a causa delle cospicue perdite di succhi intestinali con la diarrea, mentre la riduzione di HCO_3^- e l'aumento del residuo acido denunciano una grave acidosi metabolica.

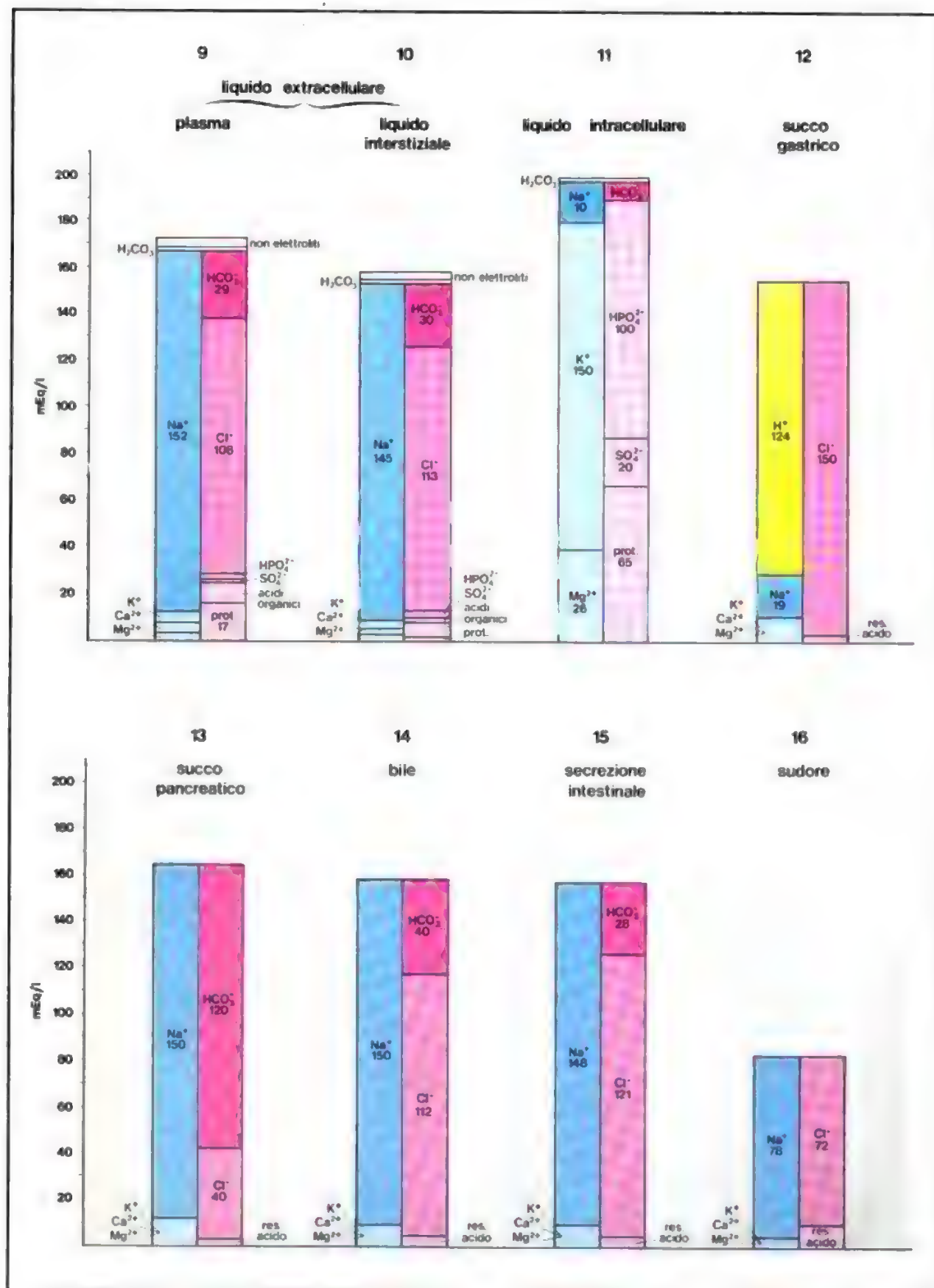
La fig. 1,21 rappresenta lo i. in un caso di *diarrea cronica* (Rapoport): la diminuita introduzione e la protratta perdita di liquidi, l'aumento della *perspiratio insensibilis*, prodotto dalla febbre, sono responsabili dell'iperelettrolitemia, la quale, peraltro, è da considerare come una pseudoiperelettrolitemia, in quanto, in questi casi, a causa delle perdite di succhi digestivi, si verifica di regola un cospicuo depauperamento di ioni Na^+ , K^+ e Cl^- .

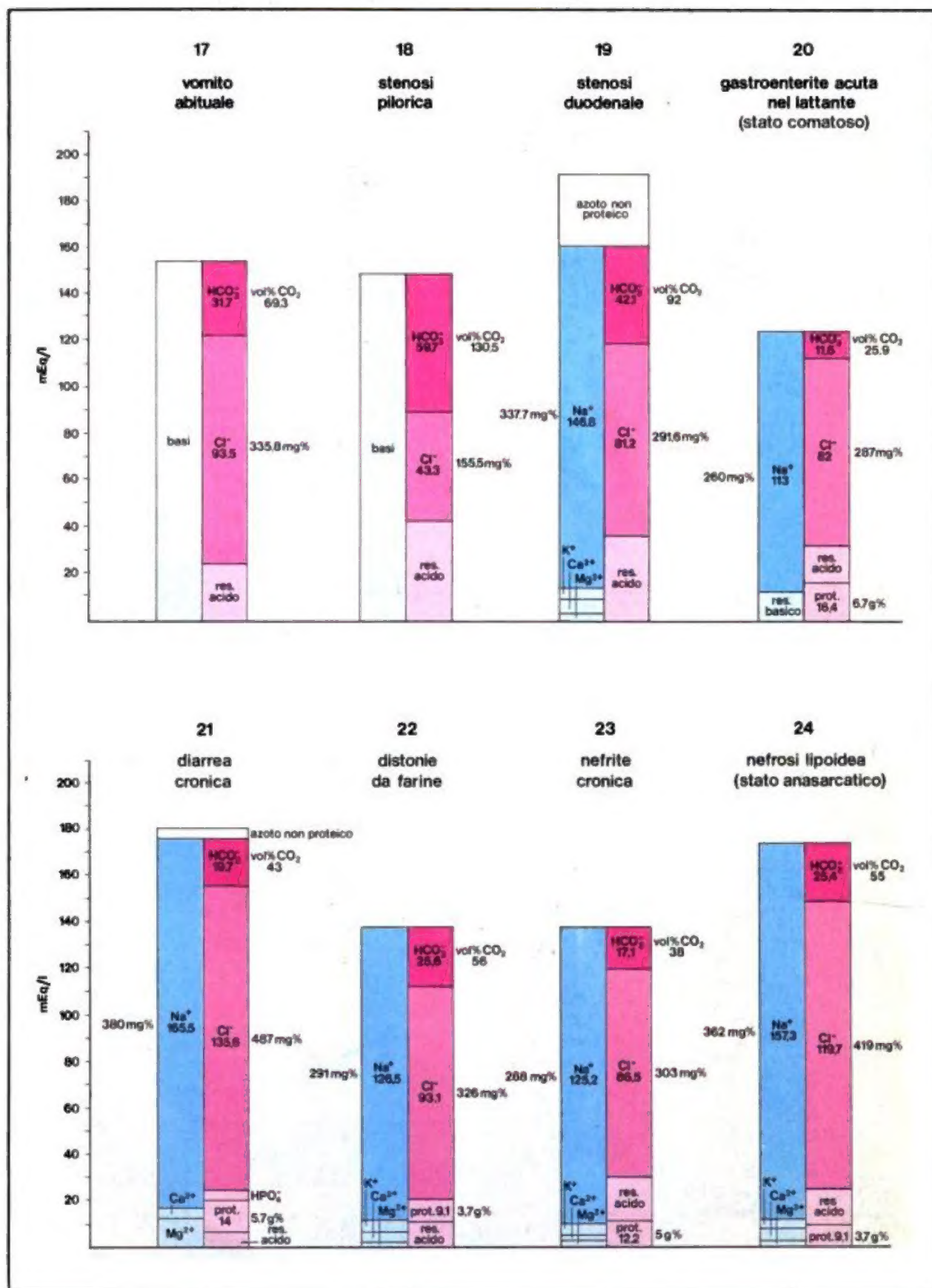
Una condizione di ipolettrolitemia si riscontra nella *distrofia da farine*: la diminuzione interessa globalmente quasi tutti i componenti dello i., ad eccezione dell' HCO_3^- che permane nei limiti normali. L'ipoproteidemia, talora congiunta all'inversione del rapporto albumine/globuline, più accentuata nelle forme più gravi con edemi, è indubbiamente da riferire alla dieta ricca di glicidi e molto povera di proteine. La riduzione del Na^+ e del Cl^- consegue, probabilmente, ad una carenza di sali nella dieta. L'ipocalcemia è responsabile dell'insorgenza di tetania.

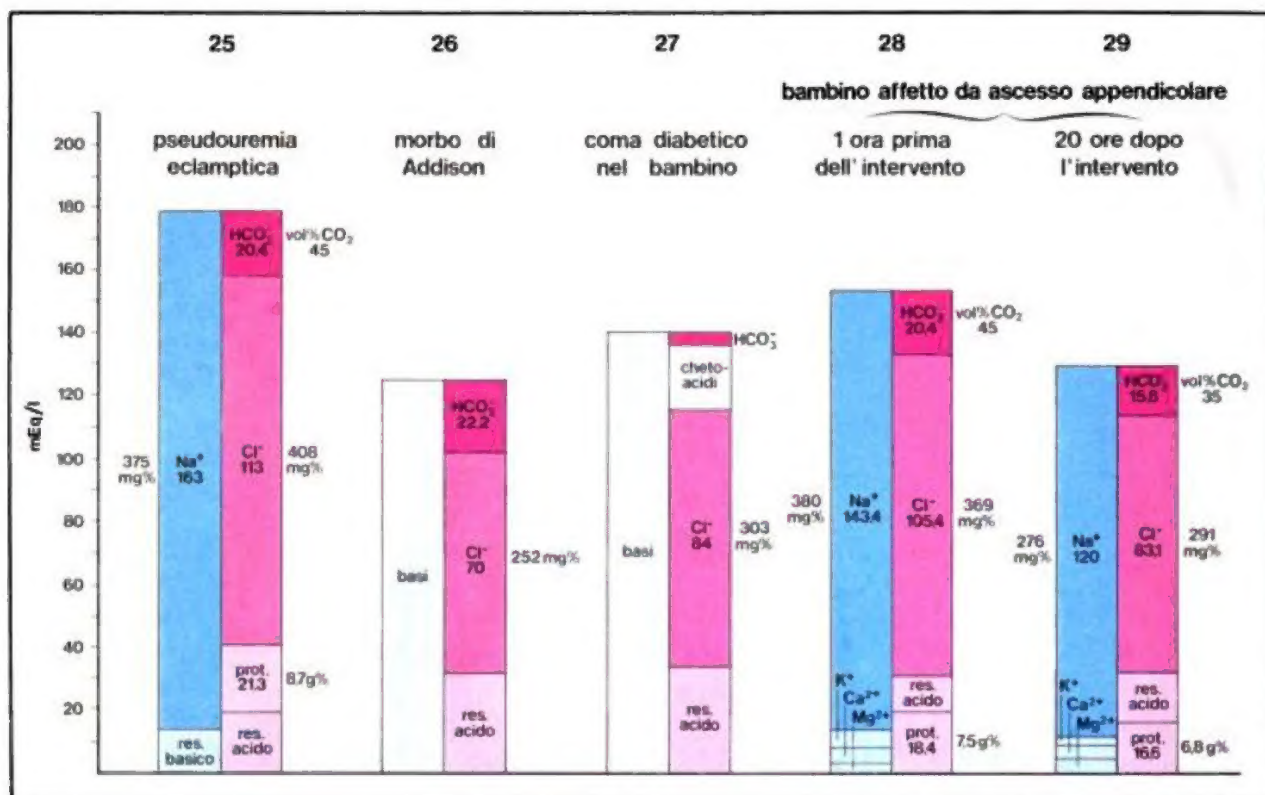
Le modificazioni dell'equilibrio elettrolitico nella *nefrite cronica* sono variabili; spesso la disionia è rilevante, come nel caso riportato nella fig. 1,23: la notevole riduzione di HCO_3^- , Na^+ e Cl^- si associa ad un cospicuo aumento del residuo acido, denunciando una condizione di acidosi di frequente riscontro in questa malattia. La disionia è imputabile alla grave lesione renale, essendo noto che il rene presiede alla regolazione dell'equilibrio elettrolitico. La diminuzione del Na^+ e del Cl^- deriva, oltre che dal ridotto riassorbimento di questi ioni a livello dei tubuli renali, anche dalla diminuita ingestione con gli alimenti (diete ipoclorurate) e, soprattutto nell'uremia, dall'aumentata eliminazione a causa del vomito persistente e della diarrea profusa. Nel determinismo di queste al-

Fig. 1. Diagrammi della composizione e concentrazione in ioni dei liquidi dell'organismo in varie condizioni fisiologiche e patologiche (i. 1-29). Per la spiegazione v. testo. Per gli i. relativi al plasma la millicquivalenza è calcolata per 1 di plasma, ad eccezione dello i. 9: per quest'ultimo e per gli i. 10 e 11 la millicquivalenza è calcolata per 1 di acqua. (1, 9-18, 26, 27, da Gamble; 2, 3, 7, 8, 20, 22-24, 28, 29 da Passaro; 4-6, da Murtagh; 19, 21, da Rapoport; 25, da Fanconi).









terazioni emochimiche, soprattutto di quelle dell' HCO_3^- , non si può escludere, infine, l'influenza dell'insufficienza cardiocircolatoria. L'aumento dei componenti il residuo acido è causato dalla ridotta eliminazione renale.

Nella *nefrosi lipoidea* (fig. 1,24) il Cl^- è aumentato mentre l'ipoprotidemia è peculiare di questa malattia. L'aumento del Cl^- consente di mantenere normale il valore della pressione osmotica del sangue, che, diversamente, diminuirebbe a causa dell'ipoprotidemia. Il comportamento di HCO_3^- è variabile: spesso è pressoché normale o lievemente diminuito; l'acidosi compare allorché la malattia assume un andamento evolutivo verso forme più gravi. Anche il Na^+ presenta un comportamento variabile: può essere aumentato, come nella figura, quando la ritenzione di Na^+ è maggiore di quella dell'acqua. Se si considera che in questa malattia può comparire uno stato anasarco con notevole aumento del volume del liquido extracellulare, sino al doppio del valore normale quando sussistano versamenti cavitari, si comprende quale enorme ritenzione di Na^+ , di Cl^- , oltre che di acqua, si determini in queste condizioni.

L'insufficiente eliminazione di acqua e di elettroliti per via renale è responsabile dell'iperelettrolitemia che talora si può riscontrare in alcuni tipi di nefropatie, come nella pseudouremia eclamptica (fig. 1,25).

Nel *morbo di Addison* la perdita di Na^+ e Cl^- per via renale induce una notevole riduzione dei valori delle concentrazioni di questi due ioni; l' HCO_3^- è lievemente diminuito, al contrario peculiare è l'aumento del K^+ : ne consegue una netta diminuzione dell'altezza delle colonne dello i. (fig. 1,26). In conseguenza della riduzione della pressione osmotica nel compartimento extra-

cellulare si determinano, a scopo compensativo, uno spostamento di acqua verso il compartimento cellulare, con conseguente rigonfiamento cellulare, e un aumento dell'eliminazione dell'acqua per via renale. Queste alterazioni elettrolitiche e osmotiche, con conseguente spostamento di acqua, sono responsabili della disidratazione che si riscontra in questa malattia.

Nel *coma diabetico* (fig. 1,27) si rileva una cospicua acidosi metabolica con notevole riduzione del Na^+ e del Cl^- e ancor più dell' HCO_3^- ; i chetoacidi e il residuo acido sono, invece, aumentati (v. DIABETE MELLITO).

Lo studio dello i. prima e dopo un *intervento chirurgico* fornisce un quadro completo e preciso delle alterazioni dell'equilibrio elettrolitico susseguenti all'intervento (fig. 1,28 e 29). Le alterazioni sono correlate alla gravità dell'intervento: sono più cospicue nella chirurgia toracica e in quella addominale. Tutti i componenti dello i. diminuiscono, in particolare il Na^+ , il Cl^- e le proteine. La cognizione di queste alterazioni consente di attuare una più razionale terapia dell'operato.

Bibliografia

- Fanconi G., *Rapports au XIIème Congr. des Pédiatres de langue française*, 1949, Expansion Scientifique Française, Paris.
- Gamble J., *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid*, 1947, Harvard Univ. Press, Cambridge.
- Giuliano G., Passaro G., Scapellato L., *Prog. Med.*, 1956, 12, 257.
- Murtagh J. et al., *Relac. a la Segundas jornadas de la Sociedad argentina de Pediatría*, 1951, Mendoza.
- Passaro G., Pelli I., *Pediatr. Int.*, 1953, 3, 43.
- Rapoport S., *Am. J. Dis. Child.*, 1947, 74, 682.
- Scapaticci R., Passaro G., Carboni F., *Pediatr. Int.*, 1953, 3, 15; 193.

GUGLIELMO PASSARO

FINE DEL SETTIMO VOLUME





Stampato nel Dicembre 1979
dalle Arti Grafiche Conti Tipocolor - Calenzano (Firenze)
Fotoliti eseguiti da La Zincotecnica - Firenze